

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET
INSTITUT ZA FIZIKU**

Природно-математички факултет
Радна заједница заједничких послова
САНДРАГА

Пријемник: 25. окт. 1995.			
Орг. јед.	Број	Формат	Вредност
0603	9/186		

**MOLEKULARNO-MEHANIČKA (MMX) I
KONFORMACIONA ANALIZA KRISTALNE
STRUKTURE NEKIH PRIRODNIH PRODUKATA
REŠENIH METODOM RENTGENSKE
DIFRAKCIJE**

- diplomski rad -

Mentor:
Dr. Agneš Kapor

Student:
Nad Abonji Zoltan

Novi Sad
oktobar 1995.

Ovaj diplomski rad je rađen u Laboratoriji za strukturnu analizu kristala Instituta za fiziku, Prirodno-matematičkog fakulteta u Novom Sadu.

Zahvaljujem se svom mentoru prof Dr Agneš Kapor, redovnom profesoru Prirodno-matematičkog fakulteta na predloženoj temi i na nesebičnoj i svestranoj pomoći pri izradi diplomskog rada.

SADRŽAJ:

UVOD.....	1
1. KONFORMACIONA ANALIZA CIKLIČNIH UGLJENOVODONIKA.....	2
1.1 KONFORMACIJA.....	2
1.2 DEFINICIJA KONFORMACIJE POMOĆU TORZIONIH UGLOVA.....	3
1.3 SIMETRIJA PRSTENA.....	3
1.4 SIMETRIJA I KONFORMACIJA CIKLOPENTANA.....	3
1.5 SIMETRIJA I KONFORMACIJA CIKLOHEKSANA.....	4
1.6 DEFINICIJA KONFORMACIJE POMOĆU KOORDINATA NABIRANJA	5
1.7 PARAMETRI ASIMETRIJE	11
2. KONFIGURACIJA	13
3. MOLEKULARNO-MEHANIČKI PRORAČUNI.....	15
3.1 BORN-OPPENHEIMEROVA APROKSIMACIJA	16
3.2 NAPREZANJE USLED PROMENE VELIČINE VALENTNIH VEZA.....	17
3.3 NAPREZANJE USLED DEFORMACIJE VALENTNIH UGLOVA.....	17
3.4 TORZIONO NAPREZANJE	18
3.5 INTERAKCIJA VALENTNO NEVEZANIH ATOMA	18
3.6 NAPREZANJE USLED ODSTUPANJA OD RAVNI I USLED COULOMBOVSