

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**

На правах рукописи



ВИНОКУРОВ АНДРЕЙ ДЕНИСОВИЧ

**МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ
ПИРИДИНИЕВЫХ СОЛЕЙ ПИПЕРИДИН-2-ОНОВ**

1.4.3 – Органическая химия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
д.х.н., ведущий научный сотрудник
ВЕРЕЩАГИН АНАТОЛИЙ НИКОЛАЕВИЧ

Москва – 2026

Оглавление

Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы. Применение пиридиниевых илидов в синтезе гетероциклов.....	9
1.1. Применение в двухкомпонентных реакциях	10
1.3. Сохранение противоиона и/или пиридиниевого цикла с положительно заряженным атомом азота	31
Глава 2. Обсуждение результатов.	41
2.1. Диастереоселективный синтез пиридинийсодержащих пиперидин-2-онов с тремя и четырьмя стереоцентрами	41
2.1.1. Получение пиперидин-2-онов из карбонильных соединений, нитрилов, пиридиниевых солей и аммония уксуснокислого	41
2.1.2. Получение пиперидин-2-онов из карбонильных соединений, цианоацетонитрила, пиридиниевых солей и аммония уксуснокислого ...	46
2.1.3. Получение пиперидин-2-онов из карбонильных соединений, цианоацетонитрила, пиридинов, эфиров галогеноуксусной кислоты и аммония уксуснокислого	52
2.2. Эпимеризация 2-пиперидинонов и 1,4,5,6-тетрагидропиридинов	61
2.2.1. Эпимеризация 2-пиперидинонов в ДМСО.....	61
2.2.2. Эпимеризация 1,4,5,6-тетрагидропиридинов в ДМСО	68
Глава 3. Экспериментальная часть	76
3.1. Экспериментальная часть к разделу 2.1	77
3.2. Экспериментальная часть к разделу 2.2	98
Выводы	107
Список литературы	109
Приложение	124

Список сокращений и условных обозначений

Ad	Адамантан
Ar	Арил
B	Основание
COSY 2D	^1H - ^1H гомоядерная корреляционная спектроскопия
DFT	Расчёты по методу теории функционала плотности
DMAP	Диметиламинопиридин
Et	Этил
EWG	Электроноакцепторная группа
HMBC 2D	^1H - ^{13}C гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия
HRMS (ESI)	Масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией распылением в электрическом поле
HSQC 2D	^1H - ^{13}C гетероядерная корреляционная спектроскопия
<i>in situ</i>	Получение соединения в реакционной среде
Me	Метил
MW	Микроволновое излучение
NCI	Индекс нековалентного взаимодействия (Non-Covalent Interactions)
NOESY 2D	^1H - ^1H ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера
<i>one-pot</i>	Химические реакции в одном реакционном сосуде
Ph	Фенил
Py	Пиридин

S_N2	Реакции бимолекулярного нуклеофильного замещения
<i>t</i> -Bu	Трет-бутил
$t_{\text{комн}}$	Комнатная температура
ДБУ	Диазабициклоундецен
ДМСО	Диметилсульфоксид
ДМФА	Диметилформамид
ДПМ	Дихалькогенид переходного металла
ИК	Инфракрасная спектроскопия
МКР	Мультикомпонентные реакции
РСА	Рентгеноструктурный анализ
$T_{\text{пл}}$	Температура плавления
ТСХ	Тонкослойная хроматография
ТЭДА	Триэтилендиамин
ЧАС	Четвертичные аммониевые соединения
ЯМР	Спектроскопия ядерного магнитного резонанса

Введение

Актуальность темы. Азотсодержащие гетероциклические соединения играют ключевую роль в медицинской химии и исследованиях, направленных на синтез природных соединений. Среди них особое место занимают пиридины, которые характеризуются широким спектром химических и биологических свойств, представляющих значительный интерес для научных исследований и практического применения [1-3]. Соединения, содержащие пиридиновое кольцо, демонстрируют противоопухолевую, антибактериальную и противотуберкулезную активность. Установлено, что соли пиридиния и их производные, а также четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) обладают антимикробной активностью, проявляющейся в подавлении роста бактерий и грибковых микроорганизмов [4]. Разработка новых солей пиридиния представляет собой актуальную научную задачу в контексте возрастающей устойчивости микроорганизмов к существующим антибактериальным препаратам [5].

Среди значимых азотсодержащих гетероциклических соединений также следует выделить пиперидин-2-оны. Пиперидин-2-оны проявляют ряд свойств, среди которых — способность подавлять активность протеаз [6], оказывать противоопухолевое [7], сенолитическое [8] и противоастматическое действие [9]. Таким образом, разработка эффективных методик синтеза соединений, включающих как пиридиновый, так и пиперидин-2-оновый структурные элементы, представляет собой актуальную и значимую задачу на текущий момент.

Цель исследования. Настоящее диссертационное исследование посвящено разработке диастереоселективных методик получения пиридинийсодержащих пиперидин-2-онов с использованием мультикомпонентного синтеза. Задачи работы заключались в следующем:

1. Осуществить диастереоселективный синтез пиридинийсодержащих пиперидин-2-онов из ароматических альдегидов, акцепторов Михаэля, пиридиниевых солей и ацетата аммония.

2. Осуществить диастереоселективный синтез пиридиинийсодержащих пиперидин-2-онов из ароматических альдегидов, нитрилов, пиридиниевых солей и ацетата аммония.
3. Осуществить диастереоселективный синтез пиридиинийсодержащих пиперидин-2-онов из ароматических альдегидов, нитрилов, пиридинов, эфиров и ацетата аммония.
4. Предложить другие эффективные способы получения индивидуальных диастереоизомеров.

Научная новизна и практическая значимость работы. Предложен способ получения галогенидов 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-4,6-диарил-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия. Продукты образуются в результате взаимодействия нитрилов, альдегидов, солей пиридиния и аммония уксуснокислого. В данном *one-pot* процессе, посредством ряда последовательных превращений, осуществляется образование двух углерод-углеродных связей и двух углерод-азотных связей, что приводит к формированию пиперидинового цикла. В структуре целевого соединения сохраняется пиридиниевый цикл с заряженным атомом азота и противоионом.

Изучена реакция ароматических альдегидов с малононитрилами, пиридиниевыми солями и ацетатом аммония. На основе результатов предложен более удобный способ получения пиридиниевых солей.

Исследована реакция между пиридинами, эфирами галогенуксусной кислоты, альдегидами, нитрилами и ацетатом аммония. В результате данной реакции целевые соединения также были успешно получены.

Проведение реакции между 3-гидроксипиридинами, эфирами, альдегидами, цианоацетонитрилом и ацетатом аммония позволило получить бетаины.

В результате проведения псевдошестикомпонентных реакций между пиридинами, эфирами, альдегидами, цианоацетатами и ацетатом аммония были синтезированы пиридиниевые производные пиперидин-2-онов, содержащие четыре стереогенных центра, в форме пары эпимеров.

В процессе дальнейшего исследования было установлено, что минорные эпимеры подвергаются эпимеризации при нагревании в диметилсульфоксиде. Было выяснено, что эпимеризация происходит в положении 5 пиперидинового цикла. С помощью расчётов методом теории функционала плотности (DFT) был предложен механизм данного процесса. Индекс нековалентных взаимодействий (NCI) позволил провести анализ и сравнение слабых взаимодействий между двумя эпимерами. На основе исследования был предложен диастереоселективный синтез (3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-пиперидин-2-онов.

Было обнаружено, что ранее полученные в лаборатории 1,4,5,6-тетрагидропиридины также подвергаются эпимеризации при нагревании в диметилсульфоксиде. Было установлено, что эпимеризация происходит в положении 4 тетрагидропиридинового цикла. На основе результатов расчётов методом теории функционала плотности (DFT) был предложен механизм данного процесса. С помощью индекса нековалентных взаимодействий (NCI) были изучены и сопоставлены слабые взаимодействия эпимеров. Изучение эпимеризации послужило разработке метода диастереоселективного синтеза эфиров (4*RS*,6*RS*)-5,5-дициано-2-алкил-4,6-диарил-1,4,5,6-тетрагидропиперидин-3-карбоновых кислот.

Публикации. Результаты диссертационного исследования опубликованы в 5 статьях в ведущих отечественных и зарубежных журналах, а также в 6 тезисах докладов, представленных на российских и международных конференциях.

Апробация работы. Материалы диссертации были изложены на следующих научных конференциях: XXVI Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (Нижний Новгород, 2023), VIII Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (Санкт-Петербург, 2023), III Школа молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации» (Москва, 2023), I Междисциплинарная всероссийская молодежная научная

школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (Казань, 2023), VI Всероссийская конференция по органической химии (Москва, 2024), V Школа молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации» (Москва, 2025).

Степень достоверности результатов была обеспечена проведением экспериментальных исследований. Спектральные анализы полученных соединений проводились на современном сертифицированном оборудовании. Состав и структура соединений, которые рассматриваются в диссертации, подтверждаются данными спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (высокого разрешения и под электронным ударом), рентгеноструктурного анализа и элементного анализа.

Личный вклад соискателя. Соискатель осуществлял сбор данных по способам диастереоселективного получения гетероциклических соединений и проводил опыты в рамках данной работы. Автор определял структуры синтезированных веществ посредством применения ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и ИК-спектроскопии, расшифровывал спектры, проводил DFT-расчеты и анализ электронной плотности (совместно с сотрудниками Группы теоретической химии №24 ФГБУН ИОХ РАН). Диссертант также занимался написанием статей для опубликования в научных журналах.

Структура диссертации. Работа представлена в виде рукописи объемом 161 страница, состоящей из литературного обзора, обсуждения результатов и экспериментальной части. В литературном обзоре систематизированы данные по применению пиридиновых илидов в синтезе карбоциклических и гетероциклических структур. В главе «Обсуждение результатов» представлен анализ исследованных высокodiастереоселективных реакций получения пиридиновых содержащих пиперидин-2-онов.

Глава 1. Обзор литературы. Применение пиридиновых илидов в синтезе гетероциклов.

Илиды азота получают при депротонировании четвертичных аммониевых солей и являются перспективными строительными блоками для проведения разнообразных химических реакций [10-14]. Особый интерес вызывают пиридиновые илиды, которые обладают уникальными химическими свойствами, что обуславливает их значимость в синтезе гетероциклических соединений. Вследствие ароматической природы и основности гетероциклической структуры пиридина, а также вследствие электроноакцепторного влияния атома азота, катионы пиридиния, в сочетании с высокоэлектроноакцепторными группами, такими как карбонильные, циано- или нитрогруппы, усиливают реакционную способность метиленовых групп, что значительно повышает их синтетическую ценность [15]. Будучи углеродными нуклеофилами, илиды пиридиния способны участвовать в различных химических реакциях, таких как 1,3-дипольное циклоприсоединение, реакция Михаэля или циклопропанирование [16-20]. С помощью пиридиновых илидов получают циклопропаны, производные пиррола и фурана, а также множество азотсодержащих гетероциклических соединений. В настоящее время пиридиновые соли широко используют в процессах, где пиридиновые илиды образуются *in situ*. Образованные таким образом илиды находят широкое применение в домино- и мультикомпонентных реакциях благодаря своей способности участвовать в каскадных превращениях.

Пиридиновый фрагмент в реакциях с илидами ведет себя по-разному. В одних процессах он выполняет роль уходящей группы, что способствует образованию циклических систем, включая фурановые и другие гетероциклические и карбоциклические соединения. В других случаях пиридиновый фрагмент входит в молекулярную структуру конечного продукта реакции, что позволяет синтезировать более сложные производные пиридинов и солей пиридиния.

Данный литературный обзор представляет собой анализ научных публикаций, посвященных исследованию применения пиридиниевых илидов в синтезе широкого спектра карбоциклических и гетероциклических соединений.

1.1. Применение в двухкомпонентных реакциях

Реакция пиридиниевых илидов с ненасыщенными углеводородами, содержащими электроноакцепторные заместители, позволяет получать высокозамещённые и функционализированные циклопропаны [21-23]. В 2000 году исследовательская группа из Японии под руководством Сатоси Кодзимы (Satoshi Kojima) предложила метод синтеза дицианоциклопропанов [24]. Целевые соединения были выделены в виде *транс*-изомеров **1** и **1'** в ходе взаимодействия монозамещённых метилиденмалонитрилов с солями пиридиния в присутствии основания (Схема 1).

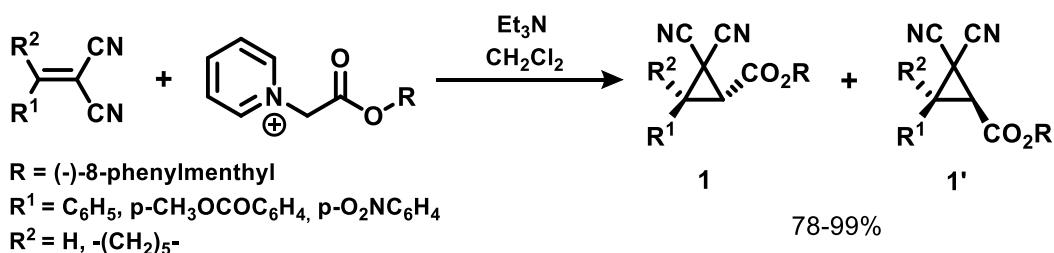


Схема 1

Предполагаемый механизм реакции изображен на схеме 2. В результате взаимодействия пиридиниевой соли с основанием *in situ* образуется соответствующий илид **A**, который затем вступает в реакцию Михаэля с алкеном. На завершающей стадии реакции происходит внутримолекулярная циклизация карбокатионного интермедиата **B**, что приводит к формированию циклопропанового кольца **1**. В данной химической реакции пиридиновый фрагмент илида выполняет функцию уходящей группы.

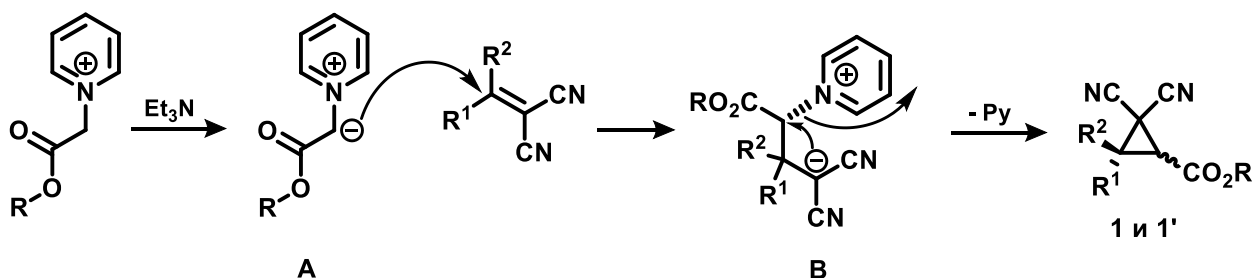


Схема 2

Авторы сообщают о высокой диастереоселективности метода, достигающей соотношения 86:14. Образование *цис*-изомеров в ходе реакции не было зафиксировано.

Пиридиновые илиды участвуют в реакциях циклоприсоединения с различными дипольофилами [25-27]. В научной литературе представлено значительное количество исследований, в которых в результате таких реакций образуются дигидрофураны, индолизины и пиридины. Получение бензолов с использованием пиридиновых илидов менее распространено. В 2021 году была опубликована работа, в которой рассматривается домино-реакция пиридиновых солей с халконами **2**, в результате которой образуются тетразамещенные производные бензола **3** (Схема 3) [28].

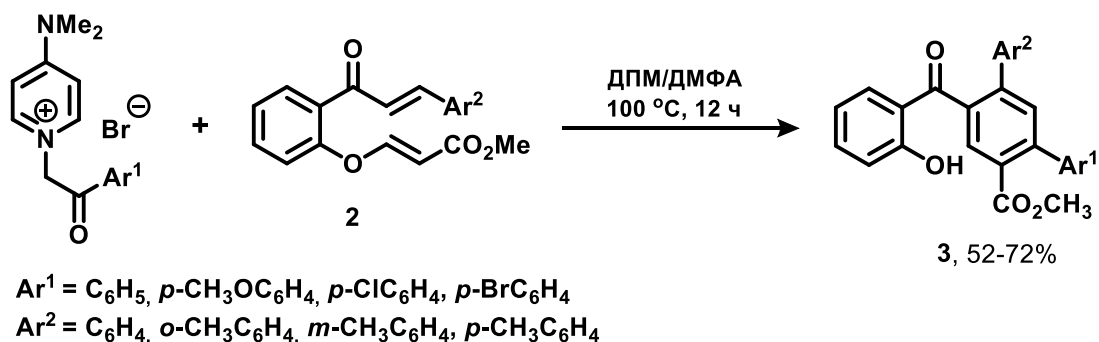


Схема 3

Для оценки синтетического потенциала реакции авторы также провели взаимодействие пиридиновых солей с халконами **4** (Схема 4). В результате были успешно синтезированы пентазамещенные производные бензола **5** с выходами 58-78%. Варьирование заместителей на обоих исходных соединениях не оказало существенного влияния на эффективность синтеза продуктов.

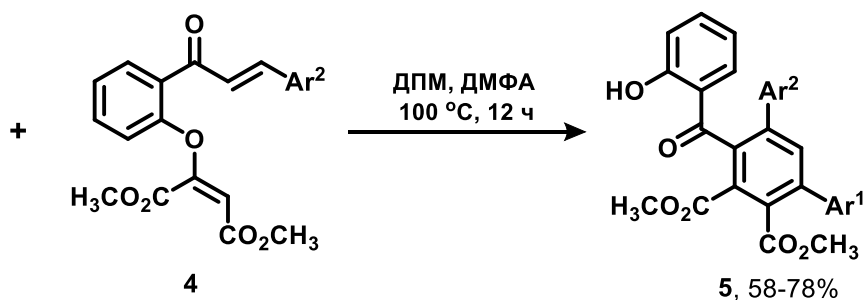


Схема 4

Предлагаемый механизм реакции представлен на схеме 5. На первом этапе пиридиниевый илид **A**, образованный *in situ*, вступает в реакцию Михаэля с халконом **2**, образуя цвиттер-ион **B**. Последующее внутримолекулярное присоединение карбаниона к *o*-замещенному акрилату приводит к дигидропиридоновому интермедиату **C**. Нуклеофильная атака карбаниона на карбонильную группу приводит к формированию промежуточного соединения **D**. Интермедиат **D**, в свою очередь, превращается в дигидроксантеновый интермедиат **E** в результате элиминирования 4-диметиламинопиридина и воды. На заключительной стадии, под действием основания, происходит реакция ретро-Михаэля, в результате которой образуются полизамещенные производные бензола **3**.

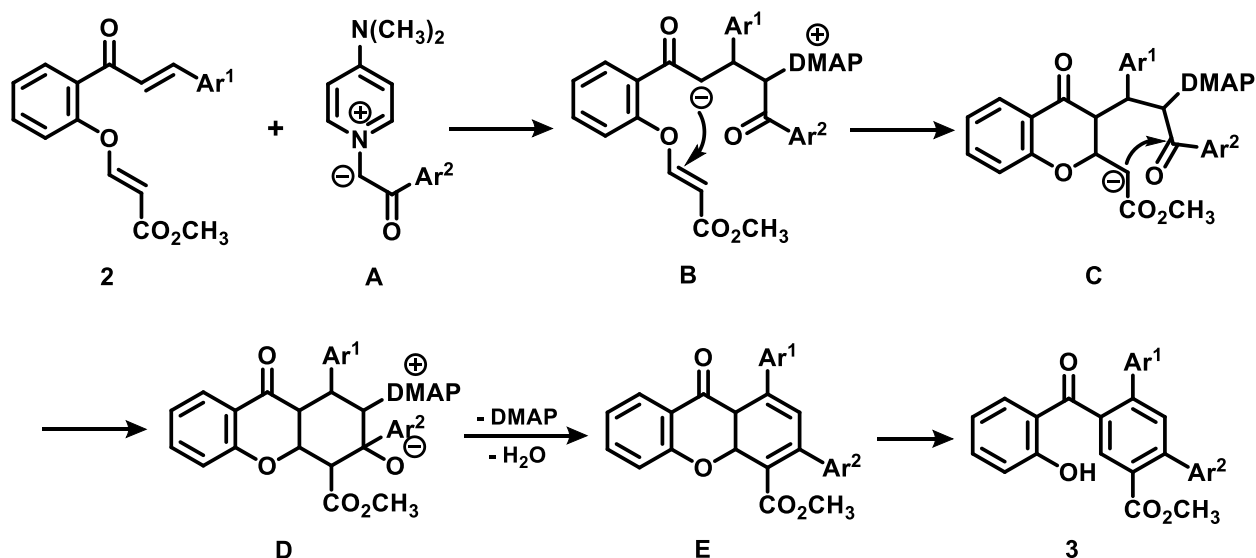


Схема 5

Результаты исследования подтвердили возможность использования широкого спектра субстратов в данной реакции. На основе полученных данных разработаны эффективные протоколы синтеза тетра- и пентазамещенных производных бензола.

Дальнейшее изучение реакционной способности пиридиниевых илидов способствовало разработке методологических подходов для синтеза гетероциклических конденсированных соединений. Нирмал Рана (Nirmal K. Rana) совместно с коллегами разработали селективный синтез 2,3-дигидроиндолов **6** [29]. Продукты были получены в результате реакции между пиридиниевым

илидом и *o*-аминохалконом (Схема 6). В отличие от предыдущих примеров, в данном методе пиридиниевая соль синтезировалась *in situ* посредством реакции арилбромацетата с пиридином. Такой подход исключает необходимость получения и выделения пиридиниевой соли на отдельной стадии.

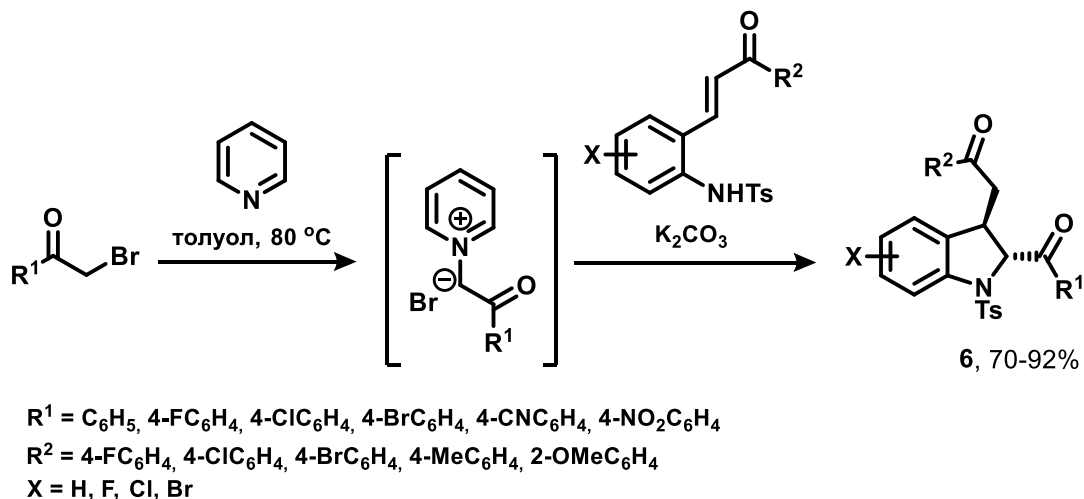


Схема 6

Предполагаемый механизм представлен на схеме 7. На начальной стадии *N*-илид **A** взаимодействует с *o*-аминохалконом с образованием аддукта Михаэля **B**. Соединение **B** было выделено и охарактеризовано методом масс-спектрометрии высокого разрешения. Внутримолекулярная реакция замещения, инициированная нуклеофильным воздействием азота на α -углеродный атом карбонильной группы, приводит к элиминированию пиридина, сопровождающемуся образованием связи C–N.

Это исследование демонстрирует редкий подход к синтезу индолов и их производных с помощью пиридиниевых илидов. Индолы, в частности 2,3-дизамещенные дигидроиндолы, играют важную роль в химии природных соединений: их структурный фрагмент входит в состав многих биологически активных веществ и алкалоидов, включая стрихнин [30], аспидоспермидин [31], виндолин [32] и физостигмин [33]. Важно отметить, что 2,3-дигидроиндолы были получены исключительно в виде *транс*-изомеров. Предыдущие методы синтеза 2,3-дизамещенных индолов преимущественно приводили к *цис*-изомерам [34,35].

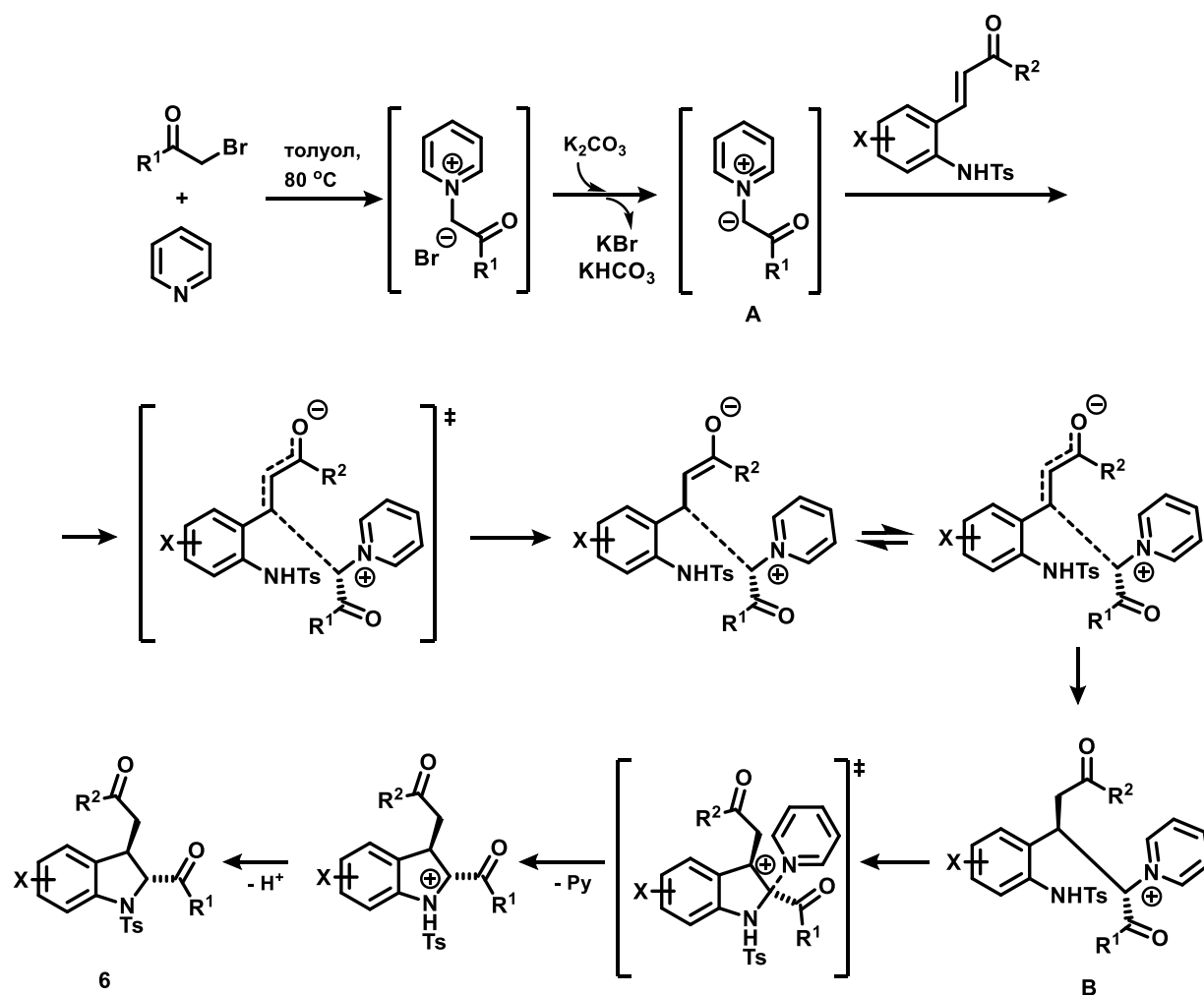


Схема 7

Использование пиридиновых илидов позволяет синтезировать более сложные химические структуры, такие как спироциклы [36-38] и полициклические углеводороды [39-41]. Присоединение по Михаэлю пиридиновых солей к 3-арилиден-2-оксиндолам приводит к образованию спироциклопропанов **7** (Схема 8) [42]. Механизм данной реакции аналогичен механизму вышеописанной реакции циклопропанирования.

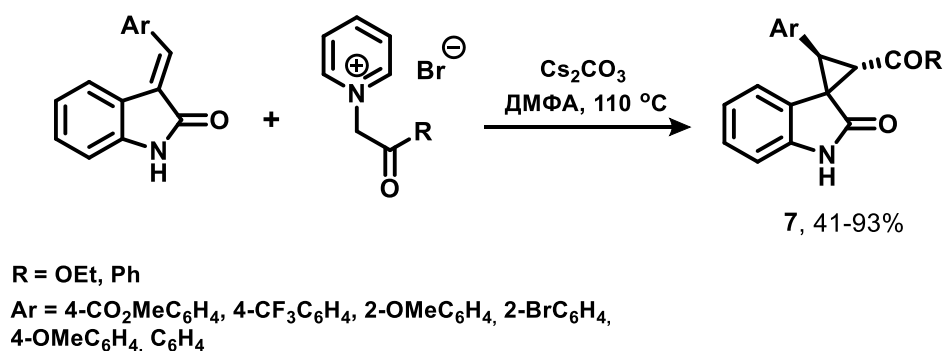


Схема 8

Для синтеза полициклических структур, таких как производные фуорохрома с различными заместителями в ароматическом кольце, разработаны реакции, катализируемые переходными металлами [43-45]. В 2020 году научная группа из Китая сообщила, что реакция между пропаргиламиновыми производными и пиридиновыми илидами приводит к получению полиареновых хроменов **8** с высокими выходами (Схема 9) [46]. В качестве основания использовался 4-диметиламинопиридин (ДМАП). Предложенный метод не требует применения переходных металлов и инертной атмосферы, а также демонстрирует хорошую стабильность целевых соединений с различными функциональными группами.

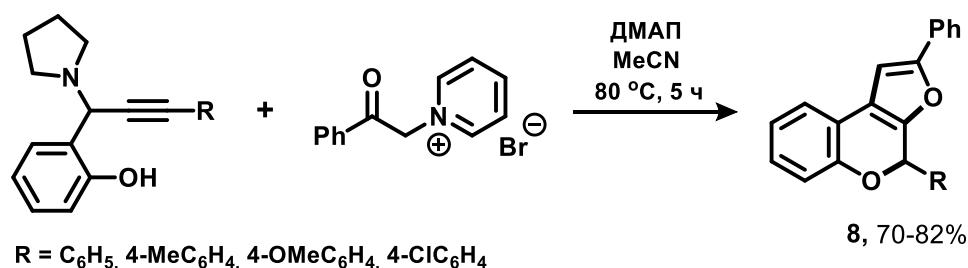


Схема 9

Для углубленного изучения механизма реакции авторы осуществили эксперимент с применением дейтериевых меток (Схема 10). Данная *one-pot* тандемная реакция начинается с дезаминирования пропаргилового амина. В результате сопряженного присоединения илида к **A** образуется промежуточное соединение **B**. Дальнейшее удаление пиридинового фрагмента ведет к формированию **C**. В результате воздействия высокой температуры соединение **C** переходит в соединение **D**. Последующая циклизация и реароматизация приводят к синтезу целевых продуктов **8**.

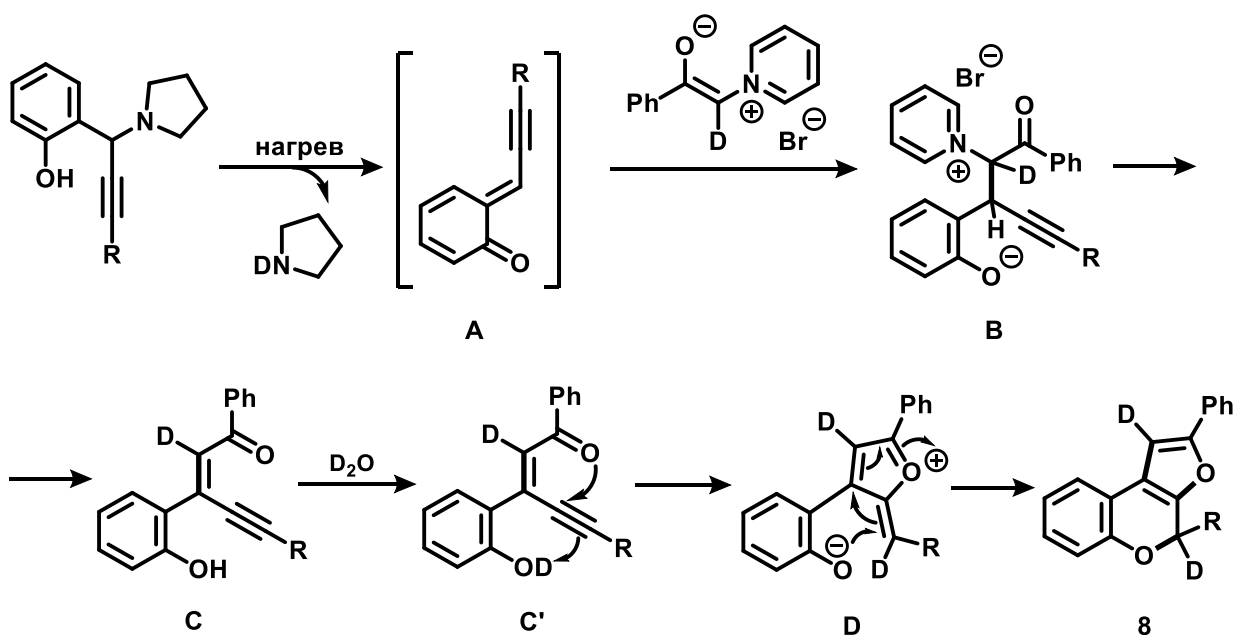
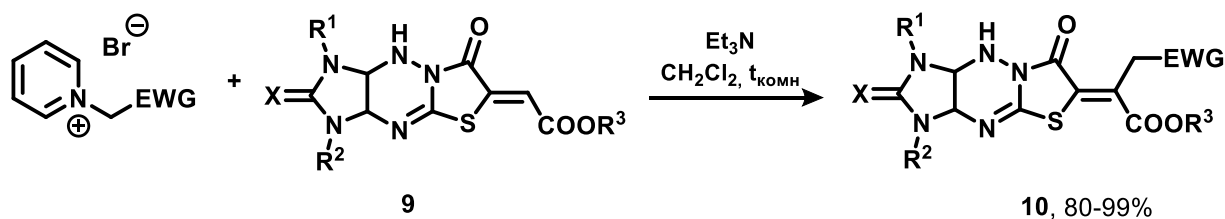


Схема 10

4-Оксотиазолидин-5-илидены, содержащие сложноэфирную группу, представляют собой перспективные, но недостаточно исследованные диполярофилы, обладающие пространственными затруднениями. Обычно в ходе их дальнейшей функционализации – через реакции [3+2]-циклоприсоединения или другие модификации экзоциклических двойных связей – образуются полициклические структуры [47-49]. Тем не менее в 2022 году была обнаружена новая реакционная способность пиридиновых илидов при их взаимодействии с аннелированными 4-оксотиазолидин-5-илиденами **9**, которые выступают в качестве электронодефицитных алкенов [50]. Каскадная реакция сопряженного присоединения/отщепления по Михаэлю приводит к образованию продуктов **10**, в которых винильный атом водорода замещается на электроноакцепторную группу (Схема 11).



EWG = COOEt, COOMe, COMe, CPh, CN

R¹ = Me, Et

R² = Me, Et, Ph

R³ = Me, Et

Схема 11

В рамках исследования был предложен следующий механизм химической реакции (Схема 12). При добавлении генерируемого *in situ* илида пиридиния к алкену **9** происходит образование промежуточного цвиттериона **A**, который переходит в цвиттерион **B**. Отщепление пиридинового фрагмента из соединения **B** и последующая таутомеризация приводят к образованию целевых соединений **10**. Представленный метод обеспечивает возможность функционализации кратных связей, что открывает перспективы для синтеза разнообразных производных янтарной и аконитовой кислот.

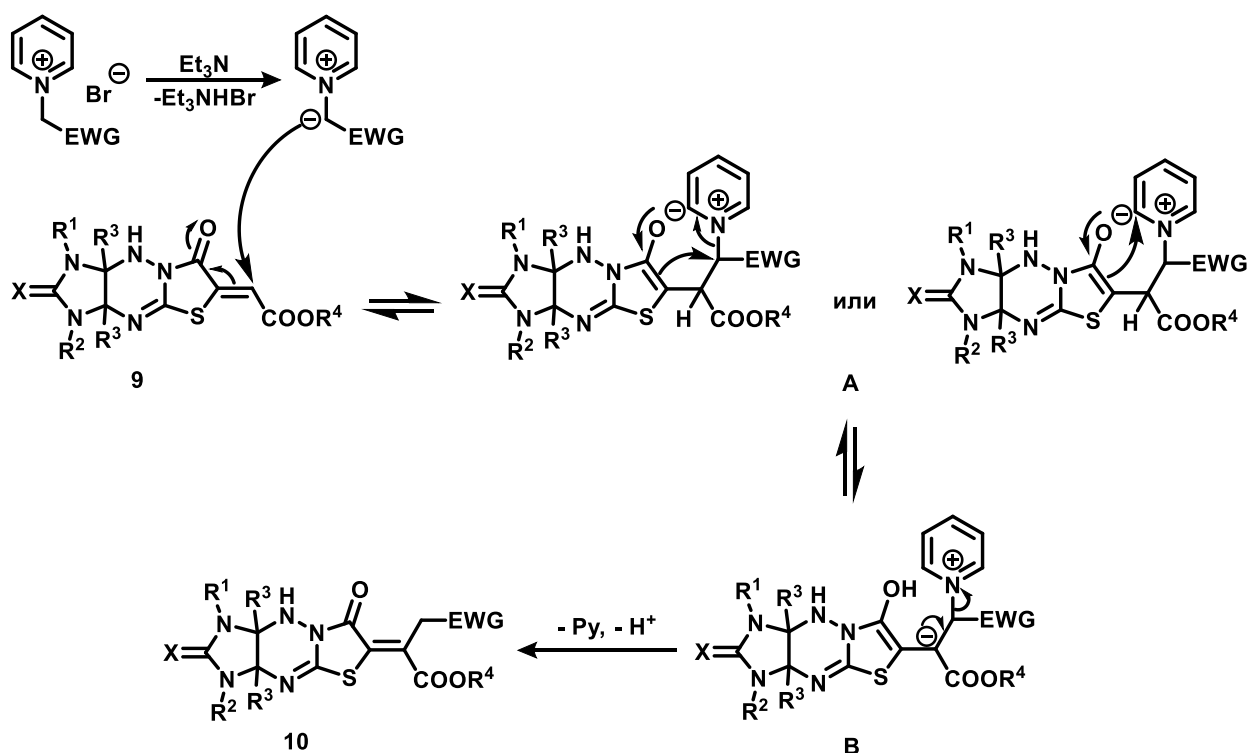


Схема 12

Индолизины представляют собой один из наиболее часто встречающихся продуктов, образующихся в результате химических реакций, в которых участвуют пиридиновые илиды [51-53]. В рассмотренных выше примерах пиридиновое кольцо выполняло функцию уходящей группы. В случае индолизинов пиридиновое кольцо становится структурным фрагментом молекулы целевого соединения.

В 2021 году был разработан метод [3+2]-аннелирования *гем*-дифторалкенов и пиридиновых илидов, позволяющий синтезировать 2-фториндолизины **11** (Схема 13) [54].

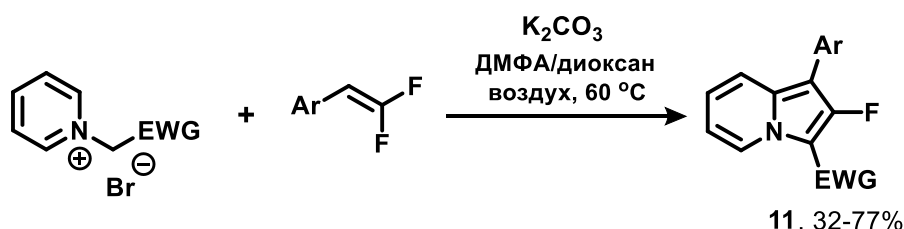


Схема 13

Авторы предложили механизм реакции, представленный на схеме 14. Сначала пиридиниевый ирид **A**, полученный депротонированием соли, взаимодействует с *гем*-дифторалкеном, что приводит к образованию промежуточного соединения **B**. Далее **B** подвергается внутримолекулярному циклическому замыканию, превращаясь в тетрагидроиндолизин **C**. Последний подвергается β -элиминированию атома фтора, образуя промежуточное соединение **D**. В процессе окисления кислородом воздуха происходит образование продукта 2-фториндолизина **11** (путь А). Авторы не исключают возможность альтернативного параллельного пути реакции (путь В), который включает последовательные процессы окисления и β -элиминирования атома фтора, приводящие к образованию того же продукта **11**. Высокая электроноакцепторная способность двух атомов фтора и меньшие пространственные ограничения, обусловленные наличием концевой группы CF₂ по сравнению с ароматическим кольцом, способствуют высокой региоселективности данного циклоприсоединения, что исключает образование региоизомера **11'**.

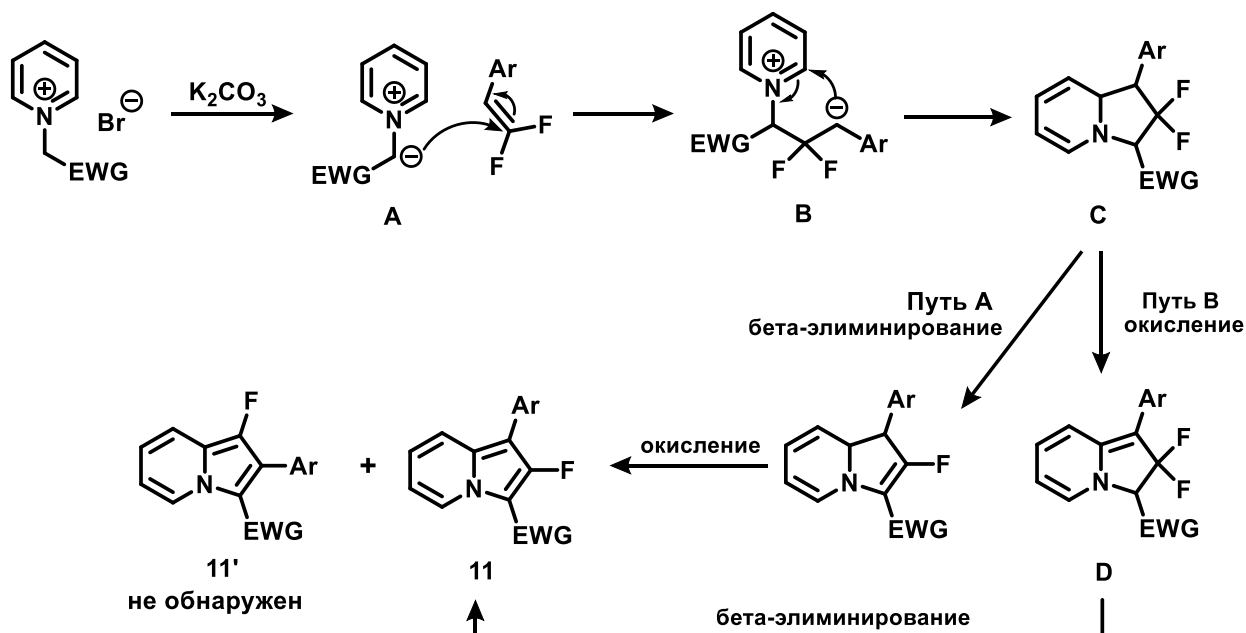


Схема 14

1.2. Применение пиридиниевых илидов в мультикомпонентном синтезе

В последние годы наблюдается значительный рост научных публикаций, посвященных исследованию мультикомпонентных реакций (МКР). Достоинства мультикомпонентного синтеза, такие как высокая стехиометрическая эффективность, существенное сокращение времени синтеза и возможность проведения реакций при комнатной температуре, делают его более предпочтительным методом по сравнению с традиционными линейными синтетическими подходами [55-60]. В этой стратегии синтеза гетероциклических соединений также активно используются пиридиниевые илиды.

Малононитрил, подобно пиридиниевым илидам, находит широкое применение в органическом синтезе, в частности, для получения карбоциклических и гетероциклических соединений. Уникальные реакционные свойства малононитрила обусловлены высокой электроноакцепторной активностью цианогрупп, которые активируют метиленовую группу. Полярная кратная связь цианогрупп делает их подходящими для нуклеофильного присоединения и обеспечивает высокую эффективность в качестве уходящей группы в реакциях замещения [61-63]. Метиленовая группа и одна или обе цианогруппы могут участвовать в реакциях конденсации, приводя к образованию различных аддуктов и гетероциклических соединений [64,65]. Свойства малононитрила обуславливают его значительный потенциал в качестве перспективного реагента для разработки инновационных методик мультикомпонентных реакций, что открывает широкие возможности для их применения в фундаментальных научных исследованиях, а также в областях медицинской, промышленной и сельскохозяйственной химии.

В 2009 году Ян (Chao-Guo Yan) опубликовал одно из первых исследований, в котором малононитрил в сочетании с пиридиниевым илидом применялся в рамках мультикомпонентной реакции [66]. Изначально научная группа разработала методику синтеза полизамещённых циклопропанов **12**, которые были получены в результате реакции бромида *N*-фенацилпиридиния с бензиденмалононитрилом в присутствии триэтиламина (Схема 15).

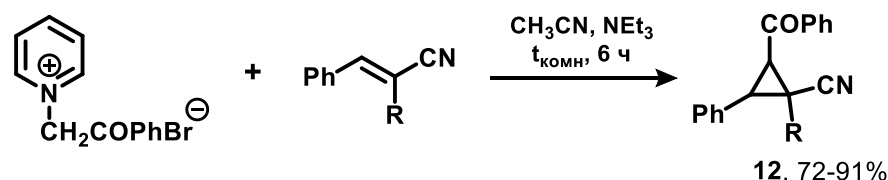


Схема 15

Чтобы сделать реакцию эффективнее, ученые изучили *one-pot* трехкомпонентную реакцию. Бензилиденмалононитрил может быть получен *in situ* из соответствующих ароматических альдегидов и этилцианоацетата. Добавление ароматического альдегида и этилцианоацетата к бромиду *N*-фенацилпиридиния в ацетонитриле с последующим добавлением триэтиламина и перемешиванием в течение 12 часов при комнатной температуре позволило получить производные циклопропана **12** с аналогичными выходами (Схема 16). Этот модифицированный способ исключает необходимость получения и выделения арилиденмалононитрила на отдельной стадии.

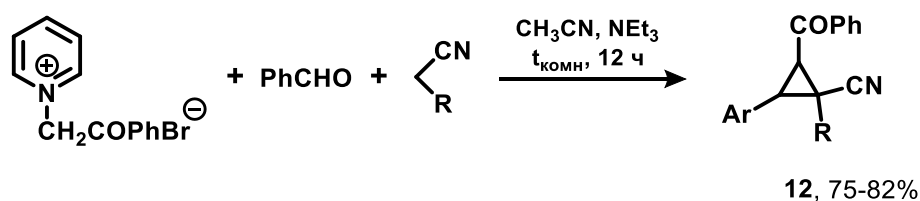


Схема 16

Исходная пиридиниевая соль может быть синтезирована *in situ* посредством нуклеофильного замещения 2-бром-ацетофенона пиридином. В результате реакции Кнёвенагеля между ароматическим альдегидом и малононитрилом также образуется *in situ* бензилиденмалононитрил. При комнатной температуре была проведена четырёхкомпонентная реакция, включающая фенацилбромид, ароматический альдегид, малононитрил и пиридин. Реакция останавливается на стадии образования бензилиденмалононитрила и пиридиниевой соли, не переходя к дальнейшей стадии циклопропанирования. Пиридин способен катализировать только конденсацию Кнёвенагеля, но не циклопропанирование из-за своей более низкой основности. Добавление триэтиламина в реакционную смесь инициирует быстрое завершение циклопропанирования, что позволяет получить циклопропаны **12** с удовлетворительными выходами.

Данная методика также применима к этилцианацетату. Таким образом, перемешивание смеси фенацилбромида, ароматического альдегида, этилцианацетата, пиридина в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 4–12 часов с последующим добавлением триэтиламина приводит к образованию замещённых циклопропанов **12** (Схема 17).

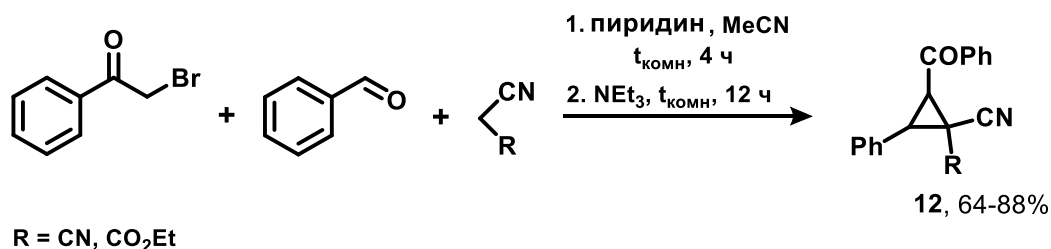


Схема 17

На начальной стадии образуются пиридиновая соль **A** и бензилиденмалонитрил **B** (Схема 18). На втором этапе триэтиламин депротонирует соль **A**, и образуется пиридиновый ирид. Ирид взаимодействует с бензилиденмалонитрилом **B**, формируя карбанионный интермедиат **C**. На заключительной стадии осуществляется внутримолекулярная циклизация, результатом которой является образование циклопропана **12**.

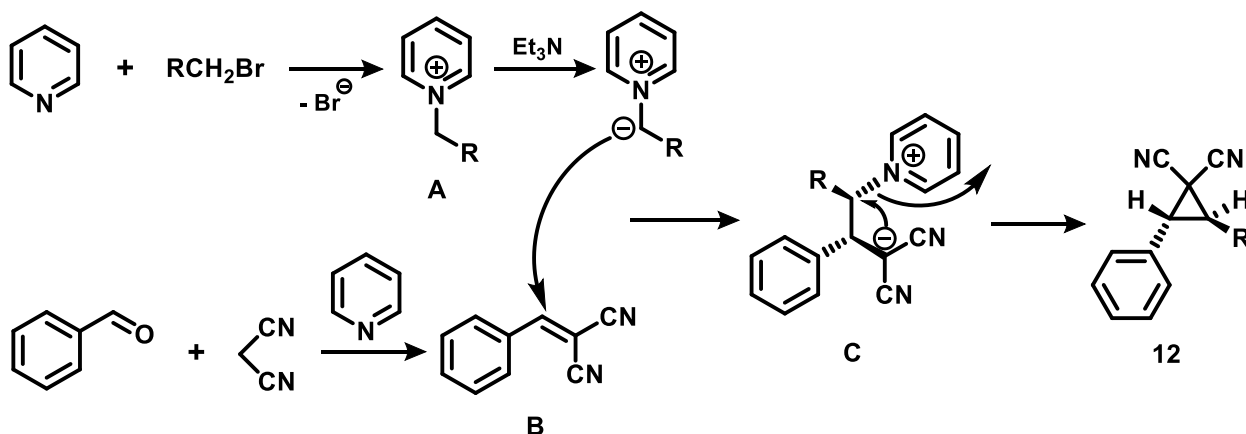


Схема 18

Той же исследовательской группой в ходе химического синтеза, включающего малонитрил, ароматический альдегид, пиридин и этил бромацетат, были получены полизамещенные производные бензола **13** (Схема 19) [67].

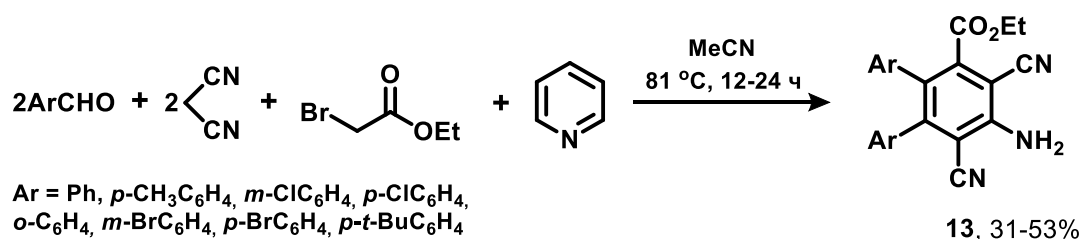


Схема 19

Механизм мультикомпонентной реакции представлен на схеме 20. Процесс начинается с образования двух промежуточных соединений: этилбромацетат с пиридином дают пиридиновую соль **A**, а ароматический альдегид с малонитрилом за счет конденсации Кнёвенагеля превращаются в бензилиденмалонитрил **B**. На втором этапе происходит присоединение ильда пиридиния **C**, образующегося в результате депротонирования пиридиновой соли **A** избыточным количеством пиридина, к бензилиденмалонитрилу **B**, что приводит к синтезу циклопропана **D**. На третьем этапе цикл **D** раскрывается из-за депротонирования, образуя 1,3-диполярный интермедиат **E**. Интермедиат **E** реагирует с ещё одним эквивалентом арилиденмалонитрила **B**, что сопровождается внутримолекулярным присоединением стабильного цианидного карбаниона к одной из цианогрупп, образуя шестичленный цикл **F**. Ароматизация приводит к образованию полизамещенного бензольного продукта **13** в результате отщепления молекулы цианистого водорода.

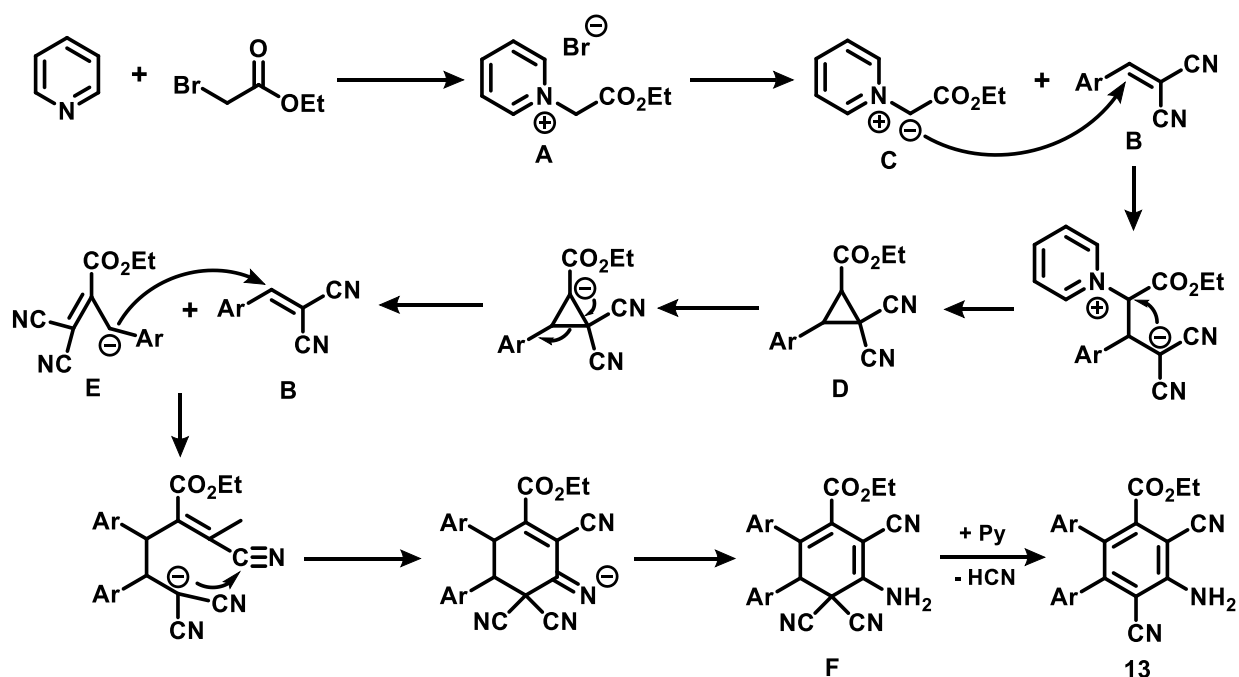


Схема 20

Пиридиниевые илиды находят широкое применение в получении дигидрофуранов. Их синтез осуществляется посредством трехкомпонентных конденсаций солей N-фенацилпиридиния с СН-кислотами и альдегидами (или кетонами) [68-70]. В 2021 году Виталий Осянин и его научная группа разработали диастереоселективный метод получения *транс*-4,5-дигидрофуран-3-карбонитрилов **14** из кетонитрилов, альдегидов и пиридиниевых солей [71] (Схема 21).

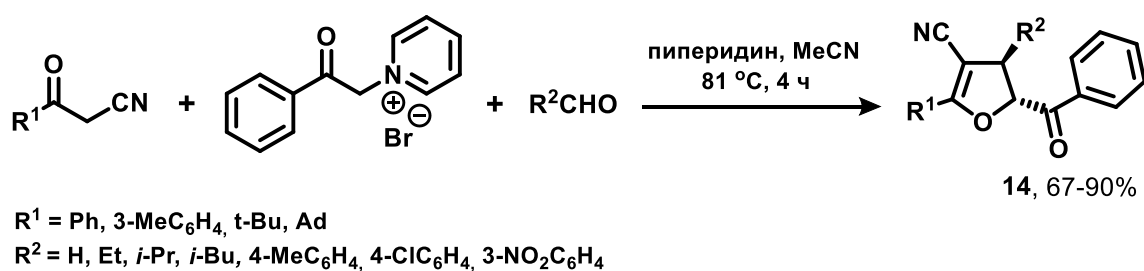


Схема 21

Механизм образования дигидрофуранов представлен на схеме 22. Реакция протекает посредством катализируемой пиперидином конденсации Кнёвенагеля между β -кетонитрилами и альдегидами с образованием акцептора Михаэля **A**. Последующее сопряженное присоединение по Михаэлю илида пиридиния, образующегося *in situ* из соответствующей соли под действием основания, с α,β -еноном **A** приводит к образованию цвиттер-иона **B**, в результате 5-экзо-тет-циклизации которого образуется дигидрофуран **14** (путь А). Заключительным этапом является классическая внутримолекулярная реакция замещения $\text{S}_{\text{N}}2$, которая требует нуклеофильной атаки енолята **B** с обратной стороны электрофильного атома углерода, несущего уходящую пиридиниевую группу. Из-за стерических препятствий в переходном состоянии 5-ацильная и 4-арильная или 4-алкильная группы занимают *транс*-положения относительно друг друга. Образование производных циклопропана по пути В не наблюдается, хотя расстояния между реакционными центрами были бы более благоприятными, что, по-видимому, связано со значительной деформацией циклопропанового кольца.

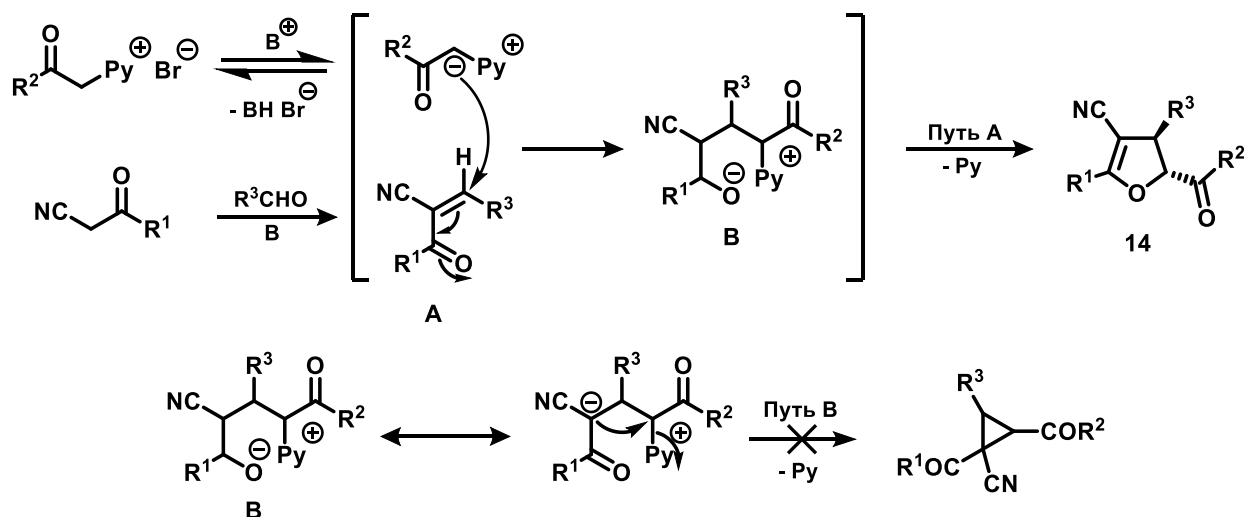


Схема 22

Для дальнейшего расширения области применения субстратов авторы осуществили трёхкомпонентную реакцию с участием илидов пиридиния, β -кетонитрилов и арилглиокселей (в форме гидратов). Применение арилглиокселей в мультикомпонентном синтезе конденсированных дигидрофуранов в литературе встречается крайне редко. Однако, в отличие от алифатических и ароматических альдегидов, взаимодействие 4-бромфенилглиоксаля с β -цианокетонами и илидами пиридиния не приводит к получению дигидрофуранов. Целевыми продуктами реакции оказались 2-гидрокси-2*H*-пиран-5-карбонитрилы **15** (Схема 23).

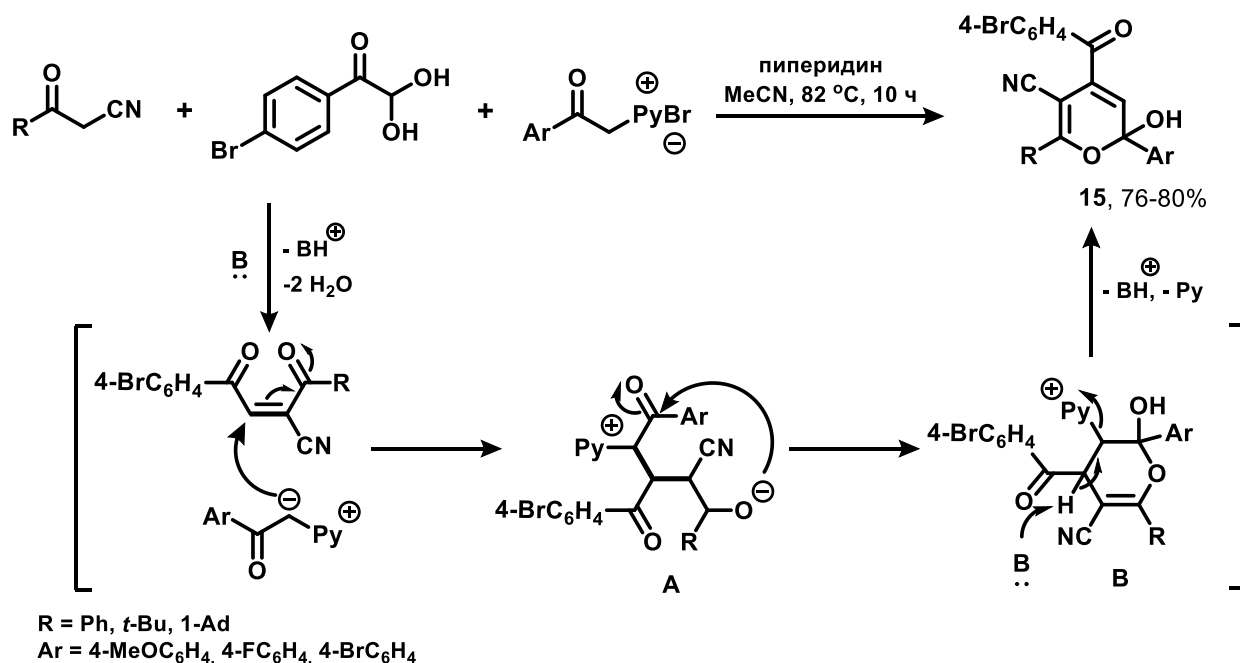


Схема 23

Депротонированный α -цианокетон вступает в реакцию конденсации Кнёвенагеля, за которой следует сопряженное присоединение по Михаэлю с пиридиновым илидом, что приводит к образованию енолята **A**. В результате гемикетализации цвиттер-иона **A** формируется 3,4-дигидро-2*H*-пиран **B**, который впоследствии превращается в целевой продукт **15**. Данный метод представляет собой первый пример получения 2*H*-пиранов из α -кетоальдегидов. При этом устойчивые неконденсированные 2-гидрокси-2*H*-пираны сами по себе являются редко встречающимися представителями кислородсодержащих гетероциклических соединений.

В 2013 году той же исследовательской группой были успешно синтезированы конденсированные дигидрофураны **16** посредством двухкомпонентной реакции солей пиридиния с 2-нафтольными основаниями Манниха (Схема 24) [72].

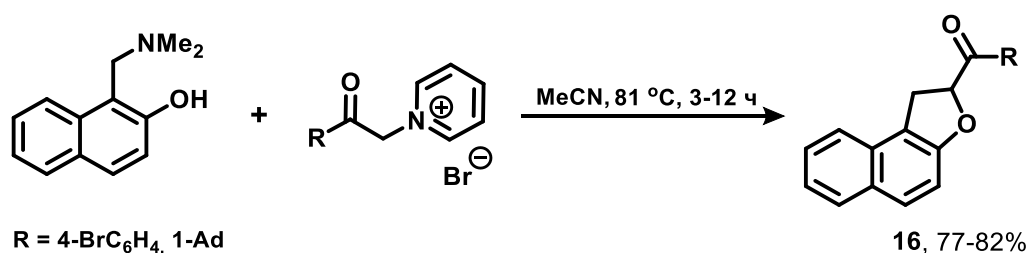


Схема 24

Позднее авторы предложили мультикомпонентный синтез конденсированных дигидрофуранов. В работе рассмотрено взаимодействие пиридонов с ароматическими альдегидами и пиридиновыми солями, которое привело к получению 3-арил-2-ацил-3,5-дигидрофурано[3,2-с]пиридин-4(2*H*)-онов **17** в виде *транс*-изомеров (Схема 25) [73]. Данный процесс необходимо проводить в атмосфере аргона, поскольку присутствие кислорода воздуха приводит к частичной ароматизации производных дигидрофурана.

