

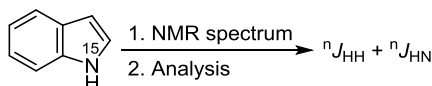
Параметры мультиплетной структуры спектров ЯМР [^{15}N]индола и их связь с электронной структурой молекулы

Алла К. Шестакова¹, Владислав В. Станишевский², Вячеслав А. Чертков^{2*}

¹ Государственный научный центр РФ Акционерное общество "Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений", ш. Энтузиастов, 38, Москва 105118, Россия; e-mail: alshestakova@yandex.ru

² Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, химический факультет, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия
e-mail: chertkov@org.chem.msu.ru

Поступило 6.09.2024
Принято после доработки 18.10.2024



Расшифрована тонкая мультиплетная структура спектра ЯМР ^1H и протонно-связанного спектра ЯМР ^{15}N индола. С высокой точностью получен полный набор КССВ $^1\text{H}-^1\text{H}$ и $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ для [^{15}N]индола в растворе CD_3CN . Проведенные неэмпирические квантово-химические расчеты КССВ в рамках метода DFT/B3LYP показали высокий уровень соответствия расчетных значений экспериментальным. Полученные данные могут служить надежной отправной точкой при установлении структуры новых азотсодержащих ароматических гетероциклов.

Ключевые слова: [^{15}N]индол, квантово-химические расчеты КССВ, КССВ $^1\text{H}-^1\text{H}$ и $^1\text{H}-^{15}\text{N}$, расшифровка мультиплетной структуры спектров ЯМР.

Индольный фрагмент входит в состав многих биологически активных соединений и лекарственных препаратов и занимает важное место в структурном разнообразии химии гетероциклических и природных соединений.¹ Это определяет актуальность задачи поиска новых более совершенных методов установления структуры, свойств и аналитического контроля продуктов на его основе.² В последние годы широкое распространение получили гомо- и гетероядерные двумерные эксперименты ЯМР.³ Однако в настоящее время уже стало очевидным, что в ряде случаев полученный результат оказывается неоднозначным и требуются более точные значения опорных КССВ для надежного определения структуры. Дополнительные проблемы вызывает наличие в изучаемой молекуле гетероатомов – кислорода, серы и азота. Это неизбежно приводит к разрывам в полученной системе связанностей $^1\text{H}-^1\text{H}$ и $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ при использовании экспериментов НМВС для структурного анализа, например, полиазотистых конденсированных гетероциклов,⁴ полипептидов и природных белков.⁵

Для азотсодержащих органических соединений ключевую роль выполняет сам атом азота. При этом очевидно, что наиболее достоверную информацию дадут эксперименты, основанные на характеристичных параметрах ЯМР ядер ^{15}N .⁶ На модельных обогащен-

ных изотопом ^{15}N соединениях показана высокая эффективность двумерных экспериментов $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ HSQC и $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ HMBC для установления их структуры.^{3а,7} Однако для проведения двумерных экспериментов на природном содержании изотопа ^{15}N (0.37%) необходима особо чувствительная аппаратура и как можно более точное задание опорных констант $^1\text{H}-^{15}\text{N}$.

Ранее был синтезирован [^{15}N]индол и проведено полное отнесение сигналов в его спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C .⁸ В настоящей работе поставлена задача полной расшифровки спектра ЯМР ^1H и протонно-связанного спектра ЯМР ^{15}N [^{15}N]индола (рис. 1) в расчете на то, что новые данные по КССВ и последующая серия квантово-химических расчетов позволят выявить важную структурную информацию.

Очевидно, что для [^{15}N]индола особый интерес представляют КССВ с участием ядер ^{15}N . Эти параметры могут быть полезными, в частности, для установления структуры замещенных азолов⁹ и полиядерных гетероциклов на их основе в тех случаях,

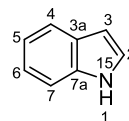


Рисунок 1. Структура и нумерация атомов [^{15}N]индола.

