**Revisiting the Algar-Flynn-Oyamada (AFO) Reaction Mechanism: Computational and other Studies**

Carla S. S. Teixeiraa, Sergio F. Sousaa Anthony J. Burkeb,c,d,e,f\*

aLAQV/REQUIMTE, BioSIM – Department of Biomedicine, Faculty of Medicine, Universidade do Porto, Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal.

bFaculty of Pharmacy, University of Coimbra, Pólo das Ciências da Saúde, Azinhaga de Santa Coimbra, 3000-548 Coimbra, Portugal.

cCoimbra chemistry centre, Institute of Molecular Sciences, Rua Larga, 3004-535 Coimbra, Portugal.

dLAQV-REQUIMTE, Institute for Research and Advanced Studies, Universidade de Évora, Rua Romão Romalho 59, 7000 Évora, Portugal.

eCenter for Neurosciences and Cellular Biology (CNC), Polo I, Universidade de Coimbra Rua Larga Faculdade de Medicina, Polo I, 1ºandar 3004–504, Coimbra Portugal. ajburke@ff.uc.pt

fDepartment of Chemistry, University College, Belfield, Dublin 4, Ireland.

# Hypothesis 1; R=H; Step 1

## Reagent

 C         3.533750        0.580807        0.480241
 C         2.341814        0.001130       -0.033618
 C         2.354813       -1.403483       -0.450650
 C         3.628879       -2.080712       -0.279747
 C         4.744365       -1.478149        0.247076
 C         4.709660       -0.119077        0.642783
 H         3.482601        1.626437        0.765711
 H         3.651696       -3.122187       -0.590922
 H         5.663429       -2.050067        0.361997
 H         5.587673        0.357786        1.067051
 C         1.219670        0.930734       -0.175000
 O         1.448588        2.176311       -0.157234
 C        -0.208964        0.577663       -0.283234
 H        -0.813319        1.432343       -0.574262
 C        -0.808888       -0.572343        0.078737
 H        -0.187021       -1.418825        0.343932
 C        -2.254267       -0.805111        0.102140
 C        -2.721268       -2.085576        0.450907
 C        -3.205826        0.187864       -0.206542
 C        -4.084913       -2.371198        0.485375
 H        -1.999283       -2.859857        0.694577
 C        -4.566401       -0.097266       -0.172124
 H        -2.877987        1.187857       -0.469883
 C        -5.013558       -1.377559        0.172893
 H        -4.421806       -3.367094        0.756136
 H        -5.284534        0.680869       -0.412141
 H        -6.076762       -1.594719        0.199688
 O         1.377799       -2.036843       -0.949386
 O        -0.332965        4.105370        0.246106
 H         0.264159        3.324820        0.050545
 O        -1.610474        3.640472       -0.276155

 H        -2.065620        3.393816        0.545503

## Transition state

 C         3.498695       -0.197103        0.401707
 C         2.117901       -0.243188        0.154034
 C         1.526348       -1.471414       -0.314358
 C         2.411737       -2.548287       -0.594064
 C         3.768858       -2.469801       -0.317404
 C         4.328810       -1.292902        0.202775
 H         3.906659        0.750939        0.739928
 H         1.977207       -3.462312       -0.988558
 H         4.399560       -3.336552       -0.500649
 H         5.390253       -1.233991        0.422392
 C         1.351785        1.034523        0.130049
 O         1.998214        2.126384       -0.029180
 C        -0.052690        0.936674        0.122925
 H        -0.635520        1.741021       -0.310317
 C        -0.645581       -0.286572        0.488868
 H        -0.257107       -0.784943        1.375152
 C        -2.081606       -0.545075        0.260055
 C        -2.787511       -1.387960        1.130954
 C        -2.760848        0.015093       -0.833636
 C        -4.143499       -1.645725        0.932641
 H        -2.265855       -1.837117        1.971484
 C        -4.114206       -0.243472       -1.036086
 H        -2.216511        0.645394       -1.528917
 C        -4.810739       -1.072565       -0.151660
 H        -4.677813       -2.294115        1.620204
 H        -4.627057        0.196236       -1.886083
 H        -5.865483       -1.274458       -0.311137
 O         0.238354       -1.657056       -0.501388
 O         0.662058        4.298214        0.433557
 H         1.142996        3.432825        0.199611
 O        -0.491431        4.239031       -0.455039
 H        -1.173599        3.911130        0.152492

## Product

 C         3.536513       -0.126149       -0.062014
 C         2.140173       -0.177065       -0.013222
 C         1.517689       -1.440062        0.032659
 C         2.277960       -2.611893        0.013668
 C         3.671414       -2.534709       -0.029947
 C         4.306273       -1.290170       -0.060888
 H         3.998113        0.854087       -0.117259
 H         1.766067       -3.568726        0.039250
 H         4.257767       -3.448942       -0.032165
 H         5.389965       -1.229800       -0.092835
 C         1.303798        1.056230       -0.102901
 O         1.902670        2.161246       -0.438147
 C        -0.034831        0.879119        0.134751
 H        -0.726757        1.707427        0.036881
 C        -0.571631       -0.434769        0.621797
 H        -0.472172       -0.553878        1.716980
 C        -2.026468       -0.641849        0.263855
 C        -2.991435       -0.825734        1.256091
 C        -2.423961       -0.633558       -1.079116
 C        -4.337377       -0.992362        0.917834
 H        -2.687680       -0.836529        2.299588
 C        -3.762660       -0.810917       -1.421945
 H        -1.671418       -0.483750       -1.846865
 C        -4.724837       -0.987730       -0.422146
 H        -5.078830       -1.129141        1.699304
 H        -4.059612       -0.807356       -2.466617
 H        -5.769029       -1.120915       -0.688550
 O         0.158188       -1.568459        0.049196
 O         0.756368        4.274762        0.365438
 H         1.160219        3.397568       -0.011481
 O        -0.605758        4.230071       -0.155883
 H        -1.082094        3.868706        0.608081