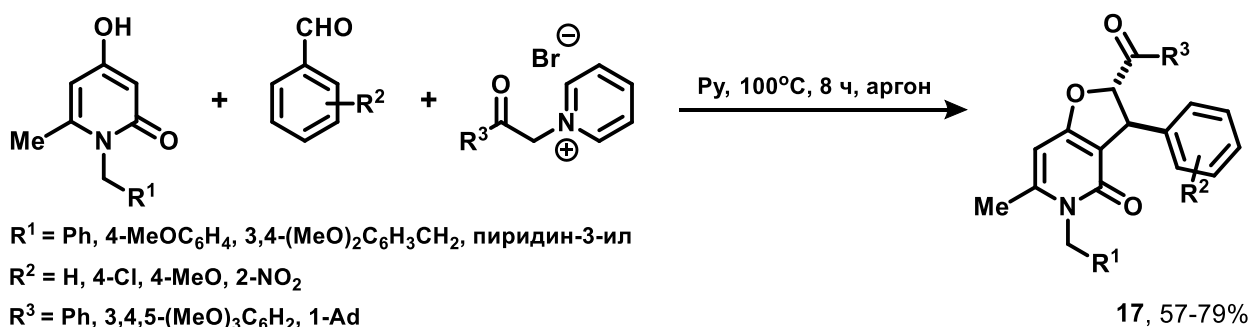


Схема 25

Авторы полагают, что реакция начинается с конденсации между 4-гидрокси-6-метилпиридоном и ароматическим альдегидом (Схема 26). Сопряженное присоединение ильда к продукту конденсации ведет к образованию цвиттер-ионного интермедиата А. В результате 5-экзо-тет-циклизации происходит внутримолекулярное нуклеофильное замещение пиридина, что приводит к образованию конечных 3,5-дигидрофуоро[3,2-с]-пиридин-4(2H)-онов **17**.

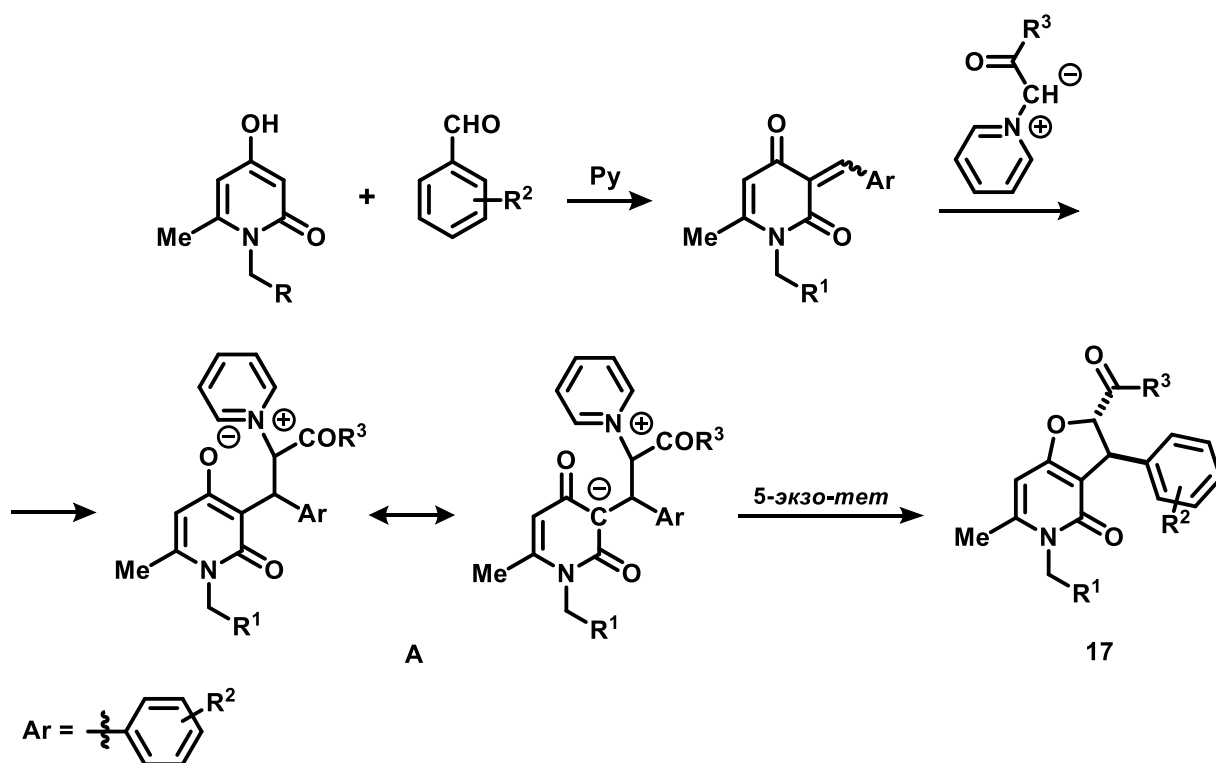


Схема 26

Китайские ученые предложили синтезировать дигидрофураны из пиридиновых солей и β -кетонитрилов [74]. Однако вместо обычных ароматических альдегидов были использованы бензальдегиды, конъюгированные с ДНК. В результате мультикомпонентной реакции были получены полизамещенные

дигидрофураны с ДНК-меткой **18** (Схема 27). Предложенный метод позволил авторам создать ДНК-кодированную комбинаторную библиотеку соединений. Подобные библиотеки обеспечивают огромное многообразие низкомолекулярных соединений с возможностью их надежной идентификации, что позволяет получить огромное количество проверенных лигандов. Учитывая, что производные дигидрофурана обладают самой разной биологической активностью, подход открывает отличные перспективы для создания новых лекарств.

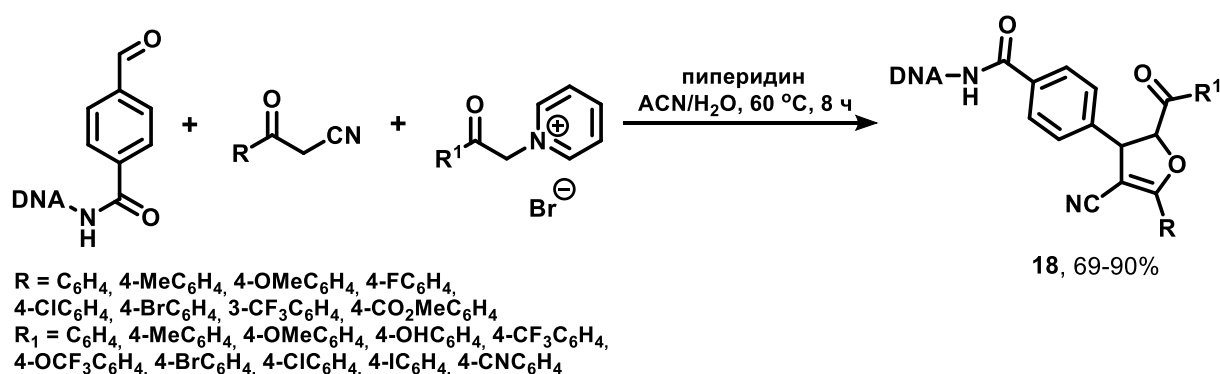


Схема 27

Далее будут рассмотрены примеры синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений с использованием пиридиновых илидов в мультикомпонентных реакциях.

Ацетат аммония в последние годы прочно закрепился в роли ключевого реагента для получения азотсодержащих гетероциклов [75-79]. Вместе с ним в мультикомпонентных реакциях можно использовать и пиридиновые соли. Такой подход использовался для получения 2,4,6-триарилпиридинов **19** в результате мультикомпонентной реакции замещенных β -нитростиренов с пиридиновыми солями и ацетатом аммония (Схема 28) [80].

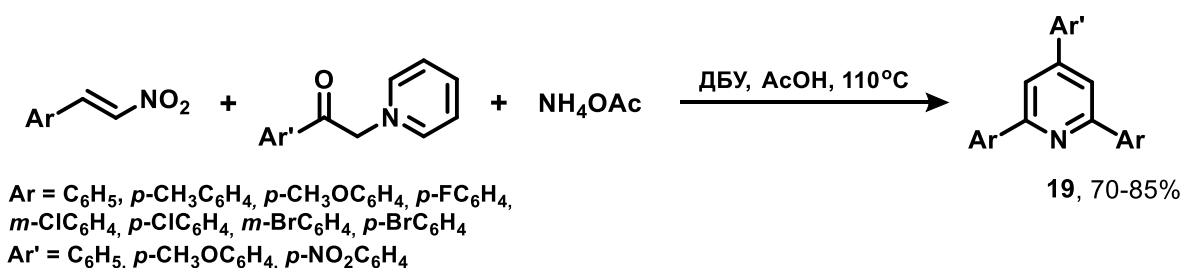


Схема 28

Механизм реакции, предложенный авторами, представлен на схеме 29. В кислой среде образуется протонированный β -нитростирол **A**, который переходит в стабильный диполь **B**. Диполь **B** вступает в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с иминовым фрагментом ДБУ, что приводит к промежуточному соединению **C**. Затем оксадиазиновое кольцо интермедиата **C** раскрывается под действием аммиака, образуя amino-промежуточный продукт **D**. Промежуточный продукт **D** реагирует с солью пиридиния, формируя **E**. Далее следует дегидратация и нуклеофильное присоединение аминогруппы к β -нитростиролу, что приводит к промежуточному продукту **F**. Внутримолекулярное нуклеофильное присоединение **F** дает динитропиперидин **G**. Кислота способствует ароматизации азотистых групп, в результате чего образуются 2,4,6-триарилпиридины **19**.

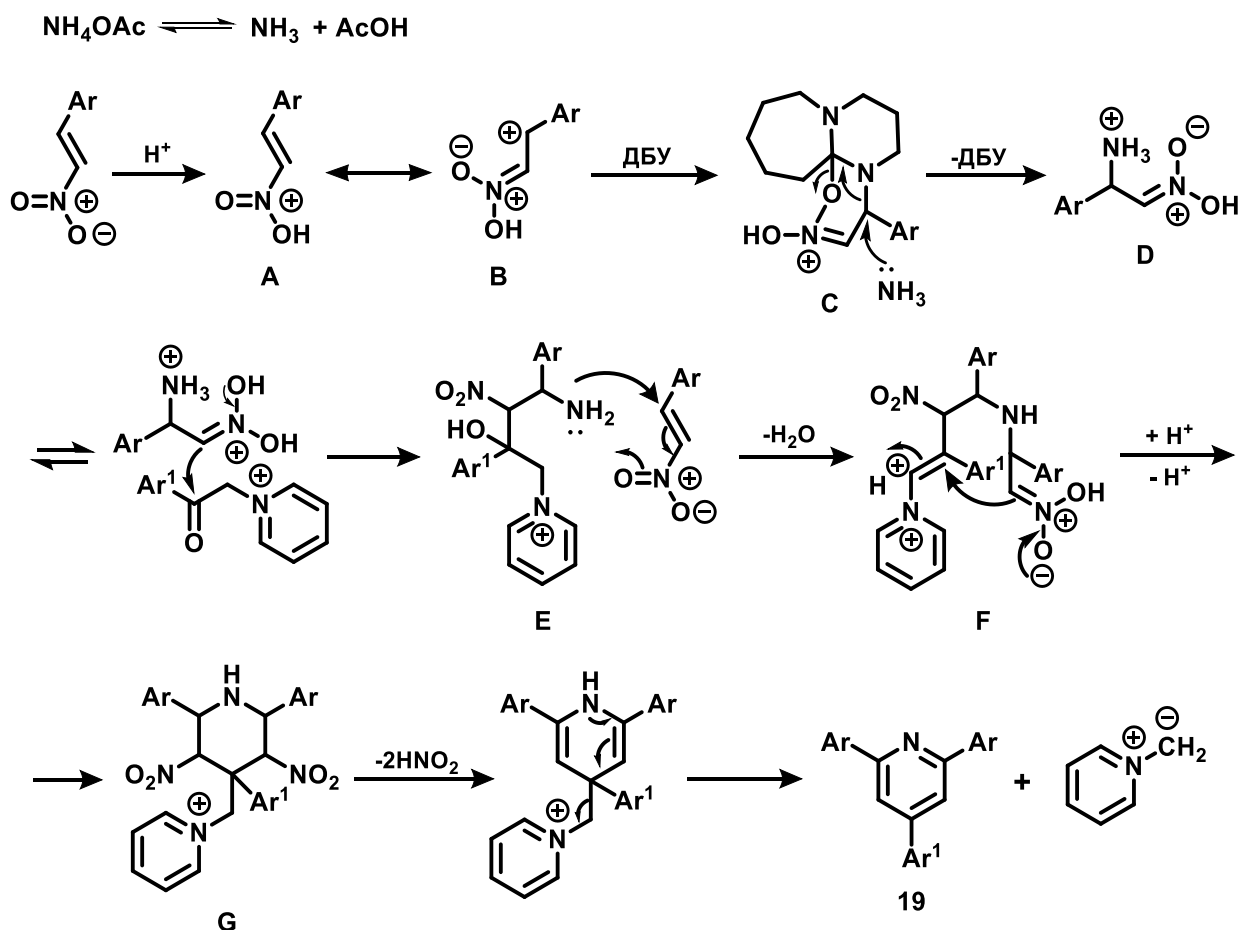


Схема 29

В другом исследовании в результате мультикомпонентной реакции с участием 3-формилхромона, пиридиниевой соли и аммония уксуснокислого были

синтезированы замещенные пиридины **20** (Схема 30) [81]. Аммоний уксуснокислый участвует в образовании пиридиниевого кольца и является инициатором реакции Цинке. В дальнейшем аминогруппа может быть преобразована в различные функциональные группы, что позволяет получить из целевых продуктов **20** *мета*-функционализированные пиридины.

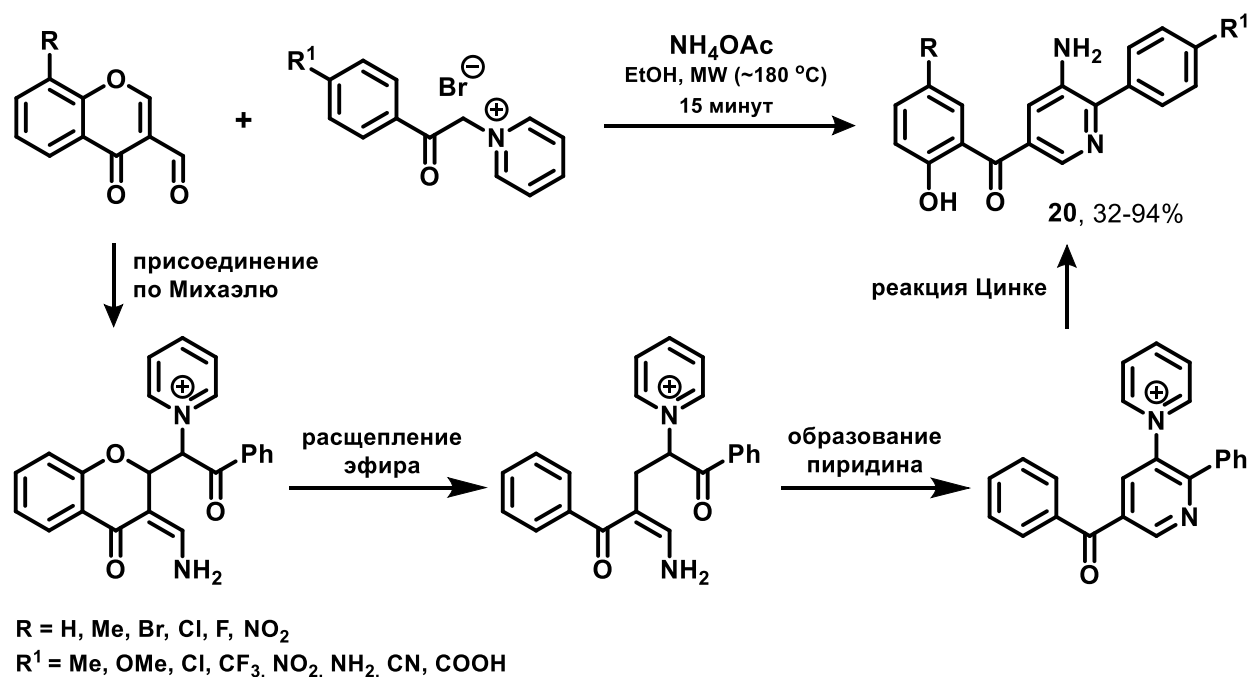


Схема 30

Производные изатина находят применение в мультикомпонентных реакциях, направленных на синтез конденсированных и спирогетероциклических соединений [82,83]. В результате проведения мультикомпонентной реакции, включающей взаимодействие пиридиниевой соли, производных изатина и алкинов, в присутствии триэтилендиамина с использованием микроволновой печи малой мощности, были синтезированы спиро[индолин-3,2'-пирролидин]-2-оны **21** (Схема 31) [84].

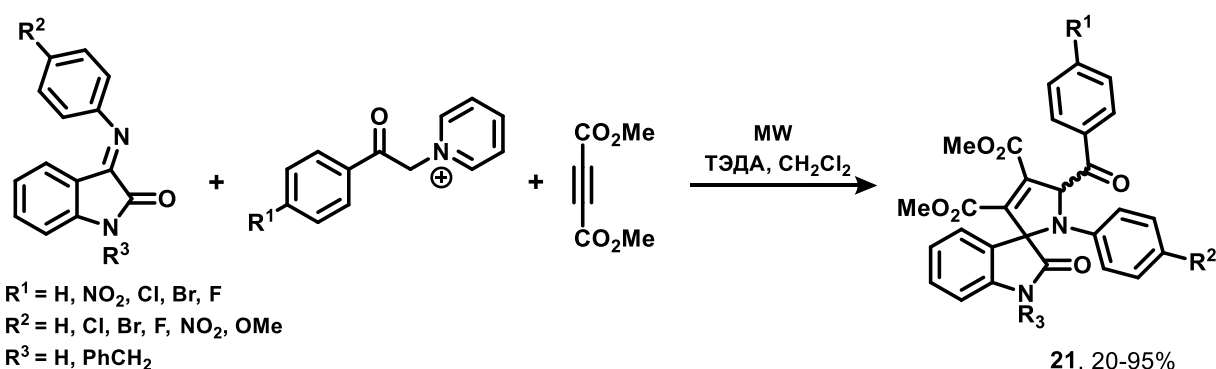


Схема 31

Илид **A** нуклеофильно атакует алкин с образованием дипольного интермедиата **B** (Схема 32). Карбанион интермедиата **B** атакует имин. Последующая внутримолекулярная циклизация приводит к элиминированию пиридина и образованию целевых соединений **21**.

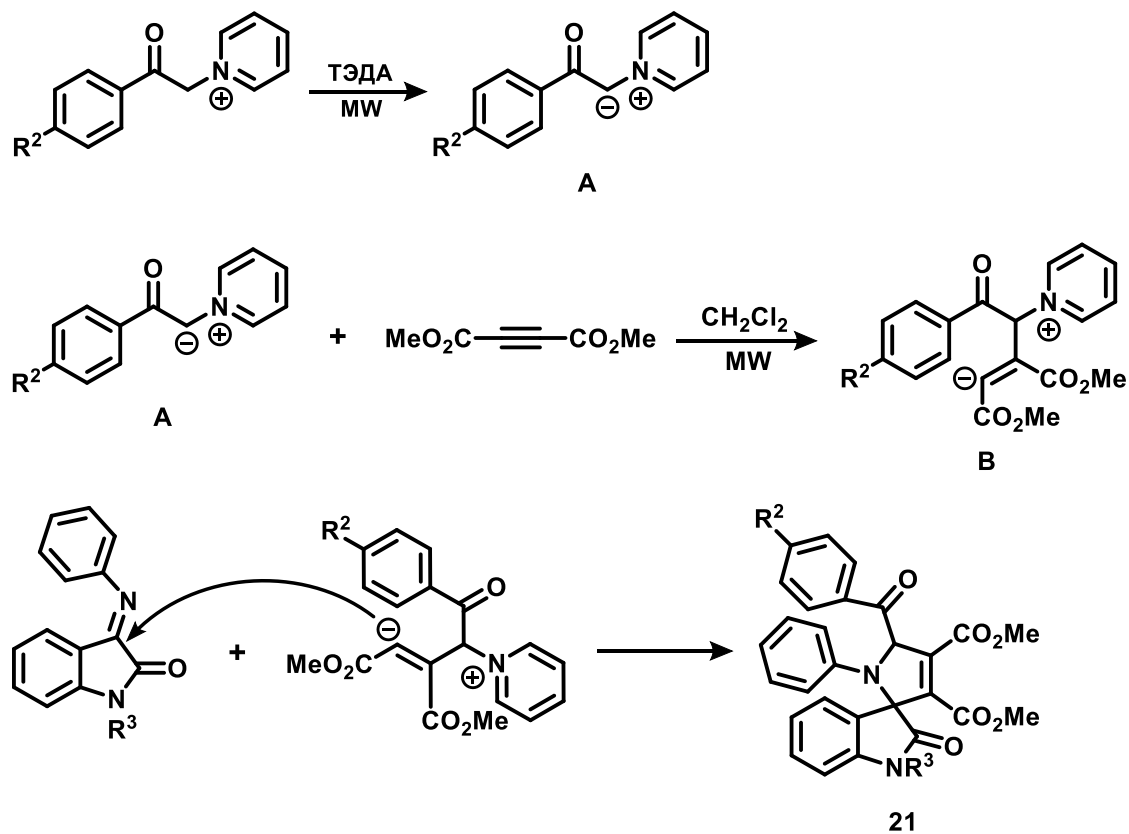


Схема 32

1.3. Сохранение противоиона и/или пиридиниевого цикла с положительно заряженным атомом азота

Принимая во внимание высокую реакционную способность и широкое использование пиридиниевых илидов, можно предположить, что они могут быть использованы для получения более сложных пиридиниевых солей. Пиридиниевые соли и ЧАС на их основе зарекомендовали себя как высокоэффективные противомикробные агенты [85-88]. Как можно заметить из приведённых выше примеров, у большинства целевых соединений, полученных с использованием пиридиниевых илидов, отсутствует в структуре пиридиновое кольцо. В научной литературе описано лишь несколько случаев, когда в полученных соединениях сохраняется пиридиниевый цикл с положительно заряженным атомом азота.

Одним из таких примеров является работа по получению замещенных тетрагидропиридин-2-олатов [89]. Целевые продукты были получены в результате *one-pot* конденсации пиридиниевой соли с ароматическими альдегидами и этилцианоацетатом (Схема 33). Реакция идет через образование пиридиниевого илида, который получается из соответствующей соли в присутствии гидроксида аммония. В этой реакции гидроксид аммония выполняет двойную функцию: он выступает как основание и как источник азота. Разработанный метод является стереоселективным, поскольку были получены *транс*-4,5-замещенные тетрагидропиридин-2-олаты **22**. Образование других изомеров не наблюдалось. Однако предложенная методика не позволяет получить пиридиниевую соль, поскольку анион брома не присутствует в структуре целевого соединения.

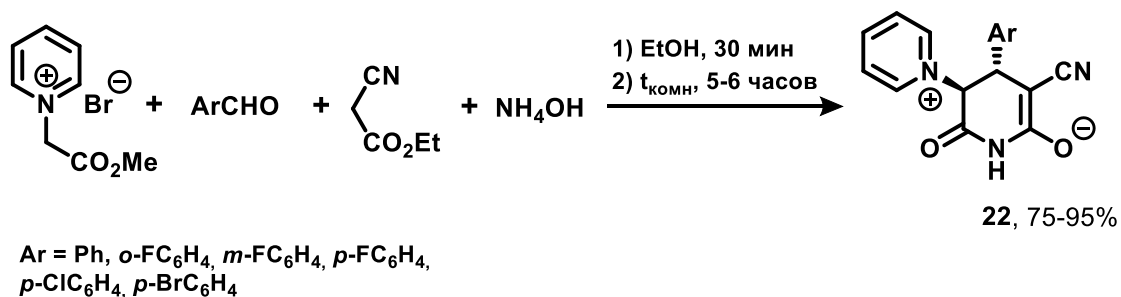


Схема 33

Авторы также выяснили, что реакция двух пиридиновых солей, а именно хлорида *N*-(карбомилметил)пиридиния и соли **23**, приводит к образованию продукта **24**, в котором сохраняется только один анион (Схема 34).

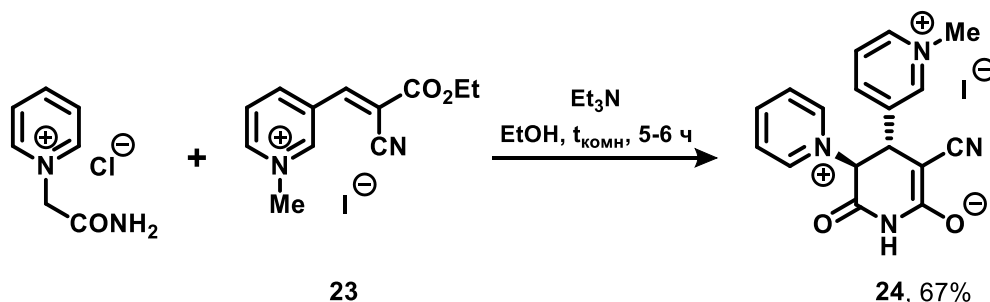


Схема 34

Реакция пиридиновой соли с соединениями **25** позволила ученым получить тетрагидропиридин-2-тиолаты **26**, в структуре которых также не было обнаружено аниона брома (Схема 35).

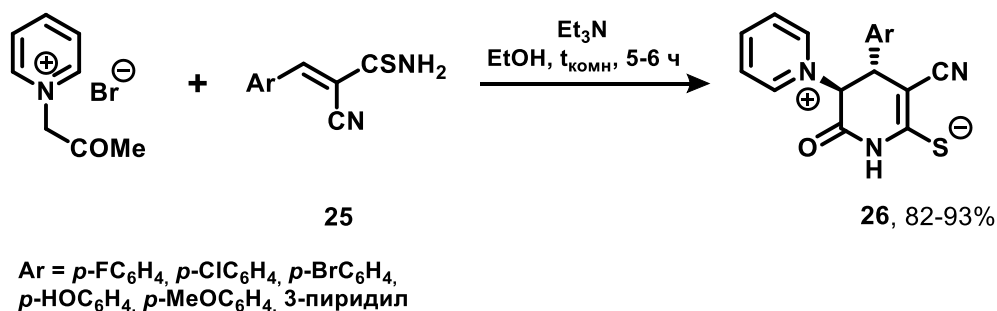


Схема 35

Другая работа описывает получение цвиттер-ионных солей **27** в результате мультикомпонентной реакции с участием пиридинов, ароматических альдегидов, кислоты Мельдрума и *n*-нитробензилбромида (Схема 36) [90].

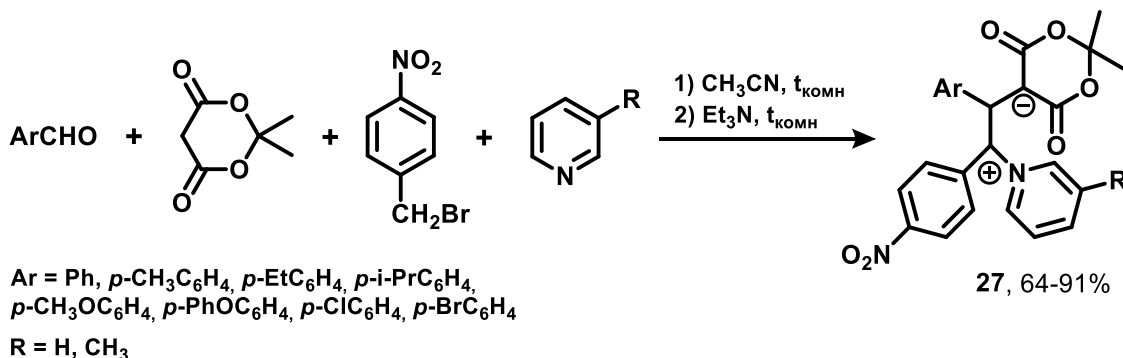


Схема 36

В данной реакции на первом этапе происходит параллельное образование двух промежуточных продуктов, а именно пиридиновой соли **A** из пиридина

и *p*-нитробензилбромида и соединения **B**, образующегося в результате конденсации Кнёвенагеля ароматического альдегида с диметилбарбитуровой кислотой (Схема 37). Вторым этапом является присоединение по Михаэлю пиридиниевого илида **A** к **B**, что приводит к получению цвиттер-ионной соли **27**. Впоследствии ученые выяснили, что нагрев цвиттер-ионной соли **27** приводит к получению двух различных продуктов. В первом случае (путь А) внутримолекулярное замещение карбаниона приводит к элиминированию пиридина и образованию циклопропана **28**. Во втором случае (путь В) карбанион переходит в енолят, стабилизированный резонансом, посредством таутомерии кето-енола, который, в свою очередь, замещает пиридин, образуя 2,3-дигидрофураны **29**.

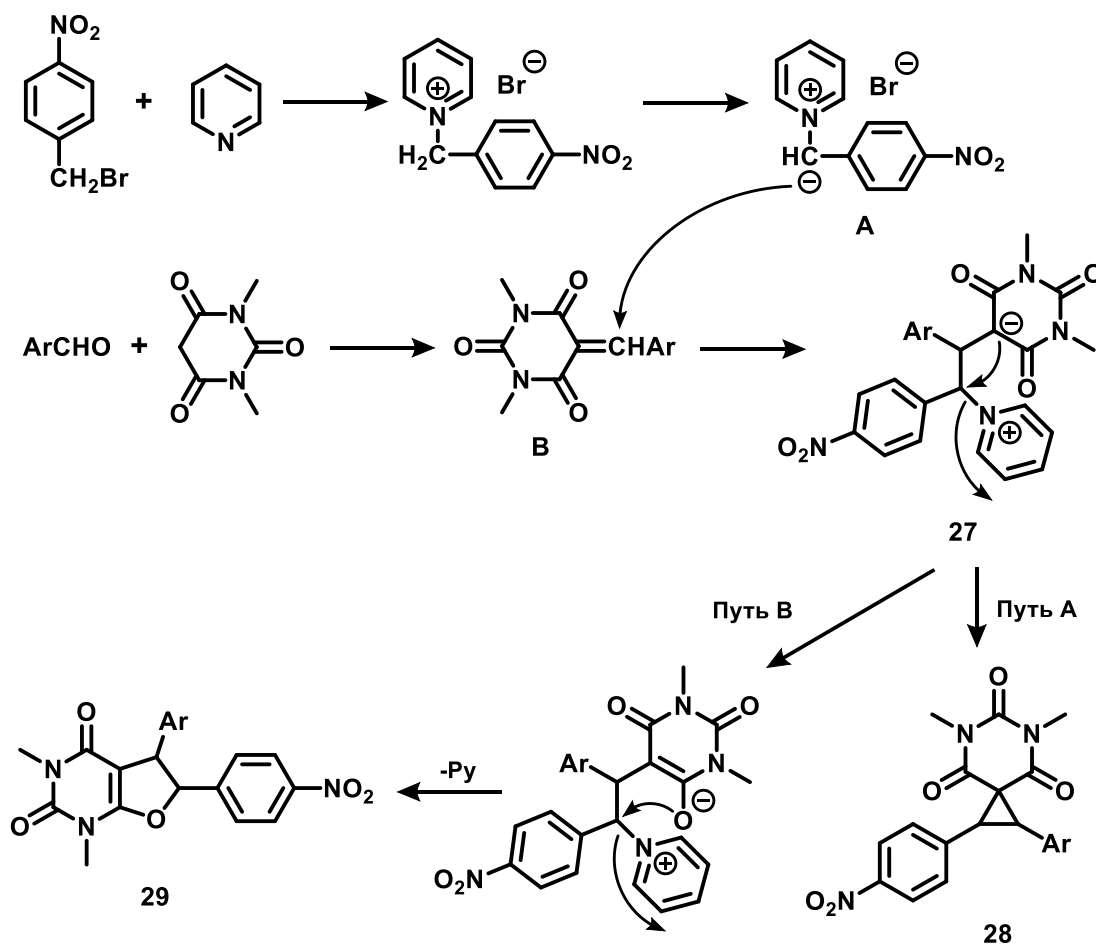


Схема 37

В 2012 году группа Александра Хлебникова предложила метод получения 1-(пиррол-3-ил)пиридиниевых солей **30** [91]. Продукты были получены в результате реакции пиридиниевых солей с 2*H*-азиринами (Схема 38).

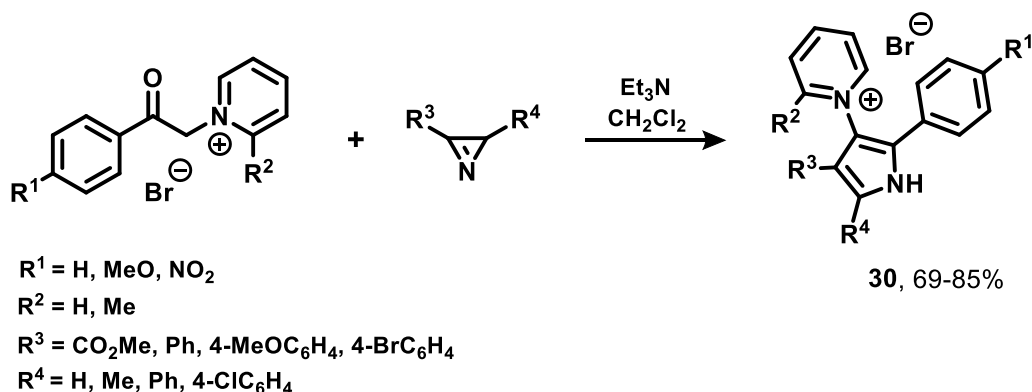


Схема 38

Ввиду нестабильности большинства *2H*-азиринов химические реакции с их участием, как правило, осуществляются путём их генерации непосредственно в реакционной среде. Азирины могут быть получены изомеризацией более доступных изоксазолов [92]. Принимая во внимание этот факт, авторы попробовали провести синтез солей **31** из 3-алкил/арил-5-алкоксиизоксазолов и *N*-фенацилпиридиниевых солей (Схема 39) [93].

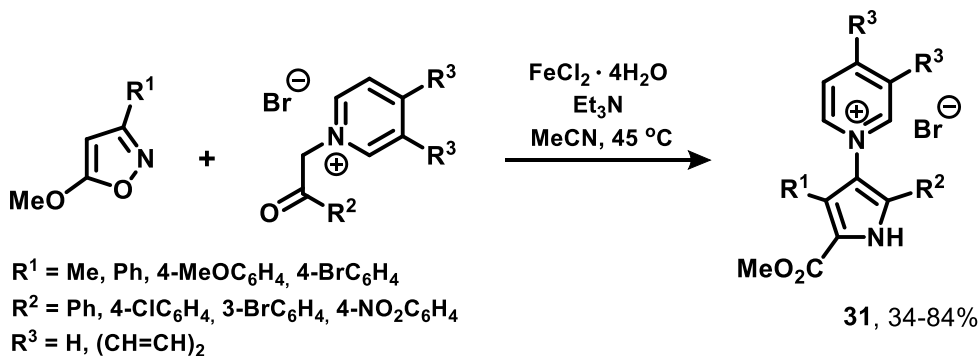


Схема 39

Механизм синтеза солей **31** из изоксазолов изображен на схеме 40. Процесс начинается с изомеризации изоксазола в азирин **A**, которая осуществляется в присутствии катализатора $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Параллельно происходит образование фенацилпиридиниевого илида **B** при воздействии триэтиламина (Et_3N). Активация азирина **A** достигается с помощью бромид тетраэтиламмония. На завершающем этапе активированный азирин **C** взаимодействует с пиридиниевым илидом **B**, что приводит к синтезу 1-(1*H*-пиррол-3-ил)пиридиниевой соли **31**.

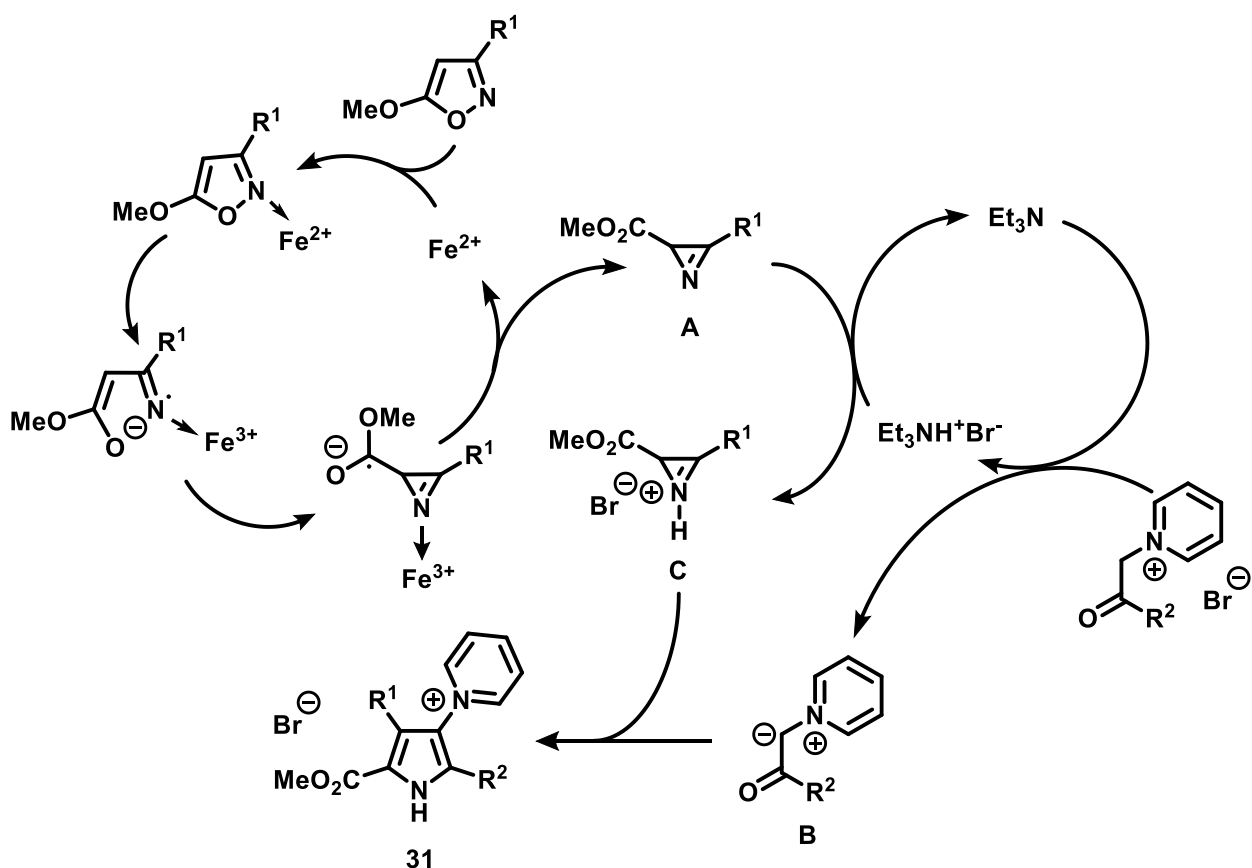


Схема 40

В 2013 году Герберт Майр (Н. Майр) совместно с коллегами опубликовал работу, в которой изучались продукты реакций пиридиновых илидов с хинон-метидами [94]. Пиридиновые соли при взаимодействии с хинон-метидом и в присутствии триэтиламина образуют аддукты Михаэля **32** с высокими выходами и умеренной диастереоселективностью (Схема 41).

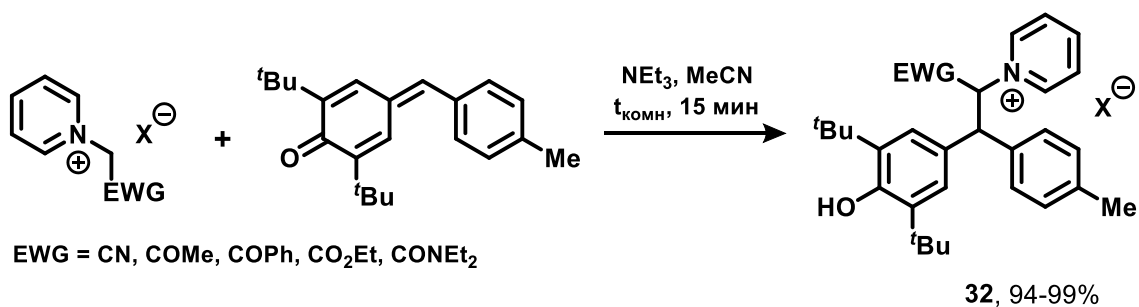


Схема 41

В другом случае авторы изучали реакцию пиридиниевых илидов с бензилиденмалонатами [95]. Было обнаружено, что в полярных растворителях, таких как этанол, добавление илида к бензилиденмалонату приводит к образованию аддукта Михаэля **33** через промежуточный бетаин. Проведение реакции в неполярном растворителе, таком как хлористый метилен, привело к получению [3+2]-циклоаддукта, который впоследствии окисляется до индолизина **34** (Схема 42).

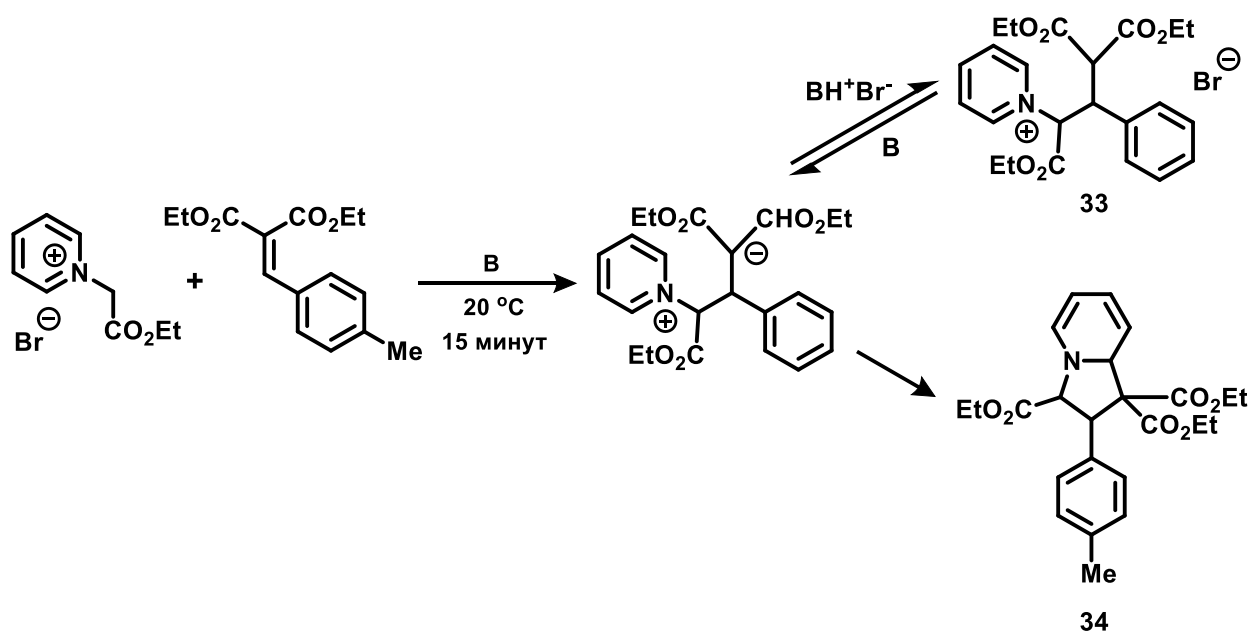


Схема 42

На схеме 43 представлено описание механизма образования пиридиниевой соли в полярных растворителях. Первоначально образовавшийся илид **A** вступает в реакцию 1,4-присоединения с акцептором Михаэля, что приводит к формированию бетаина **B**. Промежуточный бетаин **B** протонируется бромидом триэтиламмония, образуя аддукт Михаэля **C**. Далее происходит нуклеофильная атака этоксида на аддукт, сопровождаемая элиминацией бензоильной группы. В ходе этих реакций также образуется этил бензоат, что было подтверждено методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии. Очевидно, образование пиридиниевой соли **33** осуществляется быстрее, чем [3+2]-циклоприсоединение и циклизация бетаина, приводящие к индолизинам **34**.

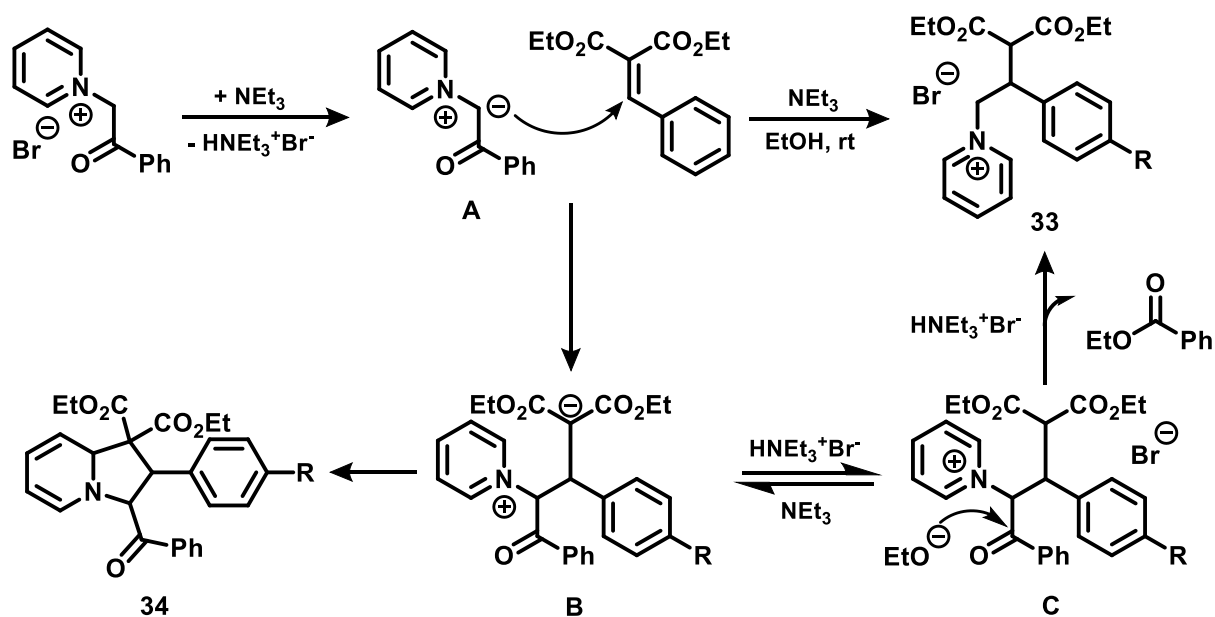


Схема 43

Подобный эффект влияния растворителя на региоселективность реакции был обнаружен в реакции пиридиновых илидов с *E*-1,2-ди(алкилсульфонил)-1,2-дихлорэтенами (Схема 44) [96]. В апротонных растворителях (хлороформ, диметилформамид, ацетонитрил) реакция протекает в виде 1,3-диполярного циклоприсоединения с последующим двойным элиминированием с образованием замещенных 1,2-ди(алкилсульфонил)индолизинов **35**.

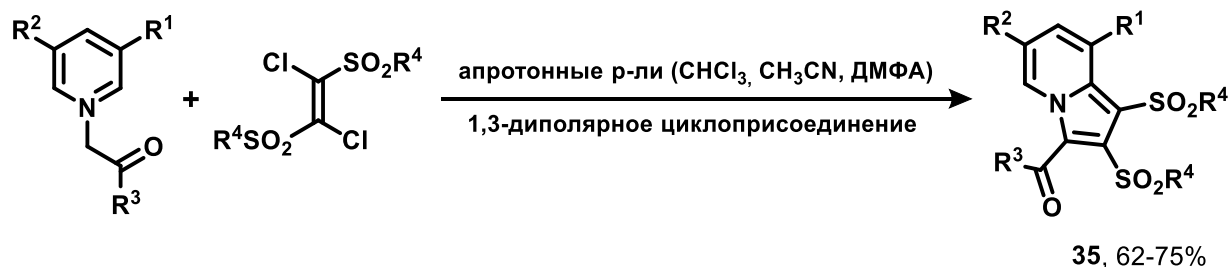


Схема 44

В протонном растворителе, таком как этанол, при избытке триэтиламина и нагревании, реакция замещенных солей пиридиния с *E*-1,2-ди(алкилсульфонил)-1,2-дихлорэтенами протекает одновременно по двум путям: 1,3-диполярному циклоприсоединению и нуклеофильному присоединению с последующим 1,5-элиминированием (Схема 45). Продуктом 1,3-диполярного циклоприсоединения также являются индолизины **35**, а в результате нуклеофильного присоединения с последующим 1,5-элиминированием образуются 4,5-ди(алкилсульфонил) фураны **36**.

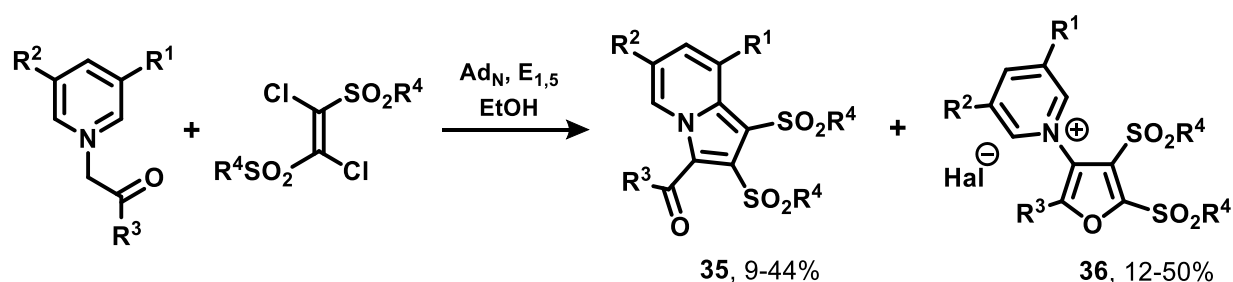


Схема 45

Получение индолизинов протекает по классической реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения через образование аддукта **A**. Последующее двойное дегидрохлорирование приводит к ароматическим индолизинам **35** (Схема 46).

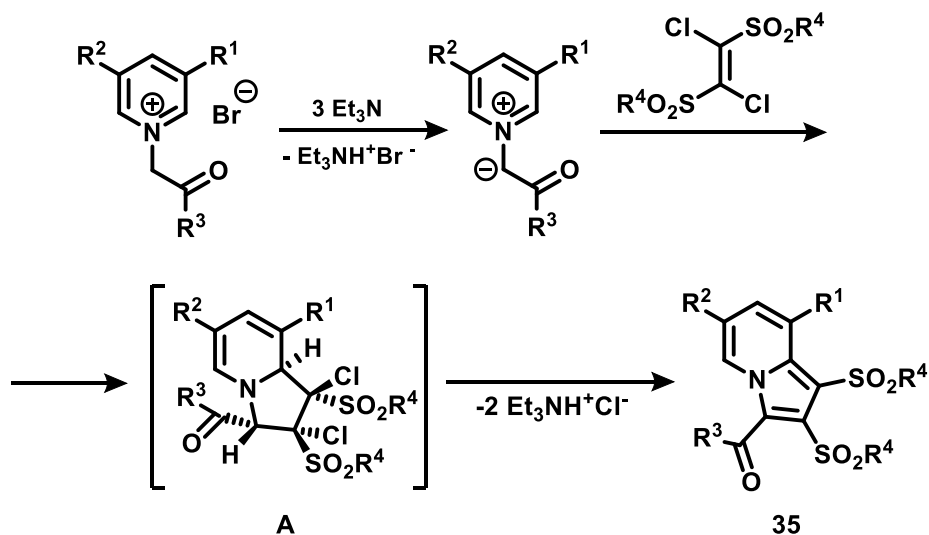


Схема 46

В случае с протонным растворителем первоначально образуется аддукт Михаэля (реакция нуклеофильного присоединения) в виде цвиттер-иона (Схема 47). Последующая внутримолекулярная циклизация цвиттер-иона **A** и элиминирование HCl приводит к образованию индолизинов **35**. Однако основное направление реакции, по-видимому, начинается с протонирования цвиттер-иона **A** этанолом и образования аддукта **B**. Депротонирование аддукта **B** приводит к образованию енолята **C**. 1,5-Элиминирование HCl приводит к циклизации дигидрофуранового кольца **D**, а последующее 1,2-элиминирование HCl дает возможность выделить соли **36**.

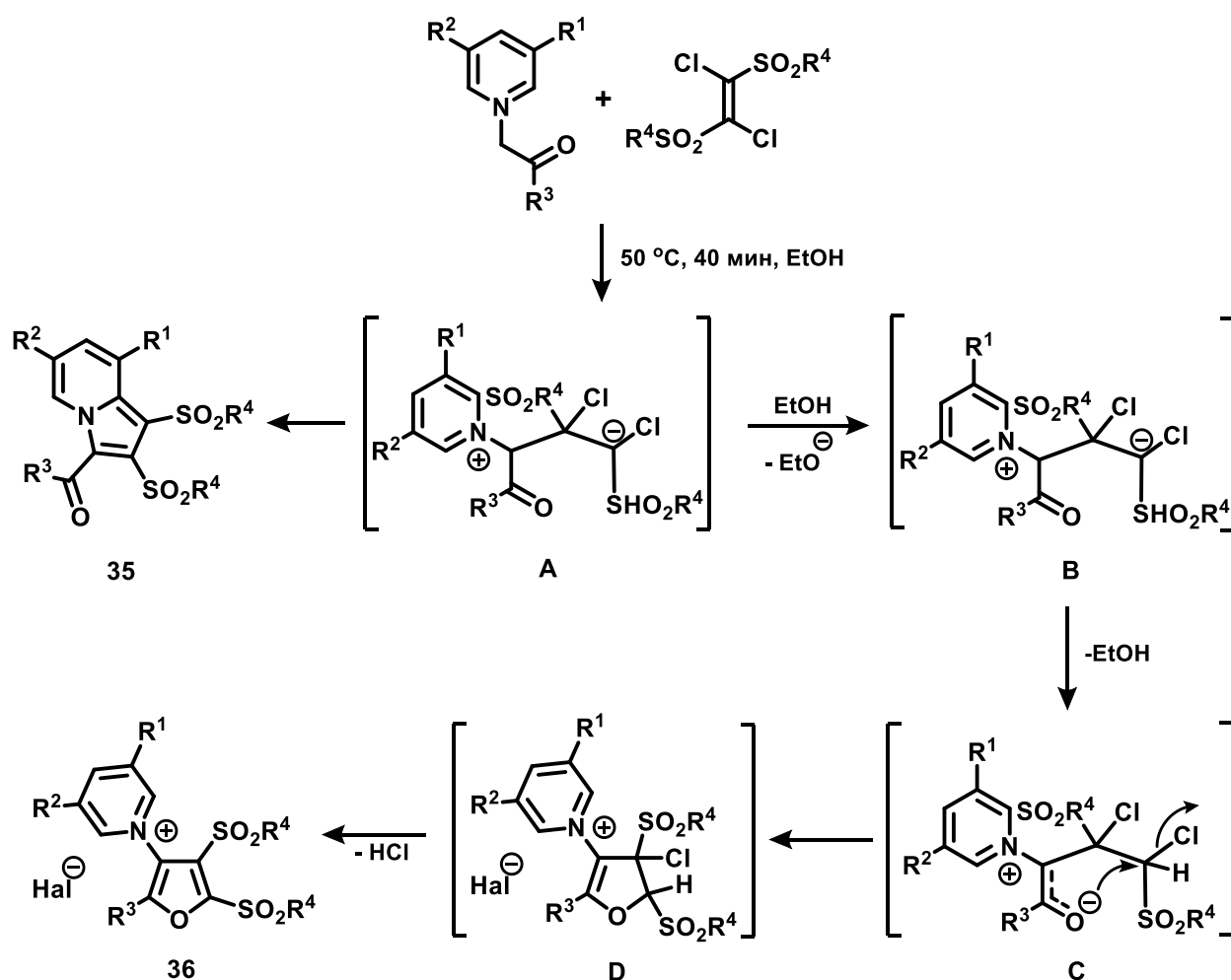


Схема 47

Анализ научной литературы показывает разнообразие методик применения пиридиновых илидов в двух- и мультикомпонентных реакциях, ведущих к образованию циклических структур. Характер получаемых соединений определяется функциональной ролью пиридинового фрагмента:

1. Карбоциклы (циклопропаны, бензолы), и кислородсодержащие гетероциклы (дигидрофураны, пираны) формируются, когда пиридиновый фрагмент выполняет функцию уходящей группы.
2. Азотсодержащие гетероциклы (индолизины, азапины) образуются, когда пиридиновый фрагмент встраивается в структуру целевого соединения.

В научной литературе отмечается недостаток исследований, посвященных вовлечению пиридиновых илидов в синтез более сложных пиридиновых

вых солей. Данные соли представляют собой структуры с пиридиновым циклом, несущим положительный заряд на атоме азота, и анионным противоионом. Также в литературных источниках имеется крайне ограниченное количество данных о синтезе пиридиновых солей, содержащих пиперидин-2-оновый цикл в своей структуре.

Диссертационная работа посвящена мультикомпонентным методам получения пиридиновсодержащих пиперидин-2-онов.

Глава 2. Обсуждение результатов.

2.1. Диастереоселективный синтез пиридинийсодержащих пиперидин-2-онов с тремя и четырьмя стереоцентрами

В главе «Обсуждение результатов» введена новая нумерация соединений, схем, рисунков и таблиц.

На начальном этапе исследований изучалась возможность получения соединений, включающих в свою структуру как пиридиновое, так и 2-пиперидиновое кольца. В качестве исходных реагентов для данного синтеза были использованы ароматические альдегиды и арилметиленмалононитрилы для формирования ароматических колец. Предполагалось, что в качестве источника пиридинового кольца должна выступить пиридиниевая соль. Формирование δ -лактамного цикла планировалось осуществить с помощью аммония уксуснокислого, который ранее применялся в нашей лаборатории для получения различных замещенных азотсодержащих гетероциклов [97-100].

2.1.1. Получение пиперидин-2-онов из карбонильных соединений, нитрилов, пиридиниевых солей и аммония уксуснокислого

Проведение четырехкомпонентной реакции с участием ароматических альдегидов **1**, нитрилов **2a-i**, пиридиниевых солей **3** и ацетата аммония в MeOH при 64°C позволило получить целевые соединения **4** (схема 1, таблица 1). Выбор растворителя и температуры основывался на том, что данные условия оказались самыми оптимальными для получения 2-гидрокси-2-трифторметилпиперидинов [100].

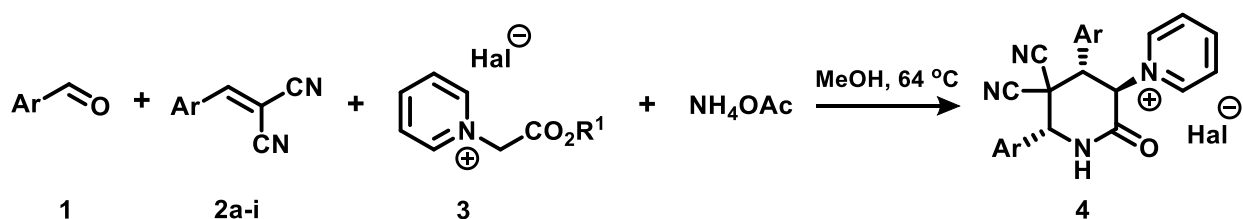


Схема 1

Таблица 1. Четырехкомпонентная реакция ароматических альдегидов **1**, арилметилен-малононитрилов **2**, пиридиниевых солей **3** и ацетата аммония

	Альдегид 1	Алкен 2	Соль 3	Ar	R ¹	Hal	4	Выход (%)
1.	1a	2a	3a	C ₆ H ₅	Me	Br	4a	84
2.	1b	2b	3a	3-MeC ₆ H ₄	Me	Br	4b	68
3.	1c	2c	3a	4-MeOC ₆ H ₄	Me	Br	4c	87
4.	1d	2d	3a	4-FC ₆ H ₄	Me	Br	4d	76
5.	1d	2d	3b	4-FC ₆ H ₄	Et	Cl	4e	60
6.	1e	2e	3a	2-ClC ₆ H ₄	Me	Br	4f	64
7.	1f	2f	3a	3-BrC ₆ H ₄	Me	Br	4g	72
8.	1g	2g	3a	4-BrC ₆ H ₄	Me	Br	4h	76
9.	1h	2h	3b	3-NO ₂ C ₆ H ₄	Et	Cl	4i	65
10.	1i	2i	3a	3-Py	Me	Br	4j	55

Условия реакции: ароматический альдегид **1** (2 ммоль), арилметиленмалононитрил **2** (2 ммоль), пиридиниевая соль **3** (2 ммоль) и ацетат аммония (4 ммоль), MeOH (10 мл), 64°C.

Азотосодержащие гетероциклы могут быть синтезированы с использованием нитрилов, содержащих сложноэфирную группу, и сложных эфиров малоновой кислоты [101-103]. В результате четырехкомпонентной реакции ароматических альдегидов **1** (как с электроноакцепторными, так и с электронодонорными заместителями), алкил-2-цианоацетатов **2j-m**, солей пиридиния **3** и ацетата аммония были получены соответствующие бромиды 1-[5-алкоксикарбонил-4,6-диарил-2-оксо-5-цианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия с четырьмя стереоцентрами **5** (схема 2, таблица 2).

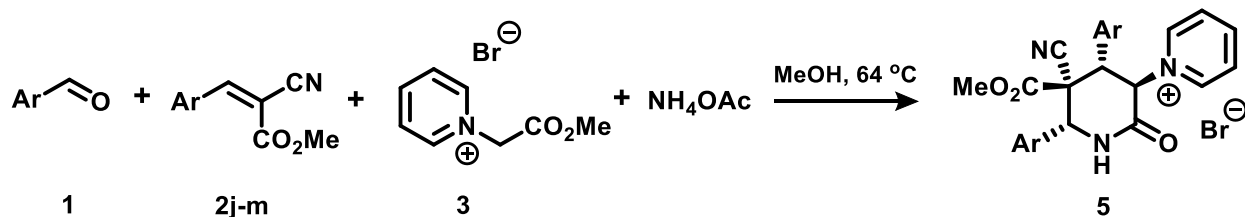


Схема 2

Таблица 2. Четырехкомпонентная реакция ароматических альдегидов **1**, алкил-2-цианоацетатов **2j-m**, пиридиниевых солей **3** и ацетата аммония

	Альдегид 1	Алкен 2	Соль 3	Ar	5	Выход (%)
1.	1a	2j	3a	C ₆ H ₅	5a	74
2.	1b	2k	3a	3-MeC ₆ H ₄	5b	57
3.	1j	2l	3a	4-MeC ₆ H ₄	5c	47
4.	1d	2m	3a	4-FC ₆ H ₄	5d	58

Условия реакции: ароматический альдегид **1** (2 ммоль), алкил-2-цианоацетат **2** (2 ммоль), пиридиниевая соль **3** (2 ммоль) и ацетат аммония (4 ммоль), MeOH (10 мл), 64°C.

Предложенный метод позволяет получать пиридиниевые соли пиперидин-2-онов **4**, **5** с выходами 47-87%. Спектры ЯМР продуктов **4**, **5** показали наличие только одного набора сигналов, что свидетельствует о стереоселективном образовании индивидуальных диастереомеров. Структура целевых соединений была установлена методом РСА. На примере соединений **4f** и **5d** видно, что молекулы принимают конформацию, в которой объемные фенильные заместители занимают экваториальные положения относительно пиперидинового кольца (рис. 1, 2).

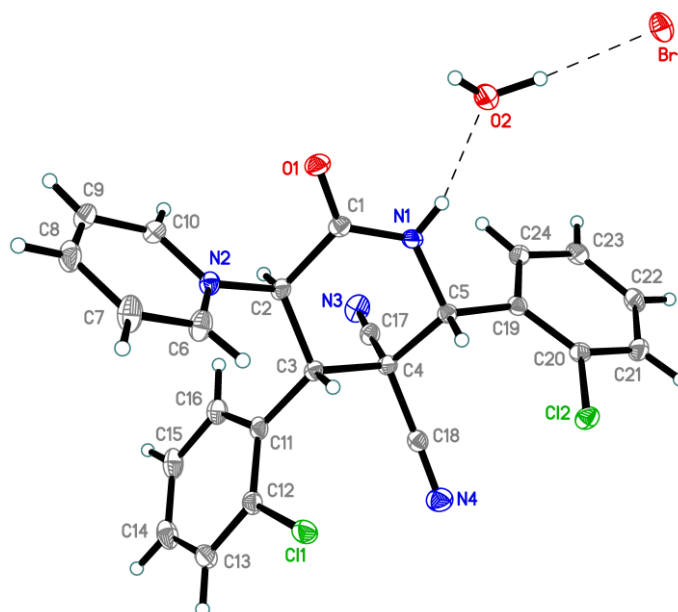


Рис. 1. Структура пиридинийсодержащего пиперидин-2-она **4f**.

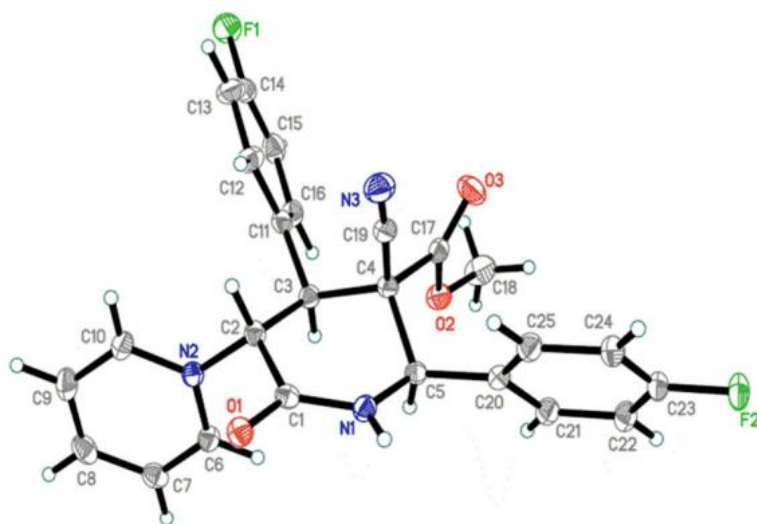


Рис. 2. Структура пиридинийсодержащего пиперидин-2-она **5d**.

Предполагаемый механизм мультикомпонентного синтеза представлен на схеме 3. Взаимодействие альдегидов **1** с арилметиленмалононитрилами **2** (акцепторы Михаэля), пиридиниевыми солями **3** и ацетатом аммония представляет собой каскадную реакцию. Пиридиниевый ирид **A**, который образуется *in situ* из соли **3**, вступает в реакцию Михаэля с акцептором **2**, образуя аддукт Михаэля **B**. Последующая реакция Манниха с участием **B**, альдегида **1** и аммиака приводит к образованию промежуточного соединения **C**. Интермедиат **C** подвергается внутримолекулярной циклизации, в результате которой образуются пиридиниевые соли пиперидин-2-онов **4** и **5**.