когда данных по КССВ ^1H - ^1H и ^1H - ^{13}C может оказаться недостаточно.¹⁰

Мультиплетная структура спектров ЯМР даже для относительно простых молекул часто оказывается сложной, и для ее расшифровки необходимы специальные программные средства. В последние годы часто используется подход, основанный на анализе полной формы линии спектра ЯМР, в котором находится наилучшее соответствие эксперимента и теории по соотношению интенсивностей каждой точки спектра.¹¹ Этот подход требует больших вычислительных затрат в случае высокоразрешенной мультиплетной структуры. Для таких задач более эффективным оказывается классический подход. Задача решается уже в два этапа: сначала производится разложение спектра на компоненты, и лишь затем вся совокупность частот и интенсивностей компонент подлежит обработке в серии итерационных расчетов.¹²

Изученный в настоящей работе экспериментальный спектр ЯМР ^1H [^{15}N]индола практически не содержит примесных сигналов, а мультиплеты имеют вид, близкий к первому порядку (рис. 2). За счет точной настройки однородности магнитного поля и последующей цифровой обработки, включающей преобразование Лоренцевой формы линии в Гауссову,^{3а} получено разрешение порядка 0.020 Гц. Параметры преобразования подбирались в ручном режиме с целью получения наилучшего разрешения при сохранении колоколообразной формы линии и минимальной потере чувствительности. В итоге получена практически полностью разрешенная мультиплетная структура спектра, в которой визуально можно оценить значения двадцати шести КССВ ^1H - ^1H и ^1H - ^{15}N .

Для расшифровки мультиплетной структуры спектра ЯМР ^1H [^{15}N]индола в настоящей работе мы использовали подход, основанный на частотах и интенсивностях спектральных компонент.¹² При этом мы опирались на надежное отнесение сигналов спектров ЯМР ^1H и ^{13}C из проведенного ранее исследования совокупности обзорных спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N , включая двумерные эксперименты ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMQC.^{7б}

На предварительном этапе расшифровки спектра мы провели разметку всех мультиплетов с целью оценки эквидистантных расстояний по правилам первого порядка. Учитывались также форма и положение кросспиков двумерного спектра ^1H - ^1H COSY (рис. 4 в нашей предыдущей работе⁸). Ранее полученные данные для

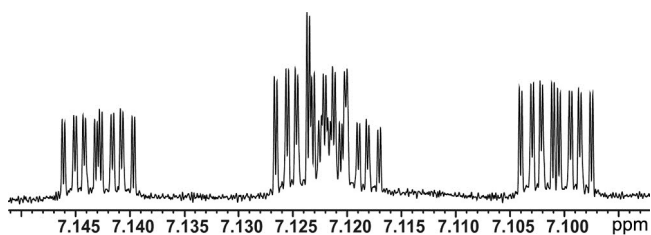


Рисунок 2. Фрагмент спектра ЯМР ^1H [^{15}N]индола (область протона Н-6, 0.25 М раствор в CD_3CN , рабочая частота спектрометра для ядер ^1H 360.13 МГц, 303К).

бензофурана¹³ и бензотиофена¹⁴ также были приняты во внимание при задании начального приближения межкольцевых протон-протонных КССВ.