# Hypothesis 1; R=H; Step 2

## Reagent

 C         3.489111       -0.204431        0.141432
 C         2.091159       -0.201943        0.126577
 C         1.418030       -1.419062       -0.097444
 C         2.134112       -2.605228       -0.279868
 C         3.529350       -2.581165       -0.266046
 C         4.213157       -1.378565       -0.063363
 H         3.987110        0.739498        0.337265
 H         1.586879       -3.529076       -0.437982
 H         4.080747       -3.503846       -0.421588
 H         5.298676       -1.361693       -0.055603
 C         1.305792        1.023756        0.460457
 O         1.941928        2.018038        0.991660
 C        -0.047877        0.944192        0.202533
 H        -0.726011        1.713946        0.555309
 C        -0.620784       -0.254069       -0.500675
 H        -0.488019       -0.203930       -1.595696
 C        -2.090136       -0.451945       -0.213277
 C        -3.040316       -0.339668       -1.230292
 C        -2.517846       -0.726308        1.091855
 C        -4.401286       -0.492050       -0.951738
 H        -2.713455       -0.130978       -2.245445
 C        -3.872834       -0.891166        1.371778
 H        -1.776892       -0.810380        1.880410
 C        -4.819706       -0.770693        0.349505
 H        -5.130675       -0.397985       -1.750620
 H        -4.193631       -1.109503        2.386092
 H        -5.876036       -0.894482        0.568148
 O         0.054813       -1.492639       -0.100032
 O         0.501372        3.639981       -1.130007
 H         0.175726        2.715948       -1.054561
 O         0.505742        4.028979        0.279659

 H         1.125184        3.307672        0.655433

## Transition state

 C         3.576862        0.138187        0.257213
 C         2.185660       -0.006613        0.306879
 C         1.614932       -1.207692       -0.163279
 C         2.426320       -2.238106       -0.647907
 C         3.808956       -2.065831       -0.691804
 C         4.390701       -0.872564       -0.247108
 H         3.995867        1.060901        0.645850
 H         1.959927       -3.155342       -0.992559
 H         4.433512       -2.864199       -1.081501
 H         5.467711       -0.742827       -0.286203
 C         1.321948        1.005654        0.987579
 O         1.843656        1.919712        1.689620
 C        -0.062374        0.836223        0.779744
 H        -0.767601        1.220439        1.505239
 C        -0.514365       -0.194054       -0.213888
 H        -0.334829        0.184256       -1.234298
 C        -1.978354       -0.539406       -0.086048
 C        -2.917168        0.492074       -0.233179
 C        -2.425446       -1.836945        0.173514
 C        -4.280449        0.226115       -0.120486
 H        -2.561246        1.499516       -0.427486
 C        -3.793247       -2.101666        0.286809
 H        -1.701420       -2.635139        0.286287
 C        -4.724542       -1.073690        0.140554
 H        -4.998422        1.032883       -0.236112
 H        -4.128801       -3.114440        0.490473
 H        -5.786743       -1.281180        0.228115
 O         0.267938       -1.422268       -0.128660
 O        -0.322624        4.205792       -1.199652
 H         0.115684        3.873692       -1.996385
 O        -0.262818        2.618367       -0.405348
 H         0.320543        2.978498        0.279348

## Product

 C         3.635413        0.108491       -0.098063
 C         2.231953        0.050290       -0.103710
 C         1.602198       -1.205289       -0.024327
 C         2.369259       -2.373589        0.083050
 C         3.756353       -2.287458        0.101305
 C         4.400327       -1.044378        0.004118
 H         4.096296        1.088772       -0.161782
 H         1.859937       -3.329343        0.142728
 H         4.344004       -3.196698        0.184067
 H         5.483665       -0.988103        0.015120
 C         1.419949        1.289597       -0.150719
 O         1.951930        2.387441       -0.312200
 C        -0.098687        1.130311        0.084127
 H        -0.135029        0.943281        1.199474
 C        -0.525870       -0.238120       -0.538515
 H        -0.350862       -0.171438       -1.622599
 C        -1.974492       -0.549899       -0.271937
 C        -2.965543        0.160825       -0.963284
 C        -2.360340       -1.497305        0.682008
 C        -4.314806       -0.076393       -0.706938
 H        -2.660473        0.912187       -1.680941
 C        -3.713326       -1.737528        0.935503
 H        -1.599338       -2.050554        1.219649
 C        -4.695184       -1.029013        0.242784
 H        -5.072207        0.481176       -1.250462
 H        -3.997339       -2.480434        1.675278
 H        -5.746748       -1.217586        0.437693
 O         0.256326       -1.352033       -0.037713
 O        -0.009256        4.127213        1.075105
 H         0.903731        3.992087        0.785161
 O        -0.859937        2.139669       -0.364727
 H        -0.441357        3.395084        0.520474

# Hypothesis 1; R=OCH3; Step 1

##  Reagent

 C         2.907898       -0.215183        0.466957
 C         1.832581       -0.250991       -0.455305
 C         1.669735       -1.373717       -1.372650
 C         2.620004       -2.450432       -1.202904
 C         3.635789       -2.385256       -0.276123
 C         3.806995       -1.274382        0.575720
 H         2.513499       -3.311344       -1.857805
 H         4.335842       -3.214257       -0.189529
 H         4.606685       -1.266504        1.303402
 C         0.888425        0.871430       -0.541250
 O         1.270757        2.061528       -0.625194
 C        -0.565082        0.628263       -0.478829
 H        -1.177619        1.459297       -0.817905
 C        -1.113077       -0.463196        0.085954
 H        -0.440299       -1.245868        0.429442
 C        -2.538869       -0.718387        0.284337
 C        -2.938333       -1.963195        0.803395
 C        -3.537354        0.227645       -0.021718
 C        -4.285217       -2.261055        1.001084
 H        -2.178833       -2.700636        1.047327
 C        -4.881024       -0.069076        0.178084
 H        -3.258135        1.201133       -0.410843
 C        -5.262300       -1.314983        0.688212
 H        -4.571412       -3.229481        1.399422
 H        -5.636493        0.672768       -0.061752
 H        -6.312392       -1.542278        0.842506
 O         0.789871       -1.393888       -2.285554
 O        -0.349293        4.164912       -0.264649
 H         0.186728        3.337872       -0.430833
 O        -1.663606        3.761896       -0.745362
 H        -2.130698        3.626771        0.095306
 O         2.965599        0.888577        1.282032
 C         3.971895        0.926416        2.283148
 H         4.978076        0.903133        1.847670
 H         3.833032        1.868663        2.815291
 H         3.873003        0.093120        2.989436