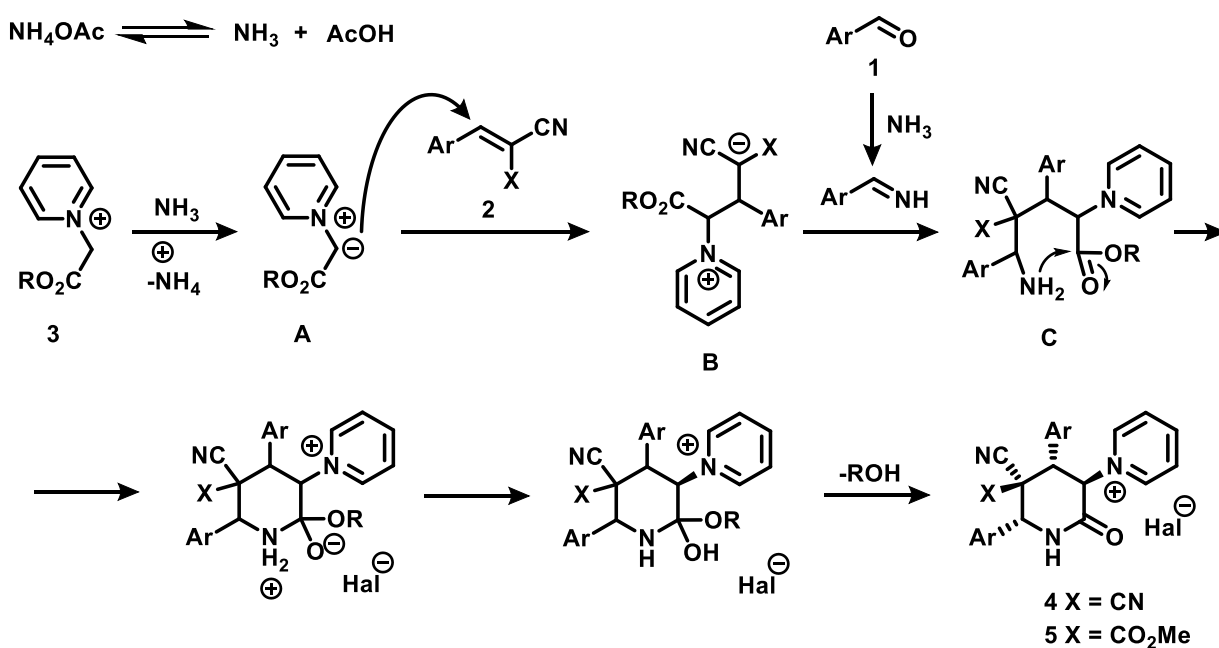


Схема 3

В разработанном новом мультикомпонентном синтезе используются недорогие и доступные реагенты. Чистые продукты были получены фильтрованием без применения колоночной хроматографии, что значительно упрощает процесс выделения. Важно подчеркнуть, что пиридиновый цикл и противоионы сохраняются в структуре целевых соединений.

2.1.2. Получение пиперидин-2-онов из карбонильных соединений, цианоацетонитрила, пиридиниевых солей и аммония уксуснокислого

Считалось, что использование более доступных реагентов позволит также успешно синтезировать целевые соединения **4**. Чтобы проверить это предположение, была поставлена реакция, в которой участвовали фенилметаналь **1a** (два эквивалента), цианоацетонитрил **6a**, пиридиниевая соль **3** и аммоний уксуснокислый (схема 4). Было обнаружено, что помимо целевого соединения **4a** образуется также 2,4,6-трифенил-3,3,5,5-тетрацианопиперидин **7** (таблица 3, пример 1). Образование побочного продукта можно объяснить высокой нуклеофильностью малононитрила. Ранее пиперидин **7** был целенаправленно получен при мультикомпонентной реакции малононитрила, бензальдегида и ацетата аммония [104]. Проведение реакции при комнатной температуре приводило к образованию продуктов **4a** и **7** в равных соотношениях (пример 2). Увеличение времени реакции до 4 часов способствовало преобладанию целевого соединения **4a** (пример 3). При дальнейшем увеличении времени реакции до 8 часов побочный продукт **7** образовывался в незначительных количествах (пример 4). Если же реакцию проводить в течение 20 часов, то образуется только целевое соединение **4a** (пример 5). В случае, когда реакцию проводили в этаноле при комнатной температуре, единственным продуктом также был пиперидин-2-он **4a**, причем его выход увеличивался (пример 6). Данные условия являются оптимальными. При сокращении времени реакции наблюдалось образование побочного продукта **7** (пример 7).

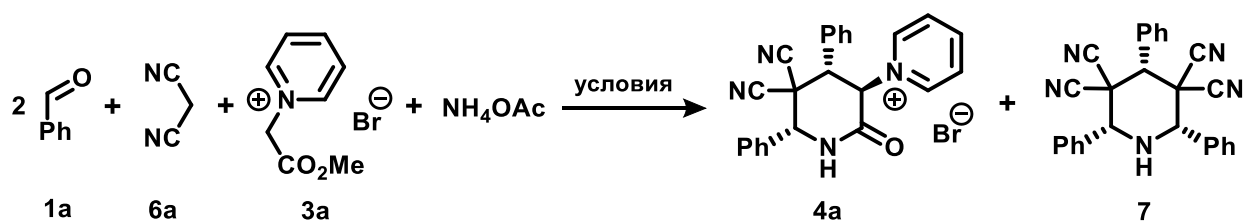


Схема 4

Таблица 3. Оптимизация условий псевдопятикомпонентной реакции

	Растворитель	Т (°С)	Время, ч	Выход (%) ^a	
				4a	7
1.	MeOH	64	2	30	45
2.	MeOH	20	2	35	39
3.	MeOH	20	4	45	20
4.	MeOH	20	8	65	5
5.	MeOH	20	20	78	не обнаружен
6.	EtOH	20	20	85	не обнаружен
7.	EtOH	20	4	51	15

Условия реакции: бензальдегид **1a** (4 ммоль), малононитрил **6a** (2 ммоль), пиридиниевая соль **3a** (2 ммоль) и ацетат аммония (4 ммоль). ^aПо данным ¹H-ЯМР.

В ходе дополнительного эксперимента было установлено, почему при увеличении времени реакции образуется исключительно соединение **4a**. В колбу были загружены пиперидин **7**, бензальдегид **1a**, пиридиниевая соль **3a**, ацетат аммония и уксусная кислота. Мультикомпонентная реакция проводилась в метаноле при комнатной температуре (схема 5). Для наблюдения за ходом реакции были отобраны пробы осадка, который выпадал в колбе. Исследование проб осуществлялось с использованием метода спектроскопии ¹H-ЯМР. Было обнаружено, что 2,4,6-трифенил-3,3,5,5-тетрацианопиперидин **7** постепенно исчезал, при этом образовывалась соль **4a**. Через три дня в реакционной смеси наблюдался только 2-пиперидон **4a**.

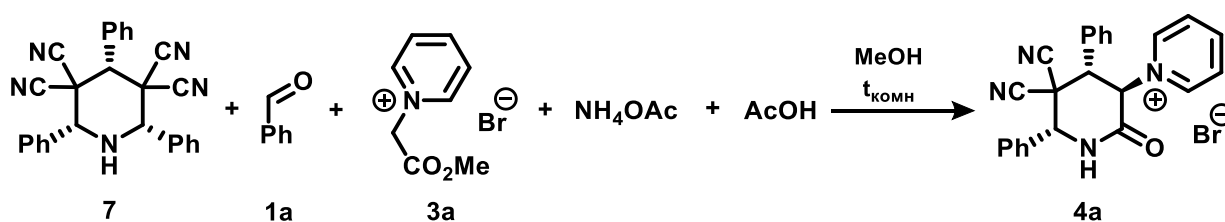


Схема 5

Результаты эксперимента показывают, что процесс формирования побочного продукта является обратимым. Соединение **7** претерпевает ретро-реакции Манниха, Михаэля и Кнёвенагеля, в результате которых выделяются альдегид, малононитрил и аммиак. Затем эти компоненты взаимодействуют с илидом **3a**, что приводит к образованию **4a**.

Был осуществлен ряд реакций с участием альдегидов **1**, малононитрила **6a**, пиридиновых солей **3** и ацетата аммония. Реакции привели к образованию пиридинийсодержащих пиперидин-2-онов **4** (Схема 6, таблица 4).

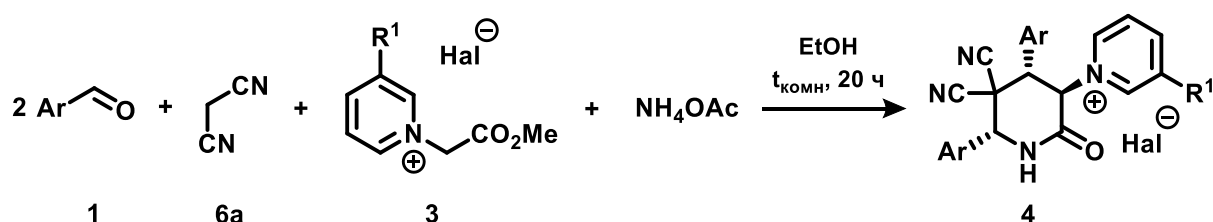


Схема 6

Таблица 4. Псевдопятикомпонентная реакция ароматических альдегидов **1**, малононитрила **6a**, пиридиновых солей **3** и ацетата аммония

	Альдегид 1	Соль 3	Ar	R ¹	Hal	4	Выход (%)
1.	1a	3a	C ₆ H ₅	H	Br	4a	85
2.	1c	3a	4-MeOC ₆ H ₄	H	Br	4c	76
3.	1a	3b	C ₆ H ₅	H	Cl	4k	67
4.	1j	3a	4-MeC ₆ H ₄	H	Br	4l	72
5.	1k	3a	2-MeOC ₆ H ₄	H	Br	4m	58
6.	1l	3a	3-ClC ₆ H ₄	H	Br	4n	66
7.	1f	3b	3-BrC ₆ H ₄	H	Cl	4o	58
8.	1a	3c	C ₆ H ₅	3-Br	Cl	4p	66
9.	1m	3d	4-ClC ₆ H ₄	3-NH ₂	Br	4q	59

Условия реакции: ароматический альдегид **1** (4 ммоль), малононитрил **6a** (2 ммоль), пиридиновая соль **3** (2 ммоль) и ацетат аммония (4 ммоль), EtOH (10 мл), комнатная температура.

Аналогичный мультикомпонентный процесс с участием альдегидов **1**, нитрилов со сложноэфирной группой **6**, солей **3** и аммония уксуснокислого приводил к образованию бромидов **5** (Схема 7, таблица 5).

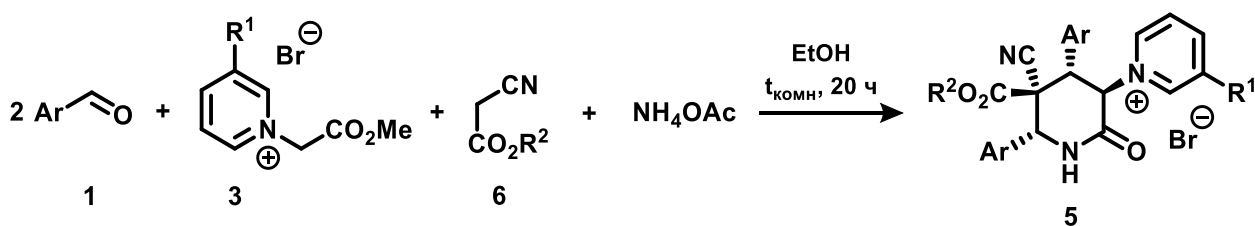


Схема 7

Таблица 5. Псевдопятикомпонентная реакция ароматических альдегидов **1**, алкил 2-циано-ацетатов **6**, пиридиниевых солей **3** и ацетата аммония

	1	3	6	Ar	R¹	R²	5	Выход (%)
1.	1a	3a	6b	C ₆ H ₅	H	Me	5a	84
2.	1j	3a	6b	4-MeC ₆ H ₄	H	Me	5c	67
3.	1a	3a	6c	C ₆ H ₅	H	Et	5e	64
4.	1d	3a	6c	4-FC ₆ H ₄	H	Et	5f	57
5.	1f	3a	6c	3-BrC ₆ H ₄	H	Et	5g	59
6.	1a	3d	6c	C ₆ H ₅	NH ₂	Me	5h	56

Условия реакции: ароматический альдегид **1** (4 ммоль), пиридиниевая соль **3** (2 ммоль), алкил 2-цианоацетат **6** (2 ммоль) и ацетат аммония (4 ммоль), EtOH (10 мл), комнатная температура.

Спектры ЯМР ¹H пиперидин-2-онов **4a**, **4c**, **4j-4p** и **5a**, **5c**, **5e-5h** показали лишь один набор сигналов. Это указывает на то, что в результате псевдопятикомпонентной реакции также формируется единственный диастереомер. Структуры пиридиниевых солей **4a** и **5a**, полученных в результате псевдопятикомпонентной реакции, были определены с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 3, 4). Фенильные заместители занимают экваториальные положения относительно цикла, так же, как и у целевых соединений, полученных в результате четырехкомпонентной реакции.

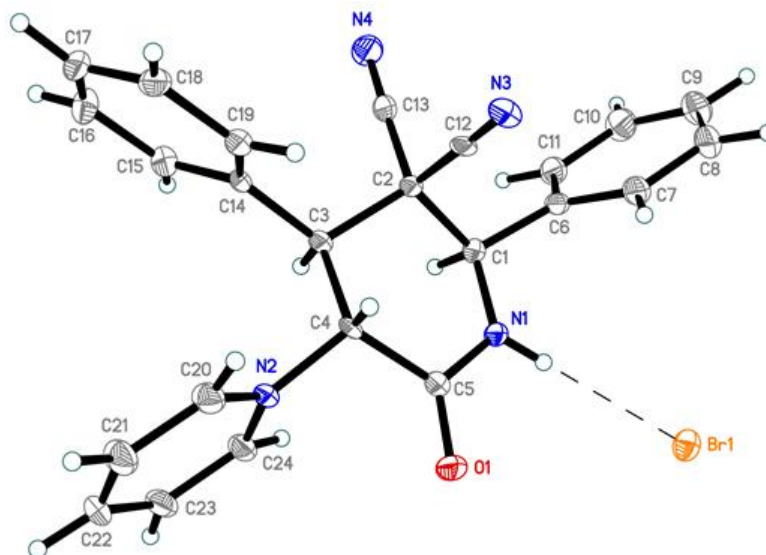


Рис. 3. Структура пиридинийсодержащего пиперидин-2-она **4a**.

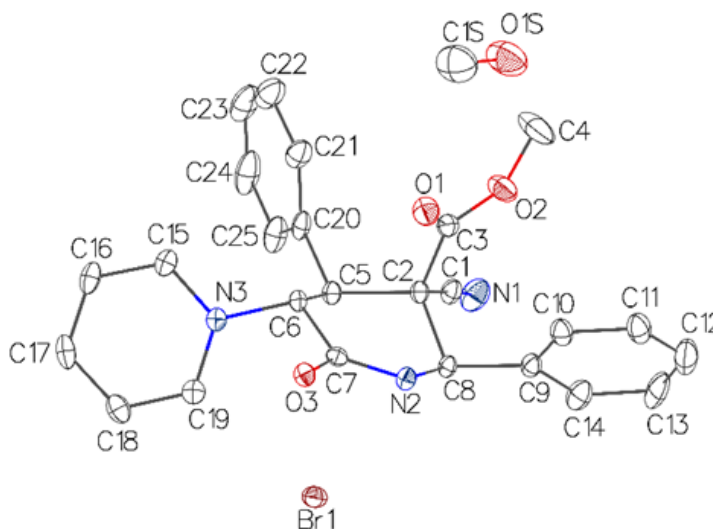


Рис. 4. Структура пиридинийсодержащего пиперидин-2-она **5a**.

Мультикомпонентная реакция альдегидов **1**, нитрилов **6**, пиридиниевых солей **3** и ацетата аммония, как и четырехкомпонентный синтез, представляет собой последовательность стадий (схема 8). На начальном этапе процесса альдегид **1** вступает во взаимодействие с нитрилом **6**, что приводит к образованию акцептора Михаэля **2**. Последующие реакции Михаэля, Манниха и внутримолекулярная циклизация приводят к образованию пиридиниевых солей пиперидин-2-онов **4** и **5**.

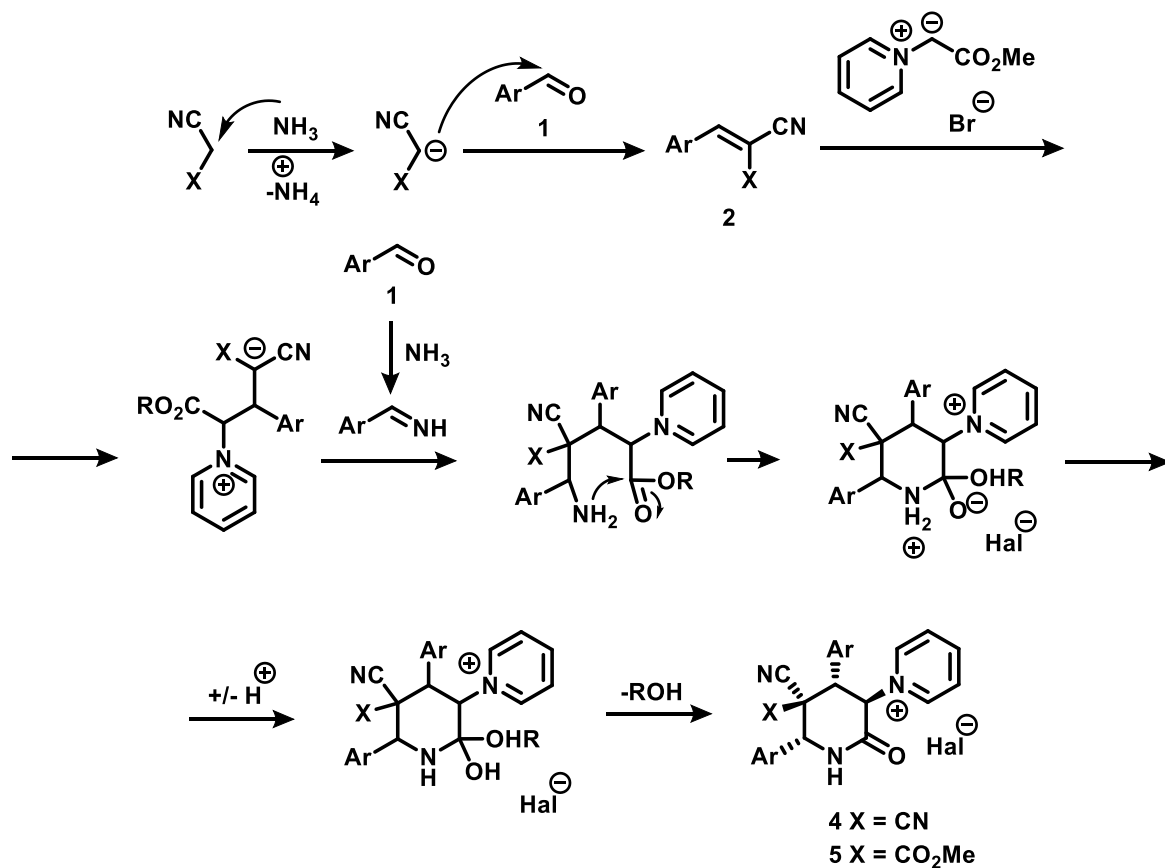


Схема 8

В случае псевдопятикомпонентного синтеза за один этап формируются три связи C-C и две связи C-N. Пиридиновые соли пиперидин-2-онов **4** и **5** были получены с выходом 55-85%.

2.1.3. Получение пиперидин-2-онов из карбонильных соединений, цианоацетонитрила, пиридинов, эфиров галогенуксусной кислоты и аммония уксуснокислого

Подобно нитрилам **2**, пиридиновая соль **3** также может образовываться *in situ*. На последующем этапе исследования была предпринята попытка получить соли **4** из самых простых и доступных реагентов. Оптимальные условия процесса устанавливали на модельной реакции с участием бензальдегида **1a**, малононитрила **6a**, пиридина **8a**, метилового эфира бромуксусной кислоты **9a** и ацетата аммония, последовательно изменяя растворитель, температуру, количество пиридина и продолжительность реакции (Схема 9).

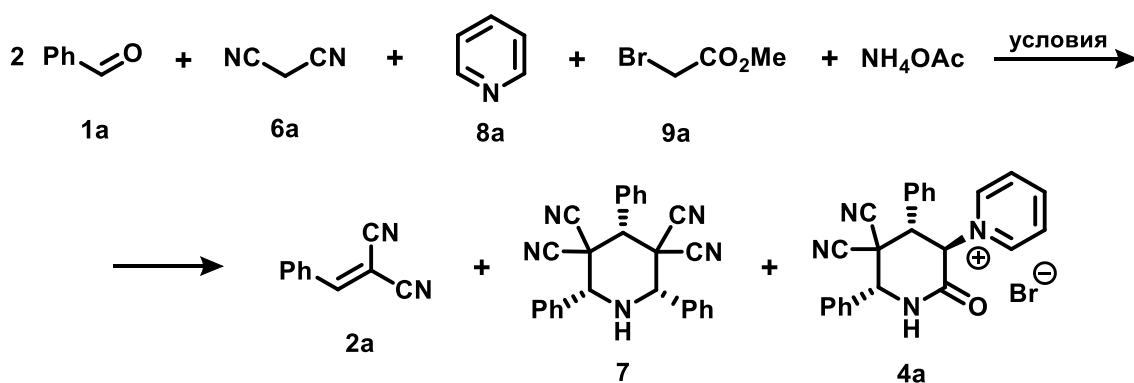


Схема 9

Изначально реакционную смесь кипятили в метаноле на протяжении 2 часов (Таблица 6, пример 1). Наряду с целевым соединением **4a** формировался пиперидин **7**. Изменение объема растворителя, количества загружаемого пиридина и продолжительности реакции не повлияло на результат: во всех случаях наблюдалось образование тех же продуктов (примеры 2-4). Реакцию также проводили при комнатной температуре. Для контроля ее протекания отбирали пробы осадка, образующегося в процессе реакции. Полученный осадок исследовали с помощью спектроскопии ЯМР ¹H. При комнатной температуре в реакционной смеси формировались три продукта (примеры 5, 6). Помимо сигналов соединений **4a** и **7**, на ЯМР-спектрах регистрировались сигналы нитрила **2a**, которые спустя 24 часа после начала процесса полностью исчезали (пример 7). По истечении 48 часов на ЯМР-спектрах реакционной смеси присутствовали уже только сигналы бромиды **4a** (пример 8).

Эксперимент повторили в EtOH при комнатной температуре. Спустя полчаса с начала превращения были зафиксированы сигналы соединений **2a**, **4a** и **7** (пример 9). По прошествии суток наблюдались сигналы **4a** и **7** (пример 12). Спустя трое суток наблюдались исключительно сигналы пиперидин-2-она **4a**, при этом его выход стал больше (пример 14). Данные параметры реакции были признаны эффективными.

Таблица 6. Оптимизация условий псевдошестикомпонентной реакции

	8a, мол. экв.	Р-ль	T (°C)	Время, ч	Продукты, мол. экв.^a	Выход 4a (%)
1.	1.0	MeOH	64	2	7 : 4a = 2.5 : 1	25
2.	2.0	MeOH	64	2	7 : 4a = 2 : 1	30
3.	2.0	MeOH	64	4	7 : 4a = 2 : 1	28
4.	3.0	MeOH	64	2	7 : 4a = 2 : 1	30
5.	2.0	MeOH	25	2	2a : 7 : 4a = 1 : 1.5 : 1	20
6.	2.0	MeOH	25	4	2a : 7 : 4a = 0.25 : 1.5 : 1	32
7.	2.0	MeOH	25	24	7 : 4a = 1.2 : 1	48
8.	2.0	MeOH	25	48	4a	67
9.	2.0	EtOH	25	0.5	2a : 7 : 4a = 2 : 1.5 : 1	20
10.	2.0	EtOH	25	1	2a : 7 : 4a = 1.5 : 1.5 : 1	25
11.	2.0	EtOH	25	4	2a : 7 : 4a = 0.5 : 1.5 : 1	35
12.	2.0	EtOH	25	24	7 : 4a = 0.75 : 1	55
13.	2.0	EtOH	25	48	7 : 4a = 0.25 : 1	68
14.	2.0	EtOH	25	72	4a	78

Условия реакции: бензальдегид **1a** (4 ммоль), малононитрил **6a** (2 ммоль), метил-2-бромацетат **9a** (2 ммоль) и ацетат аммония (4 ммоль), растворитель (5 мл). ^aПо данным ¹H-ЯМР.

В этиловом спирте выход продукта **4a** оказался выше по сравнению с метанолом. Это обусловлено меньшей растворимостью пиридиниевой соли в этаноле. На рисунке 5 отображено, как меняются характеристичные сигналы продуктов с течением времени.

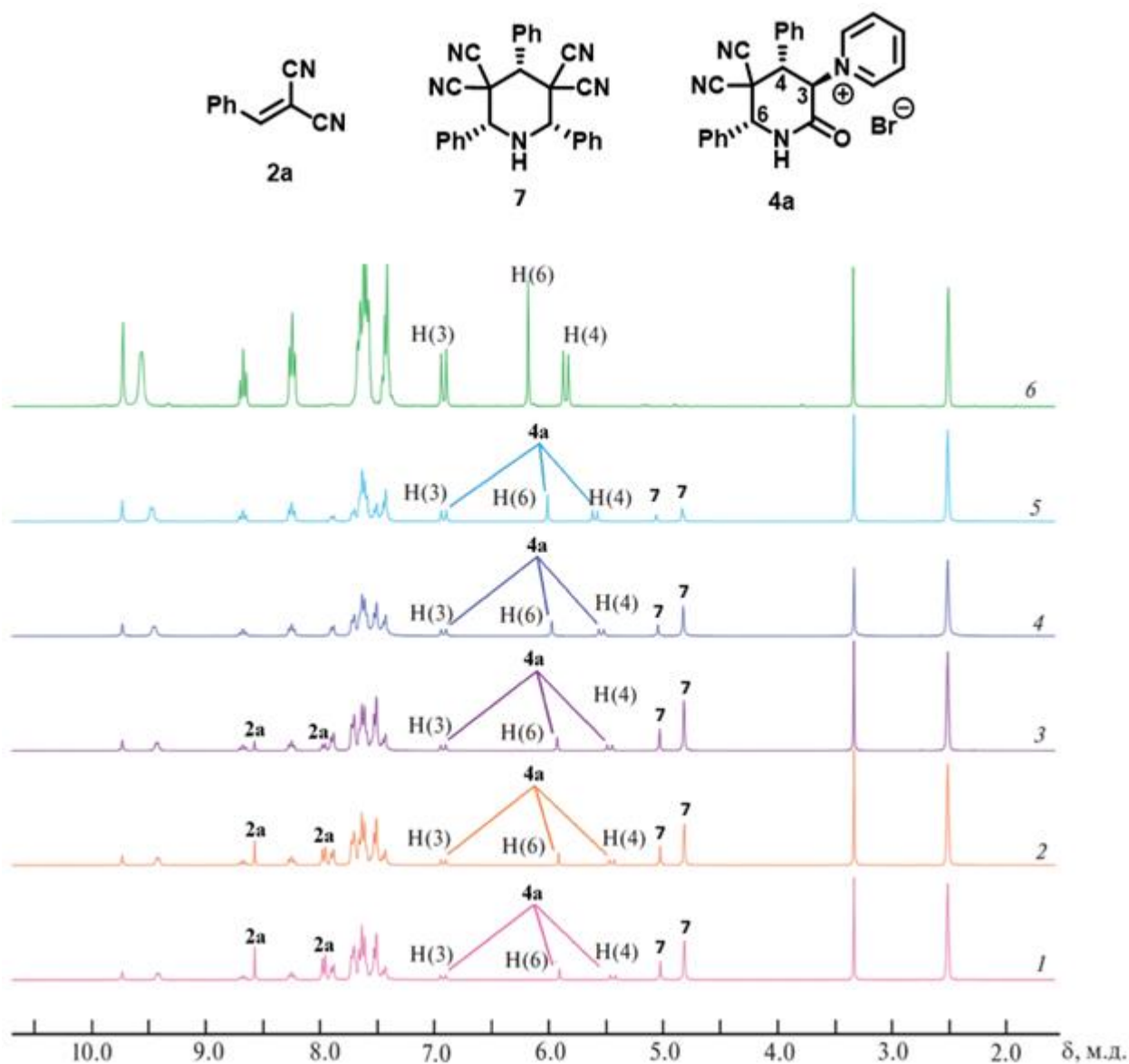


Рис. 5. Мониторинг характеристических сигналов соединений **2a**, **7** и **4a**, время, ч: 0.5 (**1**), **1** (**2**), **4** (**3**), **24** (**4**), **48** (**5**), **72** (**6**).

Получение пиридиниевых солей пиперидин-2-онов **4** осуществлялось в найденных оптимальных условиях из альдегидов **1**, малононитрила **6a**, пиридин-2-ола **8**, ацетатов **9** и ацетата аммония (схема 10, таблица 7).

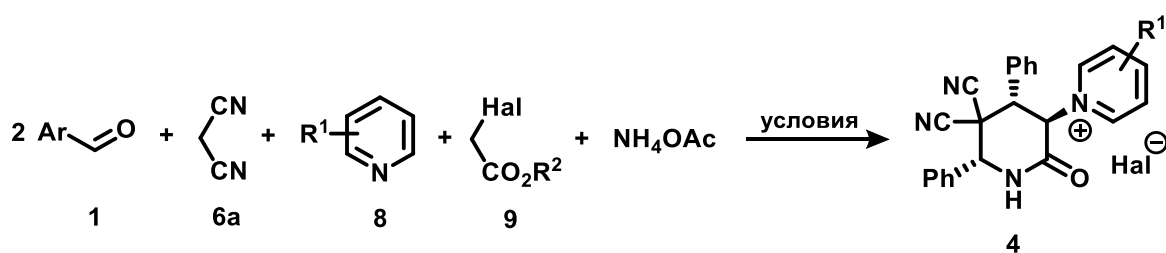


Схема 10

Таблица 7. Псевдошестикомпонентная реакция ароматических альдегидов **1**, малононитрила **6a**, замещенных пиридинов **8**, (алкил)галогеноацетатов **9** и ацетата аммония

	1	8	9	Ar	R¹	R²	Hal	4	Выход (%)
1.	1a	8a	9a	C ₆ H ₅	H	Me	Br	4a	74
2.	1d	8a	9b	4-FC ₆ H ₄	H	Et	Cl	4e	40
3.	1e	8a	9a	2-ClC ₆ H ₄	H	Me	Br	4f	64
4.	1h	8a	9b	3-NO ₂ C ₆ H ₄	H	Et	Cl	4i	36
5.	1k	8a	9a	2-MeOC ₆ H ₄	H	Me	Br	4m	58
6.	1f	8a	9b	3-BrC ₆ H ₄	H	Et	Cl	4o	48
7.	1n	8a	9a	3-MeOC ₆ H ₄	H	Me	Br	4r	88
8.	1o	8a	9a	4-Py	H	Me	Br	4s	32
9.	1a	8b	9a	C ₆ H ₅	4-NH ₂	Me	Br	4t	58
10.	1d	8c	9a	4-FC ₆ H ₄	3-Br	Me	Br	4u	48

Условия реакции: ароматический альдегид **1** (4 ммоль), малононитрил **6a** (2 ммоль), пиридин **8** (2 ммоль), ацетат **9** (2 ммоль) и ацетат аммония (4 ммоль), EtOH (10 мл), комнатная температура.

Спектры ЯМР продуктов показали только один набор сигналов, что указывает на образование одного диастереомера. Строение пиперидин-2-она **4t** с тремя стереоцентрами было определено методом РСА как бромид 4-амино-1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-2-оксо-4,6-дифенил-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (рис. 6). Результаты рентгеноструктурного анализа показывают, что фенольные заместители при атомах углерода C(4) и C(6) находятся в экватори-

альном положении пиперидин-2-онового кольца. Данная конфигурация является наиболее термодинамически стабильной, поскольку объемные заместители расположены таким образом, чтобы свести к минимуму стерические затруднения.

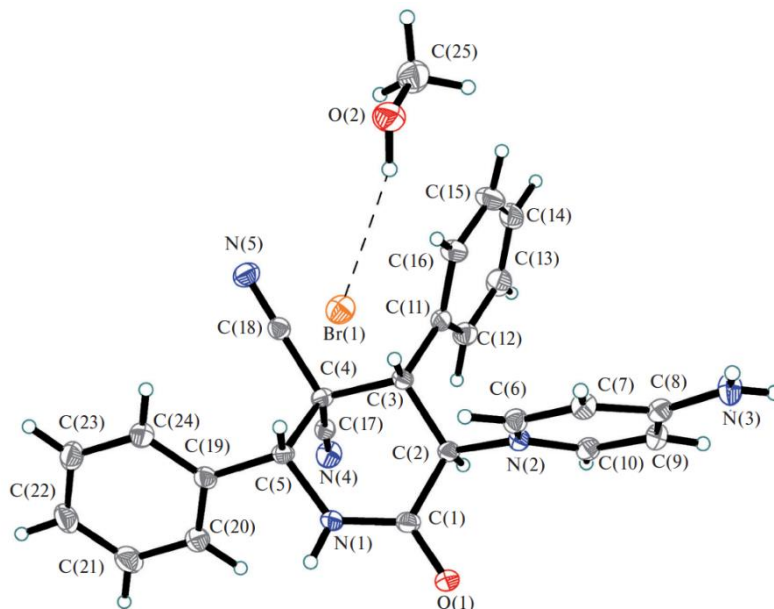


Рис. 6. Структура пиридинийсодержащего пиперидин-2-она **4t**.

Также была осуществлена псевдошестикомпонентная реакция, в которой вместо малононитрила **6a** использовали метил- и этил-2-цианоацетаты **6b**, **6c** (схема 11, таблица 8). В этом случае спектроскопия ЯМР ^1H выявила два различных набора сигналов (Приложение, стр. 124). Это говорит о том, что бромиды пиридин-1-ия с четырьмя стереоцентрами образуются в виде смеси двух диастереомеров ((**5i**, **5'i**)–(**5m**, **5'm**)). В спектрах ЯМР продукта **5a** наблюдался лишь один набор сигналов, что свидетельствует об образовании единственного диастереомера.

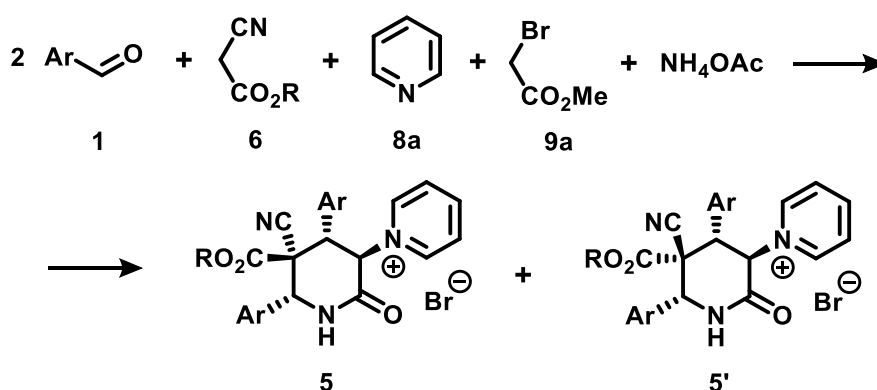


Схема 11

Таблица 8. Псевдошестикомпонентный синтез пиридинийсодержащих пиперидин-2-онов с четырьмя стереоцентрами

	1	6	Ar	R	Соотношение продуктов	Выход (%)
1.	1a	6b	C ₆ H ₅	Me	5a (>99 : 1)	54
2.	1n	6b	3-MeOC ₆ H ₄	Me	5i : 5'i (54 : 46)	36
3.	1l	6b	3-ClC ₆ H ₄	Me	5j : 5'j (50 : 50)	58
4.	1l	6c	3-ClC ₆ H ₄	Et	5k : 5'k (77 : 23)	52
5.	1m	6b	4-ClC ₆ H ₄	Me	5l : 5'l (88 : 12)	48
6.	1f	6c	3-BrC ₆ H ₄	Et	5m : 5'm (80 : 20)	60

Условия реакции: ароматический альдегид **1** (4 ммоль), алкил 2-цианоацетат **6** (2 ммоль), пиридин **8a** (4 ммоль), метил-2-бромацетат **9a** (2 ммоль) и ацетат аммония (4 ммоль), EtOH (10 мл), комнатная температура, 72 часа.

Структура диастереомеров **5'** была установлена с помощью 2D ЯМР корреляционных экспериментов (Приложение, стр. 125). Для пиперидин-2-онов **5'i-m** характерна конфигурация (3*RS*, 4*SR*, 5*RS*, 6*RS*). Пространственные взаимодействия в соединении **5'i** показаны на рисунке 7.

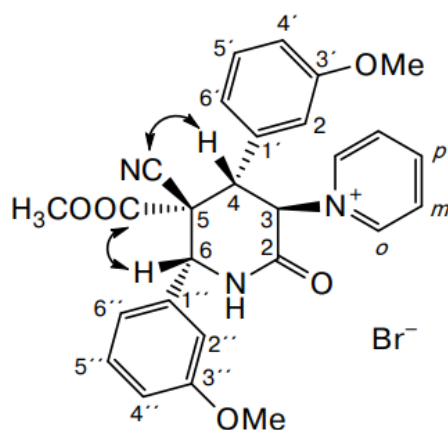


Рис. 7. Протон-углеродная корреляция ЯМР НМВС диастереомера **5'i**.

Было обнаружено, что при использовании 3-гидроксипиридина **8d** в псевдошестикомпонентной реакции вместо бромидов пиридиния образуются бетаины **10a-g** (схема 12, таблица 9). Полученные соединения показали плохую растворимость в спиртах по сравнению с пиридиниевыми солями **4**.

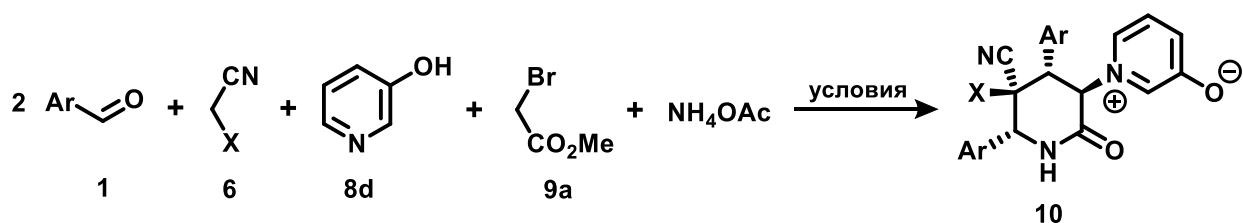


Схема 12

Таблица 9. Псевдошестикомпонентный синтез бетаинов **10a-g**

	1	6	Ar	X	10	Выход (%)
1.	1a	6a	C ₆ H ₅	CN	10a	75
2.	1d	6a	4-FC ₆ H ₄	CN	10b	63
3.	1l	6a	3-ClC ₆ H ₄	CN	10c	81
4.	1m	6a	4-ClC ₆ H ₄	CN	10d	69
5.	1g	6a	4-BrC ₆ H ₄	CN	10e	72
6.	1a	6b	C ₆ H ₅	CO ₂ Me	10f	62
7.	1j	6b	4-MeC ₆ H ₄	CO ₂ Me	10g	44

Условия реакции: ароматический альдегид **1** (4 ммоль), нитрил **6** (2 ммоль), 3-гидроксипиридин **8d** (4 ммоль), метил-2-бромацетат **9a** (2 ммоль) и ацетат аммония (4 ммоль), EtOH (10 мл), комнатная температура, 72 часа.

С помощью рентгеноструктурного анализа монокристалла пиперидин-2-она **10f** было установлено, что в данном соединении отсутствует атом водорода в гидроксильной группе, а также противоион Br⁻ (рисунок 8). Формирование цвиттер-ионов, по всей видимости, обусловлено высокой кислотностью ОН-группы. Объемные ароматические заместители в бетаинах находятся в экваториальных положениях пиперидинового цикла. Элементный анализ подтверждает, что соединения **10a-g** представляют собой цвиттер-ионы. В спектрах ЯМР наблюдался только один набор сигналов, что указывает на образование одного диастереомера.

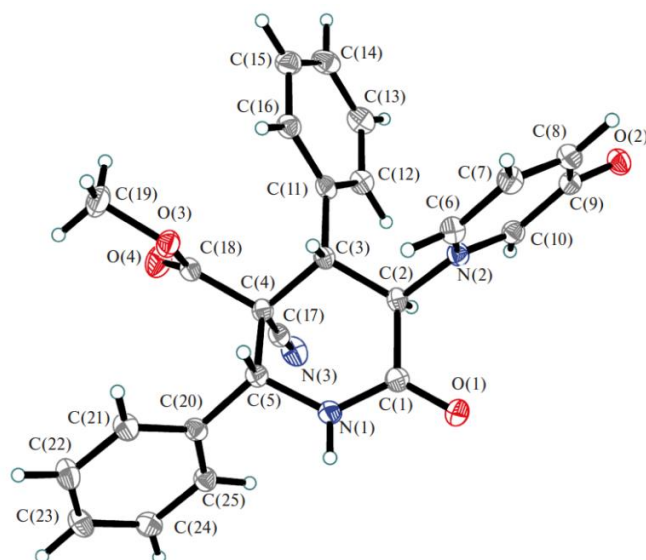


Рис. 8. Структура цвиттер-иона **10f**.

В случае псевдошестикомпонентной реакции образование пиперидин-2-онов **4** и **5** начинается с двух параллельных процессов. Первый процесс включает взаимодействие замещенного пиридина **8** с алкил-2-галогенпроизводным уксусной кислоты **9**, что приводит к образованию соли **3**. Второй процесс представляет собой реакцию альдегида **1** с нитрилом **6**, продуктом которой является алкен **2** (схема 13). Последующие стадии аналогичны стадиям в четырехкомпонентной и псевдопятикомпонентной реакциях.

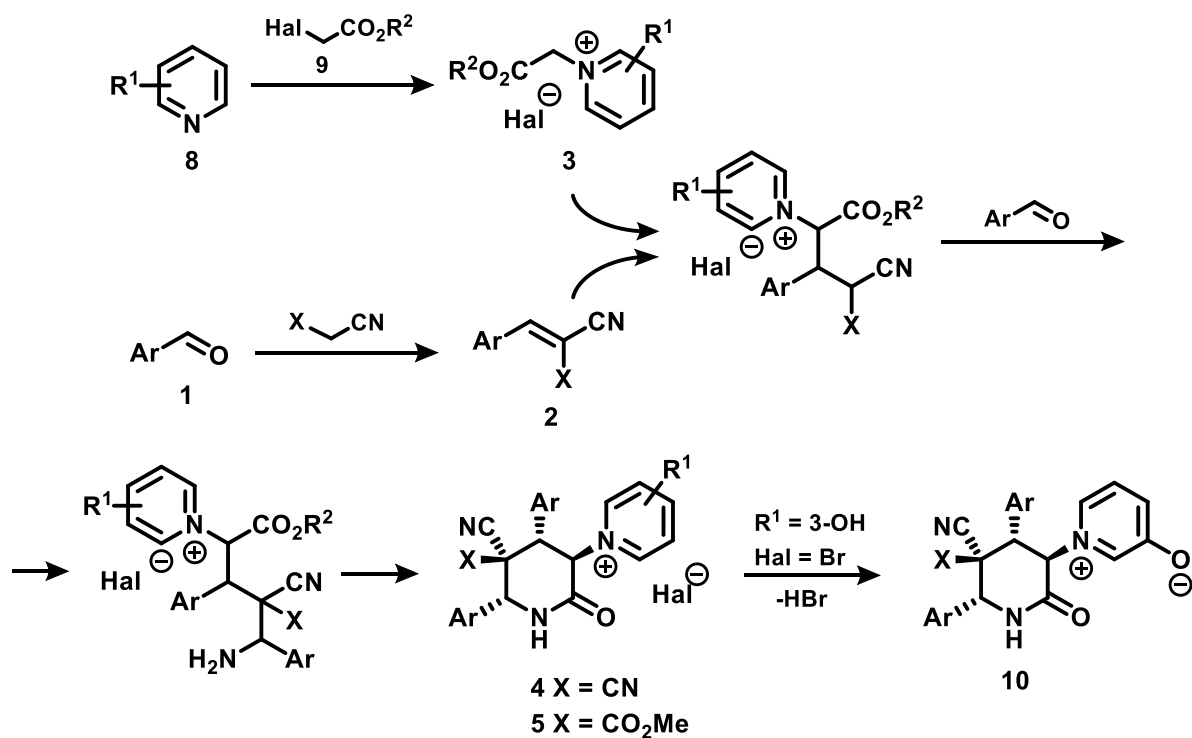


Схема 13

В ходе исследования был предложен способ получения пиридиновых солей из пиридинов, ацетатов, карбонильных соединений, нитрилов и аммония уксуснокислого. За один этап формируются четыре связи C-C и две связи C-N. Пиридиновые соли пиперидин-2-онов **4** были получены с выходом 32-88%. В результате аналогичной реакции пиперидин-2-оны **5** были образованы в виде смеси двух изомеров.

2.2. Эпимеризация 2-пиперидинонов и 1,4,5,6-тетрагидропиридинов

Эпимеризацией является разновидность изомеризации, в ходе которой эпимер превращается в свой диастереомерный аналог. У гетероциклических соединений этот процесс протекает в кислой и основной средах [105]. Эпимеризация производных 2-тиоксоимидазолидин-4-онов происходит в спиртах, которые выполняют роль основания [106]. Уэмура (Naohiro Uemura) совместно с коллегами разработал метод, который сочетает в себе кристаллизацию и эпимеризацию, для превращения диастереомерной смеси в один диастереомер [107]. Установлено, что эпимеризация происходит у конденсированных гетероциклов, растворенных в диметилсульфоксиде- d_6 [108, 109]. Ученые из США выяснили, что воздействие синего света также приводит к эпимеризации [110]. Для осуществления процесса требуется источник света и катализатор. Цзи (Dong-Sheng Ji) и его коллегами был разработан метод, который позволяет преобразовывать δ -лактамы путем эпимеризации с использованием ДБУ, получая термодинамически более стабильный эпимер [111]. Лэй Лу (Lei Liu) и его коллеги опубликовали работу, в которой описана эпимеризация тетрагидропиридинов при использовании гидрида натрия [112]. На данный момент эпимеризация производных пиперидина и пиридина изучена недостаточно.

2.2.1. Эпимеризация 2-пиперидинонов в ДМСО

Диастереомеры **5** и **5'**, полученные в результате псевдошестикомпонентной реакции, различаются конфигурацией только одного хирального центра, что делает их эпимерами. Характеристичные сигналы ЯМР 1H эпимеров **5j** и **5'j** показаны на рисунке 9а. В спектре ЯМР наблюдаются два набора сигналов: пары синглетных и дублетных сигналов, которые соответствуют протонам у атомов углерода C6 и C4 пиперидинового кольца соответственно и атомам водорода метоксигруппы. Было предположено, что данные диастереомеры могут подвергаться эпимеризации. Смесь эпимеров растворили в ДМСО- d_6 , который должен был выступить в качестве основного катализатора. Раствор был перенесен в ампулу для ЯМР, которую грели в масляной бане в течение двух часов

при 60 °С. После нагрева соотношение (по ЯМР) **5j/5'j** составило 95:5 (рис.9b). Результат эксперимента указывает на то, что эпимер **5'j** в дейтерированном диметилсульфоксиде подвергается эпимеризации, и равновесие смещается в сторону эпимера **5j**.

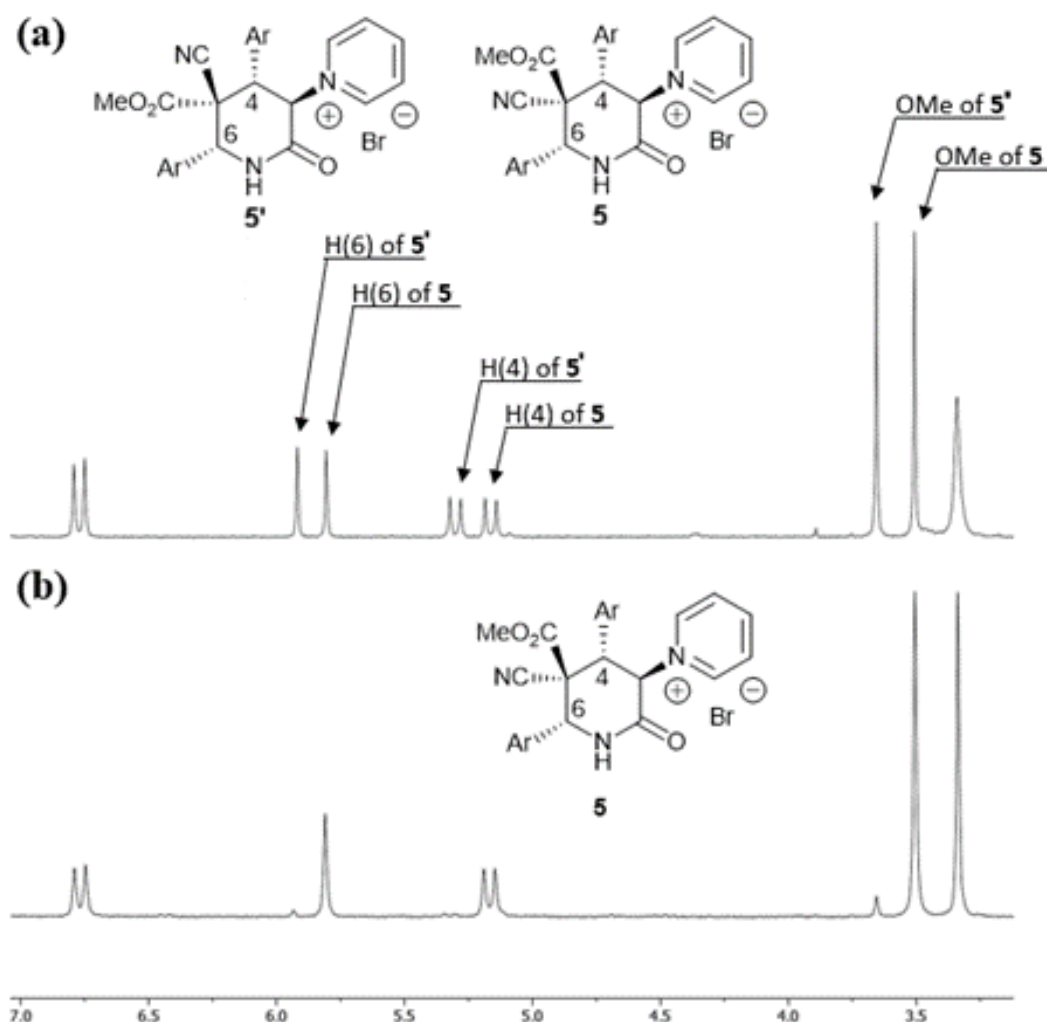


Рис. 9. Характеристичные сигналы протонов эпимеров **5j** и **5'j**.

Эксперимент был проведен с остальными эпимерными смесями. При нагревании в ДМСО стереоизомеры **5i**, **5k-m** также претерпели эпимеризацию (схема 14, таблица 10). Расчеты на основе теории функционала плотности (DFT) показали, что отрицательная свободная энергия эпимеров **5** по сравнению с **5'** приводит к сильному смещению равновесия в сторону **5** (>94% во всех случаях при 60 °С).

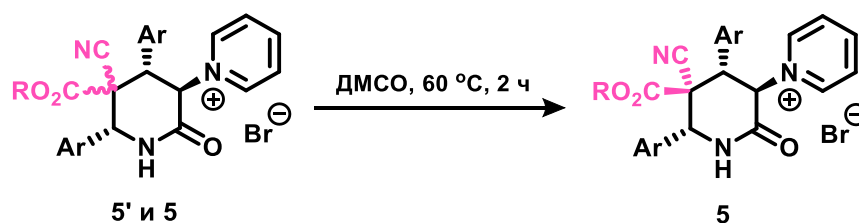


Схема 14

Таблица 10. Эпимеризация смеси диастереоизомеров

	Ar	R	dr 5:5' до/после нагревания ^a	$\Delta G_5 - \Delta G_{5'}$, ккал/моль ^b
1.	3-OMeC ₆ H ₄	Me	5i:5'i 54:46 / 96:4	-2.24
2.	3-ClC ₆ H ₄	Me	5j:5'j 50:50 / 94:6	-1.93
3.	3-ClC ₆ H ₄	Et	5k:5'k 77:23 / 95:5	-2.06
4.	4-ClC ₆ H ₄	Me	5l:5'l 88:12 / 96:4	-2.33
5.	3-BrC ₆ H ₄	Et	5m:5'm 80:20 / 95:5	-1.92

^aПо данным ¹H-ЯМР. ^bPBE0-D3BJ/def2-SVP/CPCM(DMSO).

На основании полученных данных был предположен механизм эпимеризации на примере эпимеров **5j** и **5'j**. Возможны два пути, которые начинаются с депротонирования минорного эпимера **5'j** молекулой ДМСО. Для выявления наиболее энергетически выгодного пути было проведено вычислительное исследование с использованием квантово-химических методов, которое опиралось на рекомендациях, описанных в литературе [113,114]. Все квантово-химические расчеты были выполнены с помощью программного пакета ORCA (версия 5.0.4) [115,116] комплексным DFT методом PBE0 на базисном наборе PBE0-D3BJ/def2-SVP/CPCM(DMSO) (Приложение, стр. 129).

В первом случае (путь А) протон отщепляется от атома углерода C(3) пиперидинового кольца, образуя цвиттер-ион **PA1** с относительной свободной энергией 6,8 ккал/моль (схема 15). Разрыв C-C связи интермедиата **PA1** приводит к соединению **PA2** ($\Delta G_{rel} = 20,1$ ккал/моль) через переходное состояние **PTS1** ($\Delta G_{rel} = 24,3$ ккал/моль). В промежуточном соединении **PA2** торсионный угол при C-C связи свободен, что позволяет образоваться альтернативному конформеру **PA3** ($\Delta G_{rel} = 16,5$ ккал/моль) через поворот групп -CN и -CO₂Me

вокруг одинарной связи. Барьер этого перехода оценивается менее чем в 2 ккал/моль. В результате последующей циклизации, которое происходит через переходное состояние **PTS2** ($\Delta G_{rel} = 21,8$ ккал/моль), образуется соединение **PA4** ($\Delta G_{rel} = 3,7$ ккал/моль). Наконец, протонирование **PA4** молекулой $[(CH_3)_2SOH]^+$ приводит к образованию эпимера **5j**.

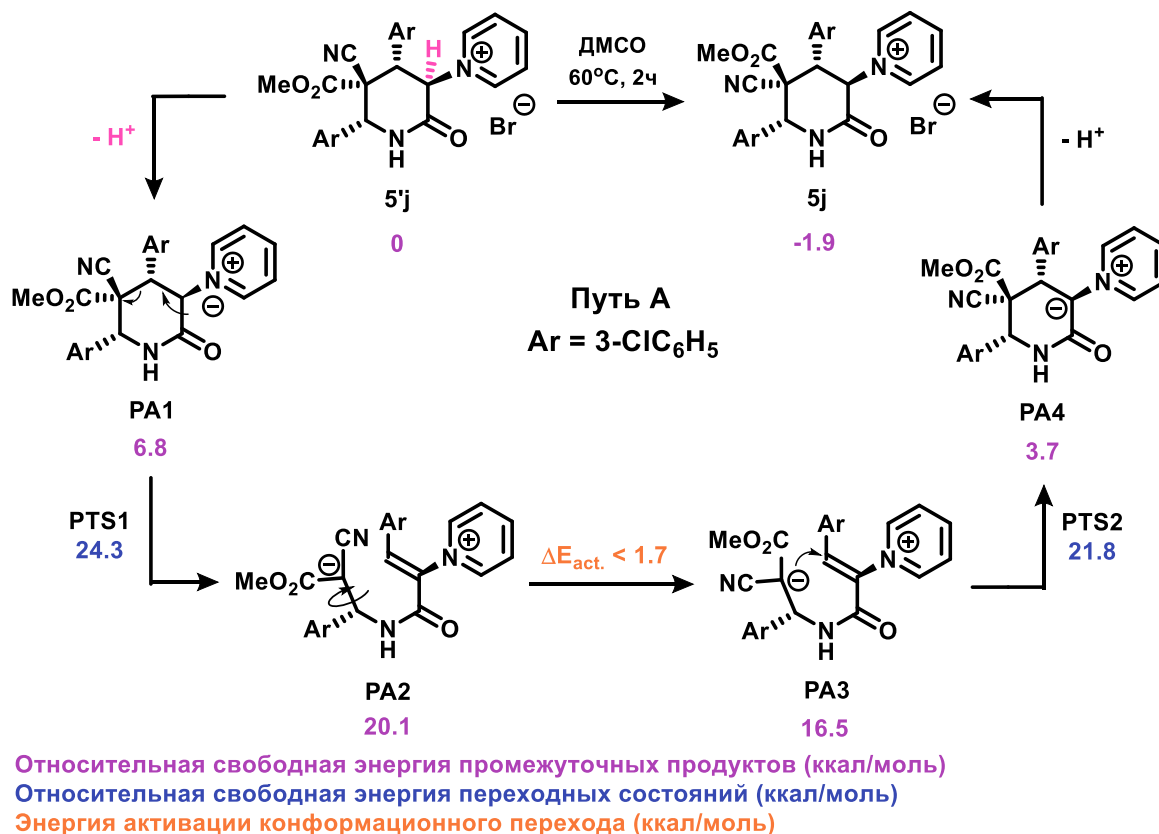
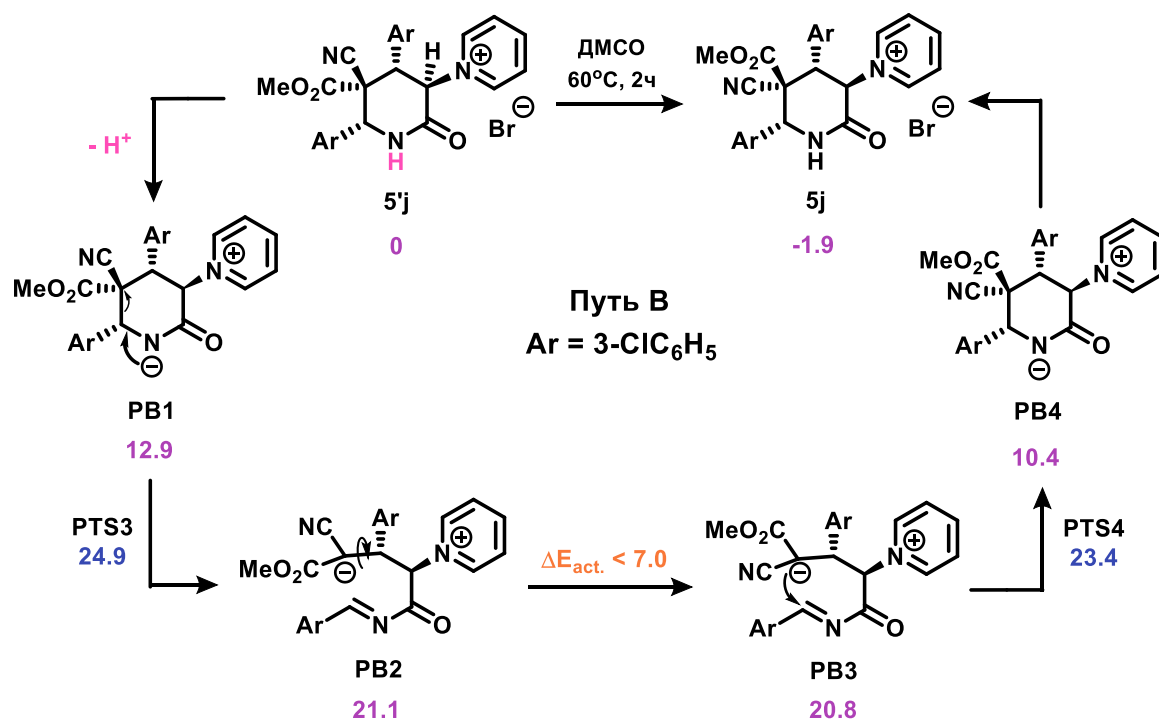


Схема 15

Во втором случае (путь В) протон отщепляется от аминогруппы, образуя **PB1** ($\Delta G_{rel} = 12,9$ ккал/моль), что на 6,1 ккал/моль выше, чем у **PA1**, образующегося в результате переноса протона из положения С-3 пиперидинового кольца (схема 16). Затем **PB1** превращается в **PB2** ($\Delta G_{rel} = 21,1$ ккал/моль) путем разрыва связи С-С через переходное состояние **PTS3** ($\Delta G_{rel} = 24,9$ ккал/моль). Как и в случае с путем А, в соединении **PB2** происходит вращение связи С-С, в результате которого образуется конформация **PB3** ($\Delta G_{rel} = 20,8$ ккал/моль) с энергией активации менее 7 ккал/моль. Образование аниона **PB4** происходит через переходное состояние **PTS4** ($\Delta G_{rel} = 23,4$ ккал/моль), что немного выше, чем **PTS2** на 1,6 ккал/моль. Цвиттер-ион **PB4** на 6,7 ккал/моль

менее стабилен ($\Delta G_{rel} = 10.4$ ккал моль) по сравнению с **РА4**. Таким образом, расчеты методом теории функционала плотности показывают, что, хотя оба механизма кинетически возможны, эпимеризация происходит преимущественно по пути А. На рисунке 10 показаны энергетические профили для обоих путей.



Относительная свободная энергия промежуточных продуктов (ккал/моль)
 Относительная свободная энергия переходных состояний (ккал/моль)
 Энергия активации конформационного перехода (ккал/моль)

Схема 16

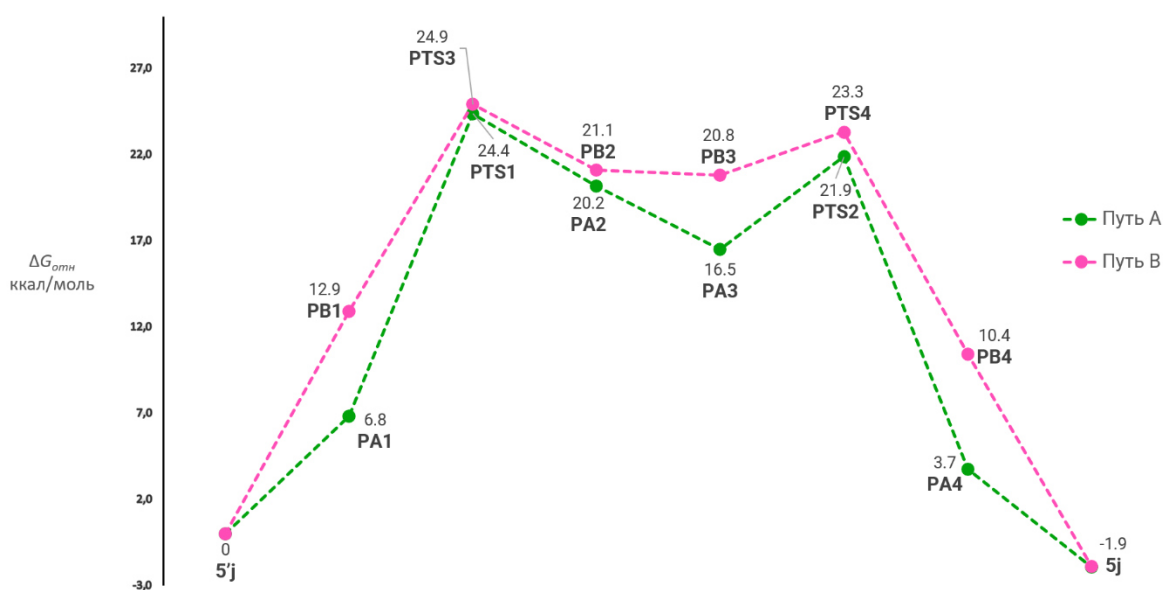


Рис. 10. Энергетические профили двух предполагаемых путей механизма.

Для изучения и сравнения слабых взаимодействий эпимеров был использован NCI (Noncovalent interaction) анализ [117,118]. Индекс NCI позволяет изучать области электронной плотности, связанные со слабыми взаимодействиями, в которых наблюдается как низкая электронная плотность, так и низкий градиент(ы) пониженной плотности:

$$s(\rho) = \frac{[\nabla\rho]}{2(3\pi^2)^{1/3}\rho^{4/3}}$$

где ρ – электронная плотность. Произведение электронной плотности (ρ) и знака второго собственного значения Гессиана плотности (λ_2) позволяет определить силу и характер взаимодействия, будь то притяжение или отталкивание [119]. Цвет изоповерхностей NCI позволяет интуитивно понять расположение, интенсивность и тип слабого взаимодействия (рисунок 11). Зелёная область представляет ван-дер-ваальсовы взаимодействия. Красные области с положительным значением λ_2 указывают на отталкивающие взаимодействия (стерический эффект), а синие области с отрицательным значением λ_2 – на стабилизирующее взаимодействие (водородная связь, галогенная связь).

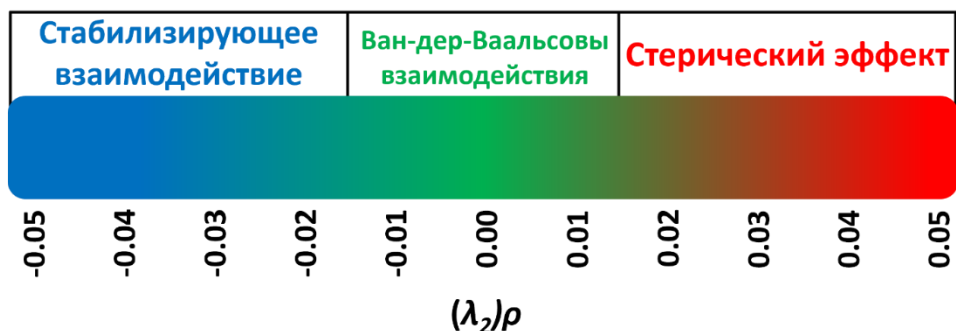


Рис. 11. Цветовое обозначение разных значений функции $\text{sign}(\lambda_2)\rho$.

На рисунке 12 показаны слабые взаимодействия в молекулах двух эпимеров в виде цветных изоповерхностей. Изображения были получены с помощью программного пакета Multiwfn [120,121] и программы VMD [122]. У эпимера 5'j сложноэфирная группа расположена между двумя фенильными заместителями, что обуславливает наличие множества взаимодействий. В молекуле эпимера наблюдаются ван-дер-ваальсовы взаимодействия (желто-зеле-

ные изоповерхности) и даже оранжевая область, которая указывает на отталкивающие (стерические) взаимодействия. В то же время у эпимера **5j** между фенильными заместителями располагается менее объемная цианогруппа. В такой конфигурации стерические затруднения сведены к минимуму, что делает эпимер **5j** более термодинамически стабильным. Эта интерпретация подтверждается и количественными данными: интегральная электронная плотность в стерической области эпимера **5j** уменьшается на 0.013 по сравнению с **5'j**.