Цифровая оценка КССВ $^1J_{\text{H-N}}$ не представляла труда из-за ее большого значения (98.15 Гц по модулю). Мы приписали этой константе отрицательный знак на основании следующих соображений. Значения приведенных КССВ через одну связь ^1H - ^{13}C и ^1H - ^{15}N для находящихся в состоянии sp^2 -гибридизации атомов ^{15}N и ^{13}C определяются различием гиромагнитных постоянных и должны быть близкими по модулю, но противоположными по знаку.¹⁵ Действительно, гиромагнитные отношения для атомов ^{13}C и ^{15}N одного порядка по абсолютному значению, но противоположны по знаку.^{3а} Это дает основание предположить, что и соответствующие КССВ через одну связь ^1H - ^{13}C и ^1H - ^{15}N в родственных по состоянию гибридизации структурных фрагментах тоже должны быть одного порядка по абсолютному значению, но противоположны по знаку.¹⁶ КССВ $^1J(^{13}\text{CH})$ в ароматических соединениях лежат в диапазоне от 155 до 168 Гц.¹⁷ Отсюда можно заключить, что $^1J_{\text{H-N}}$ в индоле должна принимать значение в диапазоне от -90 до -120 Гц. Аналогично для дальних КССВ ^1H - ^{15}N в качестве пробных параметров задавали отрицательные значения.

Итерационный анализ спектра проводили с использованием программного комплекса LCN6DP¹⁸ в рамках восьмиспиновой системы ABCDEFGX, где спины от А до G – семь неэквивалентных протонов пятичленного и шестичленного циклов [^{15}N]индола, а X – ядро ^{15}N . В расчете использовались частоты 896 линий, стандартное отклонение (СКО) экспериментального и расчетного спектра 0.0053 Гц (табл. 1). Для всех найденных КССВ значения СКО не превышают 0.001 Гц.

Таблица 1. Сопоставление экспериментальных* и расчетных** значений КССВ $^nJ_{\text{H-N}}$ и $^nJ_{\text{H-N}}$ для [^{15}N]индола

КССВ	$^nJ_{\text{эксп}}$, Гц	$^nJ_{\text{расч}}$, Гц	КССВ	$^nJ_{\text{эксп}}$, Гц	$^nJ_{\text{расч}}$, Гц
$^3J_{\text{H1-H2}}$	2.4705(5)	2.98	$^5J_{\text{H3-H5}}$	(-0.0135(5))	-0.04
$^4J_{\text{H1-H3}}$	2.0320(5)	2.08	$^6J_{\text{H3-H6}}$	-0.0909(5)	-0.33
$^5J_{\text{H1-H4}}$	0.8176(5)	0.71	$^5J_{\text{H3-H7}}$	0.9600(5)	0.87
$^6J_{\text{H1-H5}}$	(±)0.0003(5)	-0.14	$^3J_{\text{H3-N}}$	-4.7338(6)	-5.23
$^5J_{\text{H1-H6}}$	(±)0.0003(5)	-0.13	$^3J_{\text{H4-H5}}$	7.9657(5)	9.05
$^4J_{\text{H1-H7}}$	0.1315(5)	0.40	$^4J_{\text{H4-H6}}$	1.1682(5)	0.72
$^1J_{\text{H1-N}}$	-98.2121(6)	-98.28	$^5J_{\text{H4-H7}}$	0.8163(5)	0.66
$^3J_{\text{H2-H3}}$	3.1877(5)	3.63	$^4J_{\text{H4-N}}$	-0.2966(6)	-0.38
$^5J_{\text{H2-H4}}$	0.1602(5)	0.06	$^3J_{\text{H5-H6}}$	7.0458(5)	8.14
$^6J_{\text{H2-H5}}$	0.1038(5)	0.06	$^4J_{\text{H5-H7}}$	1.0067(5)	0.59
$^6J_{\text{H2-H6}}$	0.3913(5)	0.34	$^5J_{\text{H5-N}}$	-0.0991(7)	-0.14
$^4J_{\text{H2-H7}}$	(-)0.0564(5)	-0.29	$^3J_{\text{H6-H7}}$	8.2184(5)	9.23
$^2J_{\text{H2-N}}$	-4.7512(6)	-5.30	$^4J_{\text{H6-N}}$	-0.6970(7)	-0.70
$^4J_{\text{H3-H4}}$	-0.1477(5)	-0.06	$^3J_{\text{H7-N}}$	-1.2130(6)	-1.66

* 0.25 М раствор в CD_3CN , рабочая частота спектрометра для ядер ^1H – 360.13 МГц, 303К. В скобках приведены последние значащие цифры СКО параметров.