## Transition state

 C         2.969243       -0.576192        0.189277
 C         1.583291       -0.433788       -0.075561
 C         0.867816       -1.566543       -0.611573
 C         1.617119       -2.699928       -1.026594
 C         2.977446       -2.775604       -0.788645
 C         3.668945       -1.735543       -0.153792
 H         1.077627       -3.526287       -1.478240
 H         3.520976       -3.673836       -1.070902
 H         4.723474       -1.841715        0.060947
 C         0.913453        0.903280       -0.083161
 O         1.584589        1.940274       -0.409554
 C        -0.485552        0.905007        0.075189
 H        -1.049543        1.742765       -0.318696
 C        -1.117968       -0.298115        0.437606
 H        -0.671497       -0.868454        1.251021
 C        -2.584146       -0.460402        0.348029
 C        -3.249321       -1.303069        1.250493
 C        -3.335227        0.191886       -0.642608
 C        -4.631980       -1.472118        1.184629
 H        -2.674180       -1.822881        2.011715
 C        -4.715792        0.021751       -0.713292
 H        -2.827438        0.823958       -1.363364
 C        -5.369323       -0.808546        0.202181
 H        -5.132527       -2.122151        1.895695
 H        -5.283956        0.531964       -1.485163
 H        -6.445372       -0.941153        0.145373
 O        -0.440347       -1.614006       -0.740151
 O         0.454068        4.208475        0.078971
 H         0.847460        3.298225       -0.161313
 O        -0.788887        4.198494       -0.682524
 H        -1.425715        3.962256        0.010619
 O         3.566611        0.472239        0.833268
 C         4.955314        0.383405        1.117717
 H         5.550750        0.277082        0.203056
 H         5.220712        1.318806        1.612240
 H         5.181043       -0.455277        1.787578

## Product

 C         3.033823       -0.502983        0.069961
 C         1.624394       -0.387323       -0.028706
 C         0.897675       -1.582344       -0.226335
 C         1.526470       -2.816730       -0.422556
 C         2.912473       -2.882350       -0.369100
 C         3.670273       -1.740043       -0.104546
 H         0.916162       -3.697330       -0.590368
 H         3.415430       -3.835061       -0.505345
 H         4.746373       -1.822451       -0.033166
 C         0.861337        0.910281       -0.075574
 O         1.480696        1.992572       -0.434748
 C        -0.485455        0.801773        0.174996
 H        -1.139230        1.654273        0.037420
 C        -1.075470       -0.518794        0.543056
 H        -0.874030       -0.811159        1.590249
 C        -2.564682       -0.591233        0.308299
 C        -3.450938       -0.776275        1.371767
 C        -3.077301       -0.447265       -0.987185
 C        -4.830478       -0.808727        1.151027
 H        -3.058929       -0.893738        2.378518
 C        -4.451617       -0.491328       -1.213648
 H        -2.385837       -0.302109       -1.810861
 C        -5.333343       -0.668696       -0.142720
 H        -5.508838       -0.948151        1.987439
 H        -4.837906       -0.384188       -2.223002
 H        -6.404518       -0.698836       -0.317908
 O        -0.466558       -1.586737       -0.261690
 O         0.325648        4.150549        0.196592
 H         0.740869        3.244747       -0.103942
 O        -0.947429        4.147311       -0.518370
 H        -1.553245        3.881556        0.190933
 O         3.730849        0.633484        0.363423
 C         5.145019        0.547455        0.472010
 H         5.605570        0.217933       -0.467057
 H         5.487774        1.556519        0.704363
 H         5.451616       -0.131955        1.276586

# Hypothesis 1; R=OCH3; Step 2

## Reagent

 C        -2.964526       -0.528540        0.045312
 C        -1.563282       -0.400784       -0.118525
 C        -0.796741       -1.586374       -0.085126
 C        -1.388983       -2.851776       -0.005103
 C        -2.770616       -2.940882        0.102553
 C        -3.562892       -1.791448        0.150208
 H        -0.755427       -3.731805       -0.003816
 H        -3.244184       -3.914941        0.180913
 H        -4.633311       -1.888921        0.271143
 C        -0.855704        0.874760       -0.484082
 O        -1.512055        1.810354       -1.079998
 C         0.505366        0.883744       -0.219999
 H         1.140157        1.635041       -0.678140
 C         1.129218       -0.314271        0.419415
 H         0.907793       -0.387141        1.497794
 C         2.623023       -0.383788        0.228832
 C         3.488619       -0.240518        1.315818
 C         3.161731       -0.563041       -1.051561
 C         4.873150       -0.267437        1.130855
 H         3.076229       -0.106518        2.312208
 C         4.542332       -0.602992       -1.238460
 H         2.487797       -0.675644       -1.894594
 C         5.402758       -0.451605       -0.146740
 H         5.534865       -0.151181        1.983918
 H         4.949589       -0.749126       -2.234542
 H         6.478339       -0.479252       -0.292622
 O         0.565004       -1.550411       -0.150036
 O        -0.126860        3.553412        0.989586
 H         0.223110        2.633437        0.921582
 O        -0.172839        3.915251       -0.427456
 H        -0.751898        3.153056       -0.781990
 O        -3.683132        0.627487        0.119367
 C        -5.090278        0.534319        0.300601
 H        -5.454471        1.561695        0.335334
 H        -5.572706        0.008522       -0.531860
 H        -5.345875        0.027831        1.238983