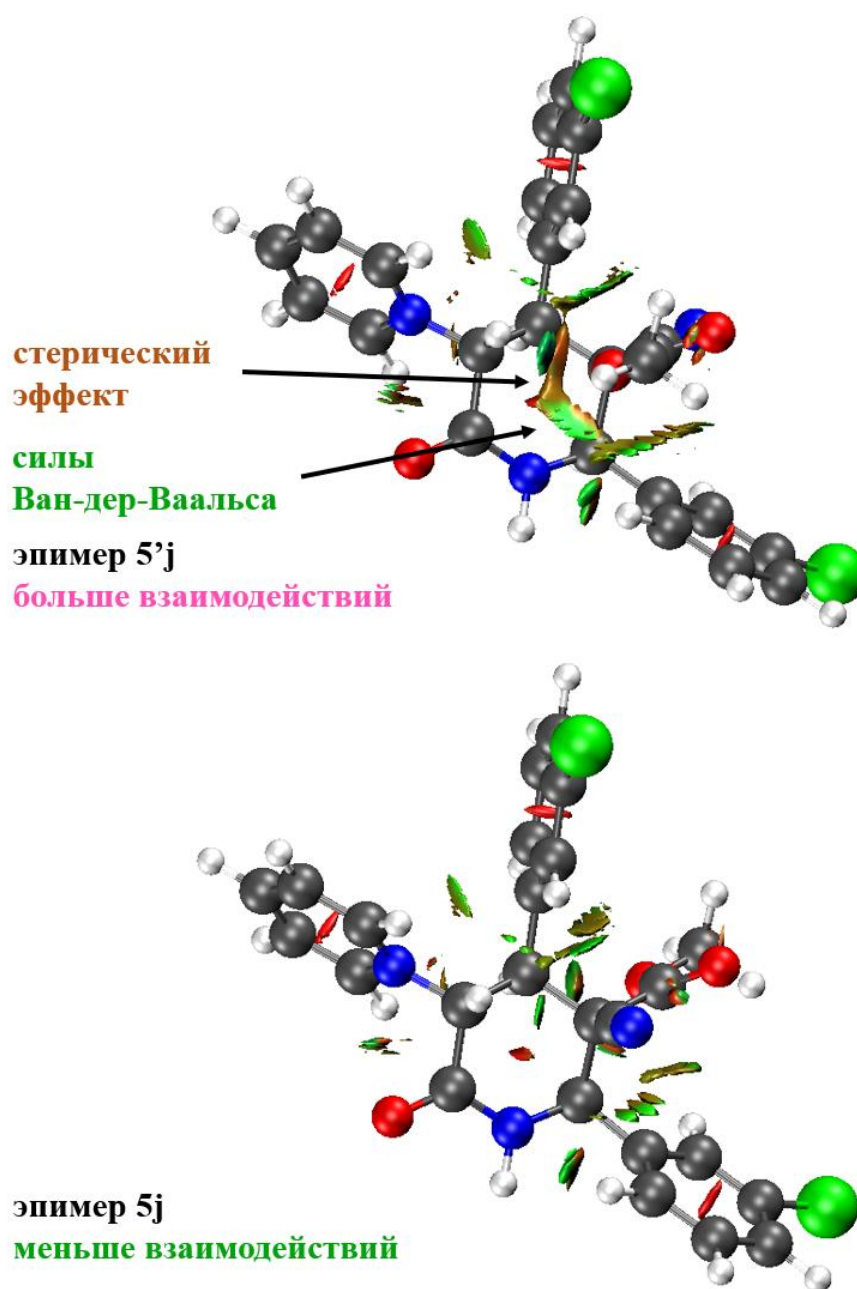


Рис. 12. Трехмерные изоповерхности эпимеров **5'j** и **5j**.

2.2.2. Эпимеризация 1,4,5,6-тетрагидропиридинов в ДМСО

Ранее в нашей лаборатории методом мультикомпонентного синтеза были получены 1,4,5,6-тетрагидропиридины **11'** с тремя стереоцентрами в виде индивидуальных диастереомеров (Схема 17). РСА позволил установить, что объемные фенильные заместители расположены в экваториальных положениях относительно цикла [88].

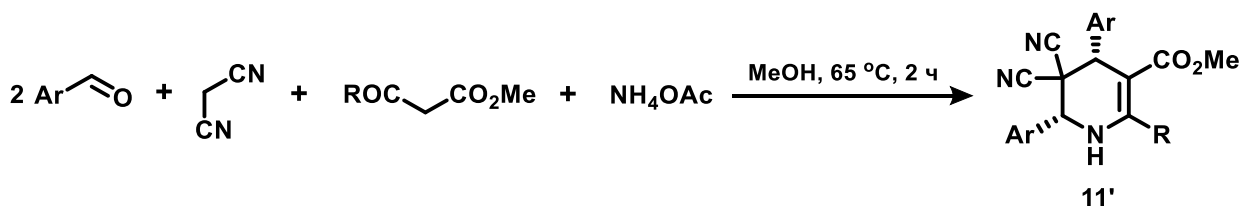


Схема 17

Считалось, что стерические помехи в таком диастереомере минимизированы, и данная конфигурация наиболее устойчива термодинамически. В ходе дальнейшего исследования был получен неожиданный результат. Спектр ЯМР ^1H тетрагидропиридина **11'a**, записанный сразу после растворения в $\text{DMSO-}d_6$ (рис. 13а), сравнили со спектром, записанным через четыре дня (рис. 13б). На спектре, записанном четыре дня спустя, наблюдались слабые сигналы (отмечены стрелками), аналогичные сигналам тетрагидропиридина **11'a**. На основании этого наблюдения было выдвинуто предположение, что тетрагидропиридин **11'a** в ДМСО может подвергаться эпимеризации. Чтобы проверить эту гипотезу, нагревали раствор исходного тетрагидропиридина в ДМСО. Температура в пределах 80-85 °С оказалась оптимальной, поскольку при превышении этого диапазона вещество разрушалось, а при понижении температуры процесс эпимеризации замедлялся. Спектр ЯМР ^1H выделенного вещества после 11 часов нагревания в ДМСО характеризовался наличием сигналов, соответствующих другому эпимеру (рис. 13с). Впоследствии с помощью рентгеноструктурного анализа было обнаружено, что в полученном соединении **11a** арильный заместитель у атома углерода C4 расположен в аксиальном положении.

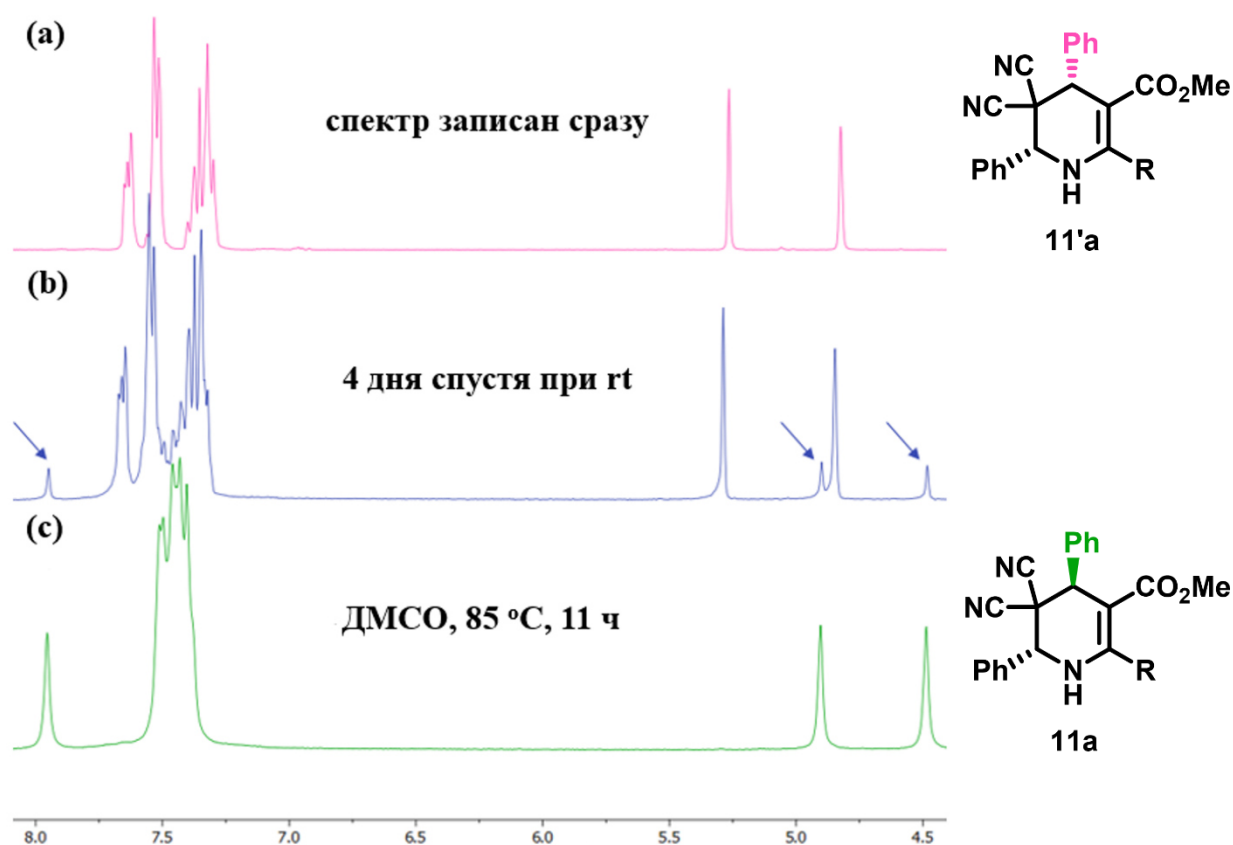


Рис. 13. Характеристичные сигналы тетрагидропиридинов **11a** и **11'a**.

Аналогичную эпимеризацию попробовали провести с тетрагидропиридинами **11'b-11'k**, содержащими различные заместители в фенильных кольцах (Схема 18, таблица 11). В результате были получены эпимеры **11b-11k** в виде индивидуальных диастереоизомеров. С помощью метода теории функционала плотности были определены относительные свободные энергии эпимеров. Согласно распределению Больцмана, при температуре 85 °C разница в свободной энергии соответствует смещению равновесия (>96 %) в сторону **11**, что наблюдалось во всех экспериментах.

Структура эпимера **11b** была определена методом рентгеноструктурного анализа, как метиловый эфир (4*RS*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(2-метилфенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (рисунок 14). Оказалось, что именно такая конфигурация является наиболее термодинамически стабильной.

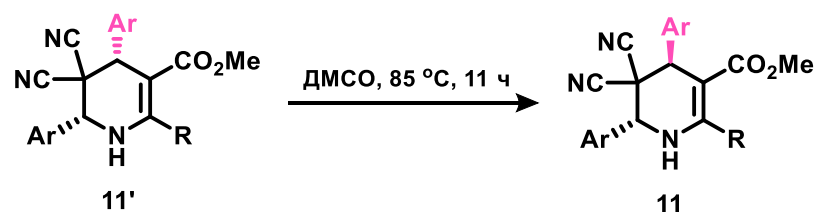


Схема 18

Таблица 11. Эпимеризация тетрагидропиридинов

	Ar	R	Эпимер до/после нагревания	$\Delta G_{11}-\Delta G_{11'}$, ккал/моль ^a
1.	C ₆ H ₅	Me	11'a / 11a	-2.84
2.	2-CH ₃ C ₆ H ₄	Me	11'b / 11b	-3.37
3.	3-CH ₃ C ₆ H ₄	Me	11'c / 11c	-3.77
4.	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Me	11'd / 11d	-2.88
5.	4-OMeC ₆ H ₄	Me	11'e / 11e	-3.22
6.	4-BrC ₆ H ₄	Me	11'f / 11f	-2.71
7.	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	11'g / 11g	-2.53
8.	4-FC ₆ H ₄	Et	11'h / 11h	-2.57
9.	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	11'i / 11i	-2.41
10.	4-OMeC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	11'j / 11j	-2.81
11.	4-FC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	11'k / 11k	-2.32

^aPBE0-D3BJ/def2-SVP/CPCM(DMSO).

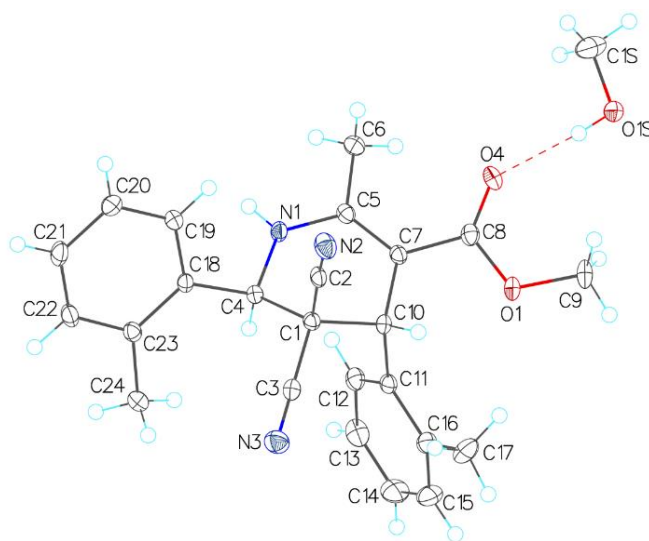
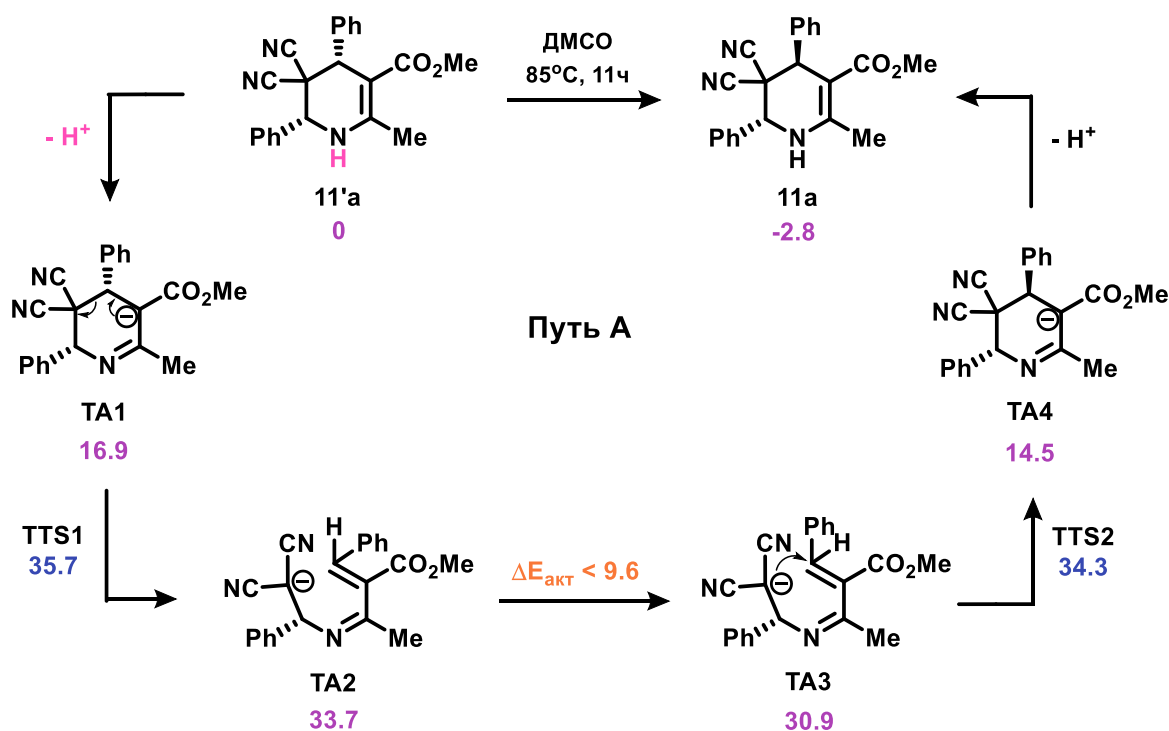


Рис. 14. Структура соединения **11b** по данным РСА.

В рамках исследования механизма эпитермеризации тетрагидропиридинов на примере эпитермеров **11a** и **11'a** были предложены два возможных пути. Оба пути начинаются с депротонирования эпитермера **11'a** диметилсульфоксидом. В первом случае (путь А) протон удаляется из аминогруппы (Схема 19). Двойная связь смещается к азоту в результате депротонирования, что приводит к образованию аниона **TA1** ($\Delta G_{отн} = 16,9$ ккал/моль). Перенос электронов приводит к разрыву связи C-C через переходное состояние **TTS1** ($\Delta G_{отн} = 35,7$ ккал/моль). Интермедиат **TA2** ($\Delta G_{отн} = 33,7$ ккал/моль) переходит в более термодинамически стабильную конформацию **TA3** ($\Delta G_{отн} = 30,9$ ккал/моль) с энергией активации менее 10 ккал/моль. Дальнейшее замыкание цикла через переходное состояние **TTS2** ($\Delta G_{отн} = 34,3$ ккал/моль) и протонирование аниона **TA4** ($\Delta G_{отн} = 14,5$ ккал/моль) приводит к образованию более термодинамически выгодного эпитермера **11a** ($\Delta G_{отн} = -2,8$ ккал/моль).



Относительная свободная энергия промежуточных продуктов (ккал/моль)
 Относительная свободная энергия переходных состояний (ккал/моль)
 Энергия активации конформационного перехода (ккал/моль)

Схема 19

Во втором случае (путь В) протон удаляется из положения С6 тетрагидропиридинового кольца, в результате чего образуется гораздо менее стабильный анион **ТВ1** ($\Delta G_{отн} = 33,8$ ккал/моль) по сравнению с анионом **ТА1** (Схема 20). Далее происходит разрыв связи С-С через переходное состояние **ТТС3** ($\Delta G_{отн} = 40,4$ ккал/моль). Вследствие вращения связи С-С с верхней границей энергии активации, оцениваемой в 10,8 ккал/моль, интермедиат **ТВ2** ($\Delta G_{отн} = 31,3$ ккал/моль) переходит в более термодинамически стабильную конформацию **ТВ3** ($\Delta G_{отн} = 28,6$ ккал/моль). Дальнейшее замыкание цикла через **ТТС4** ($\Delta G_{отн} = 35,9$ ккал/моль) приводит к образованию аниона **ТВ4**, чья относительная свободная энергия на 14,6 ккал/моль выше ($\Delta G_{отн} = 29,1$ ккал/моль), чем у аниона **ТА4**. Протонирование аниона **ТВ4** приводит к образованию более термодинамически выгодного эпимера **11а**. Расчеты методом теории функционала плотности показывают, что оба пути примерно одинаково выгодны.

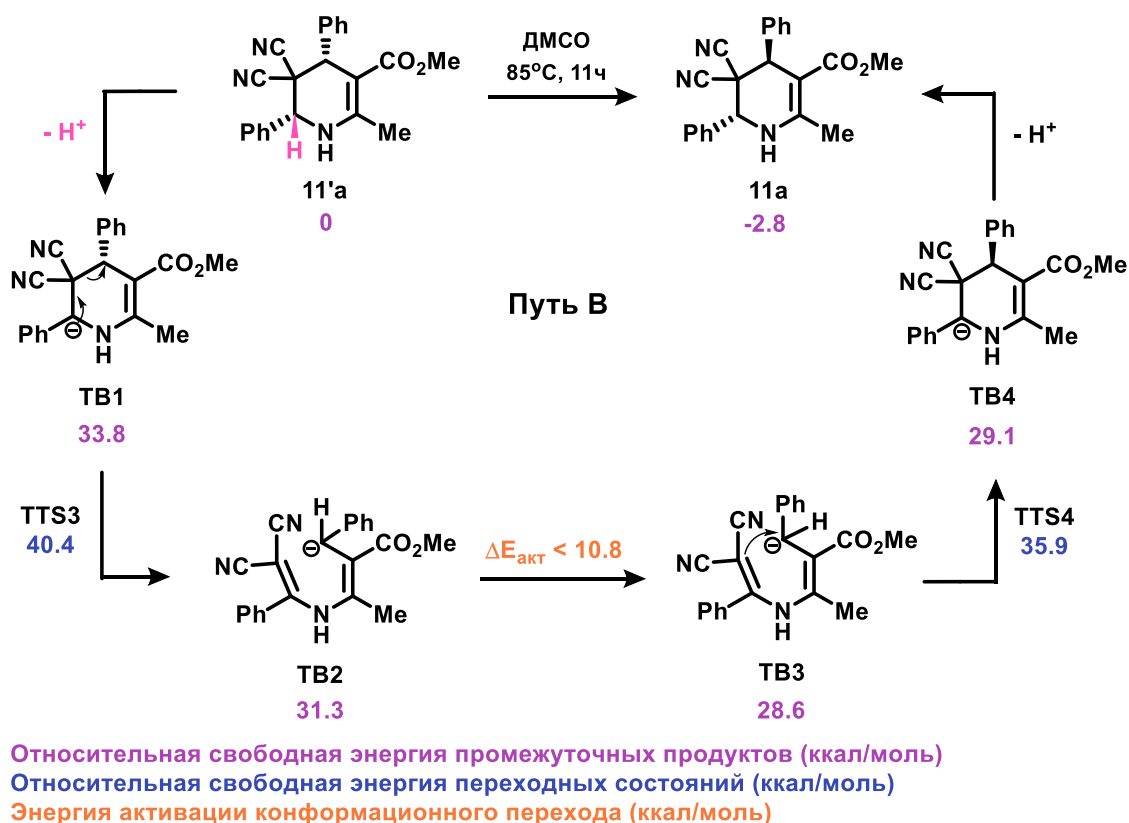


Схема 20

Если учитывать, что тетрагидропиридин **6'** представляет собой рацемический *транс*-диастереоизомер, можно предположить третий механизм эпиме-

ризации (путь С) (Схема 21). В этом случае протон отщепляется от атома углерода C4, что приводит к образованию аниона **TC1** ($\Delta G_{отн} = 33,8$ ккал/моль). В результате разрыва C-C связи через переходное состояние **TTS5** ($\Delta G_{отн} = 45,4$ ккал/моль) образуется промежуточное соединение **TC2** ($\Delta G_{отн} = 28,1$ ккал/моль). Впоследствии **TC2** превращается в **TC3** ($\Delta G_{отн} = 30,8$ ккал/моль) за счет вращения связи C-N – барьер этого перехода оценивается примерно в 23 ккал/моль. Замыкание цикла через переходное состояние **TTS6** ($\Delta G_{отн} = 45,3$ ккал/моль) ведет к аниону **TC4** ($\Delta G_{отн} = 35,0$ ккал/моль). При протонировании аниона **TC4** образуется тетрагидропиридин **11''a** – энантиомерная форма эпимера **11a**. Барьер вращения связи C-N (~51 ккал/моль) является высшей точкой пути реакции, что делает путь С наименее энергетически выгодным.

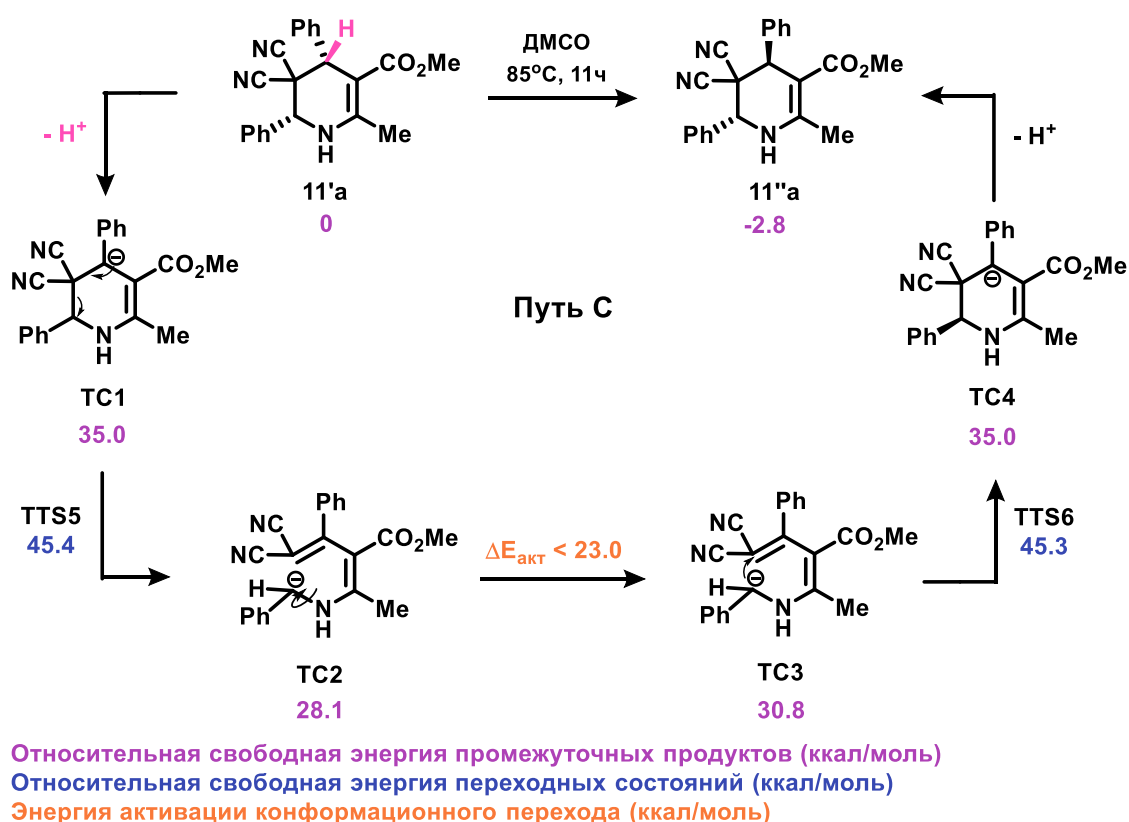


Схема 21

Энергетические профили для предложенных путей изображены на рисунке 15.

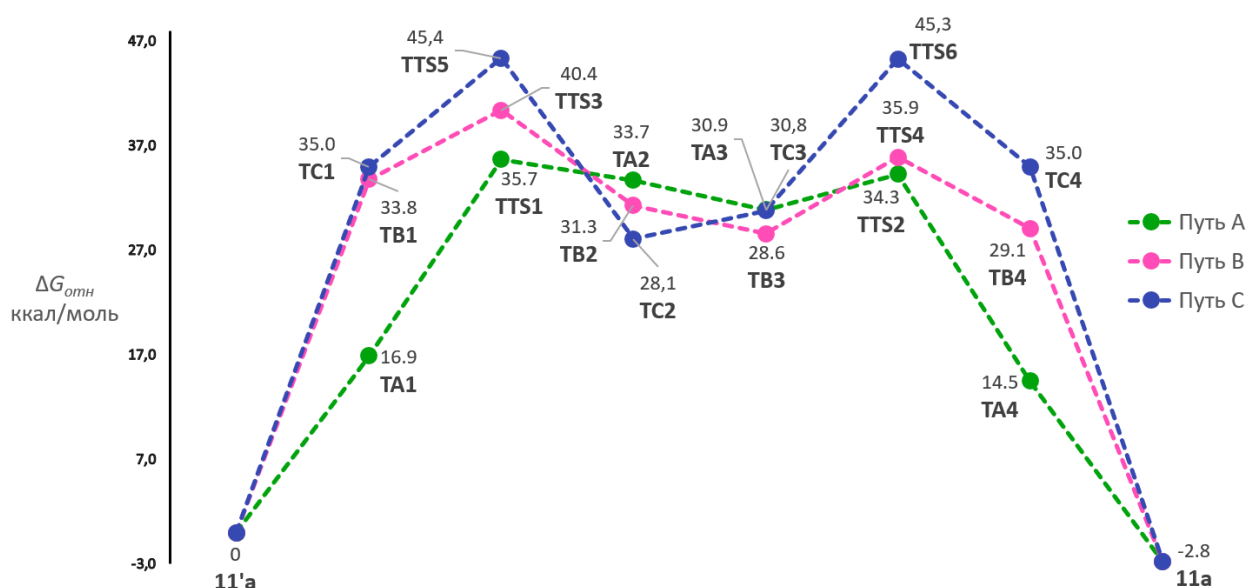


Рис. 15. Энергетические профили трех предполагаемых путей механизма эпимеризации тетрагидропиридинов.

Примечательно, что и пиридиновая соль **5'j**, и тетрагидропиридин **11'a** имеют по два центра депротонирования, каждый из которых может запустить кинетически допустимый путь эпимеризации. Это свидетельствует о том, что такая эпимеризация в ДМСО может протекать в любом направлении: если один путь менее вероятен, его может заместить другой.

Как и в случае с пиридиновыми солями пиперидин-2-онов, слабые взаимодействия в тетрагидропиридинах были изучены и сопоставлены с помощью индекса NCI. Как показано в верхней части рисунка 16, у эпимера **11'a** наблюдаются четыре взаимодействия смешанного ван-дер-ваальсового и слабостерического характера между цианогруппами и фенильными кольцами. Кроме того, наблюдается сильное отталкивающее стерическое взаимодействие между сложноэфирной группой и фенильным кольцом (рисунок 16, вверху справа). Напротив, в эпимере **11a** фенильная группа расположена аксиально у атома углерода C4, что уменьшает количество взаимодействий с цианогруппами до трех (рисунок 16, внизу). В то же время, между фенильным кольцом и тетрагидропиридиновым циклом обнаружена большая изоповерхность. Однако, согласно индексу NCI, это взаимодействие является слабо отталкиваю-

щим (рисунок 16, внизу справа), в отличие от эписмера **11'а**, у которого наблюдается сильное стерическое отталкивание. В целом количество и сила стерических взаимодействий с участием фенильного кольца объясняют, почему его аксиальное расположение в эписмере **11а** термодинамически предпочтительно.

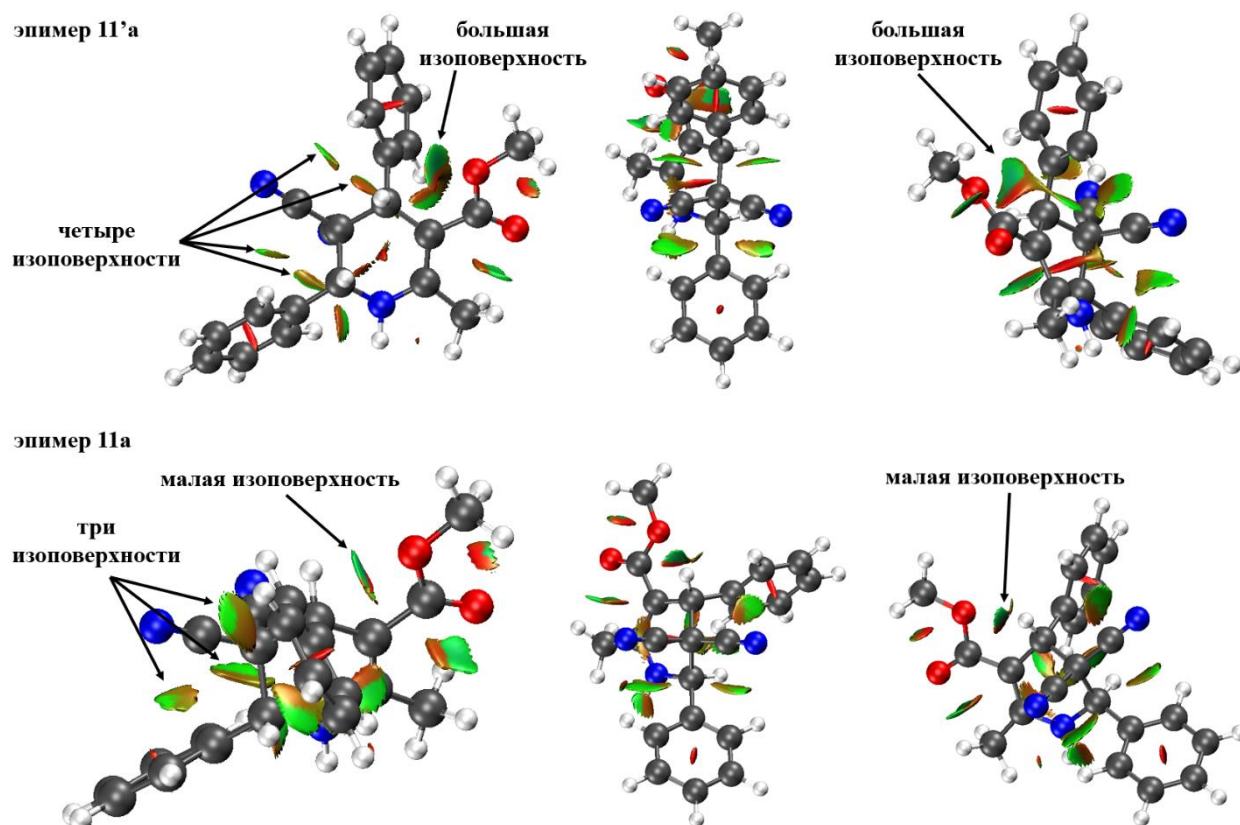


Рис. 16. Сравнение слабых взаимодействий между эписмерами **11'а** и **11а**.

Глава 3. Экспериментальная часть

На приборе Stuart SMP30 с использованием капиллярного метода были определены температуры плавления полученных соединений. Одномерные и двумерные спектры ЯМР регистрировали в дейтерированных растворителях (DMSO-d₆ и CDCl₃) на спектрометрах Bruker Fourier 300HD, Bruker Avance II 300 и Bruker AVANCE 600. Химические сдвиги в спектрах выражены в шкале δ (м.д.) относительно остаточных сигналов растворителей. Значения констант спин-спинового взаимодействия J представлены в герцах (Гц). На аппарате Bruker ALPHA-T FTIR снимали ИК-спектры методом KBr-прессования. На масс-спектрометре Bruker maXis Q-TOF, оснащённом электрораспылительной ионизацией, получали масс-спектры высокого разрешения. Внешнюю и внутреннюю калибровку осуществляли с применением смеси компании Agilent Technologies. Элементный анализ образцов определяли в лаборатории микроанализа ИОХ РАН. Рентгеноструктурные исследования проводил старший научный сотрудник отдела структурных исследований ИОХ РАН М.Е. Миняев на дифрактометрах Bruker APEX-II и Rigaku Synergy-S. В экспериментах были применены химические реактивы, приобретенные в компаниях Macklin, Merck и Acros Organic.

3.1. Экспериментальная часть к разделу 2.1

Получение галогенидов 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-4,6-диарил-2-оксо-5,5-дициано-пиперидин-3-ил]пиридин-1-ия **4** (метод А)

Смесь ароматического альдегида **1** (2 ммоль), акцептора Михаэля **2** (2 ммоль), пиридиновой соли **3** (2 ммоль) и ацетата аммония (0.308 г, 4 ммоль) кипятили в 10 мл MeOH в течение 2 часов. Акцепторы Михаэля **2** были получены конденсацией Кнёвенагеля альдегидов **1** с нитрилом **6a** [123]. После этого реакционная смесь охлаждалась до -10 °С на протяжении часа. Полученный осадок выделяли фильтрованием, что позволило получить чистый галогенид 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-4,6-диарил-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия **4**. Таким методом были синтезированы галогениды 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-4,6-диарил-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия **4a-j**.

Получение галогенидов 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-4,6-диарил-2-оксо-5,5-дициано-пиперидин-3-ил]пиридин-1-ия **4** (метод В)

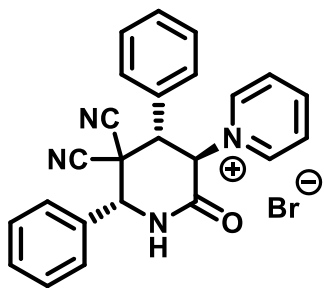
Смесь ароматического альдегида **1** (4 ммоль), нитрила **6a** (2 ммоль), пиридиновой соли **3** (2 ммоль) и ацетата аммония (0.308 г, 4 ммоль) перемешивали в 10 мл этанола при комнатной температуре в течение 20 часов. После этого реакционная смесь охлаждалась до -10 °С на протяжении часа. Полученный осадок выделяли фильтрованием, что позволило получить чистый галогенид 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-4,6-диарил-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия **4**. Таким методом были синтезированы галогениды 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-4,6-диарил-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия **4a, 4c, 4k-q**.

Получение галогенидов 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-4,6-диарил-2-оксо-5,5-дициано-пиперидин-3-ил]пиридин-1-ия **4** (метод С)

Смесь ароматического альдегида **1** (4 ммоль), нитрила **6a** (2 ммоль), замещенного пиридина **8** (4 ммоль), ацетата **9** (2 ммоль) и ацетата аммония (0.308 г, 4 ммоль) перемешивали в 10 мл этанола при комнатной температуре в течение 72 часов. После этого реакционная смесь охлаждалась до -10 °С на протя-

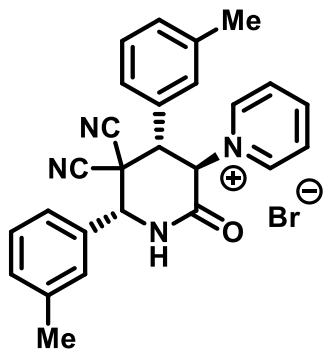
жении часа. Полученный осадок выделяли фильтрованием, что позволило получить чистый галогенид 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-4,6-диарил-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия **4**. Таким методом были синтезированы галогениды 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-4,6-диарил-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия **4a**, **4e-f**, **4i**, **4m**, **4o**, **4r-u**.

Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-2-оксо-4,6-дифенил-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (**4a**).



Выход *Метод А*: 0.73 г (79%). *Метод В*: 0.78 г (85%). *Метод С*: 0.68 г (74%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 285—286°C. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 5.85 (д, $J = 12.9$, 1H, CH), 6.18 (с, 1H, CH), 6.92 (д, $J = 12.9$, 1H, CH), 7.32-7.49 (м, 3H, Ar), 7.51-7.77 (м, 7H, Ar), 8.24 (т, $J = 7.0$, 2H, Ar), 8.67 (т, $J = 7.7$, 1H, Ar), 9.56 (д, $J = 3.3$, 2H, Ar), 9.72 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 48.0, 48.7, 60.7, 69.2, 111.7, 112.1, 128.6 (2C), 128.9 (2C), 129.1 (2C), 129.4 (3C), 130.1 (2C), 130.8, 131.0, 131.5, 133.6, 146.0, 148.6, 165.0 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3468, 3177, 3076, 2900, 2859, 2574, 2252, 1710, 1632, 14589, 1392, 725, 705, 680 \text{ см}^{-1}$. Найдено (M-Br) $^+$ 379.1547, HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}^+$ 379.1553.

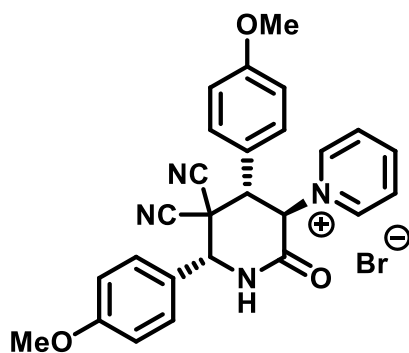
Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-4,6-бис(3-метилфенил)-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (**4b**).



Выход *Метод А*: 0.662 г (68%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 293–294°C. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.27 (с, 3H, CH $_3$), 2.40 (с, 3H, CH $_3$), 5.60 (д, $J = 12.8$, 1H, CH), 6.00 (с, 1H, CH), 6.85 (д, $J = 12.9$, 1H, CH), 7.21 (д, $J = 7.5$, 1H, Ar), 7.31 (т, $J = 7.7$, 1H, Ar), 7.35-7.55 (м, 6H, Ar), 8.24 (т, $J = 7.0$, 2H, Ar), 8.67 (т, $J = 7.7$, 1H, Ar), 9.50 (д, $J = 5.2$, 2H, Ar), 9.66 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 21.4, 21.6, 48.1, 48.8, 60.7, 69.2, 111.7, 112.2, 125.7 (2C), 129.0 (2C), 129.1

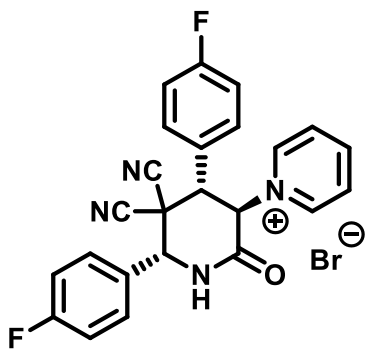
(2C), 129.3 (2C), 129.9, 131.5 (2C), 131.6, 133.6, 138.6, 139.4, 145.9, 148.6, 165.0 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3633, 3108, 3026, 2950, 2726, 2584, 2329, 1712, 1631, 1490, 741, 688 \text{ см}^{-1}$. Найдено $(\text{M}-\text{Br})^+$ 407.1869, HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}^+$ 407.1866.

Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-4,6-бис(4-метоксифенил)-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (**4c**).



Выход Метод А: 0.90 г (87%). Метод В: 0.789 г (76%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 239-241°C. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMFSO}-d_6$) δ : 3.71 (с, 3H, OCH_3), 3.82 (с, 3H, OCH_3), 5.67 (д, $J = 12.9$, 1H, CH), 6.03 (с, 1H, CH), 6.84 (д, $J = 12.9$, 1H, CH), 6.97 (д, $J = 8.7$, 2H, Ar), 7.14 (д, $J = 8.7$, 2H, Ar), 7.42-7.66 (м, 4H, Ar), 8.25 (т, $J = 7.1$, 2H, Ar), 8.68 (т, $J = 7.7$, 1H, Ar), 9.53 (д, $J = 3.1$, 2H, Ar), 9.65 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMFSO}-d_6$) δ : 48.1, 48.8, 55.7, 55.8, 60.1, 69.4, 111.9, 112.4, 114.7 (2C), 115.3 (2C), 123.2, 125.4, 129.1 (2C), 129.9 (3C), 130.2 (2C), 145.9, 148.5, 160.7, 161.2, 165.1 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3483, 3047, 2942, 2568, 2252, 2105, 1689, 1517, \text{S3 } 1256, 1183, 1027, 834 \text{ см}^{-1}$. Найдено $(\text{M}+\text{H}-\text{Br})^+$ 439.1765, HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3^+$ 439.1762.

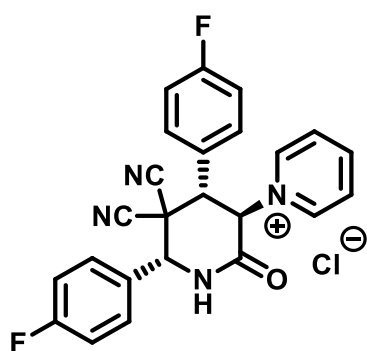
Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-2-оксо-4,6-бис(4-фторфенил)-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (**4d**).



Выход Метод А: 0.752 г (76%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 294-295°C. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMFSO}-d_6$) δ : 5.70 (д, $J = 12.9$, 1H, CH), 6.06 (с, 1H, CH), 6.87 (д, $J = 12.8$, 1H, CH), 7.30 (т, $J = 8.5$, 2H, Ar), 7.44 (т, $J = 8.6$, 2H, Ar), 7.58-7.80 (м, 4H, Ar), 8.24 (т, $J = 6.9$, 2H, Ar), 8.67 (т, $J = 7.7$, 1H, Ar), 9.45 (д, $J = 4.5$, 2H, Ar), 9.74 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMFSO}-d_6$) δ : 47.6, 48.1,

59.7, 69.1, 111.5, 112.0, 116.5 (д, $^2J_{CF} = 22.0$, 2C), 117.2 (д, $^2J_{CF} = 21.9$, 2C), 127.8 (д, $^4J_{CF} = 2.8$), 129.2 (3C), 129.8 (д, $^4J_{CF} = 2.6$), 130.9 (д, $^3J_{CF} = 8.8$, 2C), 131.3 (2C), 145.9, 148.7, 163.3 (д, $^1J_{CF} = 245.5$), 163.6 (д, $^1J_{CF} = 247.5$), 164.9 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3467$, 3100, 2908, 2862, 2722, 2588, 2256, 1711, 1514, 1231, 844, 750, 529 cm^{-1} . Найдено $(M-\text{Br})^+$ 415.1362, HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}^+$ 415.1365.

Хлорид 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-2-оксо-4,6-бис(4-фторфенил)-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (**4e**).

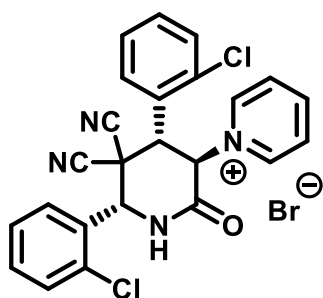


Выход Метод А: 0.54 г (60%). Метод С: 0.36 г (40%).

Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 275–277°C. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 6.24 (д, $J = 12.9$, 1H, CH), 6.34 (с, 1H, CH), 6.91 (д, $J = 12.8$, 1H, CH), 7.30 (т, $J = 8.7$, 2H, Ar), 7.45 (т, $J = 8.7$, 2H, Ar), 7.60–7.69 (м, 2H, Ar), 7.69–7.80 (м, 2H, Ar), 8.24 (т, $J =$

7.1, 2H, Ar), 8.67 (т, $J = 7.7$, 1H, Ar), 9.73 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 47.8, 48.1, 59.8, 69.2, 111.6, 112.1, 116.42 (д, $^2J_{CF} = 22.0$, 2C), 117.2 (д, $^2J_{CF} = 21.9$, 2C), 128.0 (д, $^4J_{CF} = 3.0$), 129.1 (3C), 129.9 (д, $^4J_{CF} = 2.9$), 130.92 (д, $^3J_{CF} = 8.8$, 2C), 131.3 (д, $^3J_{CF} = 6.8$, 2C), 146.1, 148.5, 163.3 (д, $^1J_{CF} = 248.0$), 163.6 (д, $^1J_{CF} = 247.3$), 165.0 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3635$, 3390, 3069, 2913, 2868, 2726, 2594, 2256, 1712, 1515, 1231, 845, 529 cm^{-1} . Найдено $(M+\text{H}-\text{Br})^+$ 415.1365, HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}^+$ 415.1371.

Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-2-оксо-4,6-бис(2-хлорфенил)-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (**4f**).



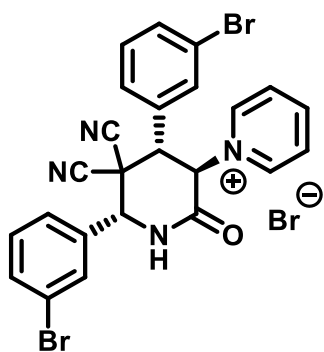
Выход Метод А: 0.68 г (64%). Метод С: 0.676 г (64%).

Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 232–235°C.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 5.89 (д, $J = 12.7$, 1H, CH), 6.66 (с, 1H, CH), 6.95 (д, $J = 12.7$, 1H, CH), 7.34–7.75 (м, 6H, Ar), 7.82 (д, $J = 7.4$, 1H, CH), 8.19 (д, $J = 7.7$, 1H, CH),

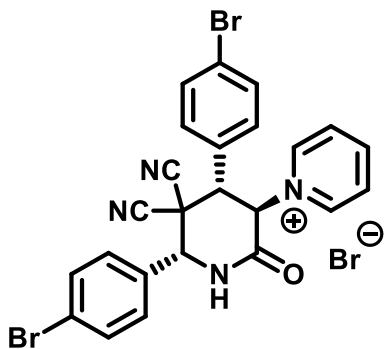
8.23-8.38 (м, 2H, Ar), 8.70 (т, $J = 7.6$, 1H, Ar), 9.52 (с, 2H, Ar), 9.67 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 45.4, 45.9, 56.4, 69.0, 111.0, 111.5, 128.5, 128.6, 128.8, 129.1, 129.2 (3C), 130.3, 130.7, 131.0, 131.2, 132.7 (2C), 133.9, 135.0, 146.0, 148.9, 165.0 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3380, 3246, 3025, 2944, 2726, 2581, 2335, 2253, 1711, 1629, 1483, 1444, 755, 679 \text{ см}^{-1}$. Найдено $(\text{M}+\text{H}-\text{Br})^+$ 447.0763 (для ^{35}Cl), HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}^+$ 447.0774.

Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-4,6-бис(3-бромфенил)-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (**4g**).



Выход Метод А: 0.887 г (72%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 276–277°C. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 5.73 (д, $J = 12.4$, 1H, CH), 6.07 (с, 1H, CH), 6.90 (д, $J = 12.9$, 1H, CH), 7.41 (т, $J = 8.0$, 1H, Ar), 7.49–7.72 (м, 4H, Ar), 7.71–7.84 (м, 2H, Ar), 7.89 (с, 1H, Ar), 8.26 (т, $J = 6.6$, 2H, Ar), 8.69 (т, $J = 7.4$, 2H, Ar), 9.46 (д, $J = 4.5$, 2H, Ar), 9.77 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 47.6, 47.7, 59.5, 68.6, 111.3, 111.7, 122.3, 123.1, 127.9, 129.3 (3C), 131.2, 131.7 (2C), 132.2 (2C), 133.8, 134.0 (2C), 135.8, 145.9, 148.8, 164.7 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3369, 3101, 3023, 2952, 2725, 2606, 2335, 1712, 1631, 1483, 1444, 742, 689, 678 \text{ см}^{-1}$. Найдено $(\text{M}-\text{Br})^+$ 534.9775 (для ^{79}Br), HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}^+$ 534.9764.

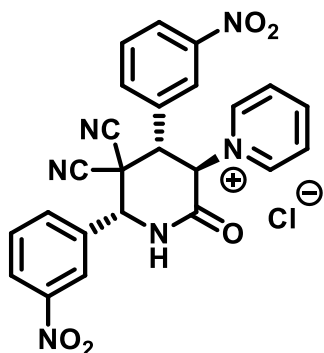
Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-4,6-бис(4-бромфенил)-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (**4h**).



Выход Метод А: 0.937 г (76%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 262–263°C. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 5.73 (д, $J = 12.9$, 1H, CH), 6.08 (с, 1H, CH), 6.89 (д, $J = 12.8$, 1H, CH), 7.49–7.75 (м, 6H, Ar), 7.77–7.91 (м, 2H, Ar), 8.26 (т, $J = 7.0$, 2H, Ar), 8.70 (т, $J = 7.7$, 1H, Ar), 9.47 (д, $J = 4.9$, 2H, Ar), 9.77 (с,

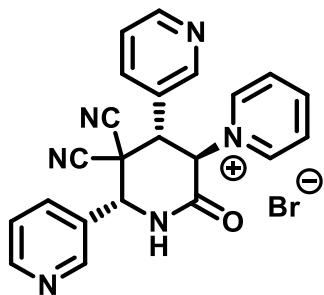
¹H, NH) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 47.5, 48.0, 59.9, 68.8, 111.4, 111.9, 124.5 (2C), 129.3 (2C), 130.7 (2C), 130.8, 131.0, 132.5 (2C), 132.6, 132.8, 133.2 (3C), 145.9, 148.8, 164.8 м.д. ИК (KBr): ν = 3181, 3117, 2951, 2902, 2866, 2723, 2590, 2347, 1711, 1629, 1491, 1334, 1076, 1012, 751, 507 см⁻¹. Найдено (M-Br)⁺ 534.9763 (для ⁷⁹Br), HRMS (ESI): посчитано для C₂₄H₁₇Br₂N₄O⁺ 534.9764.

Хлорид 1-[(3RS,4SR,6RS)-4,6-бис(3-нитрофенил)-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (4i).



Выход *Метод А*: 0.65 г (65%). *Метод С*: 0.363 г (36%). Кристаллическое вещество белого цвета. Т_{пл} 271–274°C. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 6.30 (д, *J* = 12.6, 1H, CH), 6.47 (с, 1H, CH), 7.11 (д, *J* = 12.7, 1H, CH), 7.80 (т, *J* = 8.2, 1H, Ar), 7.95 (т, *J* = 8.3, 1H, Ar), 8.03–8.16 (м, 2H, Ar), 8.17–8.39 (м, 3H, Ar), 8.41–8.53 (м, 2H, Ar), 8.60 (с, 1H, Ar), 8.68 (т, *J* = 8.0, 1H, Ar), 9.60 (с, 2H, Ar), 9.94 (с, 1H, NH) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 47.5, 47.9, 59.7, 68.5, 111.0, 111.6, 123.3, 126.0, 126.1, 129.4 (4C), 131.4, 132.0, 133.2, 135.2 (2C), 135.3, 146.0, 148.2, 148.7, 148.8, 164.8 м.д. ИК (KBr): ν = 3468, 3071, 2954, 2877, 2729, 2598, 2252, 1715, 1531, 1351, 726, 684 см⁻¹. Найдено (M+H-Br)⁺ 469.1255, HRMS (ESI): посчитано для C₂₄H₁₇N₆O₅⁺ 469.1256.

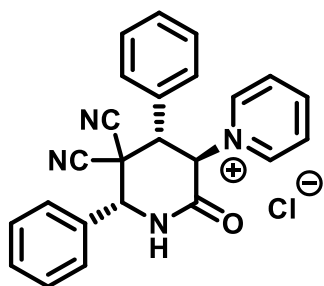
Бромид 1-[(3RS,4SR,6RS)-2-оксо-4,6-ди(пиридин-3-ил)-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (4j).



Выход *Метод А*: 0.507 г (55%). Кристаллическое вещество белого цвета. Т_{пл} 242–243°C. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 5.81 (д, *J* = 12.8, 1H, CH), 6.18 (с, 1H, CH), 6.99 (д, *J* = 12.7, 1H, CH), 7.44–7.57 (м, 1H, Ar), 7.59–7.74 (м, 1H, Ar), 8.05 (д, *J* = 7.8, 1H, Ar), 8.11–8.37 (м, 3H, Ar), 8.47–8.94 (м, 5H, Ar), 9.60 (с, 2H, Ar), 9.84 (с, 1H, NH) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 46.2, 47.8, 58.4, 68.3, 111.2, 111.7, 124.5, 124.9, 127.4, 129.4 (4C),

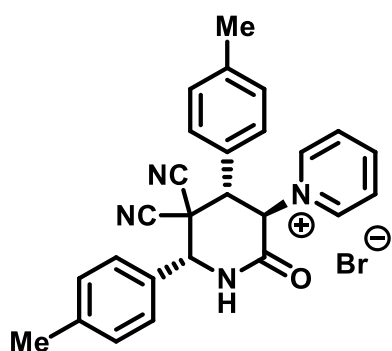
136.3, 136.4, 145.9, 148.8, 149.5, 150.2, 155.2 (2C), 164.8 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3443$, 3101, 3035, 2868, 2731, 2593, 2388, 2256, 1711, 1631, 1489, 1436, 712 cm^{-1} .
Найдено (M-Br)⁺ 381.1457, HRMS (ESI): посчитано для C₂₂H₁₇N₆O⁺ 381.1458.

Хлорид 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-2-оксо-4,6-дифенил-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (**4k**).



Выход Метод В: 0.556 г (67%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 279–280°C. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 5.92 (д, $J = 13.0$, 1H, CH), 6.17 (с, 1H, CH), 6.91 (д, $J = 12.6$, 1H, CH), 7.27-7.49 (м, 3H, Ar), 7.50-7.75 (м, 7H, Ar), 8.24 (т, $J = 6.9$, 2H, Ar), 8.65 (т, $J = 7.6$, 1H, Ar), 9.63 (с, 2H, Ar), 9.70 (с, 1H, NH) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 48.1, 48.8, 60.7, 69.2, 111.7, 112.2, 128.6 (3C), 128.9, 129.1 (2C), 129.4 (3C), 130.0 (2C), 130.8, 131.0, 131.6, 133.6, 146.0, 148.5, 165.1 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3469$, 3436, 3058, 2905, 2865, 2730, 2579, 2357, 2252, 1711, 1633, 1397, 725, 705 cm^{-1} . Найдено (M-Cl)⁺ 379.1557, HRMS (ESI): посчитано для C₂₄H₁₉N₄O⁺ 379.1553.

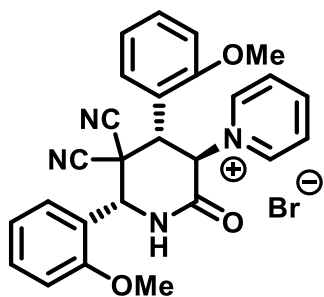
Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-4,6-бис(4-метилфенил)-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (**4l**).



Выход Метод В: 0.701 г (72%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 274–276°C. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 2.23 (с, 3H, CH₃), 2.36 (с, 3H, CH₃), 5.58 (д, $J = 12.8$, 1H, CH), 5.97 (с, 1H, CH), 6.84 (д, $J = 12.8$, 1H, CH), 7.21 (д, $J = 8.0$, 2H, Ar), 7.37 (д, $J = 7.9$, 2H, Ar), 7.41-7.59 (м, 4H, Ar), 8.23 (т, $J = 6.9$, 2H, Ar), 8.65 (т, $J = 7.7$, 1H, Ar), 9.48 (д, $J = 3.6$, 2H, Ar), 9.66 (с, 1H, NH) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 21.1, 21.3, 48.3, 60.3, 69.2, 111.8, 112.3, 128.4 (4C), 128.6 (4C), 129.1 (2C), 129.9 (2C), 130.6 (2C), 140.4, 140.6, 145.9, 148.6, 165.1 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3465$, 3434, 3186, 3120, 3038, 2873, 2727, 2592, 1711,

1631 cm^{-1} . Найдено $(\text{M}-\text{Br})^+$ 407.1869, HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}^+$ 407.1866.

Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-4,6-бис(2-метоксифенил)-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (**4m**).

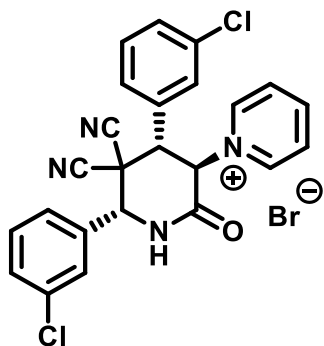


Выход Метод В: 0.602 г (58%). Метод С: 0.602 г (58%).

Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 234–236°C.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ : 3.72 (с, 3H, OCH_3), 3.88 (с, 3H, OCH_3), 5.76 (д, $J = 12.9$, 1H, CH), 6.44 (с, 1H, CH), 6.76 (д, $J = 13.0$, 1H, CH), 6.96–7.12 (м, 2H, Ar), 7.13–7.26 (м, 2H, Ar), 7.34 (д, $J = 7.7$, 1H, Ar), 7.52 (т, $J = 7.6$, 1H, Ar), 7.60 (д, $J = 7.6$, 1H, Ar), 7.96 (д, $J = 7.6$, 1H, Ar), 8.25 (т, $J = 6.4$, 2H, Ar), 8.68 (т, $J = 7.6$, 1H, Ar), 9.42 (с, 1H, NH), 9.46 (д, $J = 3.0$, 2H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ : 41.3, 46.4, 53.5, 56.2, 56.6, 69.4, 111.9, 112.1, 112.3, 112.8, 119.4, 121.2, 121.5, 121.7, 127.4, 128.8 (4C), 132.0 (2C), 146.0, 148.5, 157.4, 157.8, 165.5 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3466, 3435, 3127, 3029, 2959, 2841, 2715, 2573, 2363, 1712, 1257, 767$ cm^{-1} . Найдено $(\text{M}-\text{Br})^+$ 439.1762, HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3^+$ 439.1765.

Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-2-оксо-4,6-бис(3-хлорфенил)-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (**4n**).

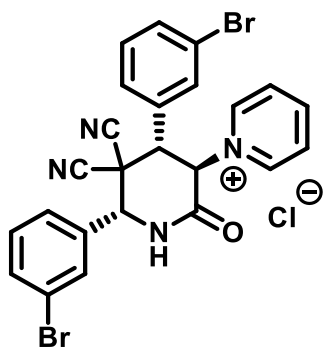


Выход Метод В: 0.697 г (66%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 287–288°C.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ : 5.78 (д, $J = 12.8$, 1H, CH), 6.11 (с, 1H, CH), 6.90 (д, $J = 12.8$, 1H, CH), 7.42–7.54 (м, 2H, Ar), 7.54–7.70 (м, 5H, Ar), 7.77 (с, 1H, CH), 8.26 (т, $J = 7.1$, 2H, Ar), 8.69 (т, $J = 7.7$, 1H, Ar), 9.48 (д, $J = 5.7$, 2H, Ar), 9.77 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ : 47.6, 47.8, 59.7, 68.6, 111.3, 111.7, 127.5, 128.3 (2C), 129.3 (3C), 131.1, 131.2, 131.5 (2C), 132.1, 133.6, 133.9, 134.6, 135.6, 145.9, 148.3, 164.7 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3398, 3098, 3026, 2954, 2869, 2725,$

2605, 2365, 1712, 1631, 1485, 1447, 723, 683 cm^{-1} . Найдено $(\text{M}-\text{Br})^+$ 447.0774 (для ^{35}Cl), HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}^+$ 447.0761.

Хлорид 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-2-оксо-4,6-бис(3-бромфенил)-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (**4o**).



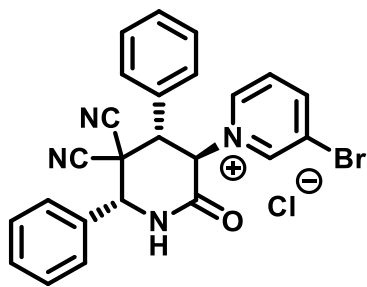
Выход Метод В: 0.664 г (58%). Метод С: 0.549 г (48%).

Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 290–291°C.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMFSO}-d_6$) δ : 5.87 (д, $J = 12.8$, 1H, CH), 6.12 (с, 1H, CH), 6.91 (д, $J = 12.8$, 1H, CH), 7.43 (т, $J = 7.9$, 1H, Ar), 7.53–7.73 (м, 4H, Ar), 7.73–7.84 (м, 2H, Ar), 7.90 (с, 1H, Ar), 8.27 (т, $J = 7.3$, 2H, Ar), 8.69 (т, $J = 7.8$, 1H,

Ar), 9.55 (с, 2H, Ar), 9.77 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMFSO}-d_6$) δ : 47.8, 48.1, 59.9, 68.7, 111.2, 111.8, 122.4, 123.1, 127.9, 129.3 (3C), 131.2 (2C), 131.7 (2C), 132.3, 133.8, 133.9, 134.0, 135.9, 146.0, 148.8, 164.8 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3657$, 3394, 3068, 2952, 2874, 2600, 2250, 1714, 1633, 1441, 1340, 741, 682 cm^{-1} . Найдено $(\text{M}-\text{Cl})^+$ 534.9764 (для ^{79}Br), HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}^+$ 534.9758.

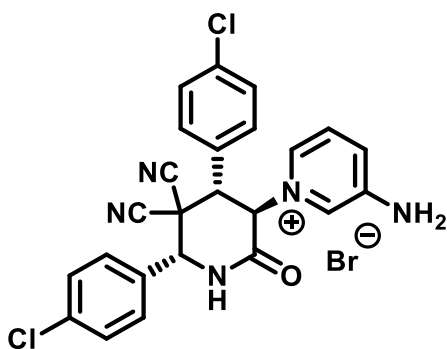
Хлорид 3-бром-1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-2-оксо-4,6-дифенил-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (**4p**).



Выход Метод В: 0.652 г (66%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 266–268°C. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMFSO}-d_6$) δ : 6.12 (д, $J = 12.8$, 1H, CH), 6.24 (с, 1H, CH), 6.92 (д, $J = 12.8$, 1H, CH), 7.30–7.80 (м, 10H, Ar), 8.12–8.29 (м, 1H, Ar), 8.95 (д, $J = 8.4$, 1H, Ar), 9.75

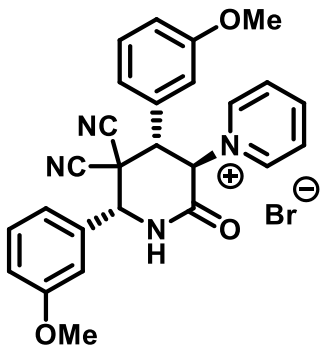
(с, 2H, Ar), 10.29 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMFSO}-d_6$) δ : 48.1, 48.4, 60.7, 69.5, 111.6, 112.2, 123.3, 128.6 (2C), 129.0, 129.3 (3C), 129.8, 130.1 (2C), 130.8, 130.9, 131.5, 133.6, 145.6, 146.5, 151.2, 164.8 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3469$, 3068, 2915, 2677, 2578, 2250, 1713, 1459, 1395, 702 cm^{-1} . Найдено $(\text{M}-\text{Cl})^+$ 457.0659 (для ^{79}Br), HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{BrN}_4\text{O}^+$ 457.0644.

Бромид 3-амино-1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-2-оксо-4,6-бис(4-хлорфенил)-5,5-дициано-пиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (**4q**).



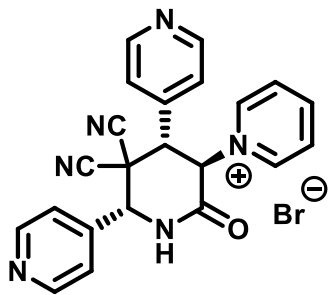
Выход Метод В: 0.641 г (59%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 239–242°C. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 5.58 (д, $J = 12.6$, 1H, CH), 6.05 (с, 1H, CH), 6.63 (д, $J = 12.6$, 1H, CH), 6.77 (с, 2H, NH₂), 7.46–7.81 (м, 10H, Ar), 8.43 (с, 1H, Ar), 8.47 (с, 1H, Ar), 9.67 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 47.6, 48.0, 59.7, 68.7, 111.4, 112.0, 128.6 (2C), 129.5 (3C), 130.1 (3C), 130.4 (3C), 130.8 (2C), 132.5, 135.6, 135.7, 149.1, 164.8 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3435, 3194, 3106, 2903, 2552, 2346, 1711, 1632, 1517, 1340, 1093, 1018, 838, 511 \text{ см}^{-1}$. Найдено (M-Br)⁺ 462.0883 (для ^{35}Cl), HRMS (ESI): посчитано для C₂₄H₁₈Cl₂N₅O⁺ 462.0890.

Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-4,6-бис(3-метоксифенил)-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (**4r**).



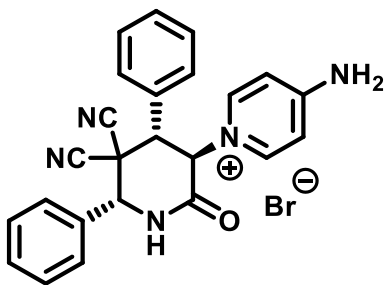
Выход Метод С: 0.914 г (88%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 264–266°C. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.74 (с, 3H, OCH₃), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 5.69 (д, $J = 12.8$, 1H, CH), 6.05 (с, 1H, CH), 6.91 (д, $J = 12.9$, 1H, CH), 6.96 (д, $J = 14.8$, 1H, Ar), 7.04–7.40 (м, 6H, Ar), 7.51 (т, $J = 8.1$, 1H, Ar), 8.26 (т, $J = 6.8$, 2H, Ar), 8.68 (т, $J = 7.8$, 1H, Ar), 9.52 (д, $J = 3.5$, 2H, Ar), 9.71 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 47.9, 48.6, 55.7, 55.8, 60.5, 69.1, 111.8, 112.1, 114.4, 115.9, 116.1, 120.8, 121.1, 129.1 (3C), 130.6, 131.3, 133.0, 135.0, 146.0, 148.6, 159.7, 160.1, 165.0 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3467, 3091, 2948, 2726, 2590, 2388, 1707, 1601, 1493, 1226, 1175, 1036, 748 \text{ см}^{-1}$. Найдено (M+H-Br)⁺ 439.1765, HRMS (ESI): посчитано для C₂₆H₂₃N₄O₃⁺ 439.1765.

Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-2-оксо-4,6-ди(пиридин-4-ил)-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (**4s**).