** Расчеты проведены в рамках метода DFT/B3LYP с базисными функциями augccpvtz.

Мы провели квантово-химические расчеты молекулярной структуры индола (MP2, augccpvtz) и затем с использованием этих геометрических параметров – расчеты всех КССВ ^1H – ^1H и ^1H – ^{15}N в рамках метода DFT/B3LYP в приближении изолированных молекул¹⁹ (табл. 1). Следует отметить высокую точность соответствия экспериментальных ($^nJ_{\text{эсп}}$) и расчетных ($^nJ_{\text{расч}}$) значений для совокупности всех дальних КССВ ^1H – ^1H и ^1H – ^{15}N ($n = 2$ – 6) (рис. 3), что характеризуется линейным соотношением (1)

$$^nJ_{\text{эсп}} = a \cdot ^nJ_{\text{расч}} + b \quad (1)$$

со следующими параметрами: коэффициент корреляции R 0.998, среднеквадратичное отклонение экспериментальных и расчетных значений (СКО) 0.05 Гц, коэффициент a 1.13(1) и значение свободного члена b –0.10(4) Гц.

В этом соотношении коэффициент наклона (параметр a) значимо отличается от единицы, в то время как свободный член (параметр b) имеет небольшое отрицательное значение на пороге уровня значимости. Очевидно, это является следствием незначительных систематических ошибок используемой в настоящей работе методики квантово-химического расчета КССВ.¹⁹

Следует отметить, что полученные в настоящей работе КССВ $^nJ_{\text{H-N}}$ в индоле имеют близкие значения с родственными константами в бензофуране¹³ и бензотиофене.¹⁴ Исключение представляет нулевое значение КССВ $^5J_{\text{H3-H5}}$ через пять связей. Можно отметить ожидаемо большие положительные значения для межкольцевых констант $^5J_{\text{H1-H4}}$ и $^5J_{\text{H3-H7}}$ (0.818 и 0.960 Гц соответственно) через пять связей. Столь высокие значения межкольцевых КССВ этого типа характерны для бициклических ароматических систем^{13,14} и в ряде случаев использовались ранее для структурных отношений в замещенных индолах.^{2b} Очевидно, что значения обеих этих констант определяются геометрией

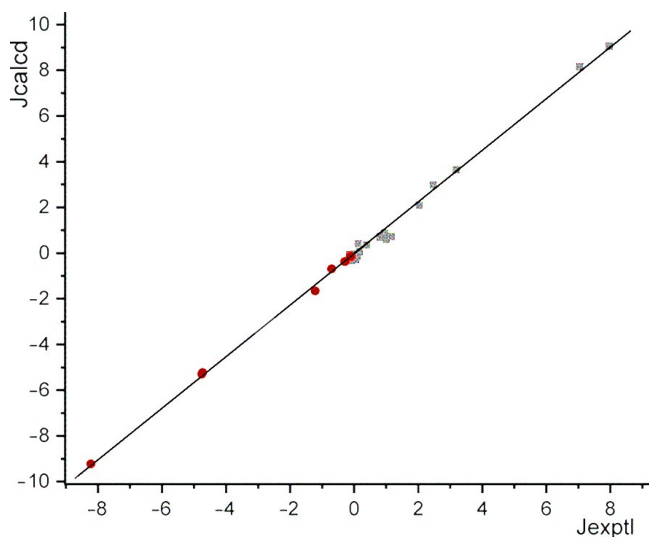


Рисунок 3. Сопоставление полученных в настоящей работе экспериментальных и расчетных КССВ $^nJ_{\text{H-N}}$ (■, $n = 3$ – 6) и $^nJ_{\text{H-N}}$ (●, $n = 2$ – 5) для [^{15}N]индола (табл. 1).