## Transition state

 C         3.037154       -0.376252        0.026492
 C         1.635089       -0.347313        0.239992
 C         0.904873       -1.506944       -0.107738
 C         1.531219       -2.674277       -0.556790
 C         2.910699       -2.677653       -0.713145
 C         3.667914       -1.534779       -0.444942
 H         0.924506       -3.541061       -0.793880
 H         3.410271       -3.571568       -1.074170
 H         4.737077       -1.556876       -0.606705
 C         0.904284        0.750960        0.966274
 O         1.504902        1.566530        1.721437
 C        -0.491483        0.755947        0.764204
 H        -1.128668        1.224363        1.504225
 C        -1.072501       -0.238706       -0.184656
 H        -0.826128        0.043490       -1.222861
 C        -2.570486       -0.383407       -0.071029
 C        -3.363270        0.763043       -0.226215
 C        -3.188935       -1.611781        0.174116
 C        -4.751489        0.678195       -0.135602
 H        -2.875341        1.715429       -0.410764
 C        -4.581046       -1.694470        0.267375
 H        -2.577863       -2.498600        0.292836
 C        -5.366754       -0.552394        0.112766
 H        -5.355165        1.572918       -0.257391
 H        -5.049942       -2.654808        0.461617
 H        -6.448199       -0.618287        0.184610
 O        -0.454702       -1.549360       -0.000548
 O        -0.277659        4.141965       -1.218278
 H         0.151260        3.777259       -2.005915
 O        -0.443090        2.573804       -0.456687
 H         0.164768        2.824846        0.254840
 O         3.721160        0.773663        0.280172
 C         5.126769        0.784039        0.060916
 H         5.461042        1.787928        0.324528
 H         5.640618        0.053286        0.696233
 H         5.374645        0.583617       -0.988088

## Product

 C         3.111049       -0.392134       -0.062956
 C         1.701723       -0.233981        0.074804
 C         0.918631       -1.402860        0.191278
 C         1.493173       -2.676622        0.232401
 C         2.871742       -2.791428        0.122887
 C         3.685395       -1.667102       -0.040195
 H         0.849946       -3.542735        0.335038
 H         3.331457       -3.774642        0.146063
 H         4.753873       -1.795724       -0.144555
 C         1.019877        1.071886        0.239726
 O         1.634509        2.099371        0.529262
 C        -0.522340        1.132040        0.061141
 H        -0.907910        1.298511        1.100826
 C        -1.062315       -0.239589       -0.394452
 H        -0.786913       -0.334860       -1.456126
 C        -2.557609       -0.411711       -0.226240
 C        -3.419507        0.678151       -0.418706
 C        -3.106693       -1.657720        0.104577
 C        -4.797965        0.522587       -0.273666
 H        -2.964611        1.630722       -0.674118
 C        -4.487307       -1.810549        0.245534
 H        -2.449398       -2.504805        0.260242
 C        -5.339819       -0.721855        0.056520
 H        -5.452578        1.377447       -0.419802
 H        -4.895684       -2.783145        0.505135
 H        -6.413720       -0.841796        0.165477
 O        -0.430638       -1.339403        0.312542
 O        -0.449026        4.171779        0.674294
 H         0.418455        3.812107        0.913147
 O        -0.865082        2.096592       -0.840596
 H        -0.709262        3.442001        0.020956
 O         3.840150        0.736308       -0.229813
 C         5.250232        0.614594       -0.405961
 H         5.620054        1.632274       -0.529400
 H         5.724754        0.158321        0.469509
 H         5.492626        0.026909       -1.298055

# Hypothesis 2; R=H; Step 1

## Reagent

 C         3.605961        0.810513        0.192154
 C         2.469685       -0.040406        0.110826
 C         2.666792       -1.481173       -0.088592
 C         4.052828       -1.899426       -0.212494
 C         5.112592       -1.032414       -0.128333
 C         4.899378        0.354452        0.079293
 H         3.409084        1.866743        0.345567
 H         4.211961       -2.963490       -0.368198
 H         6.128346       -1.411847       -0.222464
 H         5.739822        1.038572        0.142264
 C         1.171647        0.612167        0.234316
 O         1.101844        1.852253        0.470325
 C        -0.059122       -0.185209        0.068357
 H         0.101015       -1.211370       -0.239568
 C        -1.283793        0.319193        0.320866
 H        -1.363299        1.350488        0.652746
 C        -2.555988       -0.387975        0.180581
 C        -3.751321        0.330809        0.365817
 C        -2.645321       -1.758578       -0.133805
 C        -4.992059       -0.289941        0.235545
 H        -3.696002        1.388425        0.608089
 C        -3.883657       -2.378495       -0.261205
 H        -1.738922       -2.339289       -0.269434
 C        -5.063191       -1.648032       -0.078628
 H        -5.901751        0.284723        0.380009
 H        -3.933304       -3.436224       -0.501295
 H        -6.027537       -2.136275       -0.178513
 O         1.751115       -2.356740       -0.150060
 O        -0.829531        3.634445        0.244552
 H        -0.126863        2.922616        0.291559
 O        -1.326257        3.439512       -1.110423
 H        -0.846513        4.138250       -1.584101

## Transition state

 C         3.633752        0.390756       -0.695626
 C         2.354027       -0.004362       -0.223414
 C         2.168138       -1.312072        0.398720
 C         3.377175       -2.101539        0.535569
 C         4.596944       -1.674384        0.071055
 C         4.743454       -0.411453       -0.561482
 H         3.708670        1.367344       -1.164818
 H         3.268507       -3.072891        1.011103
 H         5.468841       -2.315013        0.187743
 H         5.714480       -0.087058       -0.921508
 C         1.267763        0.929452       -0.382084
 O         1.360711        2.020480       -0.991709
 C        -0.084851        0.606266        0.209815
 H        -0.082875        0.086832        1.156346
 C        -1.144338        0.418264       -0.685526
 H        -1.011107        0.813067       -1.689616
 C        -2.406039       -0.215488       -0.395146
 C        -3.421834       -0.201006       -1.375594
 C        -2.665175       -0.872357        0.828161
 C        -4.650055       -0.809204       -1.141110
 H        -3.232805        0.296166       -2.322570
 C        -3.894630       -1.477291        1.058372
 H        -1.893664       -0.917652        1.588183
 C        -4.892963       -1.447850        0.078119
 H        -5.419247       -0.786298       -1.906539
 H        -4.078038       -1.979458        2.003067
 H        -5.850937       -1.923308        0.262856
 O         1.049508       -1.764667        0.787576
 O        -0.733309        2.205477        0.567522
 H        -0.171064        2.639356       -0.114313
 O        -0.477573        3.961441        1.332986
 H         0.096330        3.590668        2.020096