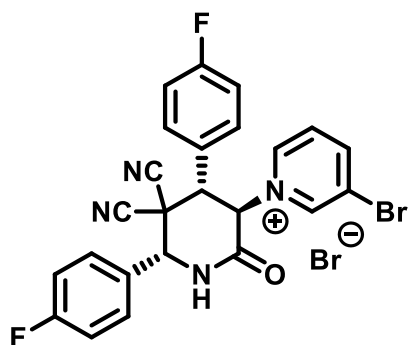
Выход Метод С: 0.295 г (32%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{пл}$ 231–233°C. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 5.88 (д, $J = 12.8$, 1H, CH), 6.18 (с, 1H, CH), 7.00 (д, $J = 12.7$, 1H, CH), 7.64 (д, $J = 5.0$, 1H, Ar), 7.69 (д, $J = 4.9$, 1H, Ar), 8.27 (т, $J = 6.7$, 2H, Ar), 8.69 (д, $J = 5.5$, 3H, Ar), 8.84 (д, $J = 5.0$, 2H, Ar), 9.52 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 46.3, 47.5, 59.4, 68.1, 110.9, 111.4, 123.4 (2C), 123.6 (2C), 129.4 (2C), 139.9, 141.8, 146.0, 148.9, 150.9 (3C), 151.6 (2C), 164.7 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3075, 2902, 2732, 2583, 2256, 2106, 1711, 1596, 1494, 1424, 679, 522\text{ см}^{-1}$. Найдено $(M+H-Br)^+$ 381.1458, HRMS (ESI): посчитано для $C_{22}H_{17}N_6O^+$ 381.1461.

Бромид 4-амино-1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-2-оксо-4,6-дифенил-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (**4t**).



Выход Метод С: 0.550 г (58%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{пл}$ 221–223°C. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 5.27 (д, $J = 12.8$, 1H, CH), 5.90 (с, 1H, CH), 6.25 (д, $J = 12.8$, 1H, CH), 6.67–6.82 (м, 2H, Ar), 7.31–7.70 (м, 10H, Ar), 8.25–8.50 (м, 4H, Ar, NH_2), 9.44 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 48.1, 48.4, 60.7, 69.5, 111.6, 112.2, 123.3, 128.6 (2C), 129.0, 129.3 (3C), 129.8, 130.1 (2C), 130.8, 130.9, 131.5, 133.6, 145.6, 146.5, 151.2, 164.8 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3659, 3337, 3149, 2958, 2694, 2384, 2207, 1699, 1680, 1650, 1543, 1199, 698\text{ см}^{-1}$. Найдено $(M+H-Br)^+$ 394.1662, HRMS (ESI): посчитано для $C_{24}H_{20}N_5O^+$ 394.1672.

Бромид 3-бром-1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-2-оксо-4,6-бис(4-фторфенил)-5,5-дициано-пиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (**4u**).



Выход Метод C: 0.551 г (48%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 291–293°C. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ : 5.75 (д, $J = 12.6$, 1H, CH), 6.05 (с, 1H, CH), 6.88 (д, $J = 12.8$, 1H, CH), 7.22–7.56 (м, 5H, Ar), 7.58–7.85 (м, 4H, Ar), 8.14–8.28 (м, 1H, Ar), 8.99 (д, $J = 8.3$, 1H, Ar), 9.48 (с, 1H, Ar), 9.80 (с, 1H, Ar), 9.99 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ : 47.8, 48.2, 60.0, 69.4, 111.4, 111.9, 116.5 (д, $^2J = 22.0$, 2C), 117.3 (д, $^2J = 22.1$, 2C), 123.5, 127.4 (д, $^4J = 2.7$), 129.6 (д, $^4J = 2.8$), 130.0, 131.0 (д, $^3J = 8.9$, 2C), 131.4 (д, $^3J = 8.7$, 2C), 145.3, 146.3, 151.4, 163.3 (д, $^1J = 248.3$), 163.6 (д, $^1J = 247.4$), 164.5 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3466, 3396, 3096, 2997, 2924, 2686, 2581, 2254, 1713, 1606, 1514, 1234, 843, 529$ cm^{-1} . Найдено $(\text{M}+\text{H}-\text{Br})^+$ 493.0463, HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}^+$ 493.0470.

Получение галогенидов 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-алкоксикарбонил-4,6-диарил-2-оксо-5-цианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия **5 (метод А)**

Смесь ароматического альдегида **1** (2 ммоль), акцептора Михаэля **2** (2 ммоль), пиридиниевой соли **3** (2 ммоль) и ацетата аммония (0.308 г, 4 ммоль) кипятили в 10 мл MeOH в течение 2 часов. Акцепторы Михаэля **2** были получены конденсацией Кнёвенагеля альдегидов **1** с нитрилом **6a** [123]. После этого реакционная смесь охлаждалась до -10 °С на протяжении часа. Полученный осадок выделяли фильтрованием, что позволило получить чистый галогенид 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-алкоксикарбонил-4,6-диарил-2-оксо-5-цианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия **5**. Таким методом были синтезированы галогениды 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-алкоксикарбонил-4,6-диарил-2-оксо-5-цианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия **5a-d**.

Получение галогенидов 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-алкоксикарбонил-4,6-диарил-2-оксо-5-цианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия **5 (метод В)**

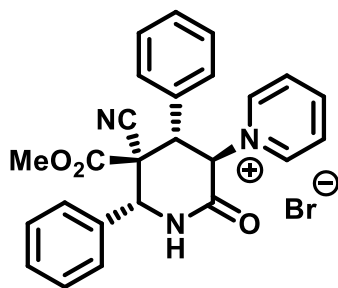
Смесь ароматического альдегида **1** (4 ммоль), нитрила **6** (2 ммоль), пиридиниевой соли **3** (2 ммоль) и ацетата аммония (0.308 г, 4 ммоль) перемешивали в 10 мл этанола при комнатной температуре в течение 20 часов. После этого реакционная смесь охлаждалась до -10 °С на протяжении часа. Полученный осадок выделяли фильтрованием, что позволило получить чистый галогенид 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-алкоксикарбонил-4,6-диарил-2-оксо-5-цианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия **5**. Таким методом были синтезированы галогениды 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-алкоксикарбонил-4,6-диарил-2-оксо-5-цианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия **5a, 5c, 5e-h**.

Получение галогенидов 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-алкоксикарбонил-4,6-диарил-2-оксо-5-цианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия **5 (метод С)**

Смесь ароматического альдегида **1** (4 ммоль), нитрила **6** (2 ммоль), замещенного пиридина **8** (4 ммоль), ацетата **9** (2 ммоль) и ацетата аммония (0.308 г, 4 ммоль) перемешивали в 10 мл этанола при комнатной температуре в течение

ние 72 часов. После этого реакционная смесь охлаждалась до -10°C на протяжении часа. Полученный осадок выделяли фильтрованием, что позволило получить чистые галогениды 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-алкоксикарбонил-4,6-диарил-2-оксо-5-цианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия **5**. Таким методом был синтезирован галогенид 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-алкоксикарбонил-4,6-диарил-2-оксо-5-цианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия **5a**. Галогениды **5i**, **5'i–5m**, **5'm** были получены в виде смеси двух диастереомеров.

*Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-метоксикарбонил-2-оксо-4,6-дифенил-5-цианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (**5a**).*

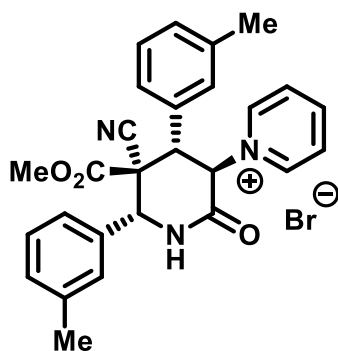


Выход *Метод А*: 0.728 г (74%). *Метод В*: 0.826 г (84%).

Метод С: 0.531 г (54%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 173–175 $^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.41 (с, 3H, OCH₃), 5.07 (д, $J = 13.1$, 1H, CH), 5.76 (с, 1H, CH), 6.71 (д, $J = 13.0$, 1H, CH), 7.19–7.59 (м, 10H, Ar), 8.12–8.25 (м, 2H, Ar), 8.56–8.67 (м, 1H, Ar), 9.32–9.61 (м, 3H, NH, Ar) м.д.

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 49.7, 54.4, 59.9, 61.0, 70.4, 114.6, 127.9 (2C), 128.6 (2C), 128.7 (2C), 129.3 (3C), 129.8 (2C), 130.1, 130.2, 131.8, 134.6, 146.1, 148.1, 164.5, 165.3 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3439, 3268, 3045, 2953, 2253, 1750, 1687, 1487, 1271, 1032, 739, 707\text{ см}^{-1}$. Найдено (M-Br)⁺ 412.1645, HRMS (ESI): посчитано для C₂₅H₂₂N₃O₃ 412.1656.

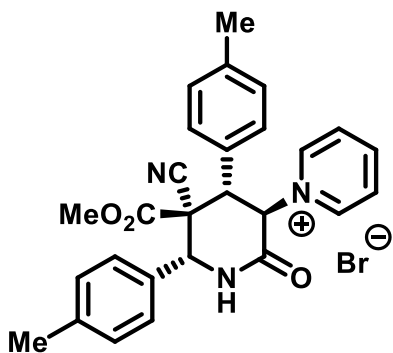
*Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-метоксикарбонил-2-оксо-4,6-бис(3-метилфенил)-5-цианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (**5b**).*



Выход *Метод А*: 0.592 г (57%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 220–222 $^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.22 (с, 3H, CH₃), 2.36 (с, 3H, CH₃), 3.45 (с, 3H, OCH₃), 5.07 (д, $J = 13.0$, 1H, CH), 5.76 (с, 1H, CH), 6.68 (д, $J = 13.0$, 1H, CH), 6.99–7.46 (м, 8H, Ar), 8.22 (т, $J = 6.8$, 2H, Ar), 8.64 (т, $J = 7.7$, 1H, Ar), 9.36 (с, 1H, NH), 9.56 (д, $J = 3.8$, 2H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 21.4, 21.5, 49.6,

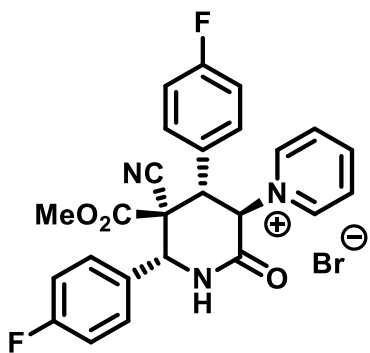
54.4, 59.9, 60.9, 70.4, 114.6, 125.0, 128.3, 128.9 (3C), 129.2 (2C), 129.6, 130.8, 130.9, 131.8, 134.7, 138.5, 139.1, 146.0 (2C), 148.1, 164.6, 165.2 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3453, 3180, 3028, 2951, 2337, 1756, 1703, 1630, 1489, 1397, 1261, 711, 686 \text{ см}^{-1}$. Найдено (M-Br)⁺ 440.1962, HRMS (ESI): посчитано для C₂₇H₂₆N₃O₃ 440.1969.

Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-метоксикарбонил-2-оксо-4,6-бис(4-метилфенил)-5-цианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (5*c*).



Выход Метод А: 0.488 г (47%). Метод В: 0.696 г (67%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 145–147°C. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 2.20 (с, 3H, CH₃), 2.34 (с, 3H, CH₃), 3.45 (с, 3H, OCH₃), 5.01 (д, $J = 13.1$, 1H, CH), 5.71 (с, 1H, CH), 6.67 (д, $J = 13.1$, 1H, CH), 7.13 (д, $J = 8.2$, 2H, Ar), 7.22–7.34 (м, 6H, Ar), 8.20 (т, $J = 7.1$, 2H, Ar), 8.63 (т, $J = 7.8$, 1H, Ar), 9.37 (с, 1H, NH), 9.50 (д, $J = 5.2$, 2H, Ar) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 21.1, 21.2, 49.4, 54.4, 60.1, 60.8, 70.5, 114.7, 127.7 (2C), 128.4 (2C), 128.9 (3C), 129.8 (2C), 130.3 (2C), 131.7, 139.6, 139.7, 146.1 (2C), 148.1, 164.6, 165.3 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3446, 3131, 3035, 2952, 2248, 1753, 1689, 1631, 1490, 1265, 685, 512 \text{ см}^{-1}$. Найдено (M-Br)⁺ 440.1967, HRMS (ESI): посчитано для C₂₇H₂₆N₃O₃ 440.1969.

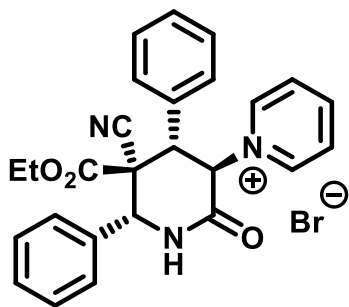
Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-метоксикарбонил-2-оксо-4,6-бис(4-фторфенил)-5-цианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (5*d*).



Выход Метод А: 0.612 г (58%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 200–202°C. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 3.47 (с, 3H, OCH₃), 5.15 (д, $J = 12.9$, 1H, CH), 5.82 (с, 1H, CH), 6.72 (д, $J = 13.0$, 1H, CH), 7.08–7.63 (м, 8H, Ar), 8.23 (т, $J = 6.6$, 2H, Ar), 8.66 (т, $J = 7.4$, 1H, Ar), 9.47 (с, 1H, NH), 9.54 (с, 2H, Ar) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 48.9, 54.7, 59.9, 60.2, 70.3, 114.5, 116.3 (д, ² $J = 22.0$, 2C), 116.9 (д, ² $J = 21.8$, 2C), 128.0 (д, ⁴ $J = 2.6$), 129.0 (2C), 130.2 (д, ³ $J = 8.6$,

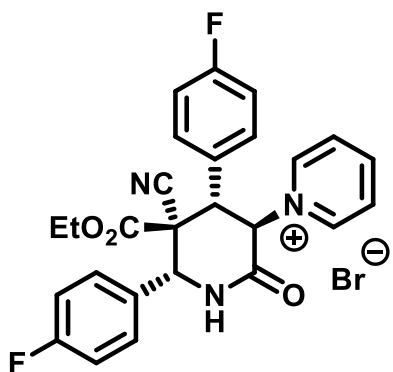
2C), 130.7 (д, $^4J = 2.7$), 130.9 (д, $^3J = 7.5$, 2C), 146.0 (2C), 148.2, 162.9 (д, $^1J = 246.7$), 163.2 (д, $^1J = 246.3$), 164.4, 165.1 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3396, 3270, 3077, 3041, 2963, 2485, 1749, 1686, 1624, 1511, 1277, 1166, 1028, 847 \text{ см}^{-1}$. Найдено (M-Br) $^+$ 448.1456, HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ 448.1467.

Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-этоксикарбонил-2-оксо-4,6-дифенил-5-цианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (5e).



Выход Метод В: 0.647 г (64%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 189–191°C. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0.79 (т, $J = 7.0$, 3H, CH_3), 3.76–3.96 (м, 2H, OCH_2), 5.11 (д, $J = 13.0$, 1H, CH), 5.81 (с, 1H, CH), 6.71 (д, $J = 12.9$, 1H, CH), 7.21–7.57 (м, 10H, Ar), 8.21 (т, $J = 6.4$, 2H, Ar), 8.64 (т, $J = 7.7$, 1H, Ar), 9.44 (с, 1H, NH), 9.55 (с, 2H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 13.8, 49.9, 59.5, 61.1, 63.8, 70.6, 114.8, 128.1 (2C), 128.7 (2C), 128.9 (2C), 129.3 (2C), 129.7 (2C), 130.1, 130.2, 131.8, 134.6, 146.0 (2C), 148.1, 163.9, 165.2 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3514, 3405, 3046, 2948, 2257, 1750, 1689, 1629, 1490, 1255, 741, 705 \text{ см}^{-1}$. Найдено (M-Br) $^+$ 426.1801, HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$ 426.1812.

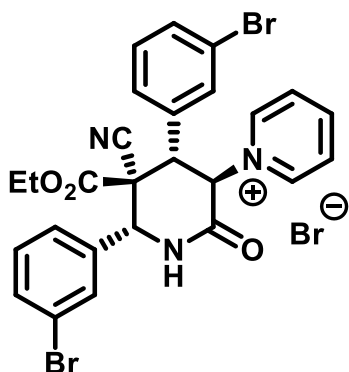
Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-этоксикарбонил-2-оксо-4,6-бис(4-фторфенил)-5-цианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (5f).



Выход Метод В: 0.617 г (57%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 205–207°C. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0.83 (т, $J = 7.0$, 3H, CH_3), 3.84–3.99 (м, 2H, OCH_2), 5.11 (д, $J = 13.0$, 1H, CH), 5.80 (с, 1H, CH), 6.70 (д, $J = 13.0$, 1H, CH), 7.06–7.65 (м, 8H, Ar), 8.22 (т, $J = 6.8$, 2H, Ar), 8.66 (т, $J = 7.7$, 1H, Ar), 9.51 (с, 3H, NH, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 13.9 (2C), 48.9, 59.6, 60.2, 64.0, 70.6, 114.7, 116.2 (д, $^2J = 21.8$, 2C), 116.8 (д, $^2J = 21.8$, 2C), 128.1 (д, $^4J = 3.0$), 128.9 (2C), 130.3 (д, $^3J = 8.7$, 2C), 130.8 (д, $^4J = 2.8$), 131.1 (д, $^3J = 6.5$,

2C), 146.2 (2C), 148.2, 162.9 (д, $^1J = 247.3$), 163.2 (д, $^1J = 246.4$), 163.8, 165.1 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3453, 3044, 3012, 2596, 1751, 1686, 1630, 1513, 1388, 1240, 843, 746, 686, 522 \text{ см}^{-1}$. Найдено (M-Br) $^+$ 462.1632, HRMS (ESI): посчитано для C₂₆H₂₂F₂N₃O₃ 462.1624.

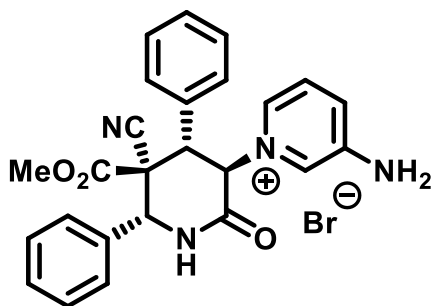
Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-этоксикарбонил-2-оксо-4,6-бис(3-бромфенил)-5-цианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (5*g*).



Выход Метод В: 0.783 г (59%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 235–236°C. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 0.87 (т, $J = 7.0$, 3H, CH₃), 3.87–4.03 (м, 2H, OCH₂), 5.12 (д, $J = 13.0$, 1H, CH), 5.77 (с, 1H, CH), 6.74 (д, $J = 13.1$, 1H, CH), 7.25–7.77 (м, 8H, Ar), 8.24 (т, $J = 6.6$, 2H, Ar), 8.67 (т, $J = 7.6$, 1H, Ar), 9.51 (с,

3H, NH, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 13.9, 48.9, 59.4, 60.2, 64.3, 70.0, 114.4, 122.3, 122.8, 127.3, 129.0 (3C), 130.7, 131.6 (2C), 131.9, 133.3 (2C), 134.2, 136.9, 146.1 (2C), 148.4, 163.7, 165.0 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3453, 3056, 3026, 2876, 1746, 1688, 1629, 1484, 1394, 1255, 789, 689 \text{ см}^{-1}$. Найдено (M-Br) $^+$ 582.0022 (для ^{79}Br), HRMS (ESI): посчитано для C₂₆H₂₂Br₂N₃O₃ 582.0022.

Бромид 3-амино-1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-5-метоксикарбонил-2-оксо-4,6-дифенил-5-цианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия (5*h*).



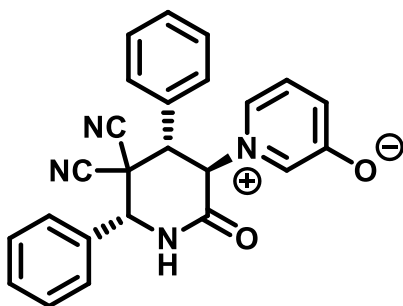
Выход Метод В: 0.567 г (56%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 208–209°C. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.41 (с, 3H, OCH₃), 4.94 (д, $J = 13.0$, 1H, CH), 5.73 (с, 1H, CH), 6.46 (д, $J = 12.9$, 1H, CH), 6.64 (с, 2H, Ar), 7.23–7.75 (м, 12H, Ar), 8.55 (с, 2H, NH₂), 9.32 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 49.7,

54.4, 59.8, 61.0, 70.2, 114.7, 127.9 (3C), 128.1, 128.6 (2C), 129.3 (3C), 129.6 (3C), 130.0, 130.2, 132.2, 134.7, 148.9, 164.6, 165.2 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3496, 3422, 3155, 3066, 2903, 2245, 1738, 1692, 1513, 1273, 703, 506 \text{ см}^{-1}$. Найдено (M-Br) $^+$ 427.1779, HRMS (ESI): посчитано для C₂₅H₂₃N₄O₃ 427.1765.

Получение цвиттер-ионов 10

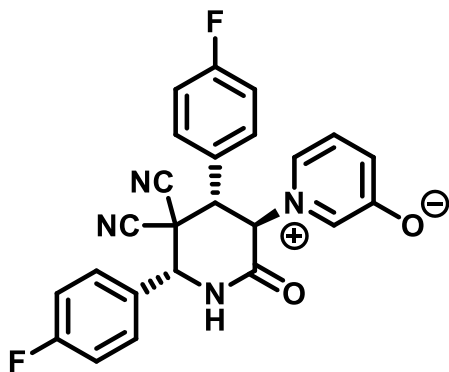
Смесь альдегида **1** (4 ммоль), нитрила **6** (2 ммоль), 3-гидроксипиридина **8d** (4 ммоль), ацетата **9** (2 ммоль) и ацетата аммония (0.308 г, 4 ммоль) перемешивали в 10 мл этанола при комнатной температуре в течение 72 часов. После этого реакционная смесь охлаждалась до -10 °С на протяжении часа. Полученный осадок выделяли фильтрованием, что позволило получить чистые бетанины **10**.

1-[(3RS,4SR,6RS)-2-Оксо-4,6-дифенил-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ий-3-олат (10a).



Выход: 0.65 г (75%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{пл}$ 202–204 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 5.17 (д, $J = 12.6$, 1H, CH), 5.87 (с, 1H, CH), 6.20 (д, $J = 12.7$, 1H, CH), 6.77–6.90 (м, 1H, Ar), 7.14–7.21 (м, 1H, Ar), 7.28–7.48 (м, 3H, Ar), 7.49–7.70 (м, 9H, Ar), 7.76 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 48.0, 49.5, 60.7, 67.9, 111.8, 112.5, 127.0, 128.6 (3C), 129.0 (2C), 129.3 (3C), 129.7 (3C), 130.4, 130.9, 132.3, 133.4, 165.5, 168.5 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3658, 3159, 3064, 3022, 2899, 2603, 2530, 1700, 1566, 1502, 1367, 724, 702$ см $^{-1}$. Найдено $(M+H-Br)^+$ 395.1503, HRMS (ESI): посчитано для $C_{24}H_{19}N_4O_2^+$ 395.1512.

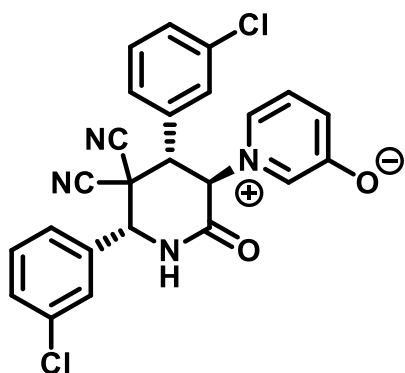
1-[(3RS,4SR,6RS)-2-Оксо-4,6-бис(4-фторфенил)-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ий-3-олат (10b).



Выход: 0.643 г (63%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{пл}$ 241–242 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 5.39 (д, $J = 13.1$, 1H, CH), 5.94 (с, 1H, CH), 6.50 (д, $J = 12.8$, 1H, CH), 7.29 (т, $J = 8.5$, 2H, Ar), 7.37–7.55 (м, 4H, Ar), 7.58–7.75 (м, 4H, Ar), 8.31 (с, 1H, Ar), 8.39 (с, 1H, Ar), 9.61 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 48.1, 48.2, 59.9, 68.5, 111.6, 112.2,

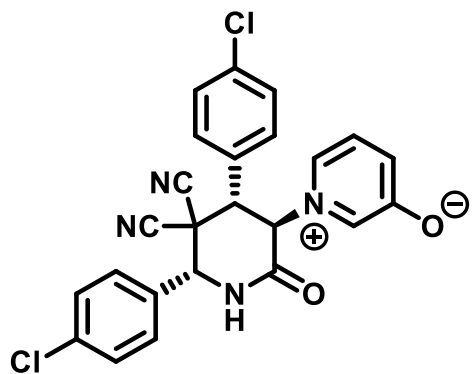
116.4 (д, $^2J = 22.0$, 2C), 117.0 (д, $^2J = 21.9$, 2C), 128.2 (д, $^4J = 2.9$, 2C), 128.4 (2C), 129.9 (д, $^4J = 2.7$), 130.9 (д, $^3J = 8.8$, 2C), 131.3 (д, $^3J = 9.2$, 2C), 134.1 (2C), 163.2 (д, $^1J = 248.0$), 163.4, 163.6 (д, $^1J = 247.4$), 165.0 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3499, 3374, 3072, 2921, 2598, 2254, 1709, 1609, 1514, 1235, 1021, 860, 840, 800, 678 \text{ см}^{-1}$. Найдено $(M+H-Br)^+$ 431.1309, HRMS (ESI): посчитано для $C_{24}H_{17}F_2N_4O_2^+$ 431.1314.

1-[(3RS,4SR,6RS)-2-Оксо-4,6-бис(3-хлорфенил)-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ий-3-олат (10c).



Выход: 0.750 г (81%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{пл}$ 195–197°C. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 5.24 (д, $J = 12.7$, 1H, CH), 5.88 (с, 1H, CH), 6.26 (д, $J = 12.6$, 1H, CH), 6.90 (дд, $J = 8.9$, $J = 2.2$, 1H, CH), 7.14–7.32 (м, 1H, Ar), 7.40–7.83 (м, 10H, Ar), 8.60–9.53 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 47.6, 48.6, 59.9, 67.4, 111.4, 112.1, 127.2, 127.5, 127.9, 128.3, 128.6, 130.7, 131.0, 131.4, 131.7, 133.9, 134.3, 134.4 (2C), 134.6, 135.9 (2C), 165.1, 168.4 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3517, 3067, 3013, 2931, 2669, 2389, 2229, 2105, 1705, 1691, 1572, 1508, 1357, 1026, 796, 686 \text{ см}^{-1}$. Найдено $(M+H-Cl)^+$ 463.0713 (для ^{35}Cl), HRMS (ESI): посчитано для $C_{24}H_{17}Cl_2N_4O_2^+$ 463.0723. Вычислено для (%): $C_{24}H_{16}Cl_2N_4O_2$: C, 62.22; H, 3.48; N, 12.09; найдено (%): C, 59.5; H, 3.6; N, 12.0.

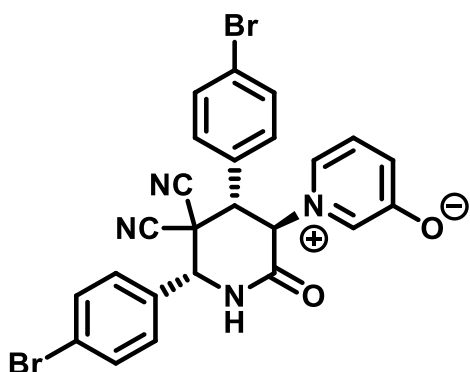
1-[(3RS,4SR,6RS)-2-Оксо-4,6-бис(4-хлорфенил)-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ий-3-олат (10d).



Выход: 0.639 г (69%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{пл}$ 212–214°C. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 5.15 (д, $J = 12.5$, 1H, CH), 5.82 (с, 1H, CH), 6.20 (д, $J = 12.7$, 1H, CH), 6.89 (д, $J = 9.0$, 1H, Ar), 7.17–7.28 (м, 1H, Ar), 7.43–7.78 (м, 10H, Ar), 9.42–9.62 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C

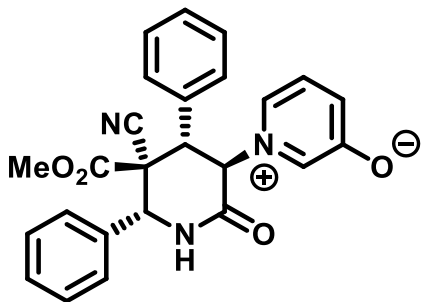
ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 47.6, 48.8, 60.1, 67.6, 111.5, 112.2, 127.1, 129.5 (3C), 129.9 (3C), 130.4 (3C), 130.8, 131.1, 132.6, 134.6, 135.4, 135.7, 165.2, 168.5 м.д. ИК (KBr): ν = 3655, 3468, 3048, 2850, 2531, 2256, 2106, 1718, 1563, 1509, 1388, 1093, 512 cm^{-1} . Найдено $(\text{M}+\text{H})^+$ 463.0713 (для ^{35}Cl), HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2^+$ 463.0723. Вычислено для (%): $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$: C, 62.22; H, 3.48; N, 12.09; найдено (%): C, 62.3; H, 3.6; N, 12.4.

1-[(3RS,4SR,6RS)-2-Оксо-4,6-бис(4-бромфенил)-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ий-3-олат (10e).



Выход: 0.911 г (72%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 217–219°C. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 5.13 (д, J = 12.3, 1H, CH), 5.80 (с, 1H, CH), 6.18 (д, J = 12.9, 1H, CH), 6.85 (д, J = 8.4, 1H, Ar), 7.13–7.25 (м, 1H, Ar), 7.42–7.90 (м, 10H, Ar), 9.51 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 47.5, 48.9, 60.2, 67.6, 111.4, 112.6, 124.2, 124.4, 127.4, 130.7 (3C), 131.0, 131.4, 132.4 (3C), 132.9 (3C), 133.0, 134.5, 165.2, 167.5 м.д. ИК (KBr): ν = 3657 3048, 2884, 2846, 2605, 2530, 2256, 1718, 1562 1508, 1386, 1367, 1076, 750, 507 cm^{-1} . Найдено $(\text{M}-\text{Br})^+$ 550.9708 (для ^{79}Br), HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2^+$ 550.9713.

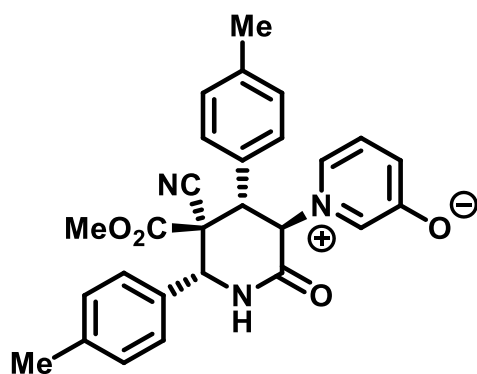
1-[(3RS,4SR,5SR,6RS)-5-метоксикарбонил-2-оксо-4,6-дифенил-5-цианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ий-3-олат (10f).



Выход: 0.630 г (62%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 183–185°C. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.39 (с, 3H, OCH_3), 4.92 (д, J = 12.8, 1H, CH), 5.77 (с, 1H, CH), 6.34 (д, J = 13.2, 1H, Ar), 7.16–7.64 (м, 12H, Ar), 8.44 (с, 1H, Ar), 8.58 (с, 1H, Ar), 9.29 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 50.0, 54.2, 59.9, 60.7, 69.3, 114.8, 126.8, 127.9 (3C), 128.6 (2C), 129.2 (3C), 129.4 (2C), 129.7, 130.1,

132.7, 133.7, 135.0, 164.7, 165.7, 168.2 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3452, 3358, 3203, 3064, 2850, 1737, 1698, 1562, 1503, 1375, 1262, 1026, 706, 557, 469 \text{ см}^{-1}$. Найдено $(M+H)^+$ 428.1605, HRMS (ESI): посчитано для $C_{25}H_{22}N_3O_4^+$ 428.1597. Вычислено для (%): $C_{25}H_{21}N_3O_4$: C, 70.25; H, 4.95; N, 9.83; найдено (%): C, 66.82; H, 4.54; N, 9.19.

1-[(3RS,4SR,5SR,6RS)-5-метоксикарбонил-2-оксо-4,6-бис(4-метилфенил)-5-цианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ий-3-олат (10g).



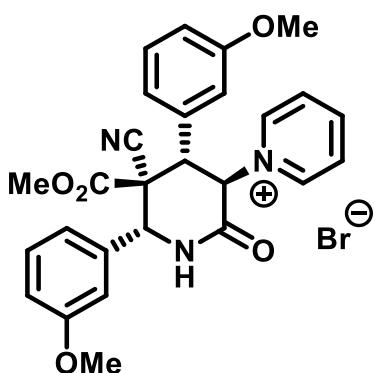
Выход: 0.471 г (44%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{пл}$ 203–204°C. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 2.21 (с, 3H, CH_3), 2.33 (с, 3H, CH_3), 3.41 (с, 3H, OCH_3), 4.76 (д, $J = 12.8$, 1H, CH), 5.73 (с, 1H, CH), 5.98 (д, $J = 12.7$, 1H, CH), 6.88 (д, $J = 8.8$, 1H, Ar), 6.97-7.44 (м, 9H, Ar), 7.83 (с, 1H, Ar), 7.99 (с, 1H, Ar), 9.11 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 21.1, 21.2, 49.6, 54.1, 60.2, 60.5, 69.4, 114.9, 126.9, 127.7 (3C), 128.5 (2C), 129.7 (4C), 130.0 (3C), 132.1, 139.1, 139.5, 164.8, 165.8, 167.8 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3456, 3087, 3030, 2919, 2258, 1753, 1700, 1679, 1507, 1367, 1269, 1030, 823, 683, 516 \text{ см}^{-1}$. Найдено $(M+H)^+$ 456.1931, HRMS (ESI): посчитано для $C_{27}H_{26}N_3O_4^+$ 456.1918.

3.2. Экспериментальная часть к разделу 2.2

Получение галогенидов 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-алкоксикарбонил-4,6-диарил-2-оксо-5-цианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия **5i-m**

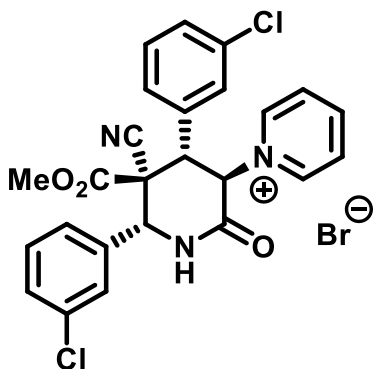
Раствор смеси пиридиныйсодержащих пиперидин-2-онов **5** и **5'** (0.2 г) в безводном ДМСО (10 мл) грели при 60 °С в течение 2 часов. После окончания нагрева смесь концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли этилацетат или дихлорметан (25 мл). Полученная суспензия охлаждалась до -10 °С на протяжении 12 часов. Полученный осадок выделяли фильтрованием, что позволило получить чистые галогениды 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-алкоксикарбонил-4,6-диарил-2-оксо-5-цианопиперидин-3-ил]пиридин-1-ия **5i-m**.

Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-метоксикарбонил-4,6-бис(3-метоксифенил)-2-оксо-5-цианопиперидин-3-ил]-пиридин-1-ия (**5i**).



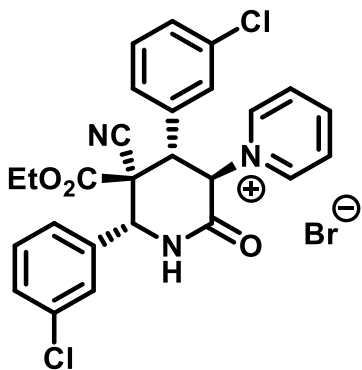
Выход: 0.165 г (86%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{пл}$ 163–165 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.46 (с, 3H, OCH₃), 3.71 (с, 3H, OCH₃), 3.79 (с, 3H, OCH₃), 5.05 (д, J = 12.9, 1H, CH), 5.74 (с, 1H, CH), 6.74 (д, J = 12.7, 1H, Ar), 6.80-7.49 (м, 8H, Ar), 8.22 (т, J = 6.8, 2H, Ar), 8.65 (т, J = 7.3, 1H, Ar), 9.43 (с, 1H, NH), 9.45-9.58 (с, 2H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 49.0, 54.0, 55.1, 55.4, 59.2, 60.3, 69.8, 113.1, 114.2, 114.8, 114.9, 119.6, 123.1, 128.4 (3C), 130.0, 130.5, 132.7, 135.5, 145.6, 147.6, 159.2, 159.5, 164.0, 164.7 м.д. ИК (KBr): ν = 3472, 3182, 3092, 2951, 2941, 1748, 1705, 1600, 1491, 1467, 1263, 1176, 1034, 783, 766, 700, 684 cm^{-1} . Найдено $(M+H-Br)^+$ 472.1867, HRMS (ESI): посчитано для $C_{27}H_{26}N_3O_5^+$ 472.1852.

Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-метоксикарбонил-4,6-бис(3-хлорфенил)-2-оксо-5-цианопиперидин-3-ил]-пиридин-1-ия (**5j**).



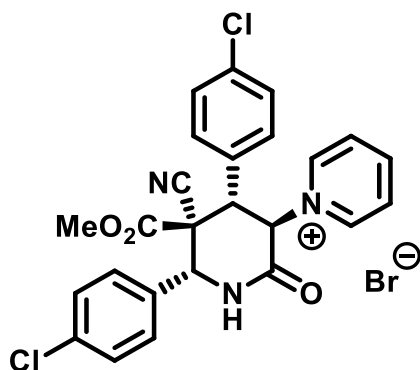
Выход: 0.142 г (71%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{пл}$ 222–224°C. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.49 (с, 3H, OCH₃), 5.17 (д, J = 13.0, 1H, CH), 5.81 (с, 1H, CH), 6.76 (д, J = 12.6, 1H, Ar), 7.22–7.71 (м, 8H, Ar), 8.24 (т, J = 6.8, 2H, Ar), 8.67 (т, J = 7.6, 1H, Ar), 9.53 (с, 3H, NH, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 48.4, 54.2, 59.0, 59.7, 69.3, 113.7, 126.3, 127.1, 127.7, 128.0, 128.5 (3C), 129.9, 130.3, 130.8, 131.2, 133.3, 133.4, 133.8, 136.1, 145.5, 147.8, 163.7, 164.4 м.д. ИК (KBr): ν = 3457, 3160, 3078, 2947, 2592, 1740, 1688, 1630, 1485, 1266, 1084, 782, 687 cm^{-1} . Найдено (M+H-Br)⁺ 480.0878 (для ^{35}Cl), HRMS (ESI): посчитано для C₂₅H₂₀Cl₂N₃O₃⁺ 480.0876.

Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-этоксикарбонил-4,6-бис(3-хлорфенил)-2-оксо-5-цианопиперидин-3-ил]-пиридин-1-ия (**5k**).



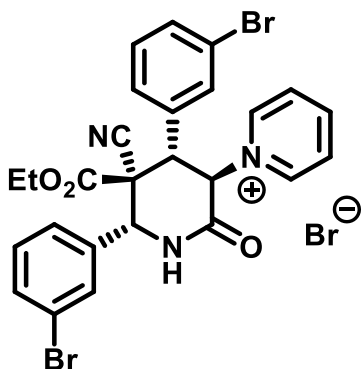
Выход: 0.116 г (58%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{пл}$ 208–210°C. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 0.86 (т, J = 7.0, 3H, CH₃), 3.83–4.02 (м, 2H, OCH₂), 5.16 (д, J = 12.9, 1H, CH), 5.81 (с, 1H, CH), 6.74 (д, J = 12.7, 1H, CH), 7.21–7.69 (м, 8H, Ar), 8.24 (т, J = 6.9, 2H, Ar), 8.67 (т, J = 7.6, 1H, Ar), 9.52 (с, 3H, NH, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 13.9, 49.0, 59.3, 60.2, 64.2, 70.1, 114.4, 127.0, 127.4, 129.0 (3C), 130.3, 130.4 (2C), 131.3, 131.7, 133.8, 134.3, 134.4, 136.7, 146.1 (2C), 148.4, 163.7, 165.0 м.д. ИК (KBr): ν = 3453, 3158, 3029, 2892, 2589, 1737, 1688, 1629, 1484, 1397, 1234, 789, 688 cm^{-1} . Найдено (M+H-Br)⁺ 494.1037 (для ^{35}Cl), HRMS (ESI): посчитано для C₂₆H₂₂Cl₂N₃O₃⁺ 494.1033.

Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-метоксикарбонил-4,6-бис(4-хлорфенил)-2-оксо-5-цианопиперидин-3-ил]-пиридин-1-ия (**5l**).



Выход: 0.146 г (73%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{пл}$ 231–234°C. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.49 (с, 3H, OCH₃), 5.13 (д, $J = 12.9$, 1H, CH), 5.78 (с, 1H, CH), 6.72 (д, $J = 12.8$, 1H, CH), 7.26-7.70 (м, 8H, Ar), 8.23 (т, $J = 6.7$, 2H, Ar), 8.66 (т, $J = 7.6$, 1H, Ar), 9.50 (с, 3H, NH, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 48.9, 54.8, 59.6, 60.3, 70.1, 114.4, 129.0 (2C), 129.4 (2C), 129.8 (2C), 130.0 (3C), 130.5 (2C), 130.7, 133.4, 135.0, 146.1 (2C), 148.3, 164.1, 165.1 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3447, 3146, 3042, 2943, 1756, 1686, 1630, 1493, 1387, 1265, 1092, 835, 757, 512$ см⁻¹. Найдено (M+H-Br)⁺ 480.0880 (для ^{35}Cl), HRMS (ESI): посчитано для C₂₅H₂₀Cl₂N₃O₃⁺ 480.0876.

Бромид 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-этоксикарбонил-4,6-бис(3-бромфенил)-2-оксо-5-цианопиперидин-3-ил]-пиридин-1-ия (**5m**).

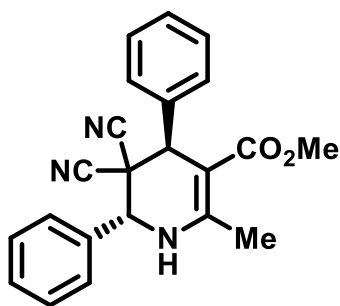


Выход: 0.104 г (52%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{пл}$ 231–232°C. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 0.82-0.95 (м, 3H, CH₃), 3.85-4.05 (м, 2H, OCH₂), 5.16 (д, $J = 13.6$, 1H, CH), 5.80 (с, 1H, CH), 6.75 (д, $J = 12.9$, 1H, CH), 7.18-7.86 (м, 8H, Ar), 8.17-8.33 (м, 2H, Ar), 8.61-8.76 (м, 1H, Ar), 9.53 (с, 3H, NH, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 13.9, 48.9, 59.4, 60.2, 64.3, 70.0, 114.4, 122.3, 122.8, 127.3, 129.0 (3C), 130.7, 131.6 (2C), 131.9, 133.3 (2C), 134.2, 136.9, 146.1 (2C), 148.4, 163.7, 165.0 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3453, 3056, 3026, 2876, 1746, 1688, 1629, 1484, 1394, 1255, 789, 689$ см⁻¹. Найдено (M+H-Br)⁺ 582.0022 (для ^{79}Br), HRMS (ESI): посчитано для C₂₆H₂₂Br₂N₃O₃⁺ 582.0022.

Получение эфиров (4*RS*,6*RS*)-5,5-дициано-2-алкил-4,6-диарил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновых кислот **11a-k**

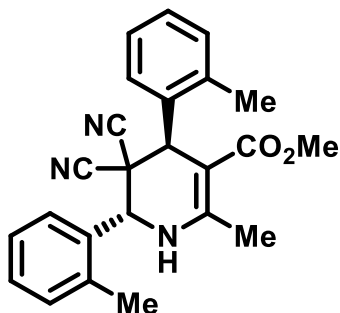
Раствор тетрагидропиридина **11'** (0.5 г) в безводном ДМСО (20 мл) грели при 80-85 °С в течение 11 часов. После окончания нагрева смесь концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли воду (25 мл). Образующийся осадок фильтровали и сушили, в результате получая чистые эфиры (4*RS*,6*RS*)-5,5-дициано-2-алкил-4,6-диарил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновых кислот **11a-k**.

Метилловый эфир (4*RS*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-дифенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (**11a**).



Выход: 0.456 г (91%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 200–202°C. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.50 (с, 3H, CH₃), 3.44 (с, 3H, OCH₃), 4.47 (с, 1H, CH), 4.89 (с, 1H, CH), 7.14-7.69 (м, 10H, Ar), 7.94 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 19.6, 42.4, 46.4, 50.3, 55.4, 89.8, 113.1, 114.0, 128.2 (2C), 128.3, 128.4 (2C), 128.5 (2C), 129.7 (2C), 129.9, 133.6, 138.9, 154.2, 166.3 м.д. ИК (KBr): ν = 3356, 3065, 2954, 2253, 1694, 1498, 1249 cm^{-1} . Найдено (M+H)⁺ 358.1546, HRMS (ESI): посчитано для C₂₂H₁₉N₃O₂ 358.1550.

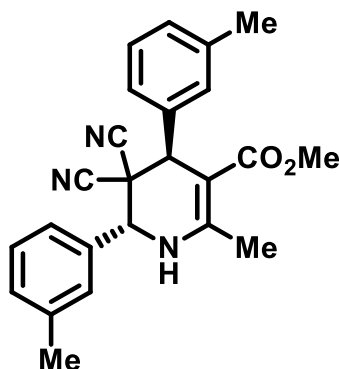
Метилловый эфир (4*RS*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(2-метилфенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (**11b**).



Выход: 0.445 г (89%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 112–114°C. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.00 (с, 3H, CH₃), 2.46 (с, 3H, CH₃), 2.51 (с, 3H, CH₃), 3.45 (с, 3H, OCH₃), 5.04 (с, 1H, CH), 5.17 (с, 1H, CH), 7.14-7.48 (м, 7H, Ar), 7.69 (д, J = 6.9, 1H, Ar), 7.81 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 19.2, 20.1, 20.2, 41.0, 43.7, 50.1, 51.0, 91.0, 113.5, 114.8, 126.5, 127.0, 127.7, 128.8, 129.1, 130.2, 131.1, 131.3, 132.2, 137.5, 137.9, 138.5, 154.9, 166.9 м.д. ИК (KBr): ν = 3418, 3021, 2951, 2247,

1682, 1538, 1247 cm^{-1} . Найдено $(\text{M}+\text{H})^+$ 386.1854, HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ 386.1863.

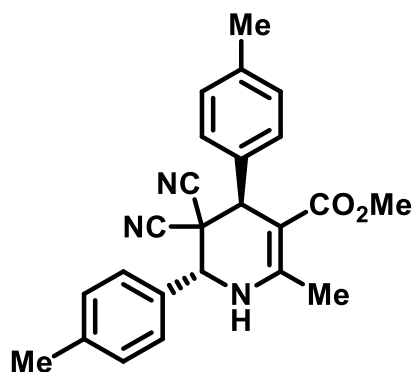
Метилловый эфир (4*RS*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(3-метилфенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (**11c**).



Выход: 0.460 г (92%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 192–194°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 2.39 (с, 3H, CH_3), 2.42 (с, 3H, CH_3), 2.59 (с, 3H, CH_3), 3.59 (с, 3H, OCH_3), 4.45 (с, 1H, CH), 4.61 (с, 1H, NH), 4.76 (с, 1H, CH), 7.05–7.42 (м, 8H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 21.1, 21.3, 21.5, 42.3, 47.8, 51.0, 56.2,

92.9, 112.9, 113.6, 124.9, 126.8, 128.4, 128.6, 129.1, 129.7, 130.5, 131.4, 133.5, 137.9, 138.2, 139.2, 152.2, 166.9 м.д. ИК (KBr): ν = 3363, 2986, 2942, 2253, 1649, 1513, 1256 cm^{-1} . Найдено $(\text{M}+\text{H})^+$ 386.1858, HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ 386.1863.

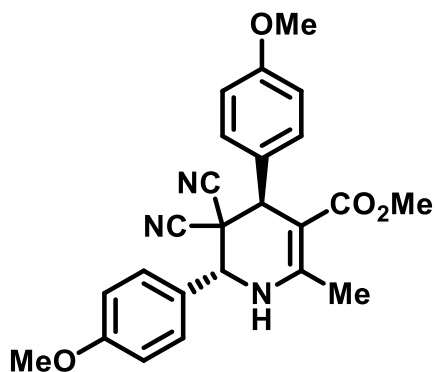
Метилловый эфир (4*RS*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(4-метилфенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (**11d**).



Выход: 0.456 г (91%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 246–249°C. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.34 (с, 6H, 2 CH_3), 2.47 (с, 3H, CH_3), 3.43 (с, 3H, OCH_3), 4.40 (с, 1H, CH), 4.80 (с, 1H, CH), 7.12–7.39 (м, 8H, Ar), 7.84 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 19.0, 20.7 (2C), 42.6,

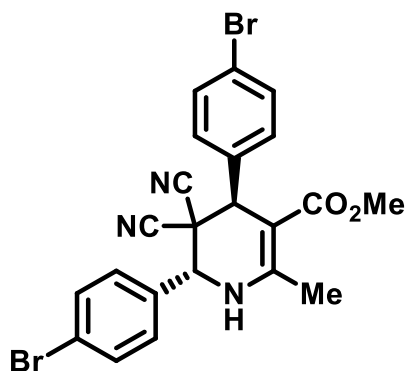
46.2, 50.4, 55.2, 89.9, 113.3, 114.2, 128.3 (2C), 128.8 (2C), 129.1 (2C), 129.6 (2C), 130.7, 136.0, 137.6, 139.6, 154.1, 166.4 м.д. ИК (KBr): ν = 3313; 3007; 2957; 2246; 1647; 1510; 1255 cm^{-1} . Найдено $(\text{M}+\text{H})^+$ 386.1854, HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ 386.1863.

Метилловый эфир (4*RS*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(4-метоксифенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (**11e**).



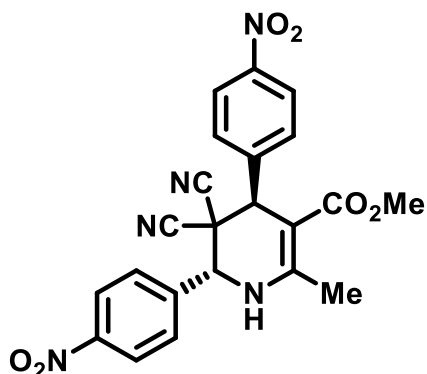
Выход: 0.460 г (92%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{пл}$ 243–245°C. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.46 (с, 3H, CH₃), 3.44 (с, 3H, OCH₃), 3.78 (с, 6H, OCH₃), 4.38 (с, 1H, CH), 4.77 (с, 1H, CH), 6.96 (д, J = 8.7, 2H, Ar), 7.02 (д, J = 8.8, 2H, Ar), 7.25 (д, J = 8.6, 2H, Ar), 7.35 (д, J = 8.7, 2H, Ar), 7.79 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 20.2, 43.4, 46.3, 50.9, 55.4, 55.5, 55.7, 90.5, 113.9, 114.1 (2C), 114.4 (2C), 114.8, 126.0, 130.2 (2C), 131.35, 131.39 (2C), 154.5, 159.5, 160.9, 167.0 м.д. ИК (KBr): ν = 3336; 3011; 2958; 2252; 1648; 1512; 1254 cm^{-1} . Найдено (M+H)⁺ 418.1755, HRMS (ESI): посчитано для C₂₄H₂₃N₃O₄ 418.1761.

Метилловый эфир (4*RS*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(4-бромфенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (**11f**).



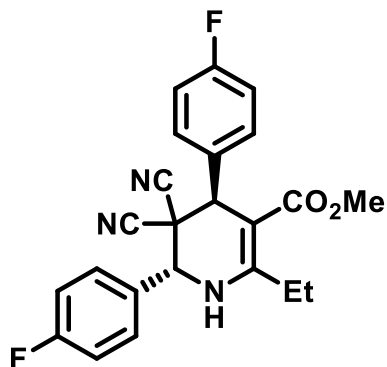
Выход: 0.468 г (93%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{пл}$ 254–256°C. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.48 (с, 3H, CH₃), 3.45 (с, 3H, OCH₃), 4.50 (с, 1H, CH), 4.95 (с, 1H, CH), 7.35 (д, J = 8.3, 2H, Ar), 7.45 (д, J = 8.4, 2H, Ar), 7.63 (д, J = 8.3, 2H, Ar), 7.72 (д, J = 8.4, 2H, Ar), 7.98 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 19.7, 42.1, 45.4, 50.4, 54.7, 89.6, 112.9, 113.7, 121.7, 123.4, 130.7 (2C), 131.2 (2C), 131.4 (2C), 131.9 (2C), 133.0, 138.3, 154.3, 166.2 м.д. ИК (KBr): ν = 3317; 3008; 2956; 2247; 1640; 1515; 1252; 1009 cm^{-1} . Найдено (M+H)⁺ 513.9742, HRMS (ESI): посчитано для C₂₂H₁₇Br₂N₃O₂ 513.9760.

Метилловый эфир (4*RS*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(4-нитрофенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (**11g**).



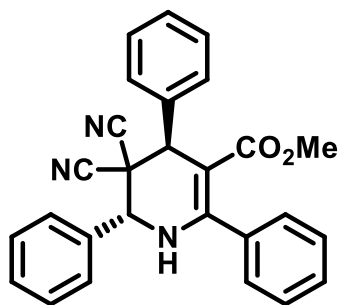
Выход: 0.470 г (94%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 277–279°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 2.66 (с, 3H, CH_3), 3.61 (с, 3H, OCH_3), 4.56 (с, 1H, CH), 4.70 (с, 1H, NH), 4.93 (с, 1H, CH), 7.57 (д, $J = 8.6$, 2H, Ar), 7.71 (д, $J = 8.7$, 2H, Ar), 8.33 (д, $J = 8.5$, 2H, Ar), 8.35 (д, $J = 8.6$, 2H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 19.5, 42.1, 46.6, 50.1, 55.39, 90.9, 112.6, 113.2, 123.3 (2C), 123.5 (2C), 130.1 (2C), 131.4 (2C), 140.6, 146.1, 148.1, 149.2, 154.4, 166.2 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3297, 3031, 2958, 2246, 1655, 1522, 1348, 1250 \text{ см}^{-1}$. Найдено $(\text{M}+\text{H})^+$ 448.1234, HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_6$ 448.1252.

Метилловый эфир (4*RS*,6*RS*)-5,5-дициано-2-этил-4,6-бис(4-фторфенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (**11h**).



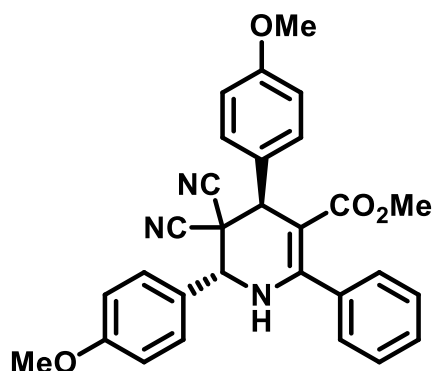
Выход: 0.443 г (88%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 206–209°C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 1.40 (т, $J = 7.4$, 3H, CH_3), 2.86–3.10 (м, 2H, CH_2), 3.60 (с, 3H, OCH_3), 4.42 (с, 1H, CH), 4.63 (с, 1H, NH), 4.79 (с, 1H, CH), 7.08–7.23 (м, 4H, Ar), 7.26–7.37 (м, 2H, Ar), 7.42–7.53 (м, 2H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 13.4 (2C), 27.5 (2C), 42.5, 46.9, 51.2 (2C), 55.4 (2C), 92.2, 112.7, 113.1, 115.8 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 22.0$, 2C, Ar), 116.6 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 22.0$, 2C, Ar), 129.3 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 3.2$, 1C, Ar), 129.5 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$, 2C, Ar), 131.4 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3$, 2C, Ar), 133.6 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 3.2$, 1C, Ar), 157.8, 163.0 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 248.8$, 1C, Ar), 164.0 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 251.3$, 1C, Ar), 166.1 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3320, 3082, 2970, 2250, 1640, 1510, 1235 \text{ см}^{-1}$. Найдено $(\text{M}+\text{H})^+$ 408.1517, HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 408.1518.

Метилловый эфир (4*RS*,6*RS*)-5,5-дициано-2-фенил-4,6-дифенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (**11i**).



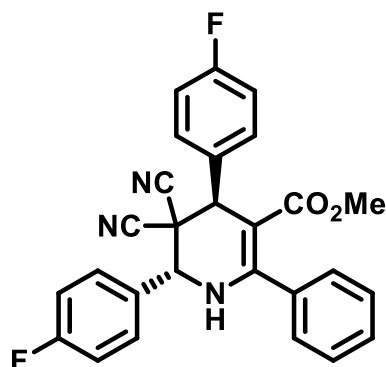
Выход: 0.437 г (87%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 239–241°C. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3.17 (с, 3H, OCH_3), 4.60 (с, 1H, CH), 5.04 (с, 1H, CH), 7.45–7.56 (м, 15H, Ar), 8.02 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 43.3, 47.1, 50.8, 56.5, 92.5, 113.7, 114.5, 127.6 (2C), 128.1 (2C), 128.4 (2C), 128.5 (3C), 128.6 (4C), 129.8 (2C), 134.1, 137.7, 139.0, 155.7, 166.5 м.д. ИК (KBr): ν = 3315, 3037, 2952, 2251, 1650, 1491, 1254 cm^{-1} . Найдено $(\text{M}+\text{H})^+$ 420.1700, HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ 420.1707.

Метилловый эфир (4*RS*,6*RS*)-5,5-дициано-2-фенил-4,6-бис(4-метоксифенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (**11j**).



Выход: 0.441 г (88%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 239–241°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3.37 (с, 3H, OCH_3), 3.82 (с, 3H, OCH_3), 3.87 (с, 3H, OCH_3), 4.56 (с, 1H, CH), 4.66 (с, 1H, NH), 4.91 (с, 1H, CH), 6.93 (д, J = 8.5, 2H, Ar), 7.00 (д, J = 8.4, 2H, Ar), 7.40 (м, 4H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 43.0, 47.4, 51.1, 55.3, 55.4, 56.2, 95.1, 114.1, 114.7, 125.1, 127.8 (2C), 128.5 (2C), 129.2 (2C), 129.4, 131.1 (2C), 137.3, 153.6, 160.1, 161.3, 166.3 м.д. ИК (KBr): ν = 3309, 3004, 2953, 2253, 1652, 1497, 1252 cm^{-1} . Найдено $(\text{M}+\text{H})^+$ 480.1907, HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ 480.1918.

Метилловый эфир (4*RS*,6*RS*)-5,5-дициано-2-фенил-4,6-бис(4-фторфенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (**11k**).



Выход: 0.424 г (85%). Кристаллическое вещество белого цвета. $T_{\text{пл}}$ 200–202 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 3.37 (с, 3H, OCH_3), 4.60 (с, 1H, CH), 4.69 (с, 1H, NH), 4.96 (с, 1H, CH), 7.10–7.62 (м, 13H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ : 42.2, 47.6, 51.2, 56.3, 94.8, 112.3, 112.9, 115.2 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 23.2$, 1C, Ar), 116.4 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 21.1$, 1C, Ar), 116.7 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 22.3$, 1C, Ar), 118.0 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 21.0$, 1C, Ar), 123.8 (д, $^6J_{\text{C-F}} = 3.0$, 1C, Ar), 125.9 (д, $^6J_{\text{C-F}} = 2.8$, 1C, Ar), 127.7 (2C), 128.6 (2C), 129.7, 130.5 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 8.2$, 1C, Ar), 131.2 (д, $^4J_{\text{C-F}} = 8.3$, 1C, Ar), 135.3 (д, $^5J_{\text{C-F}} = 7.2$, 1C, Ar), 136.8, 139.7 (д, $^5J_{\text{C-F}} = 6.6$, 1C, Ar), 153.8, 162.79 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 247.8$, 1C, Ar), 162.9 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 249.4$, 1C, Ar), 165.8 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3327$, 3066, 2950, 2253, 1652, 1489, 1260 cm^{-1} . Найдено $(\text{M}+\text{H})^+$ 456.1514, HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 456.1518.

Выводы

1. Были разработаны эффективные подходы диастереоселективного получения пиридиновых производных пиперидин-2-онов. В реакциях применяются простые и доступные реагенты.

2. Изучение мультикомпонентной реакции, в которой принимают участие акцепторы Михаэля, ароматические альдегиды, пиридиновые соли и ацетат аммония, позволило найти целесообразный подход к синтезу галогенидов 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-4,6-диарил-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиперидин-1-ия и галогенидов 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-алкоксикарбонил-4,6-диарил-2-оксо-5-цианопиперидин-3-ил]пиперидин-1-ия.

3. Предложен метод эффективного и простого диастереоселективного получения галогенидов 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-4,6-диарил-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиперидин-1-ия и галогенидов 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-алкоксикарбонил-4,6-диарил-2-оксо-5-цианопиперидин-3-ил]пиперидин-1-ия. Реакция, в которой участвуют ароматические альдегиды, нитрилы, пиридиновые соли и ацетат аммония, ведет к формированию пяти связей пиперидин-2-онового цикла.

4. Исследована мультикомпонентная реакция с участием ароматических альдегидов, малононитрила, пиридинов, эфиров и ацетата аммония. Синтезированы галогениды 1-[(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-4,6-диарил-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-ил]пиперидин-1-ия. Родственные пиридиновые производные пиперидин-2-онов с четырьмя стереогенными центрами были получены в виде смеси двух эпимеров.

5. Обнаружено, что эпимеризация галогенидов 1-[(3*RS*,4*SR*,5*SR*,6*RS*)-5-алкоксикарбонил-4,6-диарил-2-оксо-5-цианопиперидин-3-ил]пиперидин-1-ия происходит при нагревании в диметилсульфоксиде. Был предложен простой в исполнении метод, позволяющий выделить индивидуальный эпимер и не требующий использования фотокатализаторов и/или дополнительных оснований. С помощью DFT-расчётов предположен механизм данного процесса.

6. Установлено, что ранее полученные в лаборатории (4*SR*,6*RS*)-1,4,5,6-тетрагидропиридины подвергаются эписмеризации при нагревании в диметилсульфоксиде. В результате реакции были получены (4*RS*,6*RS*)-1,4,5,6-тетрагидропиридины. DFT-расчёты позволили предположить наиболее вероятные пути механизма эписмеризации. Индекс нековалентных взаимодействий объясняет, почему (4*RS*,6*RS*)-эписмеры термодинамически более стабильны.

Список литературы

1. Failla M. Late-Stage Functionalisation of Pyridine-Containing Bioactive Molecules: Recent Strategies and Perspectives / Failla M., Lombardo G.W., Orlando P., Fiorito D., Bombonato E., Ronchi P., Passarella D., Fasano V. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2023**. – V. 26. – P. 22 – 39.
2. Sahu D. Advances in synthesis, medicinal properties and biomedical applications of pyridine derivatives: A comprehensive review / Sahu D., Sreekanth P.S.R., Behera P.K., Pradhan M.K., Patnaik A., Salunkhe S., Cep R. // *Eur. J. Med. Chem. Rep.* – **2024**. – V. 12. – 100210.
3. Benkirane S. Pyridine and pyrimidine derivatives, potent pharmacophores with various biological activities and significant therapeutic properties: Recent advances / Benkirane S., Ez-zoubi A., Misbahi H. // *J. Mol. Struct.* – **2026**. – V. 1350. – 144031.
4. Dan W. Antibacterial quaternary ammonium agents: Chemical diversity and biological mechanism / Dan W., Gao J., Qi X., Wang J., Dai J. // *Eur. J. Med. Chem.* – **2022**. – V. 243. – 114765.
5. Verma T. Current challenges and advancements towards discovery and resistance of antibiotics / Verma T., Aggarwal A., Singh S., Sharma S., Sarma S.J. // *J. Mol. Struct.* – **2022**. – V. 1248. – 131380.
6. Park J. Sadopeptins A and B, Sulfoxide- and Piperidone-Containing Cyclic Heptapeptides with Proteasome Inhibitory Activity from a *Streptomyces* sp. / Park J., Kim J., Hwang S., Oh D., Du Y.E., Nam S-J, Park H-g, Lee M.J., Oh D-C. // *J. Nat. Prod.* – **2023**. – V. 86. – P. 612 – 620.
7. Piska K. Piperlongumine (piplartine) as a lead compound for anticancer agents – Synthesis and properties of analogues: A mini-review / Piska K., Gunia-Krzyżak A., Koczurkiewicz P., Wójcik-Pszczola K., Pękala E. // *Eur. J. Med. Chem.* – **2018**. – V. 156. – P. 13 – 20.
8. Liu X. Senolytic activity of piperlongumine analogues: Synthesis and biological evaluation / Liu X., Wang Y., Zhang X., Gao Z., Zhang S., Shi P., Zhang X., Song

- L., Hendrickson H., Zhou D., Zheng G. // *Bioorg. Med. Chem.* – **2018**. – V. 26. – P. 3925 – 3938.
9. Mamillapalli V. Antiasthmatic activity of 2-piperidone by selective animal models / Mamillapalli V., Shaik A.R., Avula P.R. // *J Res Pharm.* – **2020**. – V. 24. – P. 334 – 340.
10. Zugrăvescu I. N-Ylid Chemistry / Zugrăvescu I., Petrovanu M. – McGraw-Hill, New York, **1976**.
11. Jiang K. Organocatalytic reactions involving nitrogen-ylides / Jiang K., Chen Y-C. // *Tetrahedron Lett.* – **2014**. – V. 55. – P. 2049 – 2055.
12. Roiser L. Ammonium Ylide Mediated Cyclization Reactions / Roiser L., Zielke K., Waser M. // *Asian J. Org. Chem.* – **2018**. – V. 7. – P. 852 – 864.
13. Ushakov P.Yu. Recent advances in the application of ylide-like species in [4 + 1]-annulation reactions: an updated review / Ushakov P.Yu., Ioffe S.L., Sukhorukov A.Yu. // *Org. Chem. Front.* – **2022**. – V. 9. – P. 5358 – 5382.
14. Paira P. Recent advances of azomethine ylides for the synthesis of natural and synthetic bioactive pyrrolidines and spiropyrrolidines / Paira P., Chakrabarty R., Deb Barman P., Singh B., Paira R. // *RSC Adv.* – **2026**. – V. 16. – P. 7744 – 7776.
15. Kröhnke F. Syntheses Using Pyridinium Salts / Kröhnke F. // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* – **1963**. – V. 2. – P. 225 – 238.
16. Litvinov V.P. Pyridinium Ylides in Organic Synthesis. Part 4. Pyridinium Ylides in Nucleophilic Addition-Elimination (Adn-E) Reactions / Litvinov V.P., Shestopalov A.M. // *Russ. J. Org. Chem.* – **1997**. – V. 33. – P. 903 – 940.
17. Allgäuer D.S. Electrophilicities of 1,2-Disubstituted Ethylenes / Allgäuer D.S., Mayr H. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2014**. – P. 2956 – 2963.
18. Jacobs J. Pyridinium Ylids in Heterocyclic Synthesis / Jacobs J., Hende E.V., Claessens S., De Kimpe N. // *Curr. Org. Chem.* – **2011**. – V. 15. – P. 1340 – 1362.
19. Dong S. [3+2]-Cycloaddition of Catalytically Generated Pyridinium Ylide: A General Access to Indolizine Derivatives / Dong S., Fu X., Xu X. // *Asian J. Org. Chem.* – **2020**. – V. 9. – P. 1133 – 1143.