пути передачи спин-спинового взаимодействия по типу "зиг-заг". Мы провели анализ маршрутов передачи спин-спинового взаимодействия этих КССВ в индоле методом NJC²⁰ и показали, что их столь высокие положительные значения определяются *транс*-конфигурацией вицинальных локальных фрагментов $\text{H}(1)$ – N – $\text{C}(7a)$ – $\text{C}(3a)$, N – $\text{C}(7a)$ – $\text{C}(3a)$ – $\text{C}(4)$ и $\text{C}(7a)$ – $\text{C}(3a)$ – $\text{C}(4)$ – $\text{H}(4)$ для константы $^5J_{\text{H1-H4}}$ и соответственно фрагментов $\text{H}(1)$ – N – $\text{C}(7a)$ – $\text{C}(3a)$, N – $\text{C}(7a)$ – $\text{C}(3a)$ – $\text{C}(4)$ и $\text{C}(7a)$ – $\text{C}(3a)$ – $\text{C}(4)$ – $\text{H}(4)$ для константы $^5J_{\text{H3-H7}}$.

Среди дальних констант следует отметить неожиданно большую положительную константу через шесть связей протона H-2 пиррольного цикла с протоном H-6 ($^6J_{\text{H2-H6}} = 0.3913$ Гц). Маршрут передачи спин-спинового взаимодействия этой константы соответствует типу "длинный зиг-заг" с *транс*-конфигурацией всех вицинальных локальных фрагментов на пути передачи спин-спинового взаимодействия.²¹ Для константы $^6J_{\text{H2-H6}}$ это следующие четыре *транс*-вицинальных локальных фрагмента: $\text{H}(2)$ – $\text{C}(2)$ – N – $\text{C}(7a)$, $\text{C}(2)$ – N – $\text{C}(7a)$ – $\text{C}(7)$, N – $\text{C}(7a)$ – $\text{C}(7)$ – $\text{C}(6)$ и $\text{C}(7a)$ – $\text{C}(7)$ – $\text{C}(6)$ – $\text{H}(6)$. Наши оценки (метод NJC, augccpvtz) показали, что столь высокое значение этой дальней константы определяется двумя примерно равными положительными вкладами терминальных σ -связей $\text{C}(6)$ – $\text{H}(6)$ (0.17 Гц) и $\text{C}(2)$ – $\text{H}(2)$ (0.16 Гц). По-видимому, это свидетельствует о том, что для дальних КССВ важным фактором служит электронная плотность на терминальных протонах.

Следует отметить близкие значения экспериментальной и расчетной констант $^1J_{\text{H1-N}}$ (табл. 1). Анализ электронных эффектов методом NJC показал, что определяющий вклад в значение этой константы вносят электроны самой связи $\text{H}(1)$ – N (–168.22 Гц). Существенный, но уже положительный вклад вносят соседние связи $\text{C}(2)$ – N (20.61 Гц) и $\text{C}(7a)$ – N (20.28 Гц), а также невалентная s-орбиталь азота (3.26 Гц).

Внутрикольцевые константы через две ($^2J_{\text{H2-N}}$) и три связи ($^3J_{\text{H3-N}}$) в [^{15}N]индоле имеют разную природу, но оказались близкими по значениям (табл. 1). Расчеты методом NJC показали, что значение константы $^2J_{\text{H2-N}}$ определяется отрицательными вкладами трех связей $\text{H}(1)$ – N (–2.78 Гц), $\text{C}(2)$ – $\text{H}(2)$ (–3.84 Гц) и $\text{C}(2)$ – N (–2.27 Гц), которые суммарно превышают положительный вклад связи $\text{C}(7a)$ – N (3.79 Гц). Напротив, вицинальная константа $^3J_{\text{H3-N}}$ определяется двумя отрицательными вкладами связей $\text{C}(2)$ – N (–3.10 Гц) и $\text{C}(3)$ – $\text{H}(3)$ (–2.96 Гц) и одним положительным связи $\text{H}(1)$ – N (1.68 Гц).