## Product

 C        -3.660398        0.487972        0.257338
 C        -2.353654        0.011387       -0.029948
 C        -2.110231       -1.424241       -0.148581
 C        -3.291358       -2.258443       -0.029691
 C        -4.538862       -1.749043        0.234811
 C        -4.741873       -0.353161        0.389366
 H        -3.781009        1.562329        0.358806
 H        -3.135478       -3.328897       -0.137505
 H        -5.386056       -2.425517        0.330011
 H        -5.732027        0.039005        0.598660
 C        -1.314197        1.008413       -0.193326
 O        -1.507000        2.223640        0.032791
 C         0.045260        0.567522       -0.672892
 H         0.081463       -0.357033       -1.237101
 C         1.257627        0.922727        0.107057
 H         1.107208        1.546602        0.987255
 C         2.453242        0.040695        0.131328
 C         3.025150       -0.311472        1.359101
 C         3.005717       -0.463374       -1.052765
 C         4.124157       -1.169820        1.405285
 H         2.605976        0.086534        2.279109
 C         4.106502       -1.316607       -1.006485
 H         2.572579       -0.170232       -2.003446
 C         4.667069       -1.675304        0.222589
 H         4.558642       -1.438839        2.363133
 H         4.530341       -1.700423       -1.929501
 H         5.524487       -2.340185        0.257128
 O        -0.968487       -1.949752       -0.319617
 O         0.945897        1.604116       -1.117683
 H         1.147177        3.733327       -0.244244
 O         0.539765        4.052091        0.436399
 H        -0.219607        3.449062        0.283458

# Hypothesis 2; R=H; Step 2 (Cα)

## Reagent

 C        -3.639524        0.675978        0.339185
 C        -2.322309        0.271109        0.011475
 C        -2.035632       -1.131215       -0.268146
 C        -3.190672       -2.007582       -0.242433
 C        -4.455513       -1.566712        0.069071
 C        -4.700571       -0.204439        0.371691
 H        -3.788075        1.729689        0.557931
 H        -3.004330       -3.055372       -0.465168
 H        -5.281827       -2.275166        0.085455
 H        -5.702214        0.135322        0.615933
 C        -1.304416        1.314935       -0.022430
 O        -1.509058        2.481659        0.352175
 C         0.070354        0.971186       -0.545918
 H         0.144715        0.152597       -1.252492
 C         1.251042        1.222945        0.317261
 H         1.048704        1.662182        1.294954
 C         2.475001        0.383270        0.229946
 C         3.011215       -0.184448        1.391524
 C         3.088536        0.128858       -1.003079
 C         4.135135       -1.008236        1.320955
 H         2.544722        0.018303        2.351756
 C         4.214079       -0.689977       -1.072678
 H         2.680820        0.588546       -1.897365
 C         4.739219       -1.263936        0.088501
 H         4.541162       -1.445479        2.228009
 H         4.684747       -0.879283       -2.032739
 H         5.615920       -1.901755        0.033052
 O        -0.876661       -1.597034       -0.500650

 O         0.948217        2.090373       -0.780134

## Transition state

 C        -3.771050        0.514063        0.181908
 C        -2.398330        0.366590       -0.068652
 C        -1.814365       -0.905193       -0.320611
 C        -2.674230       -2.040730       -0.313790
 C        -4.027737       -1.872583       -0.070144
 C        -4.593232       -0.601352        0.179199
 H        -4.163419        1.509136        0.372767
 H        -2.253587       -3.023863       -0.501982
 H        -4.675505       -2.745917       -0.070283
 H        -5.657995       -0.507967        0.365740
 C        -1.432083        1.453786       -0.063056
 O        -1.705845        2.624950        0.204389
 C        -0.028450        0.969812       -0.410669
 H         0.274448        0.927921       -1.447913
 C         1.083575        1.133802        0.551059
 H         0.748255        1.021121        1.602760
 C         2.298669        0.251659        0.328560
 C         2.380132       -1.029613        0.885911
 C         3.354699        0.721951       -0.454245
 C         3.498012       -1.830716        0.656157
 H         1.555642       -1.400678        1.488341
 C         4.478882       -0.074952       -0.683021
 H         3.269000        1.721463       -0.867854
 C         4.552997       -1.354569       -0.129607
 H         3.550839       -2.825353        1.090097
 H         5.297069        0.301698       -1.290881
 H         5.425500       -1.977014       -0.305425
 O        -0.536484       -0.949515       -0.539135
 O         1.140432        2.423031        0.078577

## Product

 C        -3.734632        0.377350        0.289875
 C        -2.394381        0.421980       -0.104613
 C        -1.697663       -0.756470       -0.398835
 C        -2.300262       -2.011184       -0.297288
 C        -3.636937       -2.040904        0.100415
 C        -4.354023       -0.864617        0.393461
 H        -4.267745        1.297341        0.509878
 H        -1.750149       -2.917628       -0.524150
 H        -4.138477       -3.000280        0.184749
 H        -5.391972       -0.934257        0.701463
 C        -1.465119        1.536147       -0.328488
 O        -1.704275        2.740295       -0.260447
 C        -0.131489        0.882273       -0.609165
 H         0.367857        1.245440       -1.507986
 C         0.904154        1.133754        0.632525
 H         0.355826        0.651772        1.495124
 C         2.112493        0.209542        0.355941
 C         2.118396       -1.154426        0.669821
 C         3.260548        0.769763       -0.210708
 C         3.240678       -1.943522        0.409446
 H         1.236172       -1.598499        1.123187
 C         4.384261       -0.012453       -0.480927
 H         3.239893        1.836777       -0.409393
 C         4.378063       -1.375603       -0.171992
 H         3.231551       -3.000442        0.663229
 H         5.268799        0.438611       -0.923864
 H         5.253022       -1.987461       -0.372754
 O        -0.419660       -0.536743       -0.788024
 O         1.185273        2.413803        0.743936

# Hypothesis 2; R=H; Step 2 (Cβ)

## Reagent

 C        -3.639654        0.676111        0.338792
 C        -2.322370        0.271097        0.011555
 C        -2.035657       -1.131301       -0.267649
 C        -3.190730       -2.007622       -0.242037
 C        -4.455645       -1.566613        0.068977
 C        -4.700748       -0.204257        0.371176
 H        -3.788234        1.729881        0.557233
 H        -3.004370       -3.055479       -0.464443
 H        -5.281994       -2.275030        0.085284
 H        -5.702462        0.135602        0.614990
 C        -1.304406        1.314843       -0.022318
 O        -1.508934        2.481570        0.352339
 C         0.070303        0.970992       -0.545902
 H         0.144624        0.152319       -1.252369
 C         1.251075        1.222955        0.317095
 H         1.048818        1.662338        1.294743
 C         2.475058        0.383303        0.229810
 C         3.011602       -0.183959        1.391453
 C         3.088290        0.128473       -1.003283
 C         4.135556       -1.007701        1.320898
 H         2.545353        0.019132        2.351735
 C         4.213861       -0.690324       -1.072873
 H         2.680323        0.587812       -1.897632
 C         4.739332       -1.263827        0.088382
 H         4.541843       -1.444587        2.228007
 H         4.684291       -0.879958       -2.032987
 H         5.616053       -1.901619        0.032947
 O        -0.876616       -1.597186       -0.499675
 O         0.948118        2.090187       -0.780408