20. Saha S.K. Use of Polymer-Supported 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridine in a Formal Conjugate Addition/Elimination Mediated by an *N*-Ylide Generated In Situ for the Construction of Highly Functionalized Itaconimides/Alkenes / Saha S.K., Jain A., Kumari A., Bhutia T.S., Agrawat C., Rana N.K. // *Synlett.* – **2023.** – V. 34. – P. 667 – 672.
21. Yamada S. Enantioselective cyclopropanation reaction using a conformationally fixed pyridinium ylide through a cation– π interaction / Yamada S., Yamamoto J., Ohta E. // *Tetrahedron Lett.* – **2007.** – V. 48. – P. 855 – 858.
22. Vo N.H. Transformations of Resin-Bound Pyridinium Ylides: I. A Stereoselective Synthesis of 2,2,3-Trisubstituted Cyclopropanecarboxylates / Vo N.H., Eyermann C.J., Hodge C.N. // *Tetrahedron Lett.* – **1997.** – V. 38. – P. 7951 – 7954.
23. Abaszadeh M. Ultrasound-assisted 1,3-dipolar cycloaddition and cyclopropanation reactions for the synthesis of bis-indolizine and bis-cyclopropane derivatives / Abaszadeh M., Seifi M. // *Org. Biomol. Chem.* – **2014.** – V. 12. – P. 7859 – 7863.
24. Kojima S. Stereoselective formation of activated cyclopropanes with pyridinium ylides bearing a (-)-8-phenylmenthyl group as the chiral auxiliary / Kojima S., Fujitomo K., Shinohara Y., Shimizu M., Ohkata K. // *Tetrahedron Lett.* – **2000.** – V. 41. – P. 9847 – 9851.
25. Kröhnke F. The Specific Synthesis of Pyridines and Oligopyridines / Kröhnke F. // *Synthesis* – **1976.** – P. 1 – 37.
26. Bull J.A. Synthesis of Pyridine and Dihydropyridine Derivatives by Regio- and Stereoselective Addition to *N*-Activated Pyridines / Bull J.A., Mousseau J.J., Pelletier G., Charette A.B. // *Chem. Rev.* – **2012.** – V. 112. – P. 2642 – 2713.
27. Sowmiah S. Pyridinium salts: from synthesis to reactivity and applications / Sowmiah S., Esperança J.M.S.S., Rebelo L.P.N., Afonso C.A.M. // *Org. Chem. Front.* – **2018.** – V. 5. – P. 453 – 493.

28. Xu F-S. Efficient synthesis of tetra- and penta-substituted benzenes via a domino annulation reaction of a pyridinium ylide and chalcone *o*-enolate / Xu F-S., Yan C., Sun J., Yan C-G. // *New J. Chem.* – **2021**. – V. 45. – P. 19666 – 19670.
29. Jain A. Reusable Supported Pyridine-Mediated Cascade Synthesis of trans-2,3-Dihydroindoles via In Situ-Generated N-Ylide / Jain A., Regina A., Kumari A., Patra R., Paranjothy M., Rana N.K. // *Org. Lett.* – **2023**. – V. 25. – P. 3790 – 3795.
30. Zhang H. Total Synthesis of (±)-Strychnine via a [4 + 2]-Cycloaddition/Rearrangement Cascade / Zhang H., Boonsombat J., Padwa A. // *Org. Lett.* – **2007**. – V. 9. – P. 279 – 282.
31. Iyengar R. Revisiting a Classic Approach to the Aspidosperma Alkaloids: An Intramolecular Schmidt Reaction Mediated Synthesis of (+)-Aspidospermidine / Iyengar R., Schildknecht K., Morton M., Aubé J. // *J. Org. Chem.* – **2005**. – V. 70. – P. 10645 – 10652.
32. Ishikawa H. Total Synthesis of (-)- and ent-(+)-Vindoline and Related Alkaloids / Ishikawa H., Elliott G.I., Velcicky J., Choi Y., Boger D.L. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2006**. – V. 128. – P. 10596 – 10612.
33. Bui T. Thiourea-Catalyzed Highly Enantio- and Diastereoselective Additions of Oxindoles to Nitroolefins: Application to the Formal Synthesis of (+)-Physostigmine / Bui T., Syed S., Barbas C.F. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2009**. – V. 131. – P. 8758 – 8759.
34. Yu M. Stereoselective synthesis of *cis*-2,3-disubstituted indolines via an azalkylation/Michael cascade reaction / Yu M., Kim S-G. // *Tetrahedron Lett.* – **2015**. – V. 56. – P. 7034 – 7037.
35. Lee J. Asymmetric synthesis of 2,3-disubstituted indolines *via* an organocatalytic intramolecular Michael addition / Lee J., Ko K.M., Kim S-G. // *RSC Adv.* – **2017**. – V. 7. – P. 56457 – 56462.
36. Day J. Alkaloid inspired spirocyclic oxindoles from 1,3-dipolar cycloaddition of pyridinium ylides / Day J., Uroos M., Castledine R.A., Lewis W., McKeever-Abbas B., Dowden J. // *Org. Biomol. Chem.* – **2013**. – V. 11. – P. 6502 – 6509.

37. Sun J. Selective synthesis of spirooxindoles via a twostep reaction of N-phenacylpyridinium bromide, 1,3-indanedione and N-alkylisations / Sun J., Zhang Y., Shi R-G., Yan C-G. // *Org. Biomol. Chem.* – **2019**. – V. 17. – P. 3978 – 3983.
38. Kumari A. Pyridinium Ylide-Mediated Diastereoselective Synthesis of Spirocyclopropanyl-pyrazolones via Cascade Michael/Substitution Reaction / Kumari A., Patanvadiya D.J., Jain A., Patra R., Paranjothy M., Rana N.R. // *J. Org. Chem.* – **2024**. – V. 89. – P. 8230 – 8242.
39. Shu W-M. An Efficient Synthesis of Novel Fused Cycloheptatrienes through Mn(II)-Mediated Formal Intermolecular [2 + 2 + 2 + 1] Cycloaddition / Shu W-M., Ma J-R., Yang Y., Wu A-X. // *Org. Lett.* – **2014**. – V. 16. – P. 1286 – 1289.
40. Zhang Y-F. Base-Promoted Cascade Reactions of 3-(1-Alkynyl)chromones with Pyridinium Ylides to Chromeno[2,3-d]azepine Derivatives / Zhang Y-F., Duan W-D., Chen J., Hu Y. // *J. Org. Chem.* – **2019**. – V. 84. – P. 4467 – 4472.
41. Wang L. Skeletal remodeling of chalcone-based pyridinium salts to access isoindoline polycycles and their bridged derivatives / Wang L., Han H., Gu L., Zhang W., Zhao J., Wang Q. // *Chem. Sci.* – **2021**. – V. 12. – P. 15389 – 15398.
42. Zhang J-Q. Synthesis of Spirocyclopropane Oxindoles via Michael-Initiated Cyclopropanation of Pyridinium Salts with 3-Ylidene Oxindoles / Zhang J-Q., Gao Y., Song J., Hu D., Miao M., Ren H. // *Synlett.* – **2020**. – V. 32. – P. 626 – 630.
43. Yao T. Synthesis of Highly Substituted Furans by the Electrophile-Induced Coupling of 2-(1-Alkynyl)-2-alken-1-ones and Nucleophiles / Yao T., Zhang X., Larock R.C. // *J. Org. Chem.* – **2005**. – V. 70. – P. 7679 – 7685.
44. Hu F. Au-catalyzed cascade addition/cyclization/H-transfer reactions of 3-(1-alkynyl)chromones to construct 4*H*-Furo[3,2-*c*]pyrans scaffold / Hu F, Chen T., Yan J., Cheng M., Huang L., Hu Y. // *RSC Adv.* – **2012**. – V. 2. – P. 11238 – 11241.
45. Gong J. One-Pot Novel Regioselective Cycloisomerization Synthesis of 2-Substituted or 3-Substituted 4*H*-Furo[3,2-*c*]chromene through the Intermediate

- Cyclopropenes of 3-Diazo chroman-4-one and Phenylacetylene / Gong J., Zhao Z., Zhang F., Wu S., Yan G., Quan Y., Ma B. // *Org. Lett.* – **2014**. – V. 16. – P. 5524 – 5527.
46. He X. DMAP-Catalyzed Annulation Approach for Modular Assembly of Furan-Fused Chromenes / He X., Li R., Choy P-Y., Liu T., Wang J., Yuen O.Y., Leung M.P., Shang Y., Kwong F.Y. // *Org. Lett.* – **2020**. – V. 22. – P. 9444 – 9449.
47. Ren D. Synthesis of novel dispiro[indoline-3,2'-pyrrolidine-3',10''-thiazolo[3',2': 1,2]pyrimido[5,4-g] indolizine] derivatives by 1,3-dipolar cycloaddition reaction / Ren D., Hu X., Li X. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – **2019**. – V. 55. – P. 275 – 279.
48. Izmet'sev A.N. An effective one-pot access to polynuclear dispiroheterocyclic structures comprising pyrrolidinyloxindole and imidazothiazolotriazine moieties via a 1,3-dipolar cycloaddition strategy / Izmet'sev A.N., Gazieva G.A., Sigay N.V., Serkov S.A., Karnoukhova V.A., Kachala V.V., Shashkov A.S., Zanin I.E., Kravchenko A.N., Makhova N.N. // *Beilstein J. Org. Chem.* – **2016**. – V. 12. – P. 2240 – 2249.
49. Izmet'sev A.N. Diastereodivergent synthesis of dispiroheterocyclic structures comprising pyrrolidinyloxindole and imidazothiazolotriazine moieties / Izmet'sev A.N., Gazieva G.A., Karnoukhova V.A., Kravchenko A.N. // *Org. Biomol. Chem.* – **2020**. – V. 18. – P. 6905 – 6911.
50. Izmet'sev A.N. Tandem Michael addition/elimination – novel reactivity of pyridinium ylides in reaction with electron-deficient alkenes / Izmet'sev A.N., Motornov V.A., Vinogradov D.B., Ioffe S.L., Kravchenko A.N., Gazieva G.A. // *Org. Chem. Front.* – **2022**. – V. 9. – P. 4998 – 5004.
51. Kakehi A. Reactions of Pyridinium N-Ylides and Their Related Pyridinium Salts / Kakehi A. // *Heterocycles*. – **2012**. – V. 85. – P. 1529 – 1577.
52. Funt L.D. New applications of pyridinium ylides toward heterocyclic synthesis / Funt L.D., Novikov M.S., Khlebnikov A.F. // *Tetrahedron* – **2020**. – V. 76. – 131415.

53. Doraghi F. The cyclization and functionalization reactions involving N phenacylpyridinium salts / Doraghi F., Serajian A., Karimian S., Larijani B., Mahdavi M. // *Chemical Papers*. – **2024**. – V. 78. – P. 6821 – 6841.
54. Zhang J-Q. [3 + 2]-Annulation of *gem*-Difluoroalkenes and Pyridinium Ylides: Access to Functionalized 2 Fluoroindolizines / Zhang J-Q., Hu D., Song J., Ren H. // *J. Org. Chem.* – **2021**. – V. 86. – P. 4646 – 4660.
55. Choudhury L.H. Recent advances in the chemistry of imine-based multicomponent reactions (MCRs) / Choudhury L.H., Parvin T. // *Tetrahedron*. – **2011**. – V. 67. – P. 8213 – 8228.
56. Filho J.F.A. Multicomponent Mannich reactions: General aspects, methodologies and applications / Filho J.F.A., Lemos B.C., de Souza A.S, Pinheiro S., Greco S.J. // *Tetrahedron*. – **2017**. – V. 73. – P. 6977 – 7004.
57. Sokolova E.A. Highly Fluorescent Pyrido[2,3-*b*]indolizine-10-Carbonitriles through Pseudo Three-Component Reactions of *N*-(Cyanomethyl)pyridinium Salts / Sokolova E.A., Festa A.A., Golantsov N.E., Lukonina N.S., Ioffe I.N., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2019**. – V. 2019. – P. 6770 – 6775.
58. Magoo D. Enamines and their variants as intermediates for synthesis of aza-heterocycles with applications in MCRs / Magoo D., Aggarwal K., Gupta S., Meena K. // *Tetrahedron*. – **2022**. – V. 103. – 132545.
59. Ghosh T. Employing Multicomponent Reactions in Heterocycle Synthesis: Recent Advances / Ghosh T., Ahamed S.S., Paul R., Saha P. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2025**. – V. 28. – e202500337.
60. Carvalho M.H.R. Mechanistic advances in multicomponent reactions: a focus on solvent and component effects / Carvalho M.H.R., de Castro P.P., Amarante G.W. // *Tetrahedron Lett.* – **2026**. – V. 183. – 156169.
61. Freeman F. Chemistry of malononitrile / Freeman F. // *Chem. Rev.* – **1969**. – V. 69. – P. 591 – 624.
62. Fatiadi A.J. New Applications of Malononitrile in Organic Chemistry - Part II / Fatiadi A.J. // *Synthesis*. – **1978**. – P. 241 – 282.

63. Saikia A. Malononitrile / Saikia A. // *Synlett.* – **2004.** – P. 2247 – 2248.
64. Rodinovskaya L. Substituted 4-(3-Cyanopyridin-2-ylthio)acetoacetates: New Convenient Reagents for the Synthesis of Heterocycles / Rodinovskaya L., Shestopalov A., Gromova A., Shestopalov A. // *Synthesis.* – **2006.** – P. 2357 – 2370.
65. Nair V. A Novel Three-Component Reaction of Triphenylphosphine, DMAD, and Electron-Deficient Styrenes: Facile Synthesis of Cyclopentenyl Phosphoranes / Nair V., Deepthi A., Beneesh P.B., Eringathodi S. // *Synthesis.* – **2006.** – P. 1443 – 1446.
66. Wang Q-F. Pyridinium Ylide-Assisted One-Pot Two-Step Tandem Synthesis of Polysubstituted Cyclopropanes / Wang Q-F., Song X-K., Chen J., Yan C-G. // *J. Comb. Chem.* – **2009.** – V. 11. – P. 1007 – 1010.
67. Yan C-G. One-step synthesis of polysubstituted benzene derivatives by multi-component cyclization of α -bromoacetate, malononitrile and aromatic aldehydes / Yan C-G., Song X-K., Wang Q-F., Sun J., Siemeling U., Bruhn C. // *Chem. Commun.* – **2008.** – P. 1440 – 1442.
68. Ahadi S. Domino Knoevenagel condensation–Michael addition–cyclization for the diastereoselective synthesis of dihydrofuropyrido[2,3-d]pyrimidines via pyridinium ylides in water / Ahadi S., Kamranifard T., Armaghan M., Khavasi H.R., Bazgir A. // *RSC Adv.* – **2014.** – V. 4. – P. 7296 – 7300.
69. Dutta L. Regioisomeric synthesis of dihydrofuro[2,3-d]pyrimidines in a diastereoselective manner involving nitrogen ylides in one-pot three-component reaction / Dutta L., Sharma M., Bhuyan P.J. // *Tetrahedron* – **2016.** – V. 72. – P. 6654 – 6660.
70. Tangella Y. An efficient one-pot approach for the regio- and diastereoselective synthesis of *trans*-dihydrofuran derivatives: cytotoxicity and DNA-binding studies / Tangella Y., Manasa K.L., Nayak V.L., Sathish M., Sridhar B., Alarifi A., Nagesh N., Kamal A. // *Org. Biomol. Chem.* – **2017.** – V. 15. – P. 6837 – 6853.

71. Demidov M. R. Three-Component Condensation of Pyridinium Ylides, β -Ketonitriles, and Aldehydes with Divergent Regioselectivity: Synthesis of 4,5-Dihydrofuran-3- and 2H-Pyran-5-carbonitriles / Demidov M. R., Osyanin V. A., Osipov D. V., Klimochkin Y. N. // *J. Org. Chem.* – **2021**. – V. 86. – P. 7460 – 7476.
72. Osyanin V. A. Reactions of *o*-Quinone Methides with Pyridinium Methylides: A Diastereoselective Synthesis of 1,2-Dihydronaphtho[2,1-b]furans and 2,3-Dihydrobenzofurans / Osyanin V. A., Osipov D.V., Klimochkin Yu.N. // *J. Org. Chem.* – **2013**. – V. 78. – P. 5505 – 5520.
73. Kvetkin E.A. Regio- and diastereoselective synthesis of N-substituted 2-acyl-3-aryl-3,5-dihydrofuro[3,2-c]pyridin-4(2H)-ones / Kvetkin E.A., Osipov D.V., Krasnikov P.E., Osyanin V.A., Klimockin Y.N. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2020**. – V. 56. – P. 1423 – 1428.
74. Fang X. DNA-compatible one-pot synthesis of multi-substituted dihydrofuran via pyridinium ylide-mediated cyclization / Fang X., Ning X., Li Y., Zhang G., Fan X., Li Y. // *Org. Biomol. Chem.* – **2025**. – V. 23. – P. 9890 – 9895.
75. Li Y. One-Pot Multicomponent Synthesis of Highly Functionalized Piperidines from Substituted β -Nitrostyrenes, Meldrum's Acid, Aromatic Aldehydes, and Ammonium Acetate / Li Y., Xue Z., Ye W., Liu J., Yao J., Wang C. // *ACS Comb. Sci.* – **2014**. – V. 16. – P. 113 – 119.
76. Yue X. Microwave-assisted sequential three-component synthesis of pyrrolyl-substituted chromeno[2,3-c]isoquinolin-5-amines / Yue X., Storozhenko O.A., Festa A.A., Sorokina E.A., Varlamov A.V., Voskressensky L.G. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2020**. – V. 56. – P. 495 – 498.
77. Sepehrmansourie H. A New Approach for the Synthesis of Bis(3-Indolyl)Piperidines via a Cooperative Vinylogous Anomeric Based Oxidation Using Ammonium Acetate as a Dual Reagent-Catalyst Role under Mild and Green Condition / Sepehrmansourie H., Zarei M., Zolfigol M.A., Gu Y. // *Polycycl. Aromat. Compd.* – **2023**. – V. 43. – P. 6998 – 7012.

78. Raheja B.K. Ammonium acetate mediated simple, rapid, and one-pot multi-component synthesis of spirooxindole derivatives / Raheja B.K., Dalal D.S. // *Synth. Commun.* – **2023**. – V. 53. – P. 808 – 822.
79. Khan M.M. Tetrahydropyridines: a recent update for their multicomponent synthesis / Khan M.M., Faiz F.A., Khan M.S. // *RSC Adv.* – **2026**. – V. 16. – P. 2007 – 2029.
80. Li M. Multicomponent Reaction of Pyridinium Salts, β -Nitrostyrenes and Ammonium Acetate under the DBU/Acetic Acid System: Access to 2,4,6-Tri-arylpyridine Derivatives / Li M, Wang T., Wang C. // *ChemistrySelect.* – **2020**. – V. 5. – P. 3600 – 3604.
81. Francisco T.N. Synthesis and meta-Amination of Pyridines via Multicomponent Cascade Reaction / Francisco T.N., Candeias N.R., Guieu S., Sousa J.L.C., Gomes R.F.A., Afonso C.A.M., Silva A.M.S., Albuquerque H.M.T. // *Org. Lett.* – **2025**. – V. 27. – P. 11757 – 11763.
82. Singh G.S. Isatins As Privileged Molecules in Design and Synthesis of Spiro-Fused Cyclic Frameworks / Singh G.S., Desta Z.Y. // *Chem. Rev.* – **2012**. – V. 112. – P. 6104 – 6155.
83. Sun J. Facile Synthesis of Dispirooxindole-Fused Heterocycles via Domino 1,4-Dipolar Addition and Diels–Alder Reaction of in Situ Generated Huisgen 1,4-Dipoles / Sun J., Sun Y., Gong H., Xie Y-J., Yan C-G. // *Org. Lett.* – **2012**. – V. 14. – P. 5172 – 5175.
84. Baharfar R. New protocol for diastereoselective synthesis of spirodihydropyrrole-oxindole derivatives / Baharfar R., Verdian M., Mohajer S // *Chem. Pap.* – **2022**. – V. 76. – P. 3809 – 3815.
85. Günther A. Bio-Active Pyridinium Salts: A Mini-Review on Properties and Selected Reactions / Günther A., Pelech R. // *Mini Rev. Org. Chem.* – **2019**. – V. 16. – P. 610 – 616.
86. Vereshchagin A.N. Quaternary Ammonium Compounds (QACs) and Ionic Liquids (ILs) as Biocides: From Simple Antiseptics to Tunable Antimicrobials /

- Vereshchagin A.N., Frolov N.A., Egorova K.S., Seitkalieva M.M., Ananikov V.P. // *Int. J. Mol. Sci.* – **2021**. – V. 22. – P. 6793.
87. Zhou Z. Quaternary Ammonium Salts: Insights into Synthesis and New Directions in Antibacterial Applications / Zhou Z., Zhou S., Zhang X., Zeng S., Xu Y., Nie W., Zhou Y., Xu T., Chen P. // *Bioconjugate Chem.* – **2023**. – V. 34. – P. 302 – 325.
 88. Saverina E.A. From Antibacterial to Antibiofilm Targeting: An Emerging Paradigm Shift in the Development of Quaternary Ammonium Compounds (QACs) / Saverina E.A., Frolov N.A., Kamanina O.A., Arlyapov V.A., Vereshchagin A.N., Ananikov V.P. // *ACS Infect. Dis.* – **2023**. – V. 9. – P. 394 – 422.
 89. Shestopalov A.M. Stereoselective Synthesis of *trans*-4,5-Substituted 1,4,5,6-tetrahydropyridine-2-(olates)thiolates / Shestopalov A.M., Litvinov V.P., Rodionovskaya L.A., Sharanin Yu.A. // *Synthesis* – **1991**. – V. 5. – P. 402 – 404.
 90. Wang Q-F. Synthesis of Zwitterionic Salts of Pyridinium-Meldrum Acid and Barbiturate through Unique Four-component Reactions / Wang Q-F., Hui L., Hou H., Yan C-G. // *J. Comb. Chem.* – **2010**. – V. 12. – P. 260 – 265.
 91. Khlebnikov A.F. A Novel Strategy for the Synthesis of 3-(N-Heteryl)pyrrole Derivatives / Khlebnikov A.F., Golovkina M.V., Novikov M.S., Yufit D.S. // *Org. Lett.* – **2012**. – V. 14. – P. 3768 – 3771.
 92. Auricchio S. Iron dichloride induced isomerization or reductive cleavage of isoxazoles: A facile synthesis of 2-carboxy-azirines / Auricchio S., Bini A., Pastormerlo E., Truscello A.M. // *Tetrahedron* – **1997**. – V. 53. – P. 10911 – 10920.
 93. Galenko E.E. Metal/organo relay catalysis in a one-pot synthesis of methyl 4-aminopyrrole-2-carboxylates from 5-methoxyisoxazoles and pyridinium ylides / Galenko E.E., Tomashenko O.A., Khlebnikov A.F., Novikov M.S. // *Org. Biomol. Chem.* – **2015**. – V. 13. – P. 9825 – 9833.
 94. Allgäuer D.S. Nucleophilicity Parameters of Pyridinium Ylides and Their Use in Mechanistic Analyses / Allgäuer D.S., Mayer P., Mayr H. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2013**. – V. 135. – P. 15216 – 15224.

95. Allgäuer D.S. One-Pot Two-Step Synthesis of 1-(Ethoxycarbonyl)indolizines via Pyridinium Ylides / Allgäuer D.S., Mayr H. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2013**. – V. 2013. – P. 6379 – 6388.
96. Dontsova N.E. Effect of solvent nature on the regioselectivity of the reactions of pyridinium ylides with E-1,2-di(alkylsulfonyl)-1,2-dichloroethene. From the reaction of 1,3-dipolar cycloaddition to the reaction of nucleophilic addition-elimination ($\text{Ad}_\text{N}\text{-E}_{1,5}$) / Dontsova N.E., Nesterov V.N., Shestopalov A.M. // *Tetrahedron* – **2013**. – V. 69. – P. 5016 – 5021.
97. Vereshchagin A.N. One-pot five-component high diastereoselective synthesis of polysubstituted 2-piperidinones from aromatic aldehydes, nitriles, dialkyl malonates and ammonium acetate / Vereshchagin A.N., Karpenko K.A., Elinson M.N., Minaeva A.P., Goloveshkin A.S., Hansford K.A., Egorov M.P. // *Mol. Divers.* – **2020**. – V. 24. – P. 1327 – 1342.
98. Vereshchagin A.N. Tetrahydropyridines' Stereoselective Formation, How Lockdown Assisted in the Identification of the Features of Its Mechanism / Vereshchagin A.N., Ilyasov T.M., Karpenko K.A., Akchurin R.N., Minyaev M.E. // *Molecules* – **2022**. – V. 27. – P. 4367.
99. Ilyasov T.M. Highly diastereoselective multicomponent synthesis of polysubstituted 2-hydroxy-2-trifluoromethylpiperidines with four and five stereogenic centers / Ilyasov T.M., Karpenko K.A., Vinokurov A.D., Fakhrutdinov A.N., Tyutin A.A., Elinson M.N., Vereshchagin A.N. // *Mendeleev Commun.* – **2022**. – V. 32. – P. 629 – 631.
100. Ilyasov T.M. One-pot highly diastereoselective five-component synthesis of polysubstituted 2-hydroxy-2-trifluoromethylpiperidines with four and five stereogenic centers / Ilyasov T.M., Karpenko K.A., Vinokurov A.D., Tyutin A.A., Elinson M.N., Vereshchagin A.N. // *Arkivoc* – **2022**. – V. 2022. – P. 119 – 132.
101. Pospelov E.V. Synthesis of Bis(β -Oximinoalkyl)malonates and Their Catalytic Reductive Cyclization to Piperidines / Pospelov E.V., Boyko Y.D., Ioffe S.L., Sukhorukov A.Yu. // *Adv. Synth. Catal.* – **2022**. – V. 364. – P. 2557 – 2564.

102. Pícha J. The development of a new class of inhibitors for betaine-homocysteine *S*-methyltransferase / Pícha J., Vaněk V., Buděšínský M., Mládková J., Garrow T.A., Jiráček J. // *Eur. J. Med. Chem.* – **2013**. – V. 65. – P. 256 – 275.
103. Wu L. Synthesis of 4-Substituted 3,5-Dicyano-2,6-piperidinediones Using Lithium Nitride as a Convenient Source of Ammonia / Wu L.Q., Yang C., Yang L., Yang L. // *Heterocycles* – **2009**. – V. 78. – P. 977 – 982.
104. Vereshchagin A.N. Pseudo six-component stereoselective synthesis of 2,4,6-triaryl-3,3,5,5-tetracyanopiperidines / Vereshchagin A.N., Karpenko K.A., Elinson M.N., Dorofeeva E.O., Goloveshkin A.S., Egorov M.P. // *Mendeleev Commun.* – **2018**. – V. 28. – P. 384 – 386.
105. Zhang L.H. Pictet-Spengler Reactions in Aprotic Media. Nb-Benzyl Promoted Retention of Optical Activity in the Synthesis of an Indolo-substituted Aza-bicyclo[3.3.1]nonane. A Key Template for the Synthesis of Macroline Alkaloids / Zhang L.H., Cook J.M. // *Heterocycles* – **1988**. – V. 27. – P. 2795 – 2802.
106. Gunal S.E. Solvent dependent hindered rotation versus epimerization in axially chiral thiohydantoin derivatives: an experimental and a computational study / Gunal S.E., Azizoglu I., Arica O., Haslak Z.P., Aviyente V., Dogan I. // *Org. Biomol. Chem.* – **2022**. – V. 20. – P. 7622 – 7631.
107. Uemura N. Crystallization-induced diastereomer transformation of thiohydantoin derivatives / Uemura N., Yoshida Y., Mino T., Sakamoto M. // *Tetrahedron* – **2020**. – V. 76. – 131166.
108. Topanov P.A. Nucleophilic Addition of Oxindole to Pyrrolobenzoxazinetriones / Topanov P.A. Mashevskaya I. V., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. // *Russ. J. Org. Chem.* – **2021**. – V. 57. – P. 126 – 130.
109. Galeev A.R. Cycloaddition of Huisgen 1,4-dipoles: synthesis and rapid epimerization of functionalized spiropyrido[2,1-b][1,3]oxazine-pyrroles and related products / Galeev A.R., Moroz A.A., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. // *RSC Adv.* – **2022**. – V. 12. – P. 578 – 587.
110. Kazerouni A.M. Visible Light-Mediated, Highly Diastereoselective Epimerization of Lactams from the Most Accessible to the More Stable Stereoisomer /

- Kazerouni A.M., Brandes D.S., Davies C.C., Cotter L.F., Mayer J.M., Chen S., Ellman J.A. // *ACS Catal.* – **2022**. – V. 12. – P. 7798 – 7803.
111. Ji D-S. Stereodivergent Synthesis of All Stereoisomers of 2,3-Disubstituted δ -Lactam Derivatives via Organocatalytic Cascade Reactions and Base-Induced Epimerization / Ji D-S., Zhang R., Han X-Y., Hu X-Q., Xu P-F. // *Org. Lett.* – **2024**. – V. 26. – P. 315 – 320.
112. Long H. Regio- and Diastereoselective Cross-Dehydrogenative Coupling of Tetrahydropyridines with 1,3-Dicarbonyl Compounds / Long H., Wang G., Lu R., Xu M., Zhang K., Qi S., He Y., Bu Y., Liu L. // *Org. Lett.* – **2017**. – V. 19. – P. 2146 – 2149.
113. Bursch M. Best-Practice DFT Protocols for Basic Molecular Computational Chemistry / Bursch M., Mewes J.-M., Hansen A., Grimme S. // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2022**. – V. 61. – e202205735.
114. Beletsan O.B. From a humorous post to a detailed quantum-chemical study: isocyanate synthesis revisited / Beletsan O.B., Gordiy I., Lunkov S.S., Kalinin M.A., Alkhimova L.E., Nosach E.A., Ilin E.A., Besspalov A.V., Dallakyan O.L., Chamkin A.A., Prolomov I.V., Zaripov R.A., Pershin A.A., Protsenko B.O., Rusalev Y.V., Oganov R.A., Kovaleva D.K., Mironov V.A., Dotsenko V.V., Genaev A.M., Sharapa D.I., Tikhonov D.S. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – **2024**. – V. 26. – P. 13850 – 13861.
115. Neese F. The ORCA program system / Neese F. // *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* – **2011**. – V. 2. – P. 73 – 78.
116. Neese F. Software update: The ORCA program system – Version 5.0 / Neese F. // *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* – **2022**. – V. 12. – e1606.
117. Contreras-García J. NCIPLOT: A Program for Plotting Noncovalent Interaction Regions / Contreras-García J., Johnson E.R., Keinan S., Chaudret R., Piquemal J.-P., Beratan D.N., Yang W. // *J. Chem. Theory Comput.* – **2011**. – V. 7. – P. 625 – 632.

118. Johnson E.R. Revealing Noncovalent Interactions / Johnson E.R., Keinan S., Mori-Sánchez P., Contreras-García J., Cohen A.J., Yang W. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2010**. – V. 132. – P. 6498 – 6506.
119. Contreras-García J. Analysis of Hydrogen-Bond Interaction Potentials from the Electron Density: Integration of Noncovalent Interaction Regions / Contreras-García J., Yang W., Johnson E.R. // *J. Phys. Chem. A* – **2011**. – V. 115. – P. 12983 – 12990.
120. Lu T. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer / Lu T., Chen F. // *J. Comput. Chem.* – **2012**. – V. 33. – P. 580 – 592.
121. Lu T. A comprehensive electron wavefunction analysis toolbox for chemists, Multiwfn / Lu T. // *J. Chem. Phys.* – **2024**. – V. 161. – 082503.
122. Humphrey W. VMD: Visual molecular dynamics / Humphrey W., Dalke A., Schulten K. // *J. Mol. Graph. Model.* – **1996**. – V. 14. – P. 33 – 38.
123. Vereshchagin A. N. The first electrocatalytic stereoselective multicomponent synthesis of cyclopropanecarboxylic acid derivatives / Vereshchagin A. N., Elinson M. N., Egorov M. P. // *RSC Adv.* – **2015**. – V. 5. – P. 98522 – 98526.

Приложение

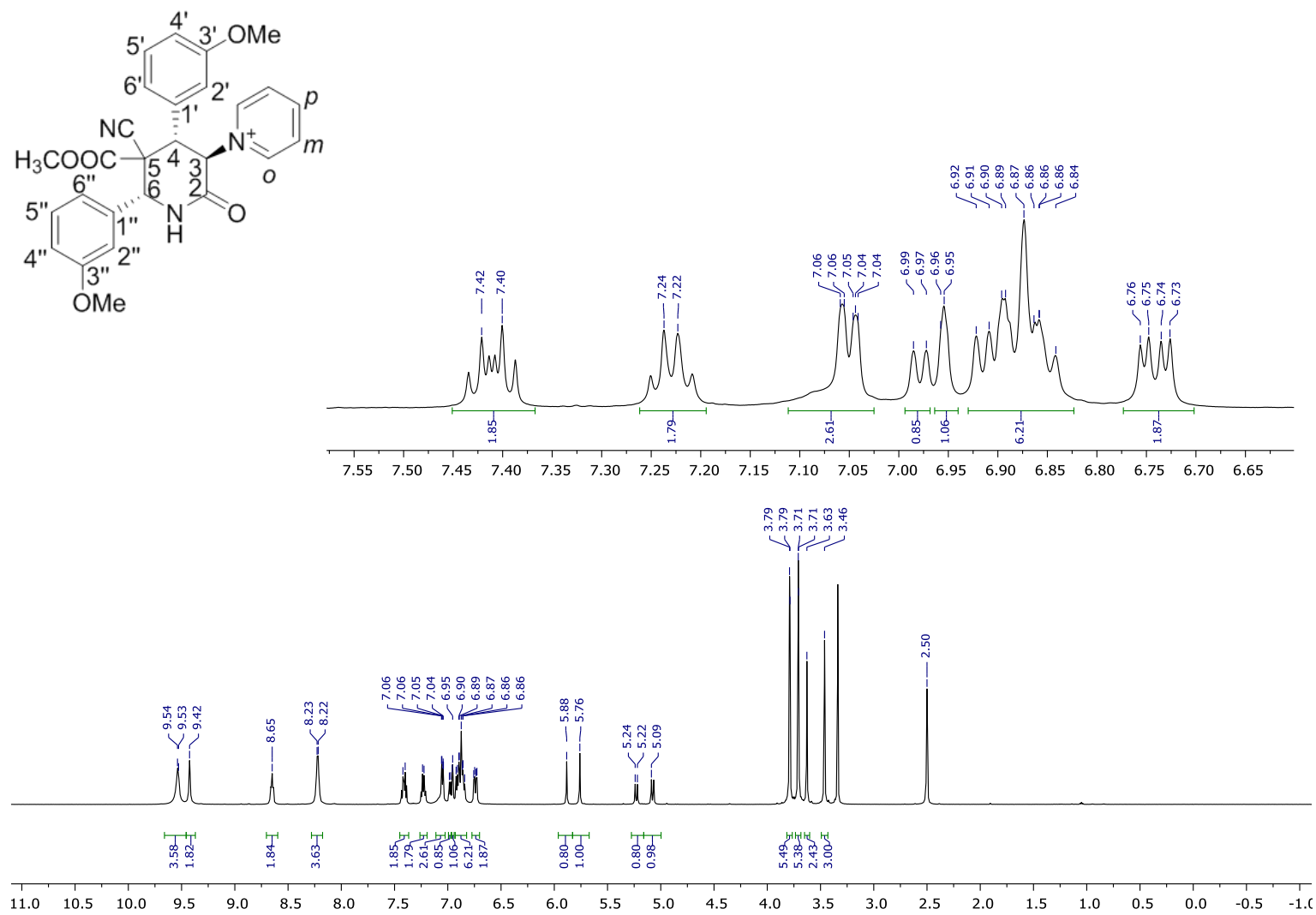


Рис.1. ¹H ЯМР-спектр смеси эпимеров **5i** и **5i'**.

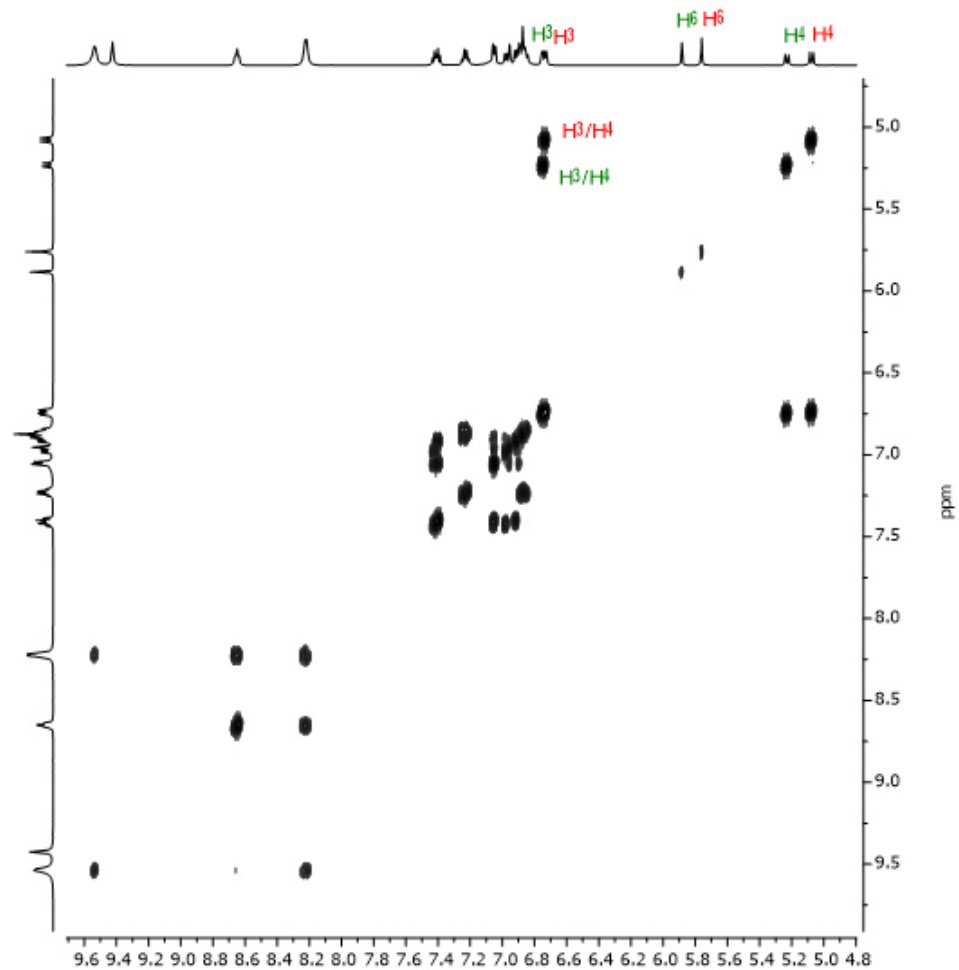
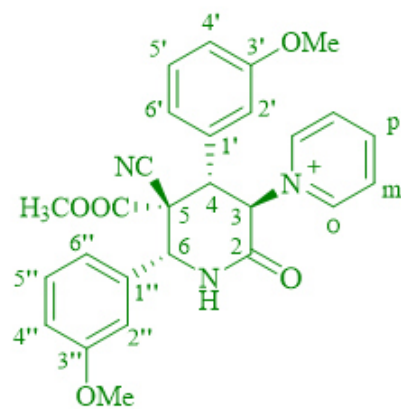
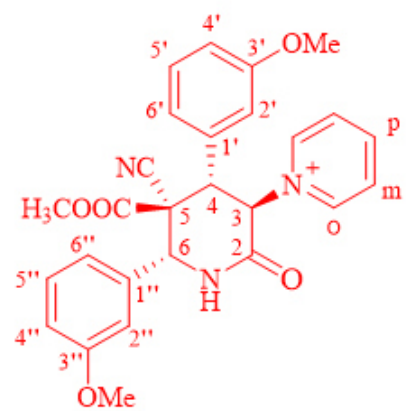


Рис.1. ¹H-¹H COSY 2D ЯМР-спектр соединений **5i** и **5'i**.

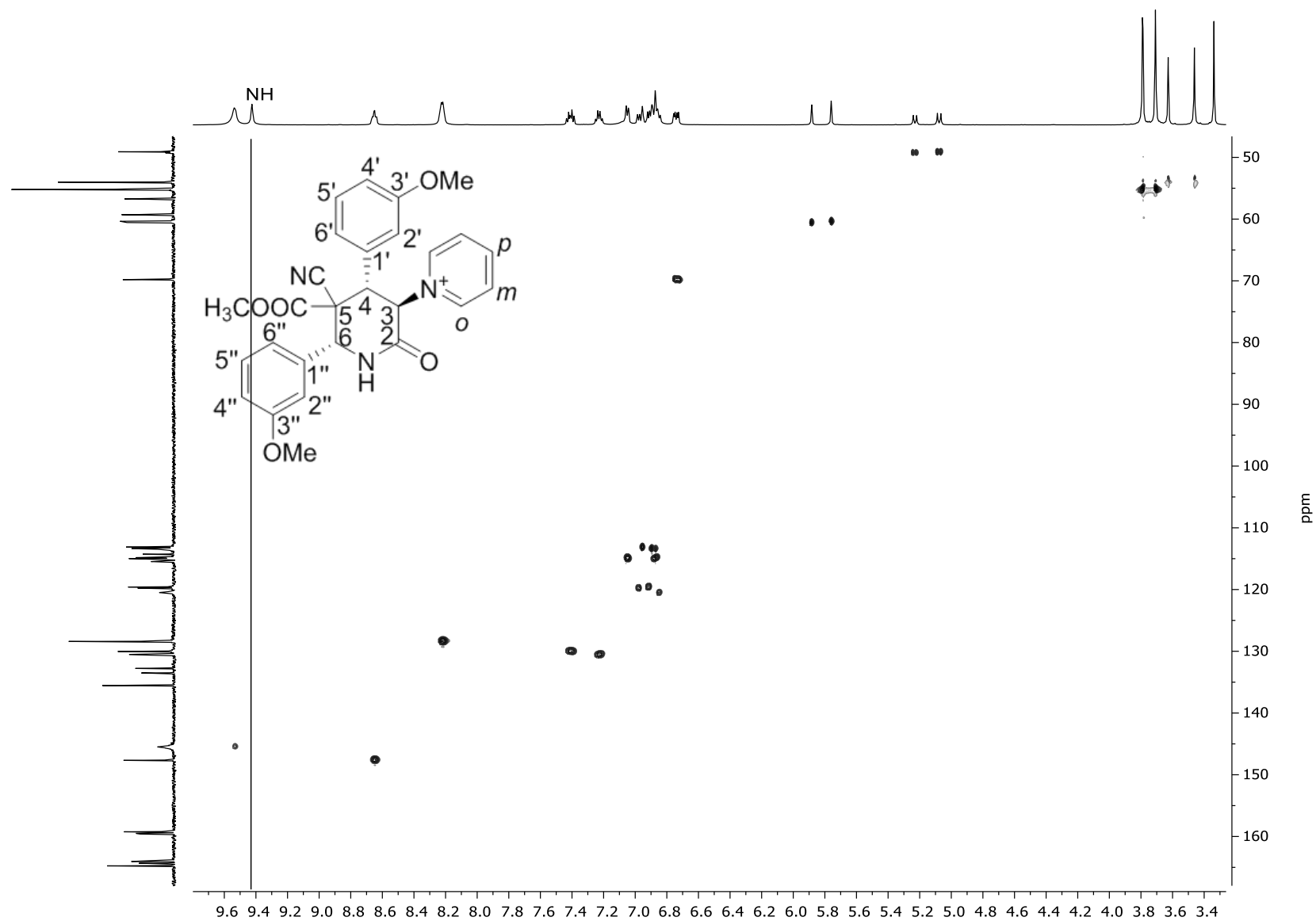


Рис.2. ^1H - ^{13}C HSQC 2D ЯМР-спектр соединений **5i** и **5'i**.

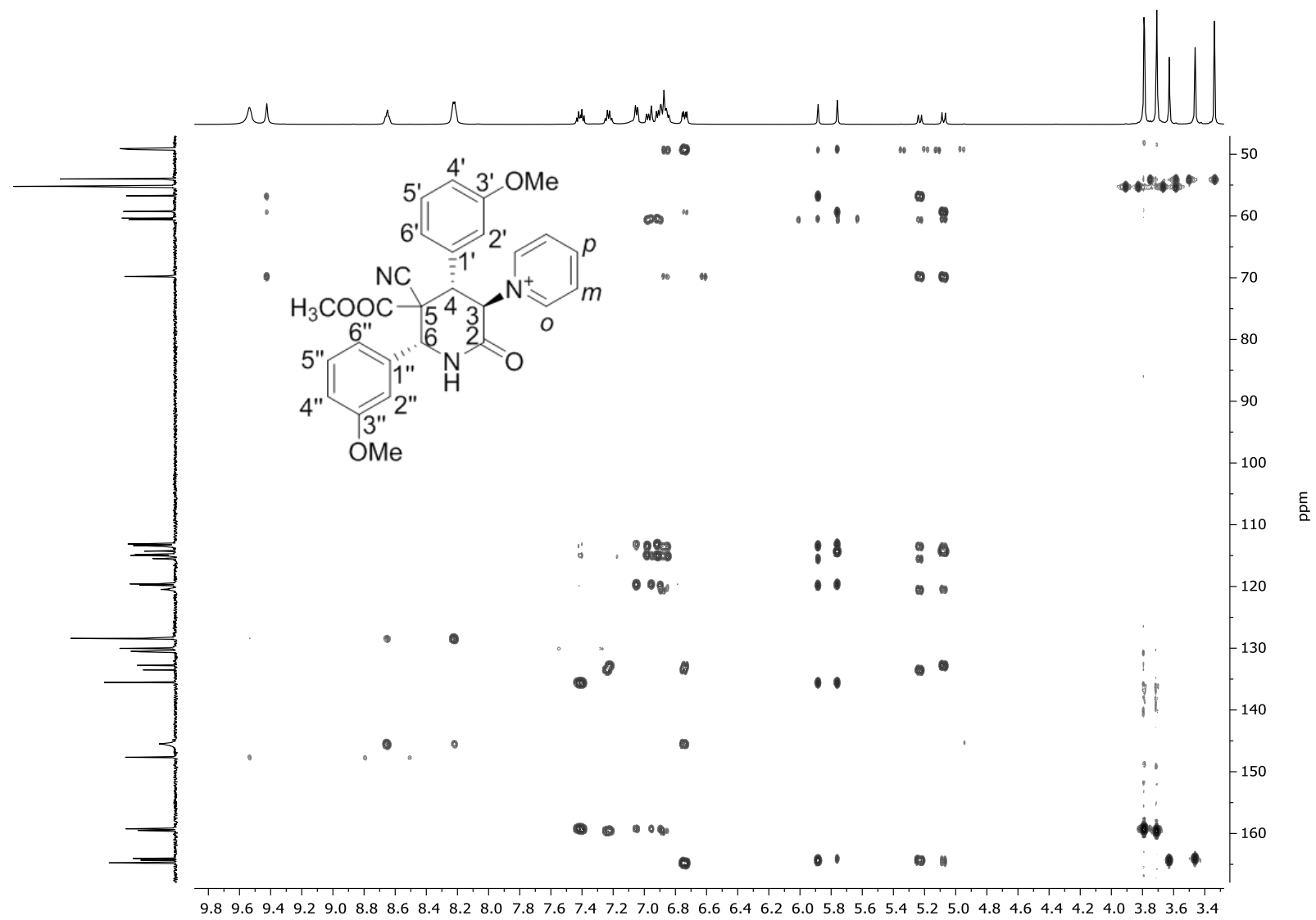


Рис.3. ^1H - ^{13}C HMBC 2D ЯМР-спектр соединений **5i** и **5'i**.

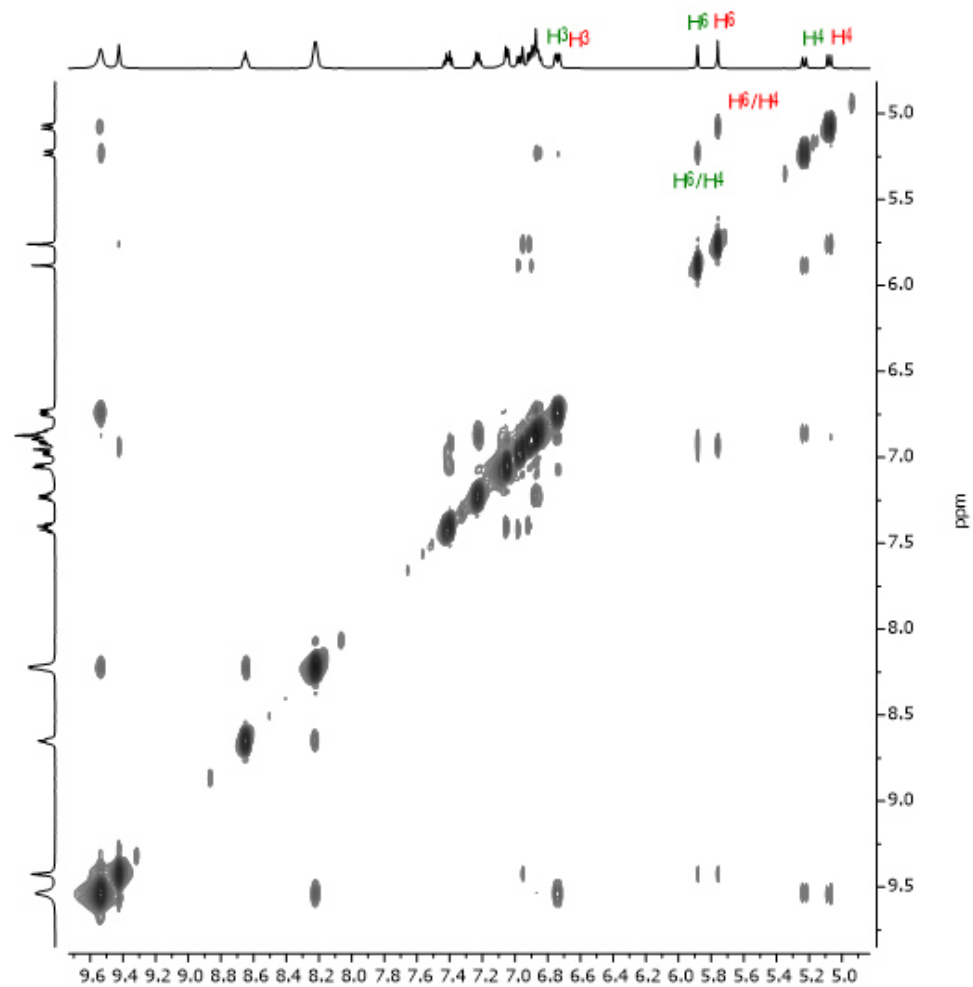
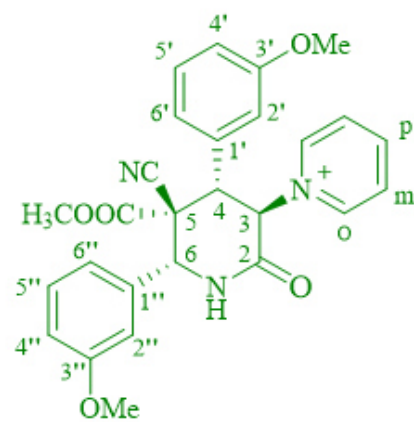
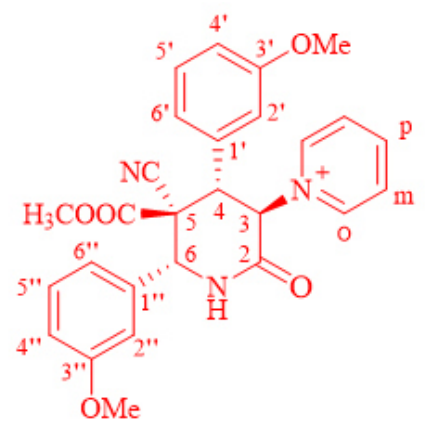


Рис.4. ^1H - ^1H NOESY 2D ЯМР-спектр соединений **5i** и **5'i**.

Декартовы координаты структур и энергии соединений

А) Пиридиниевые соли пиперидин-2-онов

5'i

Chrg = 1; Mult = 1

Electronic energy = -1581.90152384 a.u.

QH free energy = -1581.46465329 a.u.

C	0.023721	-1.975370	-0.048716
C	1.579845	-1.992018	0.121345
C	1.484465	0.353701	1.034775
C	-0.038918	0.265454	1.134230
C	-0.610605	-1.153547	1.113933
H	1.768528	-2.648677	0.988232
H	-0.410503	0.830732	0.271013
H	-0.267600	-1.664138	2.027687
N	2.092417	-0.669976	0.409910
H	3.101123	-0.565587	0.323064
O	2.068625	1.339333	1.445703
C	-1.364280	2.006510	2.184768
C	-0.037964	0.621591	3.542481
C	-1.824627	2.696209	3.290537
H	-1.673720	2.246858	1.167434
C	-0.466383	1.277096	4.678990
H	0.671873	-0.205996	3.577144
C	-1.374090	2.328779	4.556032
H	-2.530922	3.514841	3.147490
H	-0.084897	0.959980	5.650223
H	-1.725652	2.860200	5.443050
N	-0.493266	0.989100	2.327338
C	-2.121219	-1.172864	1.115428
C	-2.794174	-1.903235	2.102524
C	-2.853215	-0.475073	0.155157
C	-4.185781	-1.928117	2.111141
H	-2.224869	-2.448036	2.859216
C	-4.254840	-0.506780	0.162324
H	-2.373219	0.127248	-0.619134
C	-4.925557	-1.238850	1.150731
H	-4.713052	-2.494839	2.882406
H	-6.014843	-1.273892	1.180828
C	2.270221	-2.593831	-1.083347
C	2.462146	-3.971819	-1.126966
C	2.670861	-1.797177	-2.164788
C	3.036470	-4.577089	-2.253931
H	2.174728	-4.607621	-0.286564
C	3.246038	-2.401600	-3.278303
H	2.538741	-0.714519	-2.132216
C	3.429332	-3.783421	-3.339200
H	3.562872	-1.785901	-4.123696
H	3.882901	-4.228240	-4.225268
C	-0.451553	-3.355620	0.090618
N	-0.813500	-4.440970	0.254228
C	-0.379058	-1.508664	-1.457204
O	-0.900997	-2.222093	-2.270622
O	-0.054196	-0.244192	-1.655937

C	-0.328907	0.296952	-2.951882
H	0.022114	1.333162	-2.923035
H	0.213396	-0.275810	-3.716221
H	-1.408181	0.257831	-3.152861
O	-4.863934	0.194685	-0.808850
C	-6.272869	0.208435	-0.858913
H	-6.547436	0.832959	-1.717609
H	-6.681611	-0.805429	-1.003856
H	-6.705345	0.643285	0.057548
O	3.176408	-5.913120	-2.199495
C	3.758095	-6.581712	-3.295389
H	3.773383	-7.647692	-3.037768
H	3.166117	-6.440855	-4.215092
H	4.790526	-6.238919	-3.476750

5i

Chrg = 1; Mult = 1

Electronic energy = -1581.90417745 a.u.

QH free energy = -1581.46822672 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = -2.24 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	0.081624	-1.887561	-0.167731
C	1.616268	-1.981292	0.071330
C	1.540838	0.350034	1.003129
C	0.009797	0.271715	1.068227
C	-0.547130	-1.152237	1.051809
H	1.724836	-2.629618	0.956074
H	-0.342649	0.818692	0.181141
H	-0.155511	-1.692417	1.926169
N	2.150848	-0.665218	0.360921
H	3.163273	-0.575736	0.304855
O	2.123636	1.318784	1.450310
C	-1.291096	2.077290	2.038354
C	-0.070105	0.664121	3.465330
C	-1.763060	2.803172	3.115495
H	-1.553575	2.312418	1.006429
C	-0.513347	1.355471	4.574626
H	0.605762	-0.188958	3.539291
C	-1.372754	2.440167	4.402051
H	-2.430865	3.646148	2.934079
H	-0.179825	1.040485	5.564019
H	-1.733972	3.000521	5.267106
N	-0.467167	1.028603	2.228742
C	-2.054513	-1.221421	1.110411
C	-2.650402	-2.044326	2.075821
C	-2.859317	-0.497556	0.231409
C	-4.037272	-2.135551	2.142436
H	-2.024692	-2.608794	2.770476
C	-4.256831	-0.590015	0.302990
H	-2.441369	0.157956	-0.535340
C	-4.849506	-1.417037	1.265908
H	-4.502718	-2.776178	2.895394

H	-5.933737	-1.503012	1.341132
C	2.339803	-2.632877	-1.083296
C	2.495868	-4.016875	-1.071703
C	2.810990	-1.884301	-2.169316
C	3.112060	-4.674874	-2.145181
H	2.154132	-4.614811	-0.223631
C	3.428839	-2.540955	-3.229169
H	2.697627	-0.798756	-2.183646
C	3.582553	-3.928063	-3.232849
H	3.802541	-1.963839	-4.078571
H	4.071408	-4.413222	-4.078120
C	-0.199413	-1.173909	-1.415813
N	-0.398931	-0.561875	-2.376282
C	-0.525227	-3.294321	-0.279782
O	-1.137023	-3.685185	-1.236775
O	-0.291127	-3.984463	0.817299
C	-0.824953	-5.309519	0.873397
H	-0.541331	-5.705402	1.853557
H	-1.918023	-5.277017	0.770611
H	-0.393521	-5.921607	0.069612
O	-4.941574	0.149827	-0.585919
C	-6.350331	0.097937	-0.573685
H	-6.693252	0.766433	-1.372662
H	-6.718616	-0.922204	-0.773248
H	-6.759212	0.446270	0.389366
O	3.214022	-6.011482	-2.038208
C	3.843669	-6.729836	-3.074471
H	3.819550	-7.786264	-2.780720
H	3.310619	-6.608992	-4.032233
H	4.892557	-6.415040	-3.205032

5'j

Chrg = 1; Mult = 1

Electronic energy = -2271.87822136 a.u.

QH free energy = -2271.52374450 a.u.

C	-0.109447	-2.025997	-0.085856
C	1.446067	-2.117570	0.061610
C	1.476088	0.215217	1.009173
C	-0.049093	0.201952	1.123636
C	-0.688625	-1.187503	1.094037
H	1.616938	-2.796273	0.915191
H	-0.396342	0.795319	0.269015
H	-0.363554	-1.724837	1.999088
N	2.026361	-0.826693	0.359462
H	3.039202	-0.773944	0.272418
O	2.112191	1.162897	1.429703
C	-1.276099	1.996708	2.203329
C	-0.008148	0.533817	3.535415
C	-1.694086	2.695319	3.320047
H	-1.579663	2.265600	1.191257
C	-0.395462	1.197100	4.682082
H	0.661302	-0.327210	3.556423
C	-1.252726	2.292146	4.577939
H	-2.360174	3.549307	3.191522
H	-0.021366	0.851987	5.646633

H	-1.571512	2.830028	5.473411
N	-0.456069	0.935023	2.327921
C	-2.198839	-1.136190	1.106424
C	-2.904951	-1.862903	2.069490
C	-2.904479	-0.375777	0.167319
C	-4.298301	-1.833991	2.091949
H	-2.357598	-2.454993	2.807037
C	-4.296230	-0.361442	0.199791
H	-2.395799	0.224147	-0.588958
C	-5.007223	-1.084509	1.156233
H	-4.842513	-2.402175	2.849630
H	-6.098165	-1.055018	1.165973
C	2.088129	-2.733567	-1.163106
C	2.211338	-4.123919	-1.233134
C	2.518342	-1.943808	-2.234195
C	2.742853	-4.706251	-2.381073
H	1.900556	-4.754703	-0.397986
C	3.053074	-2.544165	-3.372547
H	2.440355	-0.856543	-2.177729
C	3.165554	-3.929830	-3.459108
H	3.389150	-1.924000	-4.206581
H	3.583143	-4.407239	-4.347305
C	-0.647162	-3.384177	0.044356
N	-1.056316	-4.454085	0.197466
C	-0.517931	-1.521462	-1.480808
O	-1.109259	-2.192239	-2.282342
O	-0.119971	-0.278024	-1.677035
C	-0.405650	0.299007	-2.956457
H	0.012207	1.309952	-2.926927
H	0.070589	-0.296213	-3.747030
H	-1.492023	0.331433	-3.116534
Cl	-5.152427	0.582565	-0.976905
Cl	2.890918	-6.433173	-2.461651

5j

Chrg = 1; Mult = 1

Electronic energy = -2271.88107421 a.u.

QH free energy = -2271.52681727 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = -1.9 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	-0.020986	-1.950935	-0.171652
C	1.514303	-2.090814	0.043622
C	1.524330	0.244952	0.967547
C	-0.006891	0.210433	1.067263
C	-0.602261	-1.198712	1.059088
H	1.619646	-2.742282	0.926738
H	-0.361853	0.774734	0.191835
H	-0.207192	-1.748339	1.926118
N	2.093261	-0.791455	0.318990
H	3.107015	-0.732228	0.246949
O	2.142765	1.199295	1.395397
C	-1.260801	2.025707	2.079896
C	-0.012501	0.595920	3.466990
C	-1.698583	2.748731	3.173199
H	-1.550096	2.267120	1.056463
C	-0.420516	1.284649	4.591179

H	0.656021	-0.264431	3.518304
C	-1.276505	2.376186	4.447039
H	-2.365263	3.597127	3.014291
H	-0.063458	0.961649	5.569744
H	-1.610713	2.934337	5.324295
N	-0.439177	0.970350	2.243121
C	-2.109210	-1.225410	1.156044
C	-2.703700	-1.956226	2.190219
C	-2.921632	-0.540787	0.244841
C	-4.091018	-2.008206	2.311247
H	-2.072479	-2.487905	2.906095
C	-4.306167	-0.603248	0.380465
H	-2.502307	0.045572	-0.574246
C	-4.905552	-1.332008	1.406804
H	-4.545937	-2.580282	3.122954
H	-5.993029	-1.363895	1.493362
C	2.192356	-2.766093	-1.124869
C	2.294375	-4.160155	-1.118653
C	2.668812	-2.039299	-2.219750
C	2.854559	-4.810482	-2.214665
H	1.947572	-4.740184	-0.260993
C	3.237014	-2.706823	-3.303266
H	2.598662	-0.949699	-2.226905
C	3.330600	-4.096998	-3.313592
H	3.611773	-2.137223	-4.156667
H	3.771989	-4.625591	-4.160330
C	-0.294210	-1.229315	-1.416913
N	-0.484213	-0.614324	-2.377339
C	-0.672017	-3.339307	-0.277181
O	-1.291048	-3.715810	-1.234918
O	-0.460626	-4.029291	0.823896
C	-1.022715	-5.343581	0.882748
H	-0.769588	-5.732729	1.873819
H	-2.111945	-5.291090	0.753154
H	-0.582901	-5.972475	0.096506
Cl	-5.300787	0.253761	-0.753650
Cl	2.965982	-6.542019	-2.200911

5'k

Chrg = 1; Mult = 1

Electronic energy = -2311.12477437 a.u.

QH free energy = -2310.74349702 a.u.

C	-0.125279	-2.024764	-0.061627
C	1.434071	-2.090299	0.061789
C	1.438483	0.243984	1.010892
C	-0.085026	0.210157	1.136126
C	-0.705482	-1.188306	1.119473
H	1.631507	-2.774723	0.904931
H	-0.447019	0.792287	0.280133
H	-0.367170	-1.716567	2.024860
N	1.998988	-0.793823	0.364226
H	3.010368	-0.727178	0.270142
O	2.064547	1.202487	1.422458
C	-1.318599	2.003547	2.209752
C	-0.039372	0.554450	3.546122

C	-1.736761	2.706283	3.323839
H	-1.626010	2.265276	1.196914
C	-0.426694	1.222045	4.690313
H	0.635223	-0.302512	3.569685
C	-1.289942	2.312058	4.582652
H	-2.407399	3.556292	3.192612
H	-0.047853	0.884238	5.655599
H	-1.609015	2.853110	5.476112
N	-0.493307	0.946425	2.337916
C	-2.216089	-1.155881	1.140335
C	-2.908798	-1.889451	2.107863
C	-2.935230	-0.405861	0.203053
C	-4.302335	-1.877809	2.136235
H	-2.350917	-2.473196	2.844142
C	-4.326818	-0.409005	0.241298
H	-2.436871	0.198767	-0.556398
C	-5.024636	-1.139035	1.202189
H	-4.836212	-2.451221	2.897342
H	-6.115814	-1.123351	1.216565
C	2.064340	-2.681607	-1.181690
C	2.191669	-4.069949	-1.279431
C	2.476441	-1.870701	-2.244138
C	2.707824	-4.628906	-2.445884
H	1.895220	-4.717596	-0.452019
C	2.995845	-2.447790	-3.401445
H	2.394701	-0.785018	-2.166459
C	3.111414	-3.831194	-3.515678
H	3.316818	-1.810823	-4.228733
H	3.516691	-4.290575	-4.418954
C	-0.639606	-3.390441	0.081403
N	-1.029650	-4.466244	0.243176
C	-0.558027	-1.530262	-1.453433
O	-1.153949	-2.210295	-2.244531
O	-0.171479	-0.286585	-1.653966
C	-0.458544	0.305343	-2.939547
H	-0.008388	-0.335011	-3.712797
H	-1.550239	0.297550	-3.079211
Cl	-5.199368	0.521616	-0.934096
Cl	2.860351	-6.353603	-2.560728
C	0.113183	1.695311	-2.936459
H	1.201098	1.672152	-2.776112
H	-0.083285	2.171839	-3.907480
H	-0.347902	2.310853	-2.149915

5k

Chrg = 1; Mult = 1

Electronic energy = -2311.12913133 a.u.