Необходимо отметить, что важная для структурных определений полиядерных азотистых гетероциклов межкольцевая вицинальная константа $^3J_{\text{H7-N}}$ имеет относительно небольшое значение по модулю (табл. 1). Ее значение определяется вкладами двух связей: $\text{C}(7a)$ – N (1.02 Гц) и $\text{C}(7)$ – $\text{H}(7)$ (–1.03 Гц).

Оставшиеся три дальние константы ^1H – ^{15}N , как и ожидалось, по модулю значительно меньше 1 Гц (табл. 1), что делает их малоперспективными для структурных определений методами двумерной спектроскопии ЯМР.

Высокая точность полученных в настоящей работе соотношений экспериментальных и расчетных КССВ

подтверждает справедливость сделанных нами предположений о знаках дальних КССВ протонов с ядром ^{15}N и дальних межкольцевых протон-протонных КССВ, что свидетельствует о больших возможностях использования предложенных в настоящей работе подходов для характеристики продуктов новых азотсодержащих соединений, в частности при изучении новых лекарственных препаратов.²²

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H (360.13 МГц, 303К) [^{15}N]индола зарегистрированы на спектрометре Bruker AM-360 в виде раствора 0.25 М в CD_3CN (Deuterogmbh, 99.8% D с добавкой 0.1% ТМС) в ампуле 5 мм, который дегазирован трехкратным повторением цикла замораживание–откачивание–размораживание, после чего снова заморожен и запаен в вакууме. Время выборки данных 25–60 с.

Квантово-химические расчеты электронной структуры и параметров ЯМР проведены с использованием программных комплексов Gaussian 09²³ и NBO-6.0.^{20,24}

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектр ЯМР ^1H [^{15}N]индола и детальные результаты его расшифровки, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Авторы выражают благодарность профессору Ю. А. Устынюку (химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва) за содержательное обсуждение результатов.