## Transition state

 C        -3.627199        0.353563       -0.085026
 C        -2.215270        0.298162       -0.075303
 C        -1.550862       -0.982135       -0.117499
 C        -2.401247       -2.136367       -0.167910
 C        -3.777257       -2.038130       -0.192087
 C        -4.414245       -0.779821       -0.148435
 H        -4.076315        1.341614       -0.046449
 H        -1.910149       -3.104975       -0.194486
 H        -4.376628       -2.944427       -0.241511
 H        -5.497067       -0.707759       -0.164304
 C        -1.493824        1.578937       -0.001977
 O        -2.069707        2.661761        0.155237
 C         0.024991        1.559376       -0.163446
 H         0.231034        1.546696       -1.255435
 C         0.716705        0.514263        0.570136
 H         0.349236        0.324249        1.570729
 C         2.080413        0.066093        0.255322
 C         2.635627       -0.990067        0.992183
 C         2.830654        0.632354       -0.786524
 C         3.904472       -1.480834        0.688344
 H         2.057274       -1.434495        1.796530
 C         4.100340        0.145513       -1.087048
 H         2.427371        1.476445       -1.333744
 C         4.641040       -0.915312       -0.354390
 H         4.318683       -2.301686        1.265825
 H         4.672982        0.597060       -1.891536
 H         5.631088       -1.292787       -0.590928
 O        -0.266930       -1.158114       -0.111715
 O         0.767445        2.439665        0.597387

## Product

 C         3.646892        0.327827        0.036981
 C         2.243007        0.340739        0.031489
 C         1.551531       -0.883016        0.059638
 C         2.259753       -2.092515        0.112678
 C         3.649813       -2.077632        0.133485
 C         4.354554       -0.865210        0.089546
 H         4.155321        1.286270        0.011311
 H         1.703291       -3.023572        0.132328
 H         4.191261       -3.018027        0.175358
 H         5.439568       -0.863148        0.101072
 C         1.491933        1.623355        0.021125
 O         2.084911        2.694405       -0.088128
 C        -0.046091        1.556772        0.194483
 H        -0.123599        1.353313        1.316746
 C        -0.531434        0.212960       -0.438322
 H        -0.331885        0.275557       -1.520496
 C        -1.992972       -0.122716       -0.206532
 C        -2.436324       -1.441626       -0.389533
 C        -2.919945        0.851090        0.188575
 C        -3.771645       -1.782172       -0.174206
 H        -1.726714       -2.205397       -0.688251
 C        -4.254961        0.506133        0.409117
 H        -2.545066        1.867049        0.287005
 C        -4.688568       -0.808497        0.228373
 H        -4.095584       -2.809000       -0.318995
 H        -4.961627        1.270527        0.721434
 H        -5.728708       -1.072647        0.396336
 O         0.201418       -0.954810        0.059401
 O        -0.700019        2.618671       -0.270677

# Hypothesis 2; R=OCH3; Step 1

## Reagent

 C         3.219698       -0.076905        0.178787
 C         1.937614       -0.598617       -0.194190
 C         1.809398       -2.024013       -0.512836
 C         2.993807       -2.833084       -0.345116
 C         4.192750       -2.282751        0.030790
 C         4.330904       -0.902954        0.297033
 H         2.898874       -3.893774       -0.559493
 H         5.071025       -2.917618        0.128441
 H         5.291557       -0.512819        0.602366
 C         0.755861        0.249867       -0.249662
 O         0.816121        1.489361       -0.456192
 C        -0.562888       -0.381730        0.005921
 H        -0.549823       -1.381249        0.417052
 C        -1.721081        0.250712       -0.264158
 H        -1.673704        1.242964       -0.704630
 C        -3.069042       -0.255950       -0.006992
 C        -4.162430        0.615859       -0.163947
 C        -3.329124       -1.581825        0.391922
 C        -5.465683        0.188107        0.081306
 H        -3.976428        1.640729       -0.473192
 C        -4.630767       -2.009588        0.633529
 H        -2.507398       -2.282433        0.497948
 C        -5.705805       -1.127337        0.482472
 H        -6.293264        0.880054       -0.042022
 H        -4.811107       -3.036580        0.936636
 H        -6.719907       -1.465427        0.671218
 O         0.734736       -2.540781       -0.946328
 O        -0.904363        3.401643        0.146384
 H        -0.282962        2.643213       -0.057707
 O        -0.391562        4.420942       -0.757856
 H         0.155278        4.946368       -0.151691
 O         3.283571        1.257906        0.465054
 C         4.511006        1.783922        0.950544
 H         5.315120        1.685219        0.211651
 H         4.327426        2.842167        1.141456
 H         4.821982        1.294340        1.881061