QH free energy = -2310.74677952 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = -2.06 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	0.628658	0.094358	-0.179646
C	1.559896	1.086427	0.570630
C	-0.122103	2.900356	0.137367
C	-1.133519	1.848709	-0.336240
C	-0.849231	0.436694	0.168267
H	1.443378	0.824974	1.635590

H	-1.072042	1.871305	-1.434653
H	-0.872677	0.433657	1.268336
N	1.131243	2.452018	0.350023
H	1.786884	3.173641	0.643369
O	-0.452069	4.066107	0.231453
C	-2.845405	2.389736	1.303591
C	-3.346897	2.609717	-0.981749
C	-4.114691	2.805314	1.650395
H	-2.094444	2.128526	2.050590
C	-4.628771	3.033903	-0.687955
H	-2.975979	2.513691	-2.003108
C	-5.023192	3.132032	0.644102
H	-4.379940	2.873042	2.706043
H	-5.304860	3.282725	-1.506739
H	-6.032326	3.463332	0.898773
N	-2.488313	2.290299	0.006253
C	-1.828684	-0.601729	-0.325355
C	-2.229320	-0.678000	-1.664491
C	-2.310499	-1.542186	0.589796
C	-3.092774	-1.689474	-2.079841
H	-1.872182	0.045589	-2.400113
C	-3.159504	-2.555720	0.153988
H	-2.011201	-1.496196	1.638632
C	-3.561000	-2.641739	-1.176885
H	-3.403743	-1.741277	-3.125525
H	-4.230052	-3.442108	-1.497448
C	3.007936	0.885729	0.184710
C	3.759121	-0.067381	0.879208
C	3.585436	1.582052	-0.880881
C	5.068916	-0.326229	0.484545
H	3.329993	-0.606855	1.725722
C	4.902586	1.319001	-1.253037
H	3.004329	2.330469	-1.423531
C	5.654302	0.359048	-0.578906
H	5.351873	1.866175	-2.084903
H	6.684616	0.144593	-0.868207
C	0.851152	0.169566	-1.623953
N	1.005664	0.293600	-2.763497
C	0.902735	-1.321182	0.362706
O	0.853315	-1.558752	1.541965
O	1.161016	-2.176020	-0.595471
C	1.395514	-3.555384	-0.233846
H	1.998709	-3.947133	-1.062053
H	1.994953	-3.572347	0.687100
Cl	-3.705411	-3.743092	1.294206
Cl	5.986985	-1.523316	1.342670
C	0.096973	-4.306865	-0.080353
H	0.315664	-5.373208	0.077930
H	-0.481591	-3.944697	0.780756
H	-0.520675	-4.210676	-0.985467

5'1

Chrg = 1; Mult = 1

Electronic energy = -2271.87840762 a.u.

QH free energy = -2271.52421508 a.u.

C	-0.116886	-2.038791	-0.081257
C	1.438814	-2.140289	0.062276
C	1.478987	0.187476	1.027935
C	-0.047001	0.187557	1.125200
C	-0.693559	-1.198496	1.098980
H	1.607601	-2.832285	0.905745
H	-0.383069	0.775380	0.262288
H	-0.367738	-1.736914	2.003132
N	2.026637	-0.857278	0.380912
H	3.041100	-0.814517	0.308546
O	2.120071	1.126400	1.461102
C	-1.254167	2.012493	2.176031
C	-0.041614	0.528865	3.535915
C	-1.675869	2.725579	3.282144
H	-1.533560	2.282816	1.157329
C	-0.434389	1.205671	4.672885
H	0.608902	-0.346010	3.572507
C	-1.265395	2.318744	4.549193
H	-2.320750	3.593313	3.138390
H	-0.084559	0.857046	5.645241
H	-1.587967	2.867577	5.436621
N	-0.460295	0.933537	2.319309
C	-2.202525	-1.140794	1.114695
C	-2.904979	-1.866723	2.081737
C	-2.924320	-0.378858	0.187283
C	-4.296028	-1.841838	2.128436
H	-2.355917	-2.463189	2.815069
C	-4.315062	-0.345941	0.218113
H	-2.414139	0.217741	-0.572739
C	-4.991416	-1.079692	1.191796
H	-4.838511	-2.407930	2.887474
C	2.075787	-2.741574	-1.171371
C	2.178791	-4.131667	-1.286203
C	2.527846	-1.936404	-2.222056
C	2.702278	-4.714677	-2.436309
H	1.851097	-4.773741	-0.464944
C	3.058702	-2.505499	-3.376304
H	2.472173	-0.848893	-2.142094
C	3.134739	-3.893562	-3.476931
H	3.412681	-1.875708	-4.194215
C	-0.662697	-3.393656	0.048415
N	-1.079853	-4.460207	0.203612
C	-0.522514	-1.530517	-1.475076
O	-1.129516	-2.191637	-2.273017
O	-0.100607	-0.295731	-1.676129
C	-0.370020	0.280464	-2.959011
H	0.059218	1.286666	-2.929573
H	0.106312	-0.322407	-3.743867
H	-1.454209	0.324313	-3.128978
H	-4.872284	0.250358	-0.506144
Cl	-6.723694	-1.036577	1.241381
H	2.782137	-5.799523	-2.523451

Cl 3.790213 -4.609892 -4.914156

5l

Chrg = 1; Mult = 1

Electronic energy = -2271.88187006 a.u.

QH free energy = -2271.52793926 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = -2.33 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	0.577087	-0.128827	0.205744
C	1.616256	0.901239	0.726458
C	0.137425	2.739319	-0.151383
C	-0.980406	1.720056	-0.402090
C	-0.854243	0.446875	0.433523
H	1.483124	0.896568	1.821149
H	-0.910626	1.471930	-1.471786
H	-0.868991	0.717896	1.500552
N	1.329969	2.221989	0.202447
H	2.059522	2.918383	0.340858
O	-0.060275	3.924240	-0.336408
C	-2.599952	2.868878	0.996862
C	-3.129642	2.462073	-1.256300
C	-3.822799	3.473732	1.204511
H	-1.855461	2.769168	1.787716
C	-4.366107	3.059592	-1.101800
H	-2.787991	2.046493	-2.205104
C	-4.723206	3.569815	0.143918
H	-4.059237	3.865460	2.194462
H	-5.036122	3.119249	-1.960263
H	-5.696515	4.044023	0.287624
N	-2.280436	2.369096	-0.214663
C	-1.955209	-0.558550	0.195825
C	-2.593734	-1.132745	1.300594
C	-2.344013	-0.957694	-1.089116
C	-3.591515	-2.089581	1.137804
H	-2.305224	-0.829613	2.310105
C	-3.341815	-1.910908	-1.268420
H	-1.872920	-0.534110	-1.978637
C	-3.957054	-2.473038	-0.150711
H	-4.085185	-2.532670	2.004283
C	3.035795	0.486176	0.418035
C	3.654124	0.851737	-0.782049
C	3.735938	-0.310011	1.330575
C	4.947354	0.428074	-1.073351
H	3.124882	1.480279	-1.501678
C	5.027562	-0.746636	1.049878
H	3.270610	-0.591149	2.278355
C	5.623027	-0.373131	-0.154225
H	5.573641	-1.365513	1.763767
C	0.800199	-0.419562	-1.210981
N	0.968508	-0.587086	-2.343034
C	0.677329	-1.402064	1.063692
O	0.684026	-1.357541	2.265937
O	0.702469	-2.490569	0.332883
C	0.707980	-3.739872	1.030192
H	-0.197847	-3.826327	1.645782
H	0.723420	-4.513708	0.256469

H	1.599936	-3.810943	1.666950
H	-3.641630	-2.217120	-2.271982
Cl	-5.199502	-3.662113	-0.367915
H	5.430207	0.717013	-2.008402
Cl	7.235161	-0.905190	-0.510947

5'm

Chrg = 1; Mult = 1

Electronic energy = -6538.40908276 a.u.

QH free energy = -6538.03040487 a.u.

C	-0.122792	-2.035056	-0.049008
C	1.437366	-2.099440	0.068450
C	1.442342	0.229522	1.033312
C	-0.082043	0.201202	1.143618
C	-0.702483	-1.197175	1.131716
H	1.639203	-2.793841	0.902357
H	-0.434386	0.775905	0.278628
H	-0.363402	-1.723716	2.037702
N	2.003706	-0.807117	0.385509
H	3.016414	-0.745008	0.302935
O	2.069464	1.182078	1.456811
C	-1.308691	2.016905	2.186915
C	-0.067192	0.561263	3.551447
C	-1.732244	2.733924	3.289728
H	-1.598376	2.275080	1.167878
C	-0.461001	1.242924	4.685141
H	0.595675	-0.304185	3.590871
C	-1.307625	2.343702	4.557410
H	-2.389438	3.591849	3.142916
H	-0.099713	0.907663	5.658009
H	-1.631165	2.896173	5.442225
N	-0.499792	0.949559	2.334351
C	-2.213231	-1.165636	1.153555
C	-2.904838	-1.903162	2.118830
C	-2.933766	-0.411021	0.220250
C	-4.298034	-1.891562	2.149748
H	-2.346004	-2.490019	2.851964
C	-4.325275	-0.413323	0.262032
H	-2.430163	0.194293	-0.535386
C	-5.022014	-1.147525	1.220391
H	-4.831185	-2.468144	2.908999
H	-6.113210	-1.135094	1.242441
C	2.063782	-2.674228	-1.185251
C	2.181950	-4.062057	-1.307560
C	2.483082	-1.847796	-2.232622
C	2.695564	-4.602636	-2.483727
H	1.879090	-4.717487	-0.488449
C	2.999296	-2.406911	-3.399807
H	2.408917	-0.763201	-2.135112
C	3.105297	-3.789245	-3.539121
H	3.325520	-1.757533	-4.215324
H	3.508727	-4.229419	-4.452826
C	-0.634901	-3.401270	0.097418
N	-1.022501	-4.477541	0.261939
C	-0.561356	-1.543239	-1.440000

O	-1.166747	-2.222626	-2.224362
O	-0.167566	-0.303101	-1.648117
C	-0.452430	0.282855	-2.937104
H	-0.018433	-0.372031	-3.707380
H	-1.544956	0.292997	-3.069847
C	0.143773	1.662433	-2.949863
H	1.232387	1.621112	-2.798028
H	-0.052094	2.134439	-3.923208
H	-0.299911	2.292380	-2.164749
Br	-5.278475	0.609260	-1.009221
Br	2.850498	-6.479470	-2.644126

5m

Chrg = 1; Mult = 1

Electronic energy = -6538.41328081 a.u.

QH free energy = -6538.03346661 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = -1.92 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	0.625059	0.096531	-0.190263
C	1.555127	1.086836	0.563722
C	-0.126815	2.900644	0.136212
C	-1.138562	1.849347	-0.338319
C	-0.853099	0.435462	0.160998
H	1.436319	0.823042	1.627800
H	-1.078175	1.875189	-1.436713
H	-0.875379	0.427935	1.261101
N	1.127422	2.452863	0.344684
H	1.783188	3.173979	0.639034
O	-0.457628	4.065814	0.233626
C	-2.849604	2.384540	1.304290
C	-3.348661	2.622732	-0.979811
C	-4.116576	2.805340	1.653268
H	-2.100031	2.115127	2.049739
C	-4.628049	3.052759	-0.683775
H	-2.977566	2.531613	-2.001592
C	-5.022446	3.144554	0.648746
H	-4.381823	2.867980	2.709231
H	-5.302116	3.311390	-1.501185
H	-6.029493	3.480832	0.905157
N	-2.492518	2.291553	0.006489
C	-1.831620	-0.602341	-0.336362
C	-2.236219	-0.670297	-1.674599
C	-2.309048	-1.550785	0.574084
C	-3.099127	-1.679916	-2.094817
H	-1.882685	0.059126	-2.406261
C	-3.157917	-2.562508	0.133296
H	-2.003633	-1.506056	1.621375
C	-3.563447	-2.639599	-1.197004
H	-3.413532	-1.724793	-3.139829
H	-4.232850	-3.435774	-1.527531
C	3.004098	0.886827	0.181242
C	3.757497	-0.057472	0.886212
C	3.581507	1.575739	-0.889166
C	5.068852	-0.314894	0.496032
H	3.322513	-0.587481	1.735850
C	4.899804	1.313751	-1.256981

H	2.999307	2.318332	-1.438711
C	5.653969	0.362021	-0.572795
H	5.349067	1.854843	-2.092856
H	6.685074	0.152891	-0.863597
C	0.844978	0.178738	-1.634551
N	0.997049	0.308239	-2.773816
C	0.904967	-1.320501	0.344847
O	0.867395	-1.561772	1.523857
O	1.154974	-2.172360	-0.618095
C	1.401769	-3.550676	-0.259796
H	1.964703	-3.948238	-1.113116
H	2.044606	-3.562908	0.631760
Br	-3.749371	-3.865696	1.366756
Br	6.072177	-1.605562	1.445625
C	0.111385	-4.299425	-0.039109
H	0.336728	-5.363774	0.122943
H	-0.425248	-3.924444	0.843338
H	-0.547545	-4.214477	-0.915805

PA1

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -2271.39923158 a.u.

QH free energy = -2271.05922420 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = 6.8 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	0.033039	-2.085880	0.030663
C	1.595338	-1.986909	-0.023547
C	1.427845	0.341429	0.835565
C	0.209828	-0.013801	1.490555
C	-0.484763	-1.335182	1.307767
H	1.941522	-2.526025	0.879228
H	-0.256292	-2.034471	2.135776
N	1.972384	-0.610701	0.000960
H	2.885244	-0.367265	-0.364989
O	2.035088	1.422699	0.952982
C	-0.156861	2.201964	2.390471
C	-1.062690	0.342925	3.493805
C	-0.710625	3.045484	3.331175
H	0.439399	2.549040	1.551670
C	-1.656432	1.160767	4.434874
H	-1.137800	-0.738477	3.563065
C	-1.488508	2.541529	4.373766
H	-0.543554	4.118028	3.214968
H	-2.238526	0.689579	5.228866
H	-1.947347	3.202207	5.111058
N	-0.320387	0.843347	2.459227
C	-2.003615	-1.228161	1.228860
C	-2.811772	-2.252980	1.731725
C	-2.604492	-0.123886	0.617683
C	-4.198241	-2.185606	1.605630
H	-2.352165	-3.109225	2.231484
C	-3.989138	-0.074567	0.493415
H	-1.990525	0.695661	0.241220
C	-4.802220	-1.096749	0.979962
H	-4.821114	-2.990806	2.002203
H	-5.886759	-1.034540	0.875073

C	2.161777	-2.691844	-1.235757
C	2.589968	-4.016735	-1.118985
C	2.233828	-2.051025	-2.477692
C	3.069101	-4.685084	-2.243160
H	2.553534	-4.528177	-0.155099
C	2.719700	-2.733443	-3.591159
H	1.914635	-1.011252	-2.570519
C	3.139190	-4.058144	-3.485884
H	2.774448	-2.227791	-4.557984
H	3.522695	-4.599760	-4.352366
C	-0.316268	-3.502585	0.174070
N	-0.549528	-4.623056	0.340204
C	-0.639100	-1.602506	-1.261756
O	-1.294702	-2.325279	-1.970205
O	-0.421791	-0.325093	-1.498576
C	-1.053954	0.226975	-2.652431
H	-0.697274	1.259618	-2.724498
H	-0.775952	-0.341925	-3.549940
H	-2.146145	0.209051	-2.526841
Cl	-4.713264	1.297007	-0.292195
Cl	3.599600	-6.331577	-2.086528

PTS1

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -2271.36995994 a.u.

QH free energy = -2271.03123419 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = 24.3 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	-0.185222	-2.323844	-0.336667
C	1.282761	-2.571823	-0.011036
C	1.519444	-0.467726	1.483726
C	0.103398	-0.432706	1.823251
C	-0.670901	-1.582433	1.752764
H	1.296857	-3.532092	0.533056
H	-0.164518	-2.509593	2.026997
N	1.953500	-1.576479	0.818679
H	2.961288	-1.559716	0.693932
O	2.304475	0.441997	1.769498
C	-0.108975	1.923796	1.352636
C	-1.288499	0.997382	3.159374
C	-0.638183	3.171314	1.616979
H	0.583536	1.734744	0.536540
C	-1.868665	2.217398	3.442123
H	-1.461044	0.106397	3.761672
C	-1.545057	3.327957	2.663974
H	-0.347747	4.009751	0.982532
H	-2.552664	2.291110	4.288635
H	-1.984612	4.304300	2.877818
N	-0.445905	0.849987	2.106752
C	-2.135800	-1.658037	1.831693
C	-2.725618	-2.741295	2.499329
C	-2.962924	-0.702256	1.219664
C	-4.111156	-2.849755	2.587131
H	-2.086257	-3.499332	2.957086
C	-4.343163	-0.831177	1.312058
H	-2.546197	0.130557	0.653330

C	-4.934543	-1.893376	1.997235
H	-4.559979	-3.692448	3.117865
H	-6.021627	-1.969338	2.057177
C	2.070071	-2.799248	-1.293188
C	2.100284	-4.089269	-1.833504
C	2.725474	-1.761032	-1.964158
C	2.763085	-4.318404	-3.035698
H	1.607449	-4.916907	-1.318382
C	3.387432	-2.009703	-3.165608
H	2.712721	-0.753608	-1.546275
C	3.411648	-3.289334	-3.716903
H	3.896390	-1.193287	-3.683844
H	3.930740	-3.492285	-4.655239
C	-0.978999	-3.487343	-0.411575
N	-1.620274	-4.462823	-0.416803
C	-0.665343	-1.220471	-1.137960
O	-1.748633	-1.166830	-1.698096
O	0.199668	-0.188300	-1.164256
C	-0.180330	0.922383	-1.961299
H	0.658687	1.627533	-1.926401
H	-0.366968	0.611962	-2.999261
H	-1.089555	1.398687	-1.564972
Cl	-5.352437	0.358724	0.547906
Cl	2.792985	-5.928978	-3.691418

PA2

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -2271.37418844 a.u.

QH free energy = -2271.03794010 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = 20.1 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	-0.910532	-1.756211	-1.412681
C	0.087465	-1.173709	-0.433808
C	-0.014354	1.203145	0.403502
C	-0.548313	0.737343	1.737963
C	-1.804551	0.340708	1.991193
H	-0.287207	-1.391849	0.575025
H	-2.055138	0.076009	3.024326
N	0.193063	0.276793	-0.532311
H	0.411989	0.629409	-1.464256
O	0.185949	2.404107	0.230563
C	1.073098	1.972622	3.030602
C	0.631294	-0.277654	3.580540
C	2.014163	2.056229	4.038130
H	0.819581	2.794696	2.359741
C	1.557676	-0.236899	4.603408
H	0.062505	-1.172430	3.325721
C	2.264700	0.941450	4.836623
H	2.539852	2.999584	4.191467
H	1.727076	-1.135238	5.198342
H	3.007361	0.990607	5.635909
N	0.404037	0.815660	2.817208
C	-2.879032	0.178412	1.009361
C	-3.861760	-0.792837	1.254720
C	-2.951940	0.946642	-0.163288
C	-4.865109	-1.031563	0.320237

H	-3.820738	-1.377454	2.176659
C	-3.959290	0.690318	-1.084321
H	-2.248018	1.756578	-0.354907
C	-4.917529	-0.299391	-0.864018
H	-5.615369	-1.802097	0.510633
H	-5.696449	-0.482030	-1.606406
C	1.484222	-1.780426	-0.506547
C	2.062176	-2.296907	0.654393
C	2.209525	-1.818211	-1.704269
C	3.347886	-2.835079	0.611620
H	1.513227	-2.288586	1.598001
C	3.493807	-2.354842	-1.730808
H	1.757578	-1.421605	-2.615972
C	4.078850	-2.870791	-0.572167
H	4.055323	-2.377894	-2.668121
H	5.083664	-3.296636	-0.586851
C	-1.675411	-2.837004	-0.966342
N	-2.293417	-3.749825	-0.564987
C	-1.146704	-1.300166	-2.736184
O	-1.999171	-1.704471	-3.522839
O	-0.295872	-0.286848	-3.116637
C	-0.554278	0.311634	-4.370245
H	0.215876	1.080432	-4.510554
H	-0.497380	-0.424156	-5.185895
H	-1.551066	0.778559	-4.387546
Cl	-4.021219	1.626713	-2.546421
Cl	4.044057	-3.470348	2.074553

PA3

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -2271.38146720 a.u.

QH free energy = -2271.04377670 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = 16.5 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	0.054437	-2.756997	-2.031673
C	0.396027	-1.774868	-0.947244
C	-0.723973	0.414827	-0.407215
C	-0.836586	-0.028437	1.039548
C	-1.992270	-0.168633	1.711386
H	-0.144689	-2.114994	-0.053115
H	-1.936888	-0.295087	2.797982
N	-0.105395	-0.430079	-1.246251
H	-0.034781	-0.109535	-2.209087
O	-1.175896	1.501986	-0.737562
C	1.430034	0.669673	1.458641
C	0.567429	-1.167483	2.649810
C	2.645704	0.547028	2.100946
H	1.228520	1.451772	0.725427
C	1.757402	-1.314921	3.332158
H	-0.274624	-1.847412	2.778640
C	2.818327	-0.454970	3.052969
H	3.447279	1.240971	1.846479
H	1.856180	-2.130133	4.049675
H	3.776757	-0.575861	3.561747
N	0.410034	-0.175159	1.741043
C	-3.340277	-0.157480	1.147375

C	-4.407460	0.248838	1.964438
C	-3.602333	-0.577140	-0.166191
C	-5.706242	0.274947	1.464901
H	-4.209944	0.551634	2.995479
C	-4.907324	-0.554811	-0.641498
H	-2.807375	-0.971351	-0.799484
C	-5.968981	-0.125091	0.155889
H	-6.530403	0.601470	2.102922
H	-6.985248	-0.120613	-0.242132
C	1.877784	-1.753305	-0.620610
C	2.370558	-2.664508	0.317307
C	2.760621	-0.853477	-1.227242
C	3.718828	-2.639615	0.659376
H	1.697916	-3.376522	0.801114
C	4.114390	-0.860777	-0.894081
H	2.388478	-0.129634	-1.955125
C	4.607348	-1.747043	0.061458
H	4.796508	-0.154488	-1.373369
H	5.660250	-1.743660	0.348359
C	0.888394	-2.889501	-3.146137
N	1.607365	-2.987835	-4.067158
C	-1.155017	-3.508999	-2.007331
O	-1.549781	-4.307084	-2.852375
O	-1.898937	-3.265587	-0.885447
C	-3.104511	-3.989676	-0.763358
H	-3.534054	-3.712576	0.207675
H	-3.812560	-3.725996	-1.563884
H	-2.926529	-5.075260	-0.795737
Cl	-5.223164	-1.096802	-2.261518
Cl	4.290348	-3.712440	1.902501

PTS2

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -2271.37298759 a.u.

QH free energy = -2271.03522626 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = 21.8 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	0.016007	-2.159917	-0.194142
C	1.467506	-2.433169	0.158472
C	1.634824	-0.249714	1.541435
C	0.238726	-0.308777	1.943844
C	-0.470208	-1.502484	1.897796
H	1.461299	-3.340213	0.783103
H	0.081501	-2.408177	2.159004
N	2.120650	-1.341274	0.872724
H	3.116993	-1.258722	0.695874
O	2.360398	0.724925	1.762625
C	-0.219328	2.011086	1.458300
C	-1.085668	1.045319	3.416576
C	-0.783234	3.229002	1.782601
H	0.333577	1.838104	0.536672
C	-1.700073	2.231983	3.764767
H	-1.125057	0.151527	4.038613
C	-1.545014	3.347912	2.944598
H	-0.639506	4.072409	1.105912
H	-2.275045	2.276353	4.690641

H	-2.009553	4.300156	3.208871
N	-0.375855	0.937398	2.268023
C	-1.927761	-1.639364	2.012891
C	-2.462142	-2.743047	2.692772
C	-2.798822	-0.731773	1.390012
C	-3.840770	-2.921100	2.775549
H	-1.786544	-3.464308	3.158232
C	-4.171190	-0.930565	1.477122
H	-2.415432	0.109040	0.810723
C	-4.709726	-2.014801	2.171158
H	-4.248632	-3.779496	3.314133
H	-5.791638	-2.146980	2.226717
C	2.240035	-2.761648	-1.106780
C	2.313216	-4.095045	-1.521926
C	2.806893	-1.761501	-1.904781
C	2.936361	-4.405954	-2.727303
H	1.874427	-4.886568	-0.911469
C	3.430837	-2.092234	-3.106659
H	2.755692	-0.717156	-1.588621
C	3.500898	-3.417446	-3.532496
H	3.870412	-1.306133	-3.725343
H	3.988465	-3.685113	-4.471508
C	-0.255431	-0.969288	-0.890846
N	-0.432910	0.083539	-1.362247
C	-0.941460	-3.231661	-0.355434
O	-2.005764	-3.149777	-0.945530
O	-0.565209	-4.352530	0.293222
C	-1.477702	-5.436975	0.252221
H	-1.023092	-6.242449	0.840585
H	-2.445323	-5.150861	0.689809
H	-1.640944	-5.773540	-0.782104
Cl	-5.236900	0.194192	0.691994
Cl	3.015193	-6.067716	-3.234016

PA4

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -2271.40435667 a.u.

QH free energy = -2271.06411674 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = 3.7 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	-0.036512	-2.001095	-0.037435
C	1.526015	-1.930038	-0.057880
C	1.329442	0.405817	0.734848
C	0.126828	0.033471	1.410563
C	-0.524980	-1.317144	1.275833
H	1.844602	-2.410292	0.885392
H	-0.212638	-2.021795	2.068385
N	1.876246	-0.543956	-0.114022
H	2.809138	-0.310096	-0.435477
O	1.919659	1.495573	0.841530
C	-0.279251	2.248313	2.288813
C	-1.026060	0.377665	3.487588
C	-0.795237	3.089565	3.253391
H	0.233073	2.603869	1.399904
C	-1.583193	1.189665	4.455757
H	-1.050372	-0.705019	3.576878

C	-1.472144	2.574371	4.358718
H	-0.682229	4.165465	3.107779
H	-2.088010	0.713766	5.298216
H	-1.900125	3.231273	5.117721
N	-0.380383	0.888577	2.397353
C	-2.046357	-1.279956	1.292877
C	-2.766190	-2.334784	1.864160
C	-2.740630	-0.211211	0.718475
C	-4.159930	-2.327667	1.852972
H	-2.228816	-3.163405	2.332038
C	-4.132249	-0.216847	0.718050
H	-2.196101	0.626881	0.279208
C	-4.857605	-1.267038	1.279133
H	-4.713293	-3.154749	2.303827
H	-5.948800	-1.246428	1.271509
C	2.113363	-2.712554	-1.207898
C	2.475797	-4.046175	-0.998400
C	2.251346	-2.153000	-2.482587
C	2.939969	-4.808636	-2.066653
H	2.397380	-4.493624	-0.005850
C	2.733026	-2.926603	-3.537196
H	1.979993	-1.108862	-2.647590
C	3.074765	-4.263725	-3.342312
H	2.840822	-2.485100	-4.530656
H	3.445389	-4.877397	-4.165252
C	-0.561795	-1.302409	-1.213115
N	-0.958926	-0.735065	-2.139474
C	-0.495555	-3.458160	-0.110994
O	-1.111497	-3.929353	-1.030823
O	-0.094888	-4.130729	0.953696
C	-0.404350	-5.524956	0.985539
H	-0.047424	-5.890342	1.953798
H	-1.488126	-5.675128	0.890324
H	0.114262	-6.042084	0.165754
Cl	-4.980934	1.122988	0.007501
Cl	3.355846	-6.473259	-1.794045

PB1

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -2271.38957007 a.u.

QH free energy = -2271.04949209 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = 12.9 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	-0.114734	-2.049661	-0.040413
C	1.471318	-2.089774	0.147407
C	1.500722	0.162236	1.023748
C	-0.049267	0.178650	1.132670
C	-0.710821	-1.195896	1.111467
H	1.606000	-2.814400	0.976434
H	-0.400336	0.785290	0.290542
H	-0.407120	-1.724327	2.029840
N	2.096917	-0.859099	0.469527
O	2.058388	1.198234	1.437996
C	-1.324666	1.924675	2.249614
C	0.068246	0.543610	3.532820
C	-1.721054	2.622720	3.375829

H	-1.688408	2.161503	1.249603
C	-0.297666	1.201041	4.691254
H	0.778350	-0.283781	3.524446
C	-1.205909	2.256302	4.616732
H	-2.429130	3.445266	3.268257
H	0.135319	0.885119	5.641087
H	-1.506234	2.791670	5.520026
N	-0.454826	0.903588	2.345268
C	-2.221276	-1.134553	1.100375
C	-2.952538	-1.825298	2.071672
C	-2.907262	-0.390052	0.133441
C	-4.345858	-1.777408	2.076631
H	-2.422806	-2.405310	2.831508
C	-4.298758	-0.355264	0.148722
H	-2.376723	0.181592	-0.629635
C	-5.033491	-1.042816	1.113345
H	-4.907200	-2.318534	2.841837
H	-6.123920	-0.997400	1.108267
C	2.093850	-2.718081	-1.090798
C	2.118448	-4.107113	-1.245739
C	2.615879	-1.908587	-2.103881
C	2.638370	-4.660358	-2.413825
H	1.739503	-4.762971	-0.459611
C	3.128825	-2.476480	-3.268280
H	2.622327	-0.827666	-1.954879
C	3.142439	-3.860490	-3.437476
H	3.531481	-1.836208	-4.057129
H	3.546302	-4.316756	-4.343034
C	-0.641243	-3.405655	0.114213
N	-1.037603	-4.476671	0.302308
C	-0.479995	-1.591363	-1.451214
O	-0.993218	-2.303398	-2.276415
O	-0.128944	-0.334441	-1.668073
C	-0.357609	0.177724	-2.981191
H	0.016529	1.206523	-2.971459
H	0.188903	-0.424719	-3.719669
H	-1.431879	0.160366	-3.212299
Cl	-5.128245	0.573500	-1.061817
Cl	2.666613	-6.391021	-2.590153

PTS3

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -2271.36794215 a.u.

QH free energy = -2271.03039224 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = 24.9 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	-0.253786	-2.154216	-0.178596
C	2.031556	-2.002228	0.126456
C	1.628967	0.024180	1.277317
C	0.085129	0.038237	1.160927
C	-0.628004	-1.332236	1.053881
H	1.835973	-2.707579	0.947650
H	-0.130315	0.614082	0.251797
H	-0.304080	-1.929663	1.921653
N	2.247924	-0.738432	0.368987
O	2.176424	0.802734	2.043808

C	-1.230495	1.885553	2.035323
C	-0.230903	0.394578	3.545489
C	-1.797615	2.602560	3.072261
H	-1.367427	2.153204	0.987204
C	-0.775738	1.071907	4.618922
H	0.399059	-0.486378	3.666559
C	-1.572469	2.191276	4.383920
H	-2.411528	3.473836	2.841377
H	-0.571034	0.717396	5.629712
H	-2.014018	2.739842	5.218747
N	-0.472186	0.801651	2.284090
C	-2.131565	-1.156285	1.191220
C	-2.797810	-1.647654	2.317168
C	-2.865390	-0.488980	0.202911
C	-4.175665	-1.476937	2.457804
H	-2.231082	-2.169271	3.092930
C	-4.237451	-0.323096	0.359530
H	-2.371613	-0.093498	-0.686204
C	-4.909982	-0.810741	1.480518
H	-4.686162	-1.867497	3.341360
H	-5.987531	-0.669090	1.579657
C	2.537540	-2.604662	-1.117648
C	2.539779	-3.996557	-1.264309
C	2.982426	-1.793318	-2.169572
C	2.975609	-4.553056	-2.462777
H	2.191364	-4.639802	-0.454609
C	3.415680	-2.367698	-3.359538
H	2.978829	-0.710082	-2.034045
C	3.414681	-3.754279	-3.518277
H	3.761143	-1.734534	-4.180193
H	3.753376	-4.215080	-4.448023
C	-0.476127	-3.538409	-0.022051
N	-0.608373	-4.683719	0.164050
C	-0.300115	-1.703820	-1.551025
O	-0.357504	-2.425974	-2.532700
O	-0.196906	-0.360002	-1.670400
C	-0.186044	0.160959	-2.989263
H	-0.065558	1.245837	-2.887923
H	0.648200	-0.258267	-3.569344
H	-1.129850	-0.064494	-3.507358
Cl	-5.131144	0.515405	-0.873749
Cl	2.971429	-6.281646	-2.645732

PB2

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -2271.37150720 a.u.

QH free energy = -2271.03640084 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = 21.1 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	-0.926273	-2.701075	0.626585
C	2.179123	-2.308491	-0.154078
C	1.232734	-0.888777	1.442640
C	-0.207299	-0.378366	1.314916
C	-1.200402	-1.536526	1.557215
H	1.935031	-3.203632	0.441411
H	-0.346646	0.011907	0.302188

H	-0.993408	-1.920076	2.567353
N	1.836876	-1.145231	0.238690
O	1.787661	-0.971647	2.516981
C	-0.669749	1.969492	1.733372
C	-0.419609	0.532429	3.573664
C	-0.903428	3.046015	2.565727
H	-0.666767	2.052756	0.645883
C	-0.645076	1.577469	4.450798
H	-0.222226	-0.483431	3.909638
C	-0.892142	2.851888	3.946259
H	-1.094825	4.025365	2.125657
H	-0.630851	1.379551	5.523170
H	-1.079278	3.688074	4.623501
N	-0.434156	0.742356	2.241796
C	-2.640712	-1.055859	1.575572
C	-3.502509	-1.533265	2.570371
C	-3.140510	-0.160418	0.623763
C	-4.838682	-1.139422	2.606809
H	-3.118041	-2.223149	3.326355
C	-4.475908	0.229822	0.678380
H	-2.504574	0.222892	-0.173761
C	-5.341701	-0.249604	1.659179
H	-5.499049	-1.521877	3.388952
H	-6.384151	0.072742	1.680197
C	2.873852	-2.542847	-1.417987
C	3.177886	-3.863297	-1.771156
C	3.216238	-1.486897	-2.275262
C	3.829538	-4.111622	-2.975222
H	2.900265	-4.688330	-1.111584
C	3.865508	-1.754937	-3.473828
H	2.961748	-0.464419	-1.988868
C	4.178407	-3.068358	-3.832535
H	4.134583	-0.938115	-4.147242
H	4.687180	-3.284719	-4.773852
C	-0.641362	-3.943754	1.200644
N	-0.389173	-4.973633	1.702287
C	-0.840773	-2.623950	-0.791728
O	-0.536019	-3.532338	-1.561075
O	-1.097208	-1.372950	-1.275109
C	-0.933168	-1.188813	-2.665899
H	-1.207792	-0.147004	-2.873657
H	0.110263	-1.364376	-2.971381
H	-1.583379	-1.865907	-3.239519
Cl	-5.070927	1.349640	-0.512905
Cl	4.210686	-5.745651	-3.416591

PB3

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -2271.37319300 a.u.

QH free energy = -2271.03689659 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = 20.8 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	-1.280783	-2.255775	0.061104
C	2.286419	-2.362584	0.235018
C	1.084527	-0.783135	1.364627

C	-0.337067	-0.228864	1.271800
C	-1.427625	-1.340627	1.249556
H	2.507220	-2.844527	1.202585
H	-0.392584	0.346092	0.337870
H	-1.269997	-1.970108	2.134849
N	1.533370	-1.326187	0.174299
O	1.752578	-0.675979	2.369743
C	-0.796435	2.017845	2.086794
C	-0.580846	0.271058	3.640668
C	-1.059448	2.923580	3.095782
H	-0.765408	2.299529	1.033531
C	-0.839768	1.135602	4.687600
H	-0.387604	-0.789459	3.791573
C	-1.085479	2.479757	4.416942
H	-1.245170	3.966552	2.836746
H	-0.850898	0.745287	5.705818
H	-1.298157	3.177379	5.229925
N	-0.567098	0.720027	2.369510
C	-2.808564	-0.728624	1.370137
C	-3.702773	-1.215399	2.329926
C	-3.217614	0.316882	0.534234
C	-4.982520	-0.676076	2.448987
H	-3.388869	-2.025560	2.993139
C	-4.496643	0.851045	0.670467
H	-2.554371	0.725540	-0.230229
C	-5.393699	0.366249	1.620102
H	-5.670122	-1.065059	3.203885
H	-6.389999	0.802620	1.709155
C	2.858061	-2.983471	-0.951724
C	3.739049	-4.061504	-0.785971
C	2.533348	-2.531220	-2.240916
C	4.294949	-4.664249	-1.909910
H	3.988053	-4.422058	0.214594
C	3.094299	-3.150361	-3.349894
H	1.828516	-1.705022	-2.351398
C	3.980032	-4.219707	-3.193869
H	2.842613	-2.807928	-4.356121
H	4.421975	-4.710971	-4.062832
C	-1.653756	-1.814830	-1.211472
N	-1.966344	-1.412858	-2.267811
C	-0.648442	-3.526123	0.147090
O	-0.468398	-4.326933	-0.767130
O	-0.189881	-3.802818	1.405843
C	0.400688	-5.072573	1.590694
H	0.747311	-5.104565	2.631169
H	-0.325697	-5.881891	1.417201
H	1.253242	-5.222941	0.911352
Cl	-4.976242	2.161340	-0.367452
Cl	5.393532	-5.992015	-1.710126

PTS4

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -2271.37030938 a.u.

QH free energy = -2271.03281635 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = 23.4 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	-0.453303	-2.017188	-0.304696
C	1.840799	-2.013520	0.095304
C	1.504755	0.064758	1.131483
C	-0.049131	0.067172	1.073016
C	-0.752940	-1.309920	1.007244
H	1.564309	-2.640176	0.956800
H	-0.301635	0.634855	0.164068
H	-0.353487	-1.941342	1.815018
N	2.109758	-0.744968	0.248492
O	2.067357	0.881680	1.841802
C	-1.323160	1.940464	1.960032
C	-0.286878	0.459797	3.456223
C	-1.850137	2.675079	3.005906
H	-1.494788	2.195319	0.913783
C	-0.789938	1.155573	4.537823
H	0.336605	-0.427282	3.567532
C	-1.584412	2.279146	4.314491
H	-2.465546	3.547521	2.783493
H	-0.555781	0.811319	5.545755
H	-1.993591	2.842056	5.156205
N	-0.564287	0.854836	2.198205
C	-2.242277	-1.161148	1.262334
C	-2.812433	-1.674755	2.429998
C	-3.057356	-0.488478	0.344223
C	-4.175938	-1.519348	2.681216
H	-2.181091	-2.204697	3.147795
C	-4.413961	-0.334682	0.612095
H	-2.644895	-0.081613	-0.581616
C	-4.990626	-0.844563	1.775704
H	-4.612283	-1.928453	3.595578
H	-6.057864	-0.713726	1.962566
C	2.330721	-2.753247	-1.073088
C	2.285897	-4.152088	-1.049368
C	2.805383	-2.089984	-2.212961
C	2.694183	-4.868740	-2.167845
H	1.926473	-4.675010	-0.161231
C	3.217206	-2.824513	-3.320293
H	2.840279	-0.999275	-2.215208
C	3.162353	-4.219926	-3.310019
H	3.585677	-2.311563	-4.211815
H	3.478856	-4.801127	-4.178079
C	-0.452585	-1.274539	-1.497596
N	-0.383983	-0.615660	-2.460786
C	-0.726068	-3.427031	-0.445810
O	-0.823152	-4.038373	-1.498357
O	-0.800834	-4.051261	0.750047
C	-1.020969	-5.450738	0.713695
H	-0.997161	-5.793171	1.754894
H	-1.998979	-5.683179	0.266332
H	-0.239092	-5.960544	0.131408
Cl	-5.409203	0.516302	-0.531467
Cl	2.602211	-6.604209	-2.138426

PB4

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -2271.39292285 a.u.

QH free energy = -2271.05339045 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = 10.4 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	-0.038542	-1.934180	-0.168559
C	1.522909	-1.987585	0.090010
C	1.482134	0.299494	0.833666
C	-0.065957	0.229580	1.033669
C	-0.650524	-1.179007	1.038487
H	1.603366	-2.623867	0.993244
H	-0.499430	0.816142	0.211310
H	-0.264701	-1.712803	1.919861
N	2.117142	-0.712410	0.300129
O	1.985150	1.390060	1.164077
C	-1.363134	1.912112	2.224348
C	0.179051	0.609223	3.416857
C	-1.723349	2.591011	3.374284
H	-1.801364	2.127280	1.249532
C	-0.146271	1.249992	4.596085
H	0.928665	-0.180981	3.361849
C	-1.111260	2.256480	4.579557
H	-2.479012	3.374998	3.312394
H	0.362356	0.959980	5.516193
H	-1.380658	2.778693	5.500146
N	-0.435748	0.939139	2.264650
C	-2.159011	-1.219431	1.105233
C	-2.780818	-1.944015	2.127750
C	-2.951812	-0.542854	0.170460
C	-4.170904	-1.997291	2.214766
H	-2.166346	-2.470226	2.861999
C	-4.339132	-0.607447	0.269898
H	-2.508309	0.039868	-0.638600
C	-4.964559	-1.329395	1.285265
H	-4.645687	-2.564291	3.018850
H	-6.053848	-1.362314	1.344285
C	2.200132	-2.743053	-1.038793
C	2.233923	-4.140492	-1.017109
C	2.766112	-2.063595	-2.120594
C	2.802446	-4.834433	-2.081985
H	1.829903	-4.693388	-0.166671
C	3.336593	-2.771232	-3.177012
H	2.761836	-0.972362	-2.112423
C	3.357028	-4.165838	-3.171459
H	3.776039	-2.233385	-4.020806
H	3.801672	-4.728978	-3.993961
C	-0.290087	-1.230641	-1.425470
N	-0.462394	-0.636154	-2.403319
C	-0.641339	-3.331271	-0.278801
O	-1.160943	-3.773910	-1.270691
O	-0.508216	-3.990712	0.859472
C	-1.021784	-5.321898	0.892290
H	-0.841420	-5.689645	1.907581
H	-2.097437	-5.318980	0.669193
H	-0.494603	-5.947049	0.157577
Cl	-5.306862	0.240586	-0.896892
Cl	2.821002	-6.573692	-2.039926

B) 1,4,5,6-тетрагидропиридины

11'a

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -1162.36113792 a.u.

QH free energy = -1162.04529384 a.u.

C	0.061303	-2.099535	0.252192
C	1.617769	-1.936279	0.388400
C	1.198280	0.471156	0.407619
C	-0.005912	0.293093	1.053803
C	-0.628888	-1.077905	1.223666
H	1.819606	-2.088066	1.463881
H	-0.425633	-1.472973	2.232566
N	1.924269	-0.593698	-0.005235
H	2.820239	-0.426889	-0.447005
C	-2.132434	-1.116364	1.017707
C	-2.917005	-1.952155	1.818104
C	-2.755403	-0.352736	0.024226
C	-4.296748	-2.027736	1.630549
H	-2.441174	-2.541979	2.606540
C	-4.134052	-0.426588	-0.165318
H	-2.157851	0.318191	-0.598083
C	-4.909813	-1.265222	0.636623
H	-4.895725	-2.681385	2.269617
H	-5.991600	-1.318818	0.490791
C	2.398101	-2.956147	-0.400316
C	2.832096	-4.123810	0.236712
C	2.670993	-2.775754	-1.761709
C	3.518507	-5.103573	-0.477566
H	2.631843	-4.263242	1.302340
C	3.362509	-3.754793	-2.473721
H	2.342981	-1.866525	-2.270816
C	3.783751	-4.921229	-1.835148
H	3.572508	-3.603860	-3.535306
H	4.325259	-5.687533	-2.395356
C	-0.336086	-3.463008	0.610757
N	-0.638092	-4.534499	0.922572
C	1.820146	1.799551	0.109433
H	1.172680	2.391517	-0.550188
H	1.944181	2.384988	1.030035
H	2.800127	1.665135	-0.367663
C	-0.322971	-1.856945	-1.144375
N	-0.595879	-1.655245	-2.249610
H	3.853865	-6.010619	0.031011
H	-4.606395	0.179724	-0.942388
C	-0.665759	1.432805	1.684648
O	-1.546726	1.033380	2.617948
O	-0.468716	2.613840	1.462629
C	-2.315880	2.045499	3.241098
H	-2.893523	2.613254	2.496373
H	-2.996834	1.532271	3.930244
H	-1.673852	2.744471	3.797204

11a

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -1162.36607737 a.u.

QH free energy = -1162.04981977 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = -2.8 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	-0.084525	-1.959337	0.303919
C	1.455756	-2.057589	0.571927
C	1.338710	0.403432	0.789845
C	0.024595	0.367647	1.203472
C	-0.714779	-0.939698	1.318335
H	1.531284	-2.437635	1.606148
H	-1.749449	-0.785504	0.982400
N	1.995959	-0.733122	0.463725
H	2.965114	-0.657113	0.179441
C	-0.779662	-1.504563	2.723569
C	-1.923567	-2.198293	3.137108
C	0.278141	-1.348513	3.626957
C	-2.003455	-2.738463	4.419141
H	-2.763245	-2.310019	2.445387
C	0.202102	-1.892233	4.909122
H	1.162996	-0.778344	3.333834
C	-0.937797	-2.590242	5.307858
H	-2.905035	-3.273516	4.727741
H	-0.999865	-3.011026	6.314562
C	2.159134	-3.030206	-0.342015
C	2.377012	-4.342026	0.092193
C	2.568121	-2.655504	-1.627257
C	2.983504	-5.271416	-0.750704
H	2.071240	-4.634614	1.100400
C	3.179000	-3.584997	-2.467561
H	2.411109	-1.631489	-1.974164
C	3.384116	-4.894652	-2.032902
H	3.496452	-3.282439	-3.468360
H	3.863014	-5.622100	-2.692977
C	-0.692503	-3.285880	0.429238
N	-1.167584	-4.335202	0.529056
C	2.148011	1.652484	0.636497
H	1.644687	2.358985	-0.035682
H	2.249967	2.163802	1.603093
H	3.146354	1.419334	0.242079
C	-0.336383	-1.473976	-1.059685
N	-0.539659	-1.069269	-2.123620
H	3.150156	-6.293048	-0.400954
H	1.036314	-1.761230	5.602813
C	-0.685157	1.582837	1.572327
O	-1.953044	1.318387	1.945443
O	-0.248493	2.720120	1.576873
C	-2.739102	2.427245	2.342293
H	-2.828708	3.160175	1.526869
H	-3.727611	2.027778	2.597370
H	-2.299852	2.927993	3.217950

11'b

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -1240.84800933 a.u.

QH free energy = -1240.47992973 a.u.

C	0.572964	-0.396895	-0.172122
C	1.603733	0.628032	0.431282
C	-0.060053	2.336518	-0.077218
C	-1.084135	1.459386	0.208319
C	-0.840882	-0.026880	0.398079
H	1.428016	0.582088	1.517925
H	-0.767446	-0.262749	1.469404
N	1.226197	1.915896	-0.074134
H	1.962027	2.584765	-0.265432
C	-1.913338	-0.913893	-0.214840
C	-2.444557	-2.009091	0.496574
C	-2.386689	-0.633630	-1.501414
C	-3.408447	-2.806883	-0.134243
C	-3.346843	-1.436235	-2.112475
H	-2.005785	0.243732	-2.029239
C	-3.854888	-2.537102	-1.426195
H	-3.825431	-3.655791	0.414793
H	-4.609403	-3.178541	-1.888664
C	3.046091	0.297303	0.140050
C	3.846517	-0.328860	1.118998
C	3.588627	0.609179	-1.112638
C	5.170517	-0.640436	0.784847
C	4.908273	0.291285	-1.422892
H	2.969915	1.112412	-1.858851
C	5.700570	-0.342882	-0.468808
H	5.312982	0.541523	-2.406232
H	6.738511	-0.599375	-0.695257
C	0.930294	-1.768136	0.196422
N	1.220368	-2.844580	0.503084
C	-0.242198	3.788168	-0.393562
H	0.731079	4.267113	-0.564948
H	-0.874303	3.916474	-1.281216
H	-0.755219	4.302316	0.430530
C	0.618714	-0.312260	-1.637727
N	0.684495	-0.234747	-2.789458
H	5.800615	-1.122869	1.536918
H	-3.699414	-1.196638	-3.118637
C	-2.432296	1.970497	0.438551
O	-3.164068	1.105898	1.163507
O	-2.885742	3.042511	0.081057
C	-4.523121	1.439644	1.376886
H	-4.616438	2.382860	1.934961
H	-5.056001	1.540941	0.419467
H	-4.954183	0.615621	1.957468
C	3.338940	-0.646643	2.497555
H	2.533428	-1.396258	2.480208
H	4.150444	-1.045952	3.120323
H	2.939330	0.248650	2.999943
C	-2.058460	-2.308991	1.917781
H	-2.647642	-3.150860	2.306042
H	-0.995209	-2.571822	2.020202
H	-2.243965	-1.438532	2.567522

11b

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -1240.85432131 a.u.

QH free energy = -1240.48530416 a.u.

 $\Delta G(\text{rel.}) = -3.37 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	-0.071986	-1.860080	0.279218
C	1.467081	-1.977987	0.553967
C	1.404416	0.478074	0.748682
C	0.098993	0.463517	1.191271
C	-0.688697	-0.818849	1.280574
H	1.524951	-2.295905	1.606238
H	-1.698628	-0.612619	0.906967
N	2.029215	-0.667819	0.392537
H	2.990936	-0.613623	0.079490
C	-0.819835	-1.382998	2.683050
C	-2.050393	-1.913896	3.127727
C	0.278087	-1.369682	3.551490
C	-2.114237	-2.454179	4.418040
C	0.198222	-1.918628	4.829807
H	1.209747	-0.896085	3.232713
C	-1.004650	-2.472279	5.261390
H	-3.065392	-2.864606	4.768465
H	-1.087186	-2.904133	6.262003
C	2.165225	-3.007296	-0.301389
C	2.503295	-4.267645	0.234403
C	2.467372	-2.707541	-1.634969
C	3.114659	-5.199066	-0.614495
C	3.078088	-3.647748	-2.460540
H	2.225583	-1.718882	-2.031661
C	3.396080	-4.902987	-1.946696
H	3.305016	-3.397370	-3.499376
H	3.874472	-5.653494	-2.580971
C	-0.693220	-3.179474	0.415436
N	-1.171408	-4.226521	0.524898
C	2.234866	1.712870	0.591770
H	1.713994	2.456804	-0.023719
H	2.406821	2.183932	1.569239
H	3.203229	1.469648	0.133768
C	-0.323861	-1.383534	-1.087251
N	-0.534703	-0.980903	-2.150581
H	3.382374	-6.179217	-0.210796
H	1.070793	-1.901161	5.487136
C	-0.576234	1.688161	1.594504
O	-1.854967	1.450117	1.951758
O	-0.107623	2.811758	1.637989
C	-2.610161	2.566890	2.384323
H	-2.668131	3.333326	1.597464
H	-3.613275	2.188829	2.613977
H	-2.165201	3.018914	3.283331
C	2.256058	-4.626441	1.673582
H	1.185284	-4.623680	1.927045
H	2.646586	-5.629814	1.889255
H	2.752135	-3.919023	2.357314
C	-3.289794	-1.874139	2.278807
H	-3.180718	-2.453604	1.350012

H	-4.147119	-2.285002	2.828708
H	-3.534429	-0.839089	1.990670

11'c

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -1240.85087534 a.u.

QH free energy = -1240.48582036 a.u.

C	0.184181	0.105832	0.584720
C	1.034325	-0.287277	-0.677378
C	-0.088969	-2.450072	-0.565249
C	-1.244320	-1.859575	-0.100877
C	-1.279045	-0.420024	0.370860
H	0.476478	0.140497	-1.529270
H	-1.697151	0.235112	-0.410594
N	1.036164	-1.718452	-0.737472
H	1.863210	-2.172800	-1.105234
C	-2.091021	-0.194329	1.633804
C	-2.099345	-1.129530	2.675431
C	-2.820659	0.986531	1.776514
C	-2.827028	-0.871530	3.833380
C	-3.555870	1.263978	2.936617
H	-2.825816	1.711018	0.956224
C	-3.547974	0.316347	3.965453
H	-2.835140	-1.605184	4.643658
H	-4.117966	0.509193	4.878734
C	2.425765	0.289908	-0.669397
C	3.467451	-0.336086	0.020936
C	2.667554	1.494502	-1.338377
C	4.751369	0.222017	0.062533
C	3.937477	2.063260	-1.300154
H	1.858750	1.983599	-1.887401
C	4.969189	1.433193	-0.604595
H	4.126905	3.005061	-1.820945
H	5.963519	1.887774	-0.580057
C	0.167097	1.560965	0.751562
N	0.145344	2.712247	0.856147
C	0.043238	-3.896334	-0.927182
H	1.056051	-4.109019	-1.294759
H	-0.172362	-4.534032	-0.060425
H	-0.686865	-4.169147	-1.700895
C	0.801971	-0.488781	1.776655
N	1.310151	-0.976009	2.693787
C	-2.502560	-2.598789	-0.145389
O	-3.558960	-1.768614	-0.099719
O	-2.646397	-3.803850	-0.244792
C	-4.839332	-2.371337	-0.060249
H	-5.564087	-1.550256	-0.010725
H	-5.018970	-2.978319	-0.959799
H	-4.942035	-3.015236	0.826218
C	-4.336890	2.540800	3.051727
H	-4.772274	2.656769	4.053972
H	-3.698851	3.415093	2.848793
H	-5.159857	2.567927	2.319112
C	5.861017	-0.478678	0.790627
H	5.509946	-0.895810	1.746237

H	6.249014	-1.320281	0.193137
H	6.700402	0.201267	0.992367
H	3.283457	-1.278491	0.543805
H	-1.543941	-2.064908	2.572855

11c

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -1240.85594356 a.u.

QH free energy = -1240.49183175 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = -3.77 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	0.409481	0.084450	0.785880
C	1.142394	0.021039	-0.596942
C	-0.171949	-2.044061	-0.938975
C	-1.192263	-1.601630	-0.124116
C	-1.105847	-0.265520	0.566995
H	0.629752	0.782326	-1.211092
H	-1.539511	-0.363608	1.571516
N	0.938542	-1.295424	-1.129522
H	1.656783	-1.654036	-1.747268
C	-1.842791	0.858259	-0.134399
C	-1.932181	0.918939	-1.530567
C	-2.440357	1.865953	0.627389
C	-2.591240	1.984562	-2.139264
C	-3.106005	2.944273	0.031913
H	-2.386874	1.810018	1.719188
C	-3.169911	2.990451	-1.365655
H	-2.659854	2.029088	-3.229128
H	-3.686246	3.822659	-1.852340
C	2.604187	0.383883	-0.519096
C	3.566943	-0.560247	-0.153278
C	2.994340	1.701112	-0.783781
C	4.919456	-0.213603	-0.040730
C	4.334023	2.060989	-0.668831
H	2.245557	2.440883	-1.078528
C	5.286956	1.112174	-0.298551
H	4.640330	3.089699	-0.873826
H	6.337457	1.403515	-0.211543
C	0.574680	1.415559	1.374798
N	0.711416	2.465550	1.839258
C	-0.166540	-3.356459	-1.658002
H	0.776704	-3.493465	-2.204126
H	-0.304682	-4.185276	-0.952189
H	-1.005671	-3.407909	-2.364489
C	0.985087	-0.893671	1.718575
N	1.419536	-1.674955	2.452086
C	-2.399404	-2.389628	0.071119
O	-3.272957	-1.759993	0.882240
O	-2.658168	-3.477273	-0.413387
C	-4.495174	-2.428955	1.133474
H	-5.075643	-1.771742	1.791471
H	-5.046641	-2.606755	0.198281
H	-4.322022	-3.396516	1.627734
C	-3.732086	4.012114	0.880888
H	-4.173912	4.807452	0.264887
H	-4.526008	3.594492	1.520472

H	-2.987830	4.469183	1.551990
C	5.940531	-1.248973	0.329825
H	5.592821	-1.869743	1.169291
H	6.132096	-1.929103	-0.516499
H	6.897040	-0.786566	0.610311
H	3.265092	-1.591939	0.047469
H	-1.500786	0.122929	-2.141924

11'd

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -1240.85074068 a.u.

QH free energy = -1240.48442841 a.u.

C	0.042615	-2.120988	0.223978
C	1.601161	-1.964267	0.342622
C	1.188416	0.445009	0.381379
C	-0.009046	0.266687	1.039989
C	-0.634732	-1.103481	1.208801
H	1.814149	-2.123068	1.415015
H	-0.421100	-1.505165	2.213052
N	1.906824	-0.619418	-0.045349
H	2.796644	-0.453094	-0.499428
C	-2.139628	-1.135861	1.019168
C	-2.923357	-1.971079	1.820906
C	-2.777504	-0.364443	0.043711
C	-4.303624	-2.036476	1.650226
C	-4.158856	-0.431386	-0.125068
H	-2.191186	0.312549	-0.582933
C	-4.948981	-1.269780	0.671092
H	-4.894306	-2.690888	2.297802
C	2.370940	-2.979470	-0.460089
C	2.819010	-4.149208	0.158869
C	2.624622	-2.800734	-1.826041
C	3.496011	-5.123363	-0.571557
C	3.305438	-3.775343	-2.548744
H	2.288035	-1.892869	-2.332296
C	3.752054	-4.955494	-1.937404
H	3.494103	-3.617255	-3.614274
C	-0.354038	-3.485364	0.579319
N	-0.654041	-4.557856	0.889829
C	1.810710	1.773370	0.083274
H	1.163487	2.365230	-0.576891
H	1.934708	2.359298	1.003437
H	2.790594	1.638649	-0.394003
C	-0.358138	-1.868556	-1.165999
N	-0.643884	-1.657930	-2.266356
C	-0.659909	1.405528	1.681509
O	-1.526371	1.005672	2.628150
O	-0.467171	2.586975	1.456978
C	-2.290143	2.016824	3.259083
H	-2.878334	2.581852	2.520504
H	-2.961416	1.503141	3.957363
H	-1.643427	2.718586	3.806206
H	2.637149	-4.299763	1.226416
H	-2.445330	-2.569325	2.601846
H	3.838456	-6.031506	-0.068054

C	4.494573	-5.993162	-2.726156
H	3.936202	-6.277559	-3.631539
H	5.471389	-5.607439	-3.060391
H	4.673288	-6.898931	-2.130469
H	-4.636473	0.188320	-0.889396
C	-6.434686	-1.356724	0.478136
H	-6.707614	-2.284148	-0.052516
H	-6.963727	-1.371375	1.442993
H	-6.813329	-0.511777	-0.114173

11d

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -1240.85583639 a.u.

QH free energy = -1240.48902209 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = -2.88 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	-0.400224	0.201873	0.879354
C	-1.079939	0.097091	-0.527547
C	0.478976	1.916809	-1.151509
C	1.408115	1.531941	-0.208984
C	1.151396	0.346382	0.683976
H	-0.656092	-0.822825	-0.967892
H	1.560635	0.562577	1.679901
N	-0.694667	1.256588	-1.280451
H	-1.339301	1.566231	-1.997837
C	1.781225	-0.946474	0.207345
C	2.262079	-1.873965	1.140442
C	1.897359	-1.254613	-1.151428
C	2.824128	-3.077150	0.726932
C	2.457279	-2.463765	-1.562911
H	1.561959	-0.535932	-1.903304
C	2.928953	-3.398013	-0.634355
H	3.193958	-3.783187	1.476068
C	-2.577780	-0.058577	-0.459247
C	-3.140934	-1.337940	-0.503849
C	-3.425277	1.046310	-0.325698
C	-4.518687	-1.508808	-0.405992
C	-4.803627	0.869038	-0.232832
H	-3.008929	2.056256	-0.300803
C	-5.375920	-0.409097	-0.265213
H	-5.450889	1.745081	-0.135817
C	-0.730580	-0.983054	1.674397
N	-0.990342	-1.921910	2.297292
C	0.643607	3.074836	-2.084785
H	-0.254545	3.201571	-2.704382
H	0.834525	3.999050	-1.524613
H	1.514904	2.920902	-2.735150
C	-0.891481	1.382865	1.601301
N	-1.257194	2.324849	2.163595
C	2.674322	2.232642	-0.065044
O	3.424895	1.696786	0.918422
O	3.072235	3.180812	-0.718904
C	4.691588	2.288458	1.140452
H	5.152946	1.728104	1.962069
H	5.321345	2.221558	0.240803
H	4.589712	3.347751	1.419687

H	-2.491671	-2.209903	-0.622896
H	2.196662	-1.645450	2.207946
H	-4.939359	-2.517190	-0.449709
C	-6.858374	-0.597758	-0.135247
H	-7.204257	-1.468494	-0.710959
H	-7.135998	-0.772742	0.917862
H	-7.408479	0.290867	-0.476125
H	2.535194	-2.682627	-2.631571
C	3.546691	-4.693443	-1.072380
H	4.620600	-4.721110	-0.825586
H	3.079311	-5.549447	-0.561264
H	3.445312	-4.840591	-2.156651

11'e

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -1391.00335387 a.u.

QH free energy = -1390.62776781 a.u.

C	0.208155	-2.123906	0.159834
C	1.742889	-1.795587	0.236344
C	1.069492	0.553935	0.228021
C	-0.081912	0.263784	0.928457
C	-0.559193	-1.160609	1.134545
H	1.992022	-1.897605	1.308045
H	-0.292539	-1.516811	2.143372
N	1.888527	-0.436496	-0.194203
H	2.738778	-0.187803	-0.684733
C	-2.054369	-1.349811	0.966489
C	-2.745327	-2.249525	1.787748
C	-2.778113	-0.664797	-0.010775
C	-4.108296	-2.462728	1.633634
C	-4.147795	-0.865242	-0.180321
H	-2.268512	0.057615	-0.653463
C	-4.824238	-1.773444	0.643838
H	-4.646023	-3.160713	2.279129
C	2.607223	-2.738552	-0.555279
C	3.205974	-3.827163	0.081358
C	2.809975	-2.576709	-1.934406
C	3.980075	-4.746809	-0.623847
C	3.581758	-3.480829	-2.648320
H	2.361490	-1.730802	-2.460790
C	4.170849	-4.578887	-2.001659
H	3.744649	-3.356716	-3.720965
C	-0.025653	-3.513878	0.557434
N	-0.189712	-4.605936	0.900366
C	1.533502	1.934131	-0.118919
H	0.781825	2.456761	-0.723634
H	1.671845	2.534884	0.790219
H	2.482356	1.891596	-0.670327
C	-0.246389	-1.956559	-1.226328
N	-0.571904	-1.811109	-2.326315
C	-0.825399	1.342901	1.572747
O	-1.623467	0.876042	2.548839
O	-0.753926	2.534234	1.328789
C	-2.458167	1.821018	3.192300
H	-3.115553	2.322274	2.466119

H	-3.060333	1.257157	3.914438
H	-1.863053	2.585040	3.714175
H	3.068718	-3.964641	1.157351
H	-2.205491	-2.787720	2.571921
H	4.432788	-5.582781	-0.090299
H	-4.676102	-0.305315	-0.952485
O	-6.143066	-2.037606	0.562816
C	-6.908450	-1.373694	-0.414836
H	-7.937887	-1.737005	-0.306380
H	-6.895218	-0.280447	-0.267855
H	-6.550978	-1.601253	-1.433332
O	4.898405	-5.405400	-2.772055
C	5.517889	-6.522544	-2.176204
H	4.776807	-7.201008	-1.721632
H	6.044900	-7.052142	-2.979140
H	6.245566	-6.217942	-1.405540

11e

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -1391.00875621 a.u.

QH free energy = -1390.63290203 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = -3.22 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	-0.033078	-1.811778	0.265996
C	1.502775	-1.799858	0.574195
C	1.218917	0.655169	0.705107
C	-0.102118	0.546411	1.083557
C	-0.755509	-0.803370	1.231014
H	1.570891	-2.139536	1.622976
H	-1.789813	-0.730393	0.867211
N	1.957764	-0.445450	0.437551
H	2.926440	-0.316412	0.171878
C	-0.813806	-1.320296	2.652320
C	-1.917414	-2.074338	3.079369
C	0.203949	-1.068612	3.574888
C	-1.992561	-2.569335	4.372410
C	0.148066	-1.562883	4.878590
H	1.059557	-0.453407	3.285417
C	-0.955306	-2.322466	5.285683
H	-2.855183	-3.150789	4.705136
C	2.302563	-2.746825	-0.280895
C	2.633457	-4.011692	0.207253
C	2.709369	-2.402251	-1.578686
C	3.343576	-4.926494	-0.568658
C	3.419817	-3.299980	-2.360580
H	2.472445	-1.415216	-1.982788
C	3.741715	-4.573440	-1.864619
H	3.742218	-3.034914	-3.369700
C	-0.549566	-3.172384	0.428276
N	-0.949703	-4.249144	0.561017
C	1.949757	1.948926	0.529404
H	1.429905	2.591685	-0.192615
H	1.976842	2.505506	1.475651
H	2.977108	1.768101	0.184948
C	-0.283403	-1.394314	-1.119438
N	-0.484684	-1.042806	-2.202638

C	-0.899332	1.724996	1.383471
O	-2.158988	1.393716	1.731210
O	-0.536810	2.888085	1.354636
C	-3.025460	2.464328	2.059359
H	-3.139394	3.155139	1.210770
H	-3.993162	2.012288	2.306534
H	-2.644393	3.029294	2.923128
H	2.334967	-4.293988	1.220676
H	-2.737409	-2.270238	2.382788
H	3.587611	-5.904073	-0.152444
H	0.963213	-1.341520	5.567972
O	-1.108467	-2.838507	6.519056
C	-0.102559	-2.613613	7.479277
H	-0.429897	-3.115546	8.398103
H	0.864070	-3.038503	7.160480
H	0.029523	-1.537713	7.683054
O	4.433452	-5.377377	-2.689912
C	4.789009	-6.666853	-2.245998
H	3.898773	-7.270796	-2.003330
H	5.331305	-7.142501	-3.072244
H	5.445570	-6.623141	-1.360865

11'f

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -6308.26573663 a.u.

QH free energy = -6307.97523993 a.u.

C	0.062833	-2.097499	0.252652
C	1.619349	-1.942570	0.393446
C	1.209982	0.467867	0.420002
C	-0.001771	0.295425	1.053234
C	-0.624317	-1.075168	1.225468
H	1.821030	-2.107513	1.466930
H	-0.420100	-1.469510	2.234406
N	1.935015	-0.599313	0.010276
H	2.841711	-0.432663	-0.409448
C	-2.126925	-1.115568	1.021210
C	-2.910516	-1.947713	1.824838
C	-2.753542	-0.358939	0.025505
C	-4.289541	-2.032099	1.645896
C	-4.130367	-0.429584	-0.168796
H	-2.163400	0.311946	-0.603467
C	-4.888599	-1.269910	0.645624
H	-4.891202	-2.681171	2.284637
C	2.391321	-2.958827	-0.407249
C	2.816764	-4.138743	0.211011
C	2.664921	-2.764478	-1.765750
C	3.494693	-5.118167	-0.509483
C	3.346393	-3.732987	-2.498511
H	2.347029	-1.847627	-2.267004
C	3.752572	-4.905059	-1.862875
H	3.558303	-3.574656	-3.557302
C	-0.341624	-3.460457	0.605744
N	-0.648509	-4.530956	0.915949
C	1.842115	1.793321	0.131390
H	1.207547	2.387558	-0.538674

H	1.953522	2.378343	1.053806
H	2.829028	1.654785	-0.329923
C	-0.317774	-1.846994	-1.143566
N	-0.589524	-1.637949	-2.247644
C	-0.666260	1.438824	1.673420
O	-1.562678	1.043639	2.593470
O	-0.461511	2.618211	1.451670
C	-2.338944	2.059178	3.202967
H	-2.902932	2.627035	2.447985
H	-3.032096	1.548828	3.881913
H	-1.703419	2.756944	3.767827
H	2.619287	-4.297333	1.274167
H	-2.439077	-2.535644	2.616797
H	3.825033	-6.035377	-0.018864
H	-4.609092	0.169165	-0.945885
Br	-6.761678	-1.369094	0.396712
Br	4.678865	-6.222579	-2.851294

11f

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -6308.27037735 a.u.