Список литературы

- (a) Prabagar, B.; Yang, Y.; Shi, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 11249. (b) Mermer, A.; Keles, T.; Sirin, Y. *Bioorg. Chem.* **2021**, *114*, 105076.
- (a) Yurovskaya, M. A.; Afanasyev, A. Z.; Maximova, F. V.; Bundel, Y. G. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4945. (b) Chertkov, V. A.; Yurovskaya, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, *29*, 762. (c) Efremov, A. M.; Babkov, D. A.; Beznos, O. V.; Sokolova, E. V.; Spasov, A. A.; Ivanov, V. N.; Kurkin, A. V.; Chesnokova, N. B.; Lozinskaya, N. A. *Mendeleev Commun.* **2023**, *33*, 550.
- (a) Claridge, T. D. W. *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*; Elsevier: Oxford, 2009, vol. 27. (b) Gil, R. R.; Griesinger, C.; Navarro-Vázquez, A.; Sun, H. In *Structure Elucidation in Organic Chemistry: The Search for the Right Tools*; Cid, M.-M.; Bravo, J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2015, p. 279.
- (a) Nguyen, M. T. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *244*, 93. (b) Centore, R.; Fusco, S.; Capobianco, A.; Piccialli, V.; Zaccaria, S.; Peluso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3721.
- Wüthrich, K. *Nat. Struct. Biol.* **2001**, *8*, 923.
- (a) Facelli, J. C.; Ferraro, M. B. *Concepts Magn. Reson., Part A* **2013**, *42*, 261. (b) Shestakova, T. S.; Khalymbazha, I. A.; Deev, S. L.; El'tsov, O. S.; Rusinov, V. L.; Shenkarev, Z. O.; Arsenev, A. S.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Bull.* **2011**, 715. (c) Stanishevskiy, V. V.; Shestakova, A. K.; Chertkov, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2023**, *59*, 1298. (d) Stanishevskiy, V. V.; Shestakova, A. K.; Chertkov, V. A. *Appl. Magn. Reson.* **2022**, *53*, 1693.
- Martin, G. E.; Williams, A. J. *eMagRes* **2010**, *1*, 1.
- Shestakova, A. K.; Stanishevskiy, V. V.; Chertkov, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2023**, *59*, 657.
- (a) Guzzo, T.; Aramini, A.; Lillini, S.; Nepravishta, R.; Paci, M.; Topai, A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4455. (b) Muzalevskiy, V. M.; Mamedzade, M. N.; Chertkov, V. A.; Bakulev, V. A.; Nenajdenko, V. G. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 17. (c) Muzalevskiy, V. M.; Sizova, Z. A.; Panyushkin, V. V.; Chertkov, V. A.; Khrustalev, V. N.; Nenajdenko, V. G. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 2385.
- Chertkov, V. A.; Shestakova, A. K.; Davydov, D. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 45.
- (a) Chertkov, V. A.; Cheshkov, D. A.; Sinitsyn, D. O. *eMagRes* **2017**, *6*, 359. (b) Cheshkov, D. A.; Sinitsyn, D. O.; Chertkov, V. A. *J. Magn. Reson.* **2016**, *272*, 10. (c) Cheshkov, D. A.; Sheberstov, K. F.; Sinitsyn, D. O.; Chertkov, V. A. *Magn. Reson. Chem.* **2018**, *56*, 449.
- (a) Castellano, S.; Bothner-By, A. A. *J. Chem. Phys.* **1964**, *41*, 3863. (b) Chertkov, V. A.; Grishin, Y. K.; Sergeyev, N. M. *J. Magn. Reson.* **1976**, *24*, 275.
- Makarkina, A. V.; Golotvin, S. S.; Chertkov, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1995**, *9*, 1060.
- Makarkina, A. V.; Zubkov, S. V.; Chertkov, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, *33*, 266.
- (a) Malkin, V. G.; Malkina, O. L.; Salahub, D. R. *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *221*, 91. (b) Levy, G. C.; Lichter, R. L. *Nitrogen-15 NMR Spectroscopy*; Wiley: New York, 1979, p. 108.
- (a) Elguero, J.; Del Bene, J. E. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, 421. (b) Elguero, J.; Alkorta, I.; Del Bene, J. E. *Magn. Reson. Chem.* **2020**, *58*, 727.
- Ernst, L.; Wray, V.; Chertkov, V. A.; Sergeyev, N. M. *J. Magn. Reson.* **1977**, *25*, 123.
- Stanishevskiy, V. V.; Shestakova, A. K.; Chertkov, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2023**, *59*, 1298.
- Deng, W.; Cheeseman, J. R.; Frisch, M. J. *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2*, 1028.
- (a) Wilkens, S. J.; Westler, W. M.; Markley, J. L.; Weinhold, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12026. (b) Peralta, J. E.; Contreras, R. H.; Snyder, J. P. *Chem. Commun.* **2000**, 2025.
- Ganina, T. A.; Cheshkov, D. A.; Chertkov, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 354.
- (a) Berry, D.; Loy, A. *Trends Microbiol.* **2018**, *26*, 999. (b) Yang, J.; Zhang, G.; Wang, Z.; Xiao, Z.; Wen, H. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2019**, *62*, 920. (c) Huang, V.; Drouin, N.; Causon, J.; Wegrzyn, A.; Castro-Perez, J.; Fleming, R.; Harms, A.; Hankemeier, T. *J. Anal. Chem.* **2023**, *95*, 3255.
- Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09W, Revision A.02*; Gaussian, Inc.: Wallingford, 2009.
- Weinhold, F.; Landis, C. R. *Discovering Chemistry with Natural Bond Orbitals*; Wiley: Hoboken, 2012.