## Transition state

 C         3.269473       -0.154791       -0.243632
 C         1.863738       -0.394687       -0.063029
 C         1.405288       -1.741368        0.291221
 C         2.427181       -2.736311        0.511995
 C         3.756581       -2.446314        0.343279
 C         4.202690       -1.160673       -0.038691
 H         2.093403       -3.730460        0.793827
 H         4.501439       -3.223179        0.502019
 H         5.261311       -0.977581       -0.156809
 C         0.886958        0.654743       -0.211346
 O         1.075828        1.779190       -0.726090
 C        -0.520109        0.409330        0.307753
 H        -0.626290       -0.155701        1.220097
 C        -1.569685        0.456496       -0.614981
 H        -1.353192        0.918965       -1.574442
 C        -2.910472       -0.035793       -0.413441
 C        -3.890601        0.222185       -1.395755
 C        -3.282667       -0.787829        0.722003
 C        -5.193124       -0.241104       -1.245276
 H        -3.615123        0.794307       -2.277025
 C        -4.586017       -1.247502        0.868959
 H        -2.541835       -1.023737        1.477184
 C        -5.547720       -0.975700       -0.110323
 H        -5.933307       -0.030416       -2.010748
 H        -4.855865       -1.825929        1.747042
 H        -6.563604       -1.338643        0.008835
 O         0.177675       -2.045783        0.384378
 O        -1.028803        2.055673        0.772901
 H        -0.388729        2.470949        0.149310
 O        -0.609886        3.731226        1.673512
 H        -0.097743        3.249166        2.339769
 O         3.634567        1.111016       -0.592969
 C         5.021387        1.401291       -0.717012
 H         5.489698        0.802047       -1.506458
 H         5.081921        2.457540       -0.981700
 H         5.555449        1.230266        0.224897

## Product

 C         3.277042       -0.199623       -0.028876
 C         1.856627       -0.401701       -0.024462
 C         1.325077       -1.764178       -0.109093
 C         2.292572       -2.836130       -0.111801
 C         3.641173       -2.585882       -0.094203
 C         4.158828       -1.272249       -0.055226
 H         1.903820       -3.849576       -0.153780
 H         4.343931       -3.416344       -0.113153
 H         5.228807       -1.120686       -0.035067
 C         0.930934        0.712384        0.056673
 O         1.207175        1.889667       -0.245691
 C        -0.462151        0.430501        0.586525
 H        -0.594155       -0.457929        1.191076
 C        -1.654105        0.921295       -0.138585
 H        -1.471622        1.501973       -1.042165
 C        -2.952788        0.201686       -0.080432
 C        -3.618534       -0.120026       -1.268660
 C        -3.513826       -0.180455        1.144412
 C        -4.821276       -0.826592       -1.235246
 H        -3.191482        0.183201       -2.220668
 C        -4.717860       -0.881610        1.177944
 H        -3.004605        0.090249        2.063517
 C        -5.373945       -1.209702       -0.011719
 H        -5.328170       -1.072937       -2.163214
 H        -5.147370       -1.170420        2.132495
 H        -6.311692       -1.755931        0.015725
 O         0.084694       -2.011874       -0.206969
 O        -1.199970        1.586157        1.051844
 H        -1.238794        3.717195        0.135691
 O        -0.624842        3.945512       -0.574603
 H         0.053866        3.247802       -0.444318
 O         3.714163        1.091729        0.042270
 C         5.113513        1.324695        0.131650
 H         5.641780        0.957868       -0.756221
 H         5.231968        2.406920        0.199222
 H         5.546261        0.854606        1.022625

# Hypothesis 2; R=OCH3; Step 2 (Cα)

## Reagent

C         3.241323       -0.030813        0.059614
 C         1.827724        0.187832        0.054995
 C         1.310915        1.554787        0.016367
 C         2.290341        2.610677       -0.085734
 C         3.637550        2.344686       -0.095651
 C         4.139654        1.028044       -0.022885
 H         1.913825        3.628874       -0.131280
 H         4.348795        3.165916       -0.159027
 H         5.207370        0.860481       -0.041460
 C         0.886992       -0.927822        0.093124
 O         1.128286       -2.059699        0.533304
 C        -0.499515       -0.699622       -0.487243
 H        -0.646348        0.144793       -1.149070
 C        -1.681409       -1.183303        0.261084
 H        -1.474788       -1.672425        1.213991
 C        -3.006518       -0.517873        0.152689
 C        -3.689690       -0.141323        1.314930
 C        -3.575189       -0.236628       -1.096077
 C        -4.915621        0.519856        1.232014
 H        -3.257478       -0.366198        2.286263
 C        -4.801763        0.419986       -1.178949
 H        -3.051978       -0.549002       -1.993843
 C        -5.474895        0.803136       -0.015500
 H        -5.435285        0.808784        2.140494
 H        -5.235724        0.631124       -2.151734
 H        -6.430379        1.314239       -0.081486
 O         0.071727        1.824745        0.096831
 O        -1.195587       -1.907523       -0.874387
 O         3.662607       -1.331389        0.101553
 C         5.056430       -1.588934        0.006829
 H         5.607476       -1.153561        0.849006
 H         5.162478       -2.674458        0.031583
 H         5.477785       -1.203754       -0.929473

## Transition state

 C         3.215570        0.095438        0.035886
 C         1.817807        0.032453       -0.212859
 C         1.068568        1.231559       -0.425317
 C         1.742391        2.483936       -0.371503
 C         3.101803        2.505845       -0.127224
 C         3.855869        1.333392        0.077389
 H         1.175664        3.395757       -0.528423
 H         3.619765        3.461092       -0.089896
 H         4.918130        1.409909        0.263761
 C         0.997065       -1.167406       -0.257399
 O         1.391197       -2.323131       -0.098448
 C        -0.478315       -0.850280       -0.523236
 H        -0.845961       -0.841141       -1.539729
 C        -1.499293       -1.096525        0.510300
 H        -1.115910       -0.934367        1.537798
 C        -2.822087       -0.372353        0.356836
 C        -3.036497        0.880919        0.942055
 C        -3.846833       -0.959246       -0.388487
 C        -4.253813        1.540299        0.775493
 H        -2.239906        1.342174        1.519361
 C        -5.069568       -0.304802       -0.554009
 H        -3.659162       -1.935542       -0.823288
 C        -5.276003        0.948228        0.026314
 H        -4.409805        2.514046        1.231450
 H        -5.861534       -0.772025       -1.133018
 H        -6.225710        1.459871       -0.099697
 O        -0.198048        1.117645       -0.661040
 O        -1.422013       -2.390863        0.040571
 O         3.863221       -1.085456        0.222913
 C         5.265121       -1.046818        0.472001
 H         5.494125       -0.491690        1.388648
 H         5.575852       -2.085232        0.589580
 H         5.808891       -0.596243       -0.365964