QH free energy = -6307.97955906 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = -2.71 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	-0.100167	-1.930892	0.320296
C	1.439951	-2.037163	0.584875
C	1.343348	0.427603	0.772460
C	0.029614	0.408402	1.187082
C	-0.718017	-0.891980	1.322651
H	1.518218	-2.407958	1.622232
H	-1.754328	-0.737033	0.992489
N	1.990540	-0.718771	0.458269
H	2.964902	-0.654675	0.188366
C	-0.773561	-1.433503	2.736713
C	-1.916389	-2.110442	3.177946
C	0.294754	-1.272231	3.625511
C	-1.992179	-2.631324	4.466992
C	0.240003	-1.791627	4.917034
H	1.182651	-0.715072	3.318242
C	-0.905648	-2.471039	5.325886
H	-2.890840	-3.153525	4.800498
C	2.134717	-3.024612	-0.319113
C	2.342188	-4.333930	0.125453
C	2.555390	-2.665932	-1.604305
C	2.952524	-5.277873	-0.696050
C	3.172304	-3.597496	-2.435641
H	2.408500	-1.646109	-1.966879
C	3.364572	-4.898253	-1.972684
H	3.502055	-3.310182	-3.435587
C	-0.719862	-3.249506	0.468887
N	-1.205026	-4.291200	0.595613
C	2.163679	1.667389	0.605630
H	1.667926	2.369168	-0.077090
H	2.266697	2.189845	1.566112
H	3.161172	1.421153	0.217278
C	-0.350619	-1.462663	-1.049504

N	-0.547694	-1.072573	-2.119935
C	-0.671275	1.633548	1.542166
O	-1.938916	1.381958	1.923521
O	-0.226292	2.767082	1.529639
C	-2.717112	2.501798	2.306381
H	-2.799428	3.225321	1.481964
H	-3.709000	2.113154	2.564838
H	-2.274772	3.009109	3.176653
H	2.028049	-4.622896	1.131810
H	-2.769085	-2.229586	2.504123
H	3.114019	-6.297053	-0.340651
H	1.080549	-1.660178	5.600765
Br	-0.991501	-3.173185	7.079830
Br	4.211076	-6.166058	-3.090023

11'g

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -1570.66459219 a.u.

QH free energy = -1570.34872773 a.u.

C	-0.176201	0.505295	0.857812
C	-0.904633	0.552082	-0.533972
C	0.245725	2.674505	-0.892528
C	1.340160	2.243041	-0.175642
C	1.307878	0.967356	0.640070
H	-0.295728	-0.092685	-1.192347
H	1.780400	0.138876	0.087899
N	-0.872308	1.914500	-0.970244
H	-1.634111	2.239206	-1.553623
C	2.002668	1.066726	1.984671
C	1.910519	2.224619	2.767628
C	2.724128	-0.030273	2.468298
C	2.523312	2.290163	4.011737
C	3.344170	0.017424	3.710790
H	2.812497	-0.932337	1.858469
C	3.232599	1.180897	4.465849
H	2.462397	3.186790	4.628168
C	-2.306751	0.002744	-0.477278
C	-3.388182	0.807358	-0.097742
C	-2.519289	-1.347226	-0.780765
C	-4.667986	0.270931	-0.015617
C	-3.791952	-1.898010	-0.697546
H	-1.680438	-1.974830	-1.089800
C	-4.846762	-1.075657	-0.314371
H	-3.974723	-2.946570	-0.931318
C	-0.195656	-0.856829	1.397122
N	-0.196959	-1.939868	1.801030
C	0.173196	3.967145	-1.642076
H	0.962173	4.013361	-2.404948
H	-0.805740	4.073374	-2.128554
H	0.341963	4.816762	-0.968775
C	-0.887129	1.384226	1.795750
N	-1.464977	2.084177	2.511576
C	2.610232	2.957251	-0.281597
O	3.631433	2.189863	0.136204
O	2.790047	4.082555	-0.708007

C	4.916713	2.784507	0.151626
H	4.923428	3.687836	0.779454
H	5.596816	2.032808	0.568933
H	5.236684	3.057173	-0.864858
H	-3.236652	1.862783	0.136091
H	1.364883	3.093114	2.392706
H	-5.521420	0.882087	0.276986
H	3.913642	-0.828497	4.095157
N	3.886142	1.242659	5.771544
N	-6.193808	-1.645717	-0.228890
O	4.509872	0.269750	6.141724
O	3.770398	2.263187	6.417575
O	-7.100168	-0.908154	0.093713
O	-6.327701	-2.823207	-0.484205

11g

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -1570.66878859 a.u.

QH free energy = -1570.35276797 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = -2.53 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	-0.298897	0.613947	0.898531
C	-0.909786	0.336098	-0.517610
C	0.356162	2.340492	-1.211257
C	1.313954	2.148404	-0.239756
C	1.212936	1.003093	0.732827
H	-0.336097	-0.522784	-0.908630
H	1.542033	1.352176	1.721610
N	-0.708256	1.510181	-1.314392
H	-1.353689	1.661316	-2.080807
C	2.066680	-0.197938	0.379698
C	2.311068	-0.552918	-0.952511
C	2.626410	-0.969902	1.406555
C	3.079648	-1.669777	-1.260532
C	3.399558	-2.086680	1.117536
H	2.458178	-0.688610	2.448697
C	3.610318	-2.421469	-0.217179
H	3.276335	-1.956813	-2.293305
C	-2.364682	-0.060907	-0.456796
C	-3.377863	0.904455	-0.412332
C	-2.697810	-1.419583	-0.415389
C	-4.710518	0.520496	-0.319167
C	-4.025302	-1.817831	-0.318496
H	-1.909914	-2.174606	-0.465214
C	-5.010964	-0.837004	-0.270676
H	-4.302441	-2.871219	-0.287714
C	-0.463535	-0.568840	1.747479
N	-0.596498	-1.509861	2.405471
C	0.369446	3.456486	-2.206388
H	1.277533	3.410432	-2.822079
H	-0.514538	3.406247	-2.856135
H	0.390528	4.427012	-1.694183
C	-0.997192	1.735156	1.541746
N	-1.537303	2.626747	2.041346
C	2.476617	3.019709	-0.135961
O	3.312172	2.604626	0.835524

O	2.727454	3.998313	-0.814974
C	4.491248	3.366812	1.025403
H	4.249555	4.403808	1.301565
H	5.042457	2.881156	1.839011
H	5.103281	3.379062	0.111526
H	-3.128869	1.966480	-0.454276
H	1.913126	0.060556	-1.763300
H	-5.512270	1.257758	-0.283765
H	3.841351	-2.693420	1.907700
N	4.426391	-3.594218	-0.532328
N	-6.413776	-1.248914	-0.174849
O	4.892864	-4.225412	0.392389
O	4.592350	-3.872816	-1.701117
O	-7.257666	-0.379479	-0.135212
O	-6.653873	-2.436728	-0.139650

11'h

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -1399.74459724 a.u.

QH free energy = -1399.41946926 a.u.

C	-0.305352	-0.121910	0.822844
C	-1.017715	0.111167	-0.556882
C	0.366414	2.113493	-0.746475
C	1.406504	1.499901	-0.082643
C	1.224262	0.183510	0.647292
H	-0.472612	-0.538530	-1.264950
H	1.610661	-0.654706	0.045186
N	-0.829533	1.493468	-0.880594
H	-1.555626	1.954453	-1.415774
C	1.907204	0.124831	2.001686
C	2.471876	-1.075891	2.442404
C	1.953116	1.239819	2.846418
C	3.061704	-1.174907	3.700784
C	2.540007	1.160278	4.106491
H	1.531121	2.191407	2.514139
C	3.082636	-0.051426	4.516651
H	3.506872	-2.108251	4.051238
C	-2.469506	-0.287589	-0.552000
C	-3.465248	0.569322	-0.067281
C	-2.827558	-1.562633	-1.003753
C	-4.794525	0.157760	-0.023207
C	-4.151167	-1.989447	-0.961092
H	-2.058815	-2.234012	-1.394544
C	-5.114787	-1.119792	-0.465216
H	-4.443940	-2.981544	-1.310080
C	-0.484569	-1.510364	1.253518
N	-0.617190	-2.616518	1.562772
C	0.408727	3.498375	-1.326508
H	1.381562	3.662258	-1.805468
H	-0.367918	3.571175	-2.103951
C	-0.912700	0.761085	1.827143
N	-1.399871	1.477628	2.592688
C	2.757955	2.055096	-0.141104
O	3.677313	1.112426	0.127241

O	3.083698	3.196332	-0.414515
C	5.026868	1.536809	0.190292
H	5.611524	0.656803	0.482882
H	5.370527	1.908540	-0.786319
H	-3.208831	1.572030	0.281468
H	2.458324	-1.951728	1.788573
H	-5.582088	0.814700	0.350822
H	2.582010	2.025091	4.771715
F	3.646078	-0.135553	5.725994
F	-6.385503	-1.521972	-0.417555
H	5.151544	2.335749	0.936321
C	0.184133	4.563534	-0.255856
H	0.148930	5.564058	-0.712069
H	-0.764142	4.397291	0.277928
H	1.004543	4.547172	0.475173

11h

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -1399.74927804 a.u.

QH free energy = -1399.42357679 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = -2.57 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	-0.386268	0.026146	0.923382
C	-1.061293	-0.033162	-0.487436
C	0.444142	1.862528	-1.012255
C	1.386145	1.458818	-0.090742
C	1.160981	0.217786	0.735140
H	-0.614073	-0.920040	-0.969961
H	1.565231	0.391314	1.741255
N	-0.706823	1.170961	-1.181865
H	-1.353026	1.492687	-1.893147
C	1.821981	-1.033642	0.195751
C	2.311964	-1.996066	1.087438
C	1.958394	-1.260602	-1.178761
C	2.908090	-3.166330	0.626726
C	2.549275	-2.427659	-1.658142
H	1.617093	-0.507923	-1.893183
C	3.012071	-3.365731	-0.744480
H	3.295805	-3.920092	1.314872
C	-2.554386	-0.234012	-0.429689
C	-3.429509	0.841620	-0.236843
C	-3.076393	-1.527626	-0.539339
C	-4.803013	0.631248	-0.148525
C	-4.446695	-1.753745	-0.449046
H	-2.401769	-2.372427	-0.701341
C	-5.289283	-0.666354	-0.252653
H	-4.867474	-2.757259	-0.536017
C	-0.688487	-1.198236	1.667460
N	-0.930565	-2.166894	2.250421
C	0.526066	3.111161	-1.843779
H	1.561468	3.260898	-2.169722
H	-0.097794	2.966991	-2.740083
C	-0.906055	1.165035	1.691944
N	-1.297842	2.075071	2.288138
C	2.633634	2.184081	0.113593
O	3.423932	1.551475	1.001976

O	2.987288	3.223822	-0.414568
C	4.671060	2.158869	1.287524
H	5.162586	1.516530	2.027488
H	5.290862	2.230215	0.381533
H	-3.040754	1.859407	-0.158520
H	2.231105	-1.825299	2.164062
H	-5.498016	1.460036	-0.000450
H	2.661607	-2.612080	-2.728380
F	3.583609	-4.485291	-1.195440
F	-6.604490	-0.874191	-0.169766
H	4.532281	3.169476	1.699256
C	0.050757	4.335875	-1.065748
H	0.062230	5.227300	-1.710243
H	-0.975741	4.196665	-0.693093
H	0.711194	4.524046	-0.207859

11'i

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -1353.75032940 a.u.

QH free energy = -1353.38460669 a.u.

C	0.035675	-2.182870	0.251078
C	1.584160	-2.107838	0.527687
C	0.051270	0.128597	1.295708
C	-0.681044	-1.197530	1.239289
H	1.680158	-2.318081	1.607548
H	-0.631590	-1.698975	2.219022
N	1.983224	-0.762948	0.244402
H	2.830970	-0.603106	-0.286810
C	-2.148293	-1.073459	0.867264
C	-3.086480	-1.928152	1.453885
C	-2.583645	-0.134783	-0.074205
C	-4.434164	-1.852082	1.104194
C	-3.930320	-0.056267	-0.424426
H	-1.862264	0.549510	-0.528390
C	-4.860361	-0.915531	0.162486
H	-5.155211	-2.524004	1.576606
C	2.384861	-3.123656	-0.243117
C	2.743309	-4.322406	0.382952
C	2.750430	-2.911617	-1.578161
C	3.449197	-5.299820	-0.315503
C	3.461207	-3.888492	-2.273845
H	2.479953	-1.981975	-2.084504
C	3.808799	-5.084656	-1.646161
H	3.743834	-3.712047	-3.314407
C	-0.451917	-3.545639	0.475312
N	-0.816482	-4.623176	0.682538
C	-0.216681	-1.824412	-1.150029
N	-0.384732	-1.531816	-2.255894
C	-0.521443	1.178563	2.143911
O	-1.531683	0.692720	2.885493
O	-0.156298	2.332318	2.250839
C	-2.186526	1.607632	3.745238
H	-2.603240	2.451248	3.175500
H	-2.993995	1.047413	4.230955
H	-1.493057	2.001809	4.502842

H	2.468321	-4.487775	1.427936
H	-2.759334	-2.654027	2.203416
H	3.725176	-6.231075	0.184878
H	-4.255954	0.685214	-1.158327
H	-5.916887	-0.850295	-0.109353
H	4.365588	-5.848936	-2.193930
C	1.972206	1.597426	0.500563
C	3.286702	1.762702	0.951898
C	1.351968	2.627964	-0.216287
C	3.965771	2.956939	0.710717
H	3.773533	0.957798	1.508666
C	2.037541	3.811106	-0.470410
H	0.329691	2.490464	-0.574945
C	3.343136	3.980824	-0.001551
H	4.986107	3.085239	1.080112
H	1.551283	4.609122	-1.036776
H	3.876820	4.914406	-0.196905
C	1.282776	0.300978	0.703846

11i

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -1353.75486927 a.u.

QH free energy = -1353.38845211 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = -2.41 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	1.212805	-0.338841	-0.921061
C	1.335767	0.537353	0.376384
C	-1.233417	-0.493468	-0.420837
C	-0.012053	-1.306772	-0.762055
H	1.482494	-0.195823	1.188285
H	-0.165616	-1.763239	-1.750061
N	0.095313	1.240246	0.531423
H	0.130947	2.190232	0.882998
C	0.279547	-2.430242	0.213025
C	0.027931	-2.296054	1.583626
C	0.814153	-3.634382	-0.261007
C	0.328142	-3.335260	2.464367
C	1.109812	-4.675254	0.616706
H	0.995290	-3.757005	-1.332418
C	0.871941	-4.526133	1.983813
H	0.127175	-3.214870	3.531757
C	2.519703	1.470011	0.363956
C	3.702858	1.075277	0.997506
C	2.469918	2.707632	-0.288294
C	4.824100	1.902328	0.975433
C	3.590828	3.536419	-0.304621
H	1.551545	3.031860	-0.783938
C	4.769495	3.135203	0.324586
H	3.541290	4.502580	-0.812440
C	2.454909	-1.082163	-1.140464
N	3.440469	-1.662894	-1.307776
C	0.980374	0.516469	-2.092131
N	0.766356	1.183994	-3.011743
C	-2.539355	-1.105279	-0.666771
O	-2.414783	-2.242000	-1.375574
O	-3.622641	-0.709511	-0.285648

C	-3.607644	-2.963161	-1.628853
H	-4.100986	-3.248171	-0.687905
H	-4.309735	-2.364237	-2.227531
H	-3.311584	-3.860252	-2.184849
H	3.741372	0.113014	1.515181
H	-0.425310	-1.378060	1.966245
H	5.741831	1.584979	1.476355
H	1.523819	-5.609865	0.230212
H	1.102248	-5.342137	2.673322
H	5.646353	3.787314	0.312103
C	-2.236440	1.670787	0.440458
C	-2.957049	2.224636	-0.623653
C	-2.521022	2.064591	1.751720
C	-3.964260	3.152026	-0.373937
H	-2.720364	1.923661	-1.646897
C	-3.539235	2.985436	1.998986
H	-1.951808	1.637778	2.581583
C	-4.261181	3.530041	0.937688
H	-4.521862	3.584614	-1.208305
H	-3.765881	3.279740	3.026652
H	-5.055181	4.255684	1.131061
C	-1.112075	0.737996	0.175257

11'j

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -1582.39264774 a.u.

QH free energy = -1581.96700366 a.u.

C	0.229355	-2.274996	0.200226
C	1.773255	-2.048613	0.414678
C	0.050021	0.022455	1.256242
C	-0.547238	-1.370945	1.221875
H	1.931698	-2.251100	1.488532
H	-0.405960	-1.867360	2.195528
N	2.022221	-0.667548	0.127789
H	2.813186	-0.422233	-0.455608
C	-2.031354	-1.397005	0.909047
C	-2.861141	-2.345651	1.519871
C	-2.606645	-0.506887	0.001321
C	-4.216846	-2.407049	1.228879
C	-3.967248	-0.552342	-0.302215
H	-1.985003	0.254508	-0.477166
C	-4.784231	-1.509798	0.312026
H	-4.864116	-3.143413	1.710263
C	2.644611	-2.971960	-0.390421
C	3.171169	-4.117591	0.208948
C	2.925073	-2.738833	-1.745862
C	3.952724	-5.021040	-0.508806
C	3.705187	-3.626283	-2.471464
H	2.530750	-1.852288	-2.248425
C	4.224829	-4.779233	-1.861686
H	3.928551	-3.445810	-3.525013
C	-0.109395	-3.679988	0.433604
N	-0.356722	-4.788174	0.652406
C	-0.114640	-1.933703	-1.184860
N	-0.356323	-1.644573	-2.277987

C	-0.587155	1.013238	2.128925
O	-1.518098	0.437584	2.908798
O	-0.327416	2.196600	2.224728
C	-2.227714	1.292819	3.785961
H	-2.740982	2.089169	3.226797
H	-2.962512	0.662642	4.300470
H	-1.550883	1.756698	4.518830
H	2.969948	-4.313520	1.265629
H	-2.438842	-3.044361	2.247414
H	4.347900	-5.902742	-0.003938
H	-4.378371	0.164876	-1.013138
O	-6.107717	-1.634423	0.091691
C	-6.728127	-0.753862	-0.814996
H	-7.789166	-1.030884	-0.844730
H	-6.638793	0.295554	-0.486644
H	-6.302092	-0.848291	-1.828127
O	4.968419	-5.582895	-2.640355
C	5.530653	-6.746811	-2.078162
H	4.751557	-7.433732	-1.707773
H	6.092630	-7.240272	-2.880410
H	6.218542	-6.503930	-1.251161
C	1.767839	1.679660	0.371681
C	3.076561	1.991073	0.757915
C	1.008702	2.627350	-0.325775
C	3.611555	3.247749	0.474131
H	3.672325	1.250794	1.298255
C	1.550673	3.873366	-0.622702
H	-0.008063	2.376188	-0.635390
C	2.850719	4.188648	-0.218068
H	4.628304	3.489332	0.793287
H	0.956234	4.606362	-1.173564
H	3.271522	5.170835	-0.447795
C	1.231596	0.318611	0.612875

11j

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -1582.39746812 a.u.

QH free energy = -1581.97149261 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = -2.81 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	0.483391	0.409790	1.212021
C	1.086004	0.020204	-0.186175
C	-1.558449	-0.868976	0.537038
C	-1.081553	0.447063	1.095408
H	0.732100	0.815785	-0.864663
H	-1.457375	0.542357	2.124073
N	0.528587	-1.252255	-0.546058
H	1.136473	-1.917594	-1.009279
C	-1.564231	1.655401	0.321917
C	-1.725595	1.628724	-1.071316
C	-1.866191	2.841993	0.994332
C	-2.148384	2.753770	-1.765147
C	-2.296672	3.980324	0.314429
H	-1.768842	2.883374	2.082843
C	-2.433933	3.943873	-1.079297
H	-2.275149	2.731294	-2.849653

C	2.590409	0.006317	-0.222225
C	3.278711	1.116890	-0.713197
C	3.333840	-1.087691	0.246536
C	4.671660	1.156187	-0.739738
C	4.719956	-1.065504	0.220788
H	2.826393	-1.974904	0.633204
C	5.403948	0.057527	-0.271401
H	5.302387	-1.916819	0.579309
C	1.017183	1.705832	1.633725
N	1.445862	2.730108	1.956416
C	0.857411	-0.590363	2.219165
N	1.128404	-1.395717	3.003625
C	-2.963484	-1.219018	0.744609
O	-3.538839	-0.403546	1.647089
O	-3.593746	-2.094796	0.186319
C	-4.921937	-0.599470	1.883332
H	-5.499651	-0.478055	0.955075
H	-5.113849	-1.604150	2.288227
H	-5.219632	0.162125	2.613361
H	2.716538	1.975822	-1.089969
H	-1.536753	0.705314	-1.624898
H	5.172879	2.040223	-1.134418
H	-2.526418	4.884572	0.878704
O	-2.838942	4.984793	-1.829296
C	-3.154333	6.200431	-1.190849
H	-3.987620	6.079244	-0.478517
H	-2.283487	6.614967	-0.655802
H	-3.456076	6.899189	-1.980741
O	6.745788	-0.010449	-0.262397
C	7.487227	1.087359	-0.743808
H	7.264804	1.291400	-1.804426
H	7.289668	1.997792	-0.153648
H	8.545391	0.816804	-0.643998
C	-1.044169	-3.022074	-0.701094
C	-1.004503	-3.307366	-2.069917
C	-1.302024	-4.048978	0.214380
C	-1.249073	-4.604576	-2.521003
H	-0.796122	-2.507271	-2.784928
C	-1.534164	-5.344189	-0.238423
H	-1.315829	-3.823859	1.283300
C	-1.514071	-5.623559	-1.607162
H	-1.230271	-4.818366	-3.592457
H	-1.731524	-6.142947	0.480806
H	-1.701101	-6.640706	-1.960520
C	-0.723257	-1.655237	-0.218900

11'k

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -1551.89257776 a.u.

QH free energy = -1551.54537928 a.u.

C	0.025072	-2.195362	0.264623
C	1.573196	-2.131112	0.540450
C	0.034093	0.123169	1.291092
C	-0.691744	-1.207237	1.251602
H	1.672012	-2.364065	1.615454

H	-0.632838	-1.701425	2.234551
N	1.979636	-0.784193	0.276265
H	2.850612	-0.625548	-0.216179
C	-2.161699	-1.091265	0.890860
C	-3.096463	-1.932028	1.502365
C	-2.608590	-0.164289	-0.057070
C	-4.450011	-1.857274	1.180773
C	-3.957464	-0.074411	-0.390287
H	-1.894775	0.511748	-0.534215
C	-4.859837	-0.924931	0.236739
H	-5.187368	-2.504524	1.659938
C	2.376118	-3.126191	-0.254319
C	2.752918	-4.336874	0.337091
C	2.743336	-2.872032	-1.581913
C	3.482638	-5.282814	-0.377405
C	3.477173	-3.806120	-2.306748
H	2.460768	-1.934148	-2.065065
C	3.835888	-4.998528	-1.690980
H	3.775405	-3.618985	-3.339989
C	-0.466164	-3.556805	0.489033
N	-0.833521	-4.633020	0.697995
C	-0.228029	-1.834131	-1.135487
N	-0.398043	-1.537131	-2.239866
C	-0.551792	1.193730	2.104113
O	-1.551368	0.720431	2.867112
O	-0.204169	2.355939	2.165354
C	-2.225580	1.659587	3.685199
H	-2.660658	2.466540	3.077296
H	-3.020726	1.105074	4.196989
H	-1.540535	2.103239	4.422687
H	2.478733	-4.541942	1.374923
H	-2.766467	-2.651102	2.256598
H	3.788118	-6.228540	0.074421
H	-4.316522	0.650255	-1.123801
C	1.978517	1.573502	0.514152
C	3.272536	1.744665	1.018763
C	1.399299	2.582842	-0.264047
C	3.971471	2.925559	0.768720
H	3.727806	0.954778	1.621835
C	2.105700	3.751971	-0.526843
H	0.393512	2.439604	-0.664707
C	3.390251	3.928564	-0.005551
H	4.975492	3.059014	1.178742
H	1.652546	4.532994	-1.142202
H	3.940605	4.850667	-0.208873
C	1.275379	0.283794	0.718755
F	-6.157948	-0.836182	-0.069896
F	4.547498	-5.890966	-2.380434

11k

Chrg = 0; Mult = 1

Electronic energy = -1551.89716649 a.u.

QH free energy = -1551.54907700 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = -2.32 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	0.719051	0.571313	1.102858
---	----------	----------	----------

C	1.213104	0.030229	-0.287206
C	-1.497416	-0.451463	0.548338
C	-0.828460	0.813315	1.022983
H	0.936253	0.825037	-1.001095
H	-1.156588	1.012919	2.052673
N	0.487363	-1.176986	-0.552199
H	0.983745	-1.939896	-0.997585
C	-1.171945	2.035102	0.194417
C	-1.275405	3.287549	0.812393
C	-1.400166	1.945779	-1.183972
C	-1.582238	4.429032	0.077234
C	-1.703941	3.078473	-1.936241
H	-1.363357	0.974353	-1.682804
C	-1.788101	4.305608	-1.291727
H	-1.669763	5.408165	0.552320
C	2.703753	-0.171101	-0.358252
C	3.315190	-1.322690	0.151776
C	3.501260	0.835855	-0.912878
C	4.699517	-1.467012	0.113109
C	4.886400	0.708031	-0.953073
H	3.032428	1.734595	-1.321504
C	5.464067	-0.444813	-0.435660
H	5.519643	1.485822	-1.384077
C	1.439935	1.800610	1.437113
N	2.019068	2.769812	1.686119
C	0.982485	-0.418427	2.155332
N	1.162197	-1.212950	2.976064
C	-2.932922	-0.580163	0.805685
O	-3.354992	0.370858	1.658524
O	-3.700625	-1.388422	0.323685
C	-4.744033	0.403042	1.935028
H	-5.324298	0.546124	1.011540
H	-5.071056	-0.530638	2.415980
H	-4.902461	1.249456	2.613224
H	2.712294	-2.124195	0.584965
H	-1.120668	3.372585	1.891195
H	5.189701	-2.360545	0.504390
H	-1.885347	3.016789	-3.011080
C	-1.322867	-2.710391	-0.594601
C	-1.327731	-3.062195	-1.948698
C	-1.735384	-3.641917	0.365186
C	-1.767584	-4.326208	-2.341673
H	-1.000325	-2.337538	-2.698728
C	-2.162691	-4.905846	-0.029551
H	-1.715264	-3.368726	1.422647
C	-2.185146	-5.248977	-1.383721
H	-1.781506	-4.589652	-3.402079
H	-2.479485	-5.630744	0.724298
H	-2.525186	-6.241128	-1.691070
C	-0.800293	-1.384348	-0.180966
F	-2.087550	5.394605	-2.004590
F	6.790871	-0.576656	-0.472362

TA1

Chrg = -1; Mult = 1

Electronic energy = -1161.86625673 a.u.

QH free energy = -1161.56455817 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = 16.9 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	0.620533	-0.462089	0.054422
C	1.591424	0.715447	0.497458
C	-0.020873	2.214980	-0.260808
C	-1.074075	1.387961	0.221007
C	-0.816723	-0.069662	0.539135
H	1.380341	0.815176	1.581888
H	-0.790163	-0.254361	1.627191
N	1.255325	1.898497	-0.219046
C	-1.827324	-1.044890	-0.043595
C	-2.186364	-2.189768	0.675171
C	-2.391624	-0.845641	-1.308645
C	-3.082920	-3.117682	0.144277
H	-1.764149	-2.350912	1.671207
C	-3.286022	-1.770527	-1.843939
H	-2.134498	0.056576	-1.869065
C	-3.635591	-2.912079	-1.119656
H	-3.355230	-4.002922	0.725003
H	-4.341646	-3.634614	-1.536920
C	3.044304	0.335130	0.329969
C	3.733393	-0.312243	1.361574
C	3.718509	0.612417	-0.863997
C	5.065379	-0.691776	1.198482
H	3.220965	-0.517145	2.305833
C	5.049229	0.231194	-1.031212
H	3.184186	1.146298	-1.651960
C	5.726069	-0.424352	-0.001261
H	5.564226	0.452865	-1.969736
H	6.770745	-0.719060	-0.130383
C	1.001572	-1.745290	0.641093
N	1.305454	-2.743659	1.142957
C	-0.309189	3.560256	-0.875280
H	-1.085235	3.501373	-1.650831
H	-0.689097	4.262971	-0.119378
H	0.623955	3.954896	-1.299572
C	0.703537	-0.591208	-1.404126
N	0.794512	-0.687327	-2.553781
H	5.591568	-1.193181	2.014884
H	-3.718441	-1.596120	-2.832826
C	-2.379113	1.912553	0.484501
O	-3.154803	1.021985	1.175454
O	-2.840135	3.017829	0.204513
C	-4.486675	1.406795	1.421834
H	-4.958740	0.570891	1.954416
H	-4.540091	2.315730	2.041611
H	-5.032572	1.599391	0.484462

TTS1**Chrg = -1; Mult = 1****Electronic energy = -1161.83431884 a.u.****QH free energy = -1161.53466161 a.u.** **$\Delta G(\text{rel.}) = 35.7 \text{ kcal mol}^{-1}$**

C	0.034322	-2.334795	-0.103036
C	1.472110	-2.316529	0.444311
C	1.422001	0.059610	1.024309
C	-0.021436	0.186669	1.224100
C	-0.703378	-0.979578	1.575018
H	1.440257	-2.917094	1.371380
H	-0.148477	-1.695900	2.186359
N	2.047712	-1.036426	0.748268
C	-2.151825	-1.214018	1.582284
C	-2.702005	-2.041898	2.572199
C	-3.001045	-0.713990	0.579588
C	-4.067363	-2.324928	2.592392
H	-2.046677	-2.463076	3.339527
C	-4.359077	-1.010067	0.589146
H	-2.583668	-0.109229	-0.227750
C	-4.900967	-1.808086	1.601880
H	-4.478747	-2.961101	3.380123
H	-5.970106	-2.035059	1.608801
C	2.371302	-3.066187	-0.526775
C	2.464500	-4.461634	-0.466128
C	3.071726	-2.386807	-1.529220
C	3.231709	-5.164831	-1.394562
H	1.928521	-5.003320	0.318873
C	3.835292	-3.088262	-2.462022
H	3.018617	-1.296306	-1.564844
C	3.918281	-4.480353	-2.398883
H	4.374754	-2.542985	-3.241273
H	4.521785	-5.029830	-3.125942
C	-0.723000	-3.505063	0.066130
N	-1.346347	-4.472958	0.272245
C	2.295076	1.281265	1.170963
H	2.202110	1.927233	0.286717
H	2.001990	1.887269	2.041692
H	3.340138	0.962420	1.274279
C	-0.259243	-1.521796	-1.209175
N	-0.485304	-0.766164	-2.071520
H	3.298531	-6.254112	-1.329438
H	-5.003705	-0.619720	-0.202564
C	-0.660425	1.473393	0.947611
O	-1.789661	1.663752	1.655989
O	-0.231053	2.343459	0.209543
C	-2.536924	2.824510	1.349227
H	-2.843012	2.829557	0.291534
H	-3.425139	2.799181	1.992023
H	-1.955256	3.736639	1.549147

TA2**Chrg = -1; Mult = 1****Electronic energy = -1161.83603018 a.u.****QH free energy = -1161.53785398 a.u.** **$\Delta G(\text{rel.}) = 33.7 \text{ kcal mol}^{-1}$**

C	2.110817	-1.799867	1.838277
C	2.251737	-0.395812	1.272304
C	0.526058	1.163094	2.043210
C	-0.427507	1.102743	0.885339
C	-1.052557	-0.053084	0.574023
H	3.328707	-0.163921	1.363286
H	-0.849102	-0.896379	1.242671
N	1.624521	0.536073	2.195659
C	-1.947705	-0.385891	-0.536161
C	-2.911929	-1.386651	-0.329557
C	-1.837093	0.184338	-1.815409
C	-3.776527	-1.769432	-1.352884
H	-2.980359	-1.864627	0.651654
C	-2.689288	-0.209343	-2.841189
H	-1.051852	0.913614	-2.018821
C	-3.669865	-1.178540	-2.611955
H	-4.528827	-2.540561	-1.169289
H	-4.338572	-1.484003	-3.420678
C	1.968438	-0.253634	-0.223517
C	2.259772	0.960837	-0.857923
C	1.514125	-1.319254	-1.003528
C	2.074162	1.113896	-2.230069
H	2.619716	1.805247	-0.264579
C	1.336997	-1.174649	-2.380571
H	1.295518	-2.273125	-0.518132
C	1.613064	0.043130	-2.999821
H	0.975084	-2.019993	-2.971923
H	1.470663	0.159870	-4.077218
C	0.909790	-2.242105	2.388101
N	-0.112490	-2.582725	2.858490
C	0.076287	2.066901	3.159981
H	-0.884321	1.712463	3.567895
H	0.829418	2.079937	3.958281
H	-0.085502	3.093082	2.794914
C	3.188915	-2.683247	1.770650
N	4.109966	-3.408486	1.700438
H	2.296710	2.073660	-2.704196
H	-2.581337	0.235644	-3.833570
C	-0.634040	2.419078	0.225942
O	-1.870228	2.607990	-0.223878
O	0.229928	3.267113	0.156609
C	-2.115450	3.822048	-0.919356
H	-1.930728	4.688241	-0.267845
H	-1.468189	3.896837	-1.805550
H	-3.167953	3.793205	-1.222404

TA3**Chrg = -1; Mult = 1****Electronic energy = -1161.84122715 a.u.****QH free energy = -1161.54238288 a.u.** **$\Delta G(\text{rel.}) = 30.9 \text{ kcal mol}^{-1}$**

C	0.991376	-0.906966	1.393024
C	2.101328	0.123827	1.257241
C	0.632693	1.940590	0.640762
C	-0.582840	1.130288	0.265140
C	-0.852038	0.905339	-1.039185
H	2.634279	0.125868	2.223998
H	-0.047602	1.144505	-1.745918
N	1.760402	1.521290	1.044135
C	-2.085842	0.414332	-1.666786
C	-1.997379	-0.434248	-2.782465
C	-3.360025	0.820960	-1.237310
C	-3.145159	-0.899798	-3.419417
H	-1.011340	-0.747144	-3.135323
C	-4.507315	0.362211	-1.878959
H	-3.451132	1.523079	-0.405390
C	-4.405907	-0.506297	-2.967629
H	-3.054934	-1.571040	-4.277338
H	-5.307466	-0.865088	-3.470540
C	3.122248	-0.315691	0.220022
C	3.165774	0.243797	-1.059056
C	4.012862	-1.350416	0.533225
C	4.076221	-0.224163	-2.009848
H	2.482720	1.056564	-1.315197
C	4.923773	-1.816925	-0.410836
H	3.981664	-1.797820	1.531112
C	4.957900	-1.254839	-1.690013
H	5.613632	-2.623325	-0.148174
H	5.671878	-1.620038	-2.432631
C	0.454542	-1.178127	2.652455
N	0.019363	-1.385880	3.723087
C	0.421425	3.420980	0.491453
H	-0.456557	3.729422	1.080643
H	1.309220	3.972387	0.827933
H	0.205381	3.667496	-0.560509
C	0.591342	-1.684742	0.305697
N	0.284152	-2.319206	-0.631466
H	4.094625	0.223469	-3.007057
H	-5.489632	0.693333	-1.532097
C	-1.489074	0.840341	1.404341
O	-2.222095	-0.254958	1.240943
O	-1.539938	1.530758	2.401519
C	-3.128166	-0.576372	2.286066
H	-3.661319	-1.476479	1.959490
H	-2.578125	-0.777266	3.215945
H	-3.840452	0.245267	2.451522

TTS2**Chrg = -1; Mult = 1****Electronic energy = -1161.83642759 a.u.****QH free energy = -1161.53687175 a.u.** **$\Delta G(\text{rel.}) = 34.3 \text{ kcal mol}^{-1}$**

C	-0.336246	-2.078328	0.340812
C	1.146280	-2.139823	0.757053
C	1.346586	0.219951	1.346054
C	-0.084704	0.447011	1.594540
C	-0.875632	-0.585992	2.084641
H	1.153263	-2.703511	1.709922
H	-1.949511	-0.486344	1.905850
N	1.849550	-0.910926	0.987217
C	-0.560078	-1.523890	3.166916
C	-1.541633	-2.459276	3.543383
C	0.641583	-1.495474	3.897704
C	-1.319741	-3.356441	4.583695
H	-2.490434	-2.477016	3.002478
C	0.862233	-2.390979	4.940245
H	1.407611	-0.757179	3.655502
C	-0.112760	-3.329780	5.283831
H	-2.095571	-4.077230	4.853649
H	0.064016	-4.030942	6.103335
C	1.903166	-2.977602	-0.259386
C	1.951137	-4.370366	-0.131706
C	2.517384	-2.380057	-1.365931
C	2.588133	-5.152099	-1.095849
H	1.483852	-4.847232	0.734872
C	3.151450	-3.159448	-2.332582
H	2.500969	-1.291354	-1.457568
C	3.188515	-4.549271	-2.201969
H	3.625759	-2.678141	-3.192215
H	3.690500	-5.159950	-2.956846
C	-1.106293	-3.239155	0.510088
N	-1.728019	-4.211471	0.704234
C	2.311566	1.361485	1.508400
H	2.038865	2.186996	0.837917
H	2.261771	1.754595	2.537164
H	3.332528	1.018492	1.296734
C	-0.690522	-1.225924	-0.717928
N	-0.952806	-0.449009	-1.550998
H	2.621300	-6.238497	-0.978191
H	1.802832	-2.350722	5.495312
C	-0.727953	1.607956	0.986307
O	-2.070741	1.604357	1.138566
O	-0.174234	2.525440	0.401186
C	-2.778340	2.628487	0.468236
H	-2.641072	2.552420	-0.621848
H	-3.836802	2.487494	0.718481
H	-2.445559	3.624791	0.794829

TA4**Chrg = -1; Mult = 1****Electronic energy = -1161.87074105 a.u.****QH free energy = -1161.56837551 a.u.** **$\Delta G(\text{rel.}) = 14.5 \text{ kcal mol}^{-1}$**

C	-0.516472	-0.070969	0.819783
C	-1.208701	0.109431	-0.593958
C	0.351382	1.857865	-0.969598
C	1.331607	1.311079	-0.097771
C	1.036547	0.019860	0.613799
H	-0.840239	-0.764650	-1.165953
H	1.474168	0.052326	1.621424
N	-0.834889	1.339050	-1.204804
C	1.579195	-1.226966	-0.058290
C	2.034554	-2.299969	0.717785
C	1.648766	-1.333773	-1.452862
C	2.533978	-3.455921	0.118869
H	2.001908	-2.223198	1.808381
C	2.140972	-2.490871	-2.055998
H	1.329499	-0.489551	-2.068781
C	2.584053	-3.556983	-1.271957
H	2.889983	-4.280487	0.741959
H	2.976447	-4.461331	-1.744100
C	-2.713656	-0.028354	-0.486563
C	-3.325591	-1.281611	-0.598661
C	-3.513752	1.096603	-0.260638
C	-4.708409	-1.412125	-0.469616
H	-2.711056	-2.165047	-0.793941
C	-4.895627	0.969278	-0.127574
H	-3.034239	2.076164	-0.207052
C	-5.497193	-0.286461	-0.229448
H	-5.508653	1.856762	0.050687
H	-6.581214	-0.386530	-0.130510
C	-0.902503	-1.333534	1.445133
N	-1.206720	-2.342646	1.925101
C	0.610648	3.152790	-1.696346
H	0.832408	3.969283	-0.994643
H	1.489115	3.074558	-2.352609
H	-0.277457	3.402572	-2.291804
C	-0.933055	1.013586	1.713590
N	-1.256916	1.873202	2.417770
H	-5.172334	-2.397324	-0.564069
H	2.186409	-2.556477	-3.146205
C	2.607316	1.913937	0.123346
O	3.373729	1.181381	0.995054
O	3.072078	2.945587	-0.358584
C	4.658840	1.686534	1.271727
H	5.128091	0.980350	1.969010
H	5.270204	1.762774	0.358615
H	4.613455	2.684959	1.735149

TB1**Chrg = -1; Mult = 1****Electronic energy = -1161.83858668 a.u.****QH free energy = -1161.53768901 a.u.** **$\Delta G(\text{rel.}) = 33.8 \text{ kcal mol}^{-1}$**

C	-0.049189	-2.169385	0.183556
C	1.412842	-1.951546	-0.092641
C	1.040186	0.464878	0.041280
C	-0.076582	0.308310	0.867154
C	-0.639038	-1.063115	1.165491
H	-0.316858	-1.407205	2.161840
N	1.712372	-0.608603	-0.378935
C	-2.158133	-1.128514	1.135901
C	-2.849940	-1.908005	2.067634
C	-2.891762	-0.437883	0.164395
C	-4.241876	-2.000265	2.030863
H	-2.289700	-2.440650	2.840835
C	-4.281382	-0.528737	0.121658
H	-2.362850	0.190086	-0.557098
C	-4.962907	-1.311747	1.055611
H	-4.765269	-2.608510	2.773269
H	-6.053490	-1.379473	1.026247
C	2.302939	-2.934565	-0.609581
C	1.923778	-4.267914	-0.951624
C	3.674324	-2.608928	-0.856654
C	2.838764	-5.187322	-1.449177
H	0.884668	-4.585222	-0.853292
C	4.572346	-3.536028	-1.369037
H	4.046328	-1.613830	-0.597499
C	4.178058	-4.844920	-1.668457
H	5.611486	-3.230272	-1.527443
H	4.888851	-5.572115	-2.067216
C	-0.287266	-3.443552	0.878338
N	-0.498265	-4.407284	1.483304
C	1.587976	1.782309	-0.414341
H	0.842618	2.350975	-0.987651
H	1.857807	2.412612	0.444219
H	2.479636	1.627606	-1.039122
C	-0.774923	-2.190974	-1.111799
N	-1.174347	-2.191422	-2.202965
H	2.487889	-6.194737	-1.694765
H	-4.837573	0.018701	-0.643980
C	-0.634878	1.449389	1.548338
O	-1.467579	1.081753	2.555800
O	-0.420043	2.637428	1.334136
C	-2.154751	2.120834	3.217670
H	-2.758151	2.713825	2.512878
H	-2.812210	1.638230	3.951858
H	-1.458863	2.800212	3.733660
H	2.427611	-0.447526	-1.082364

TTS3**Chrg = -1; Mult = 1****Electronic energy = -1161.82731426 a.u.****QH free energy = -1161.52721733 a.u.** **$\Delta G(\text{rel.}) = 40.4 \text{ kcal mol}^{-1}$**

C	-0.203437	-1.916188	-0.614906
C	1.252461	-1.860541	-0.656708
C	1.151759	0.485388	0.132016
C	-0.084251	0.371507	0.795375
C	-0.618035	-0.960989	1.065408
H	0.043783	-1.631912	1.626589
N	1.759803	-0.590789	-0.408750
H	2.687283	-0.413620	-0.786650
C	-2.035363	-1.181966	1.395843
C	-2.390857	-2.124593	2.374873
C	-3.071829	-0.538130	0.694045
C	-3.726855	-2.393268	2.665950
H	-1.599500	-2.647476	2.919635
C	-4.406017	-0.811127	0.979178
H	-2.821464	0.184824	-0.085495
C	-4.743775	-1.737495	1.969921
H	-3.975819	-3.123170	3.441078
H	-5.792405	-1.949907	2.193083
C	2.171543	-2.947865	-0.797091
C	1.832474	-4.175227	-1.433047
C	3.517640	-2.829151	-0.346076
C	2.758037	-5.198777	-1.581018
H	0.830957	-4.309240	-1.845056
C	4.441897	-3.853143	-0.525178
H	3.829913	-1.926453	0.185295
C	4.078622	-5.056188	-1.135856
H	5.463955	-3.713848	-0.159675
H	4.804690	-5.861934	-1.266306
C	-0.842251	-3.187224	-0.427881
N	-1.407107	-4.176572	-0.202090
C	1.912285	1.766777	-0.038846
H	1.543244	2.345059	-0.900248
H	1.818766	2.415319	0.840622
H	2.979002	1.551075	-0.208488
C	-0.870102	-1.095122	-1.599524
N	-1.336468	-0.374304	-2.383007
H	2.448387	-6.123514	-2.077474
H	-5.193485	-0.297021	0.421180
C	-0.776890	1.593408	1.184536
O	-1.563558	1.428057	2.270485
O	-0.660245	2.694734	0.667977
C	-2.402249	2.511893	2.610337
H	-3.091194	2.754278	1.785546
H	-2.977736	2.195094	3.488929
H	-1.817664	3.412290	2.851611

TB2**Chrg = -1; Mult = 1****Electronic energy = -1161.84166635 a.u.****QH free energy = -1161.54169700 a.u.** **$\Delta G(\text{rel.}) = 31.3 \text{ kcal mol}^{-1}$**

C	-0.106359	-2.069846	-1.208050
C	1.263094	-1.899250	-0.836214
C	1.046305	0.413059	0.088198
C	-0.196332	0.320168	0.748399
C	-0.745011	-0.885346	1.203657
H	-0.059770	-1.727584	1.312749
N	1.703388	-0.693111	-0.388254
H	2.708290	-0.558244	-0.498398
C	-2.108876	-1.164910	1.568263
C	-2.402564	-2.310157	2.349765
C	-3.214704	-0.390476	1.134836
C	-3.704187	-2.629348	2.718112
H	-1.575427	-2.948294	2.674779
C	-4.514340	-0.711549	1.510081
H	-3.053184	0.451991	0.458254
C	-4.775734	-1.826919	2.312354
H	-3.887811	-3.516982	3.330579
H	-5.799537	-2.076419	2.601518
C	2.233890	-2.981994	-0.867888
C	2.102701	-4.058579	-1.772525
C	3.357110	-2.975642	-0.011521
C	3.050439	-5.073309	-1.816957
H	1.257928	-4.077191	-2.464082
C	4.313510	-3.985555	-0.076000
H	3.463563	-2.185926	0.736555
C	4.166279	-5.043709	-0.973700
H	5.173032	-3.954913	0.598906
H	4.911756	-5.841504	-1.015273
C	-0.782153	-3.291078	-1.009883
N	-1.352510	-4.293267	-0.822974
C	1.816260	1.686588	-0.094775
H	1.698017	2.106633	-1.109065
H	1.512613	2.461429	0.619363
H	2.895561	1.501950	0.049983
C	-0.853362	-1.022421	-1.786543
N	-1.462632	-0.160498	-2.286307
H	2.927294	-5.892445	-2.530448
H	-5.341953	-0.090248	1.155383
C	-0.917904	1.607389	0.961232
O	-1.387777	1.719603	2.208071
O	-1.052465	2.489383	0.139904
C	-2.189653	2.855579	2.481176
H	-3.094677	2.850013	1.854048
H	-2.469348	2.789509	3.538951
H	-1.634818	3.786365	2.293881

TB3**Chrg = -1; Mult = 1****Electronic energy = -1161.84750508 a.u.****QH free energy = -1161.54606825 a.u.** **$\Delta G(\text{rel.}) = 28.6 \text{ kcal mol}^{-1}$**

C	-0.347166	-1.958272	-0.380235
C	1.070599	-1.855824	-0.182764
C	1.110869	0.521643	0.576433
C	-0.106425	0.585120	1.307300
C	-0.742077	-0.456170	2.004917
H	-1.794833	-0.281332	2.233894
N	1.620483	-0.640842	0.073003
H	2.603533	-0.572088	-0.187823
C	-0.205666	-1.638389	2.612309
C	-1.103542	-2.551755	3.227483
C	1.171773	-1.954293	2.687371
C	-0.660957	-3.711633	3.841157
H	-2.173784	-2.325868	3.201612
C	1.613483	-3.120635	3.314532
H	1.905995	-1.243556	2.313007
C	0.709019	-4.015664	3.879535
H	-1.385132	-4.394064	4.294941
H	1.059522	-4.934633	4.356207
C	1.995953	-2.963642	-0.395712
C	1.635355	-4.079175	-1.181341
C	3.301999	-2.942060	0.142138
C	2.531908	-5.117465	-1.410325
H	0.644662	-4.118440	-1.636723
C	4.202894	-3.971721	-0.111060
H	3.609141	-2.123655	0.797547
C	3.824751	-5.072455	-0.882617
H	5.206676	-3.923115	0.319392
H	4.528222	-5.887692	-1.067910
C	-1.065582	-3.133957	-0.094280
N	-1.669380	-4.105322	0.145983
C	1.968374	1.711199	0.253090
H	1.737714	2.143747	-0.735019
H	1.855498	2.511841	0.992491
H	3.029102	1.404293	0.235151
C	-1.071560	-0.907579	-0.978941
N	-1.655579	-0.039540	-1.499593
H	2.221095	-5.966946	-2.024457
H	2.686468	-3.329108	3.355154
C	-0.849629	1.867610	1.210771
O	-1.926229	1.918064	2.013480
O	-0.566166	2.807325	0.493859
C	-2.734779	3.075284	1.903243
H	-3.137643	3.179448	0.884386
H	-3.555852	2.946815	2.618426
H	-2.161410	3.981828	2.146987

TTS4**Chrg = -1; Mult = 1****Electronic energy = -1161.83490933 a.u.****QH free energy = -1161.53426873 a.u.** **$\Delta G(\text{rel.}) = 35.9 \text{ kcal mol}^{-1}$**

C	-0.546888	-1.830996	-0.070743
C	0.908769	-1.846180	-0.121150
C	0.970850	0.540126	0.528013
C	-0.279017	0.537443	1.180213
C	-0.917105	-0.711479	1.570214
H	-2.007529	-0.635279	1.624372
N	1.489310	-0.596609	0.013153
H	2.426070	-0.506474	-0.371903
C	-0.384870	-1.593096	2.612722
C	-1.274477	-2.392485	3.357704
C	0.991760	-1.727111	2.872005
C	-0.812966	-3.288833	4.315514
H	-2.348311	-2.299442	3.172155
C	1.454285	-2.628563	3.831676
H	1.704932	-1.097838	2.340206
C	0.559555	-3.417184	4.553604
H	-1.526592	-3.893937	4.881272
H	0.925772	-4.124220	5.302463
C	1.771277	-2.986102	-0.260864
C	1.343653	-4.214121	-0.831801
C	3.137920	-2.917195	0.127215
C	2.208604	-5.291945	-0.973180
H	0.320187	-4.311784	-1.196907
C	4.001324	-3.993570	-0.045362
H	3.517225	-2.012642	0.609600
C	3.550790	-5.199868	-0.588038
H	5.043814	-3.893152	0.271467
H	4.229104	-6.047204	-0.712004
C	-1.260377	-3.048568	0.178755
N	-1.887631	-3.992095	0.437340
C	1.796359	1.763959	0.270178
H	1.408520	2.343149	-0.582687
H	1.791109	2.439308	1.133938
H	2.835313	1.476758	0.042680
C	-1.208537	-1.001299	-1.047494
N	-1.698385	-0.283528	-1.819380
H	1.831440	-6.218263	-1.416862
H	2.528951	-2.714016	4.015226
C	-1.026798	1.774921	1.300392
O	-2.243199	1.599373	1.876317
O	-0.667704	2.893389	0.959680
C	-3.051300	2.752285	1.988903
H	-3.278951	3.182274	1.001038
H	-3.981060	2.432354	2.475519
H	-2.560045	3.526964	2.597208

TB4**Chrg = -1; Mult = 1****Electronic energy = -1161.84633440 a.u.****QH free energy = -1161.54509271 a.u.** **$\Delta G(\text{rel.}) = 29.1 \text{ kcal mol}^{-1}$**

C	-0.388081	-1.941293	0.132059
C	1.105328	-1.911895	0.007318
C	1.036651	0.489454	0.529775
C	-0.256752	0.412372	1.058740
C	-0.875611	-0.938094	1.275702
H	-1.965280	-0.853372	1.165255
N	1.642622	-0.622625	0.095206
H	2.547866	-0.493526	-0.345914
C	-0.602061	-1.519261	2.641953
C	-1.668151	-1.913670	3.459493
C	0.707062	-1.682150	3.119570
C	-1.440079	-2.463483	4.720393
H	-2.692053	-1.785736	3.096779
C	0.936823	-2.240406	4.377067
H	1.550026	-1.356102	2.508150
C	-0.133704	-2.633761	5.181619
H	-2.286405	-2.762809	5.344266
H	0.049574	-3.066792	6.168420
C	1.951171	-2.967697	-0.422331
C	1.479857	-4.167712	-1.037493
C	3.372870	-2.866071	-0.290689
C	2.346283	-5.176028	-1.437334
H	0.414770	-4.294618	-1.237804
C	4.225509	-3.878017	-0.712538
H	3.809798	-1.989647	0.196108
C	3.733332	-5.056173	-1.284869
H	5.303878	-3.748227	-0.575758
H	4.407906	-5.850870	-1.611002
C	-0.915440	-3.265623	0.491567
N	-1.389796	-4.269160	0.818905
C	1.812913	1.757499	0.359082
H	1.326001	2.426638	-0.365439
H	1.867064	2.316499	1.302610
H	2.832465	1.538902	0.008851
C	-1.031534	-1.513373	-1.131941
N	-1.427175	-1.132497	-2.154931
H	1.926745	-6.072436	-1.905079
H	1.962757	-2.363336	4.734550
C	-0.982856	1.583592	1.458331
O	-2.208927	1.277133	1.970274
O	-0.624591	2.755168	1.386677
C	-3.008797	2.367920	2.370777
H	-3.237077	3.034340	1.524190
H	-3.939789	1.942022	2.765424
H	-2.513238	2.963766	3.152704

TC1**Chrg = -1; Mult = 1****Electronic energy = -1161.83619079 a.u.****QH free energy = -1161.53569467 a.u.** **$\Delta G(\text{rel.}) = 35.0 \text{ kcal mol}^{-1}$**

C	0.589437	-0.415817	-0.404810
C	1.566014	0.384379	0.651211
C	-0.069648	2.202387	0.471824
C	-1.081592	1.287914	0.241004
C	-0.833069	-0.118411	-0.018429
H	1.269081	-0.087723	1.601838
N	1.228089	1.759401	0.620716
H	1.966669	2.408451	0.375440
C	-1.826899	-1.135683	0.151095
C	-2.904269	-0.971305	1.073691
C	-1.852227	-2.350208	-0.594526
C	-3.895063	-1.930348	1.237694
H	-2.932226	-0.073674	1.697725
C	-2.834502	-3.316316	-0.405989
H	-1.105374	-2.516998	-1.374137
C	-3.875112	-3.127134	0.510103
H	-4.691509	-1.749849	1.967107
H	-4.651202	-3.883866	0.647140
C	3.032931	0.158512	0.424287
C	3.731762	-0.750885	1.227996
C	3.720062	0.815604	-0.605775
C	5.085352	-0.998780	1.010719
H	3.203845	-1.267348	2.034067
C	5.075185	0.568132	-0.823803
H	3.194496	1.526355	-1.248475
C	5.761524	-0.339948	-0.017832
H	5.596637	1.087970	-1.631470
H	6.823443	-0.533425	-0.189348
C	0.991681	-1.816345	-0.285027
N	1.405030	-2.886988	-0.129206
C	-0.185092	3.693660	0.494913
H	0.036603	4.089776	1.500980
H	0.558684	4.139615	-0.189868
H	-1.181894	4.041214	0.209222
C	0.865709	0.053319	-1.771359
N	0.986012	0.484239	-2.843558
H	5.616621	-1.707660	1.650789
H	-2.801595	-4.228075	-1.011275
C	-2.448361	1.826439	0.078304
O	-3.106923	1.264717	-0.947019
O	-2.967356	2.690080	0.762526
C	-4.463805	1.634268	-1.099195
H	-5.041846	1.376597	-0.198316
H	-4.566386	2.713882	-1.285583
H	-4.844071	1.069222	-1.958651

TTS5**Chrg = -1; Mult = 1****Electronic energy = -1161.81841162 a.u.****QH free energy = -1161.51915478 a.u.** **$\Delta G(\text{rel.}) = 45.4 \text{ kcal mol}^{-1}$**

C	-0.037160	-1.864550	-0.535934
C	1.715494	-1.831495	0.280981
C	1.255910	0.544908	0.291981
C	-0.108896	0.338514	0.497340
C	-0.804847	-0.887950	0.260655
H	1.315018	-2.026886	1.283155
N	2.108732	-0.528238	0.076768
H	2.912497	-0.365249	-0.524609
C	-2.183022	-1.144827	0.682736
C	-2.573875	-2.351370	1.309315
C	-3.205443	-0.183679	0.491105
C	-3.890107	-2.584492	1.701127
H	-1.820128	-3.110945	1.524467
C	-4.515036	-0.406176	0.906420
H	-2.968229	0.750642	-0.023666
C	-4.875769	-1.613448	1.510531
H	-4.143123	-3.531710	2.186683
H	-5.905919	-1.793361	1.827800
C	2.600011	-2.883923	-0.230799
C	2.704647	-4.106039	0.458393
C	3.312430	-2.735478	-1.435442
C	3.507686	-5.133447	-0.026485
H	2.149500	-4.239373	1.390900
C	4.120202	-3.764740	-1.915376
H	3.219631	-1.813051	-2.014000
C	4.223797	-4.967757	-1.215575
H	4.667864	-3.627724	-2.851583
H	4.854987	-5.774649	-1.596002
C	-0.457091	-3.236550	-0.596603
N	-0.698526	-4.372911	-0.640398
C	1.963081	1.861363	0.397881
H	1.270602	2.706258	0.313055
H	2.525427	1.965299	1.344066
H	2.705157	1.955034	-0.416072
C	0.295211	-1.393750	-1.864486
N	0.583935	-0.973199	-2.909865
H	3.579547	-6.072175	0.529194
H	-5.269674	0.367106	0.734517
C	-0.854723	1.488037	1.090258
O	-1.255328	1.230652	2.338999
O	-1.078463	2.551985	0.552197
C	-2.054119	2.222020	2.966251
H	-2.993705	2.367176	2.411837
H	-2.269431	1.851182	3.974982
H	-1.520820	3.181950	3.020929

TC2**Chrg = -1; Mult = 1****Electronic energy = -1161.84644925 a.u.****QH free energy = -1161.54668026 a.u.** **$\Delta G(\text{rel.}) = 28.1 \text{ kcal mol}^{-1}$**

C	-0.436984	-1.375792	-0.988357
C	1.892311	-1.955728	0.272075
C	1.390345	0.432647	0.527758
C	-0.014328	0.321395	0.759784
C	-0.844677	-0.677876	0.191991
H	1.048306	-2.274691	0.878877
N	2.163303	-0.634007	0.234291
H	3.089346	-0.390582	-0.115046
C	-2.069714	-1.126253	0.873406
C	-2.115004	-1.230241	2.276417
C	-3.226737	-1.468338	0.149936
C	-3.275009	-1.638135	2.930034
H	-1.216237	-1.000254	2.854703
C	-4.383769	-1.883914	0.802880
H	-3.220056	-1.377746	-0.939032
C	-4.416580	-1.968531	2.197030
H	-3.284013	-1.711795	4.020788
H	-5.326105	-2.293232	2.708644
C	2.744655	-2.920517	-0.340368
C	2.539560	-4.301156	-0.079826
C	3.787720	-2.582251	-1.242297
C	3.342519	-5.272399	-0.660458
H	1.730075	-4.594045	0.594832
C	4.591954	-3.564947	-1.809891
H	3.951984	-1.539758	-1.529542
C	4.384695	-4.917998	-1.526971
H	5.387403	-3.268651	-2.499864
H	5.015938	-5.684906	-1.981758
C	-0.828746	-2.708953	-1.251412
N	-1.127374	-3.817637	-1.464648
C	2.135798	1.732887	0.598551
H	1.497526	2.579997	0.314881
H	2.527897	1.943032	1.607238
H	2.995612	1.711290	-0.091574
C	0.400085	-0.787405	-1.962810
N	1.084305	-0.304605	-2.776598
H	3.156410	-6.326459	-0.434855
H	-5.273726	-2.133794	0.219076
C	-0.614211	1.371260	1.607578
O	-1.878940	1.664275	1.265585
O	-0.048632	1.958103	2.511077
C	-2.578137	2.540166	2.129507
H	-2.074490	3.515501	2.199229
H	-3.579335	2.664218	1.700127
H	-2.656584	2.111027	3.140653

TC3

Chrg = -1; Mult = 1

Electronic energy = -1161.84343475 a.u.

QH free energy = -1161.54240622 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = 30.8 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	0.204051	-1.601428	-0.579777
C	2.883243	-1.402073	0.188811
C	1.724947	0.805387	0.326588
C	0.424720	0.444920	0.778519
C	-0.219991	-0.790940	0.527483
H	3.571683	-1.863005	-0.521709
N	2.693532	-0.077033	-0.026982
H	3.375550	0.326233	-0.666848
C	-1.342457	-1.266223	1.357895
C	-1.404081	-1.014952	2.742347
C	-2.415012	-1.971207	0.779895
C	-2.487882	-1.434640	3.507069
H	-0.576208	-0.496342	3.228379
C	-3.493762	-2.405314	1.546928
H	-2.412246	-2.155382	-0.296696
C	-3.539736	-2.139069	2.916206
H	-2.503544	-1.223590	4.579748
H	-4.386464	-2.477949	3.518346
C	2.512006	-2.153425	1.339606
C	2.783553	-3.548615	1.351273
C	1.934931	-1.598727	2.508180
C	2.476243	-4.337702	2.446574
H	3.238564	-4.001398	0.465610
C	1.642409	-2.401787	3.610624
H	1.750430	-0.526954	2.561323
C	1.891540	-3.772404	3.590894
H	1.202281	-1.941955	4.500154
H	1.643003	-4.396267	4.452966
C	0.063919	-3.005522	-0.590939
N	-0.034320	-4.169667	-0.597726
C	2.127408	2.238227	0.116591
H	1.261758	2.880719	-0.090212
H	2.654588	2.662495	0.987038
H	2.813179	2.310940	-0.744911
C	0.693451	-1.024849	-1.772065
N	1.071914	-0.544206	-2.767302
H	2.690775	-5.409747	2.415584
H	-4.313962	-2.945365	1.066128
C	-0.281796	1.488754	1.554325
O	-1.581094	1.587606	1.241837
O	0.235731	2.216865	2.379835
C	-2.364656	2.437999	2.059462
H	-1.984015	3.469452	2.039227
H	-3.383083	2.403946	1.655180
H	-2.364537	2.080373	3.101008

TTS6

Chrg = -1; Mult = 1

Electronic energy = -1161.81904547 a.u.

QH free energy = -1161.51939236 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = 45.3 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	0.606067	-1.805475	-0.482290
C	2.408003	-1.518383	0.248824
C	1.560231	0.782565	0.191693
C	0.239368	0.409912	0.430069
C	-0.257250	-0.924250	0.316705
H	3.095384	-2.119766	-0.356405
N	2.566842	-0.162822	0.008000
H	3.249990	0.075093	-0.706142
C	-1.497551	-1.398423	0.935629
C	-1.561150	-2.606768	1.667306
C	-2.699722	-0.658988	0.841042
C	-2.746786	-3.051472	2.246891
H	-0.648594	-3.186898	1.816706
C	-3.878416	-1.090383	1.444001
H	-2.713914	0.263872	0.255987
C	-3.917936	-2.296416	2.147644
H	-2.747571	-3.990416	2.808471
H	-4.844845	-2.640514	2.613286
C	2.243347	-2.038377	1.609362
C	2.582287	-3.380655	1.865136
C	1.669642	-1.288388	2.651837
C	2.354010	-3.956099	3.110500
H	3.028825	-3.977700	1.064825
C	1.452741	-1.866122	3.904171
H	1.398483	-0.247101	2.480664
C	1.781250	-3.199884	4.139217
H	1.007329	-1.264859	4.701697
H	1.597581	-3.650677	5.117929
C	0.360030	-3.220086	-0.520341
N	0.244355	-4.375600	-0.572065
C	2.059443	2.194749	0.161969
H	1.238527	2.917479	0.085461
H	2.664363	2.446476	1.051319
H	2.716744	2.346907	-0.714498
C	0.844423	-1.329829	-1.828390
N	1.060667	-0.932373	-2.899467
H	2.625706	-5.000875	3.283469
H	-4.784042	-0.484854	1.343787
C	-0.642121	1.472261	0.997974
O	-0.832122	1.307455	2.311531
O	-1.132067	2.400424	0.391092
C	-1.714935	2.219451	2.947504
H	-2.722356	2.148026	2.510762
H	-1.743958	1.932700	4.004919
H	-1.354167	3.253042	2.844675

TC4

Chrg = -1; Mult = 1

Electronic energy = -1161.83618853 a.u.

QH free energy = -1161.53568598 a.u.

$\Delta G(\text{rel.}) = 35.0 \text{ kcal mol}^{-1}$

C	0.589487	-0.416099	0.403526
C	1.566153	0.385384	-0.651134
C	-0.069778	2.202872	-0.471131
C	-1.081570	1.287940	-0.241609
C	-0.832944	-0.118435	0.017211
H	1.269364	-0.085394	-1.602462
N	1.228303	1.760421	-0.619327
H	1.966313	2.408935	-0.370911
C	-1.826906	-1.135768	-0.151368
C	-2.904757	-0.971847	-1.073433
C	-1.851558	-2.349992	0.594781
C	-3.895459	-1.931165	-1.236488
H	-2.933115	-0.074469	-1.697803
C	-2.833757	-3.316345	0.407175
H	-1.104203	-2.516241	1.374035
C	-3.874899	-3.127645	-0.508441
H	-4.692371	-1.751189	-1.965525
H	-4.650979	-3.884521	-0.644739
C	3.033006	0.159243	-0.424167
C	3.719551	0.814364	0.607558
C	3.732333	-0.748318	-1.229476
C	5.074646	0.566747	0.825622
H	3.193623	1.523664	1.251563
C	5.085914	-0.996328	-1.012175
H	3.204858	-1.263247	-2.036814
C	5.761513	-0.339489	0.018012
H	5.617607	-1.703751	-1.653505
H	6.823412	-0.533075	0.189534
C	0.865297	0.051209	1.770940
N	0.984143	0.480504	2.843966
C	-0.185682	3.694119	-0.493670
H	0.037689	4.090739	-1.499171
H	-1.183003	4.041325	-0.209382
H	0.556873	4.140016	0.192496
C	0.991729	-1.816544	0.282156
N	1.405182	-2.886878	0.124485
H	5.595632	1.085013	1.634598
H	-2.800440	-4.227887	1.012761
C	-2.448559	1.826171	-0.079524
O	-3.107053	1.264942	0.946176
O	-2.967693	2.689089	-0.764466
C	-4.464083	1.634230	1.097881
H	-5.041902	1.375929	0.197043
H	-4.844400	1.069536	1.957545
H	-4.566921	2.713928	1.283636