## Product

 C         3.173586        0.124693        0.051750
 C         1.815354       -0.043504       -0.286367
 C         1.000080        1.081966       -0.470728
 C         1.470045        2.387043       -0.321596
 C         2.814157        2.525482        0.016008
 C         3.667610        1.425246        0.204577
 H         0.819311        3.241020       -0.467046
 H         3.226530        3.522318        0.139778
 H         4.701652        1.600132        0.470143
 C         0.982982       -1.223371       -0.544121
 O         1.307112       -2.407945       -0.589265
 C        -0.418513       -0.678337       -0.703127
 H        -0.936620       -1.040758       -1.592067
 C        -1.337482       -1.078533        0.587714
 H        -0.808838       -0.528718        1.422366
 C        -2.671730       -0.322735        0.387110
 C        -2.841500        1.028220        0.710674
 C        -3.762767       -1.029325       -0.126802
 C        -4.069263        1.662905        0.509918
 H        -2.003517        1.584444        1.122198
 C        -4.991047       -0.401448       -0.337941
 H        -3.610878       -2.084562       -0.333179
 C        -5.148731        0.950865       -0.020859
 H        -4.187023        2.711707        0.770300
 H        -5.829125       -0.964366       -0.741539
 H        -6.104894        1.442704       -0.176174
 O        -0.270021        0.764968       -0.813558
 O        -1.441726       -2.384756        0.705522
 O         3.907943       -1.002621        0.210016
 C         5.283674       -0.860414        0.563942
 H         5.394459       -0.351278        1.527317
 H         5.677634       -1.873535        0.639527
 H         5.836103       -0.308808       -0.204255

# Hypothesis 2; R=OCH3; Step 2 (Cβ)

## Reagent

 C        -3.241306       -0.030692       -0.059441
 C        -1.827724        0.187800       -0.055220
 C        -1.310677        1.554688       -0.017035
 C        -2.289886        2.610693        0.085510
 C        -3.637148        2.344852        0.095886
 C        -4.139492        1.028309        0.023285
 H        -1.913347        3.628886        0.130857
 H        -4.348250        3.166194        0.159493
 H        -5.207225        0.860951        0.042342
 C        -0.887055       -0.927934       -0.093365
 O        -1.128346       -2.059765       -0.533632
 C         0.499355       -0.699675        0.487184
 H         0.646047        0.144765        1.148998
 C         1.681298       -1.183391       -0.260979
 H         1.474865       -1.672633       -1.213862
 C         3.006409       -0.517911       -0.152514
 C         3.689928       -0.141909       -1.314719
 C         3.574736       -0.236112        1.096287
 C         4.915832        0.519316       -1.231757
 H         3.257994       -0.367228       -2.286073
 C         4.801288        0.420537        1.179217
 H         3.051306       -0.548117        1.994055
 C         5.474747        0.803170        0.015786
 H         5.435753        0.807835       -2.140220
 H         5.234975        0.632113        2.152028
 H         6.430211        1.314306        0.081810
 O        -0.071461        1.824346       -0.098227
 O         1.195419       -1.907575        0.874522
 O        -3.662697       -1.331252       -0.101149
 C        -5.056562       -1.588735       -0.006613
 H        -5.607504       -1.153011       -0.848667
 H        -5.162672       -2.674243       -0.031755
 H        -5.477944       -1.203884        0.929812

## Transition state

 C        -3.082127        0.187336        0.101975
 C        -1.667873        0.038241       -0.063734
 C        -0.847283        1.233277       -0.100729
 C        -1.511137        2.498162       -0.002420
 C        -2.874218        2.586259        0.161903
 C        -3.681559        1.438298        0.222942
 H        -0.887360        3.385257       -0.047182
 H        -3.344322        3.562959        0.249461
 H        -4.748428        1.539283        0.363730
 C        -1.062609       -1.298608       -0.229429
 O        -1.666268       -2.305564       -0.605153
 C         0.423834       -1.426711        0.115688
 H         0.520086       -1.312614        1.215502
 C         1.297525       -0.555617       -0.644453
 H         1.051724       -0.441970       -1.692359
 C         2.664003       -0.203622       -0.228632
 C         3.393826        0.716069       -0.994960
 C         3.247465       -0.729450        0.933749
 C         4.671000        1.115050       -0.603265
 H         2.945405        1.129439       -1.893329
 C         4.525167       -0.334869        1.322810
 H         2.708226       -1.473814        1.508025
 C         5.240858        0.591962        0.559051
 H         5.221475        1.831392       -1.205578
 H         4.967334       -0.754584        2.221405
 H         6.236735        0.897770        0.864628
 O         0.442575        1.253395       -0.229831
 O         1.142140       -2.450197       -0.468518
 O        -3.811702       -0.963922        0.178410
 C        -5.205899       -0.864278        0.435033
 H        -5.728946       -0.329861       -0.366809
 H        -5.573746       -1.890103        0.481659
 H        -5.407990       -0.361854        1.388407

## Product

 C        -3.103064        0.118230        0.007096
 C        -1.686472       -0.034156       -0.034017
 C        -0.912535        1.140365       -0.160305
 C        -1.501096        2.409986       -0.231717
 C        -2.881454        2.518157       -0.174914
 C        -3.691178        1.385883       -0.058581
 H        -0.860180        3.277760       -0.336917
 H        -3.346600        3.497700       -0.229982
 H        -4.765300        1.502341       -0.019109
 C        -0.985424       -1.347149        0.080116
 O        -1.565780       -2.423024       -0.025165
 C         0.540469       -1.300262        0.392037
 H         0.534970       -0.847307        1.441791
 C         1.114556       -0.119385       -0.476347
 H         0.945299       -0.378586       -1.532994
 C         2.580791        0.100210       -0.233716
 C         3.062261        1.215559        0.460879
 C         3.493230       -0.872702       -0.669357
 C         4.429927        1.362556        0.707873
 H         2.363535        1.970189        0.802204
 C         4.856413       -0.727956       -0.416979
 H         3.105616       -1.749246       -1.172232
 C         5.332398        0.392530        0.270585
 H         4.787991        2.237573        1.243075
 H         5.551221       -1.490329       -0.758440
 H         6.395545        0.507866        0.460537
 O         0.439313        1.133567       -0.218259
 O         1.188396       -2.439256        0.234950
 O        -3.838982       -1.014710        0.137392
 C        -5.254544       -0.895106        0.245174
 H        -5.690436       -0.447866       -0.655169
 H        -5.628273       -1.912741        0.359593
 H        -5.542638       -0.300538        1.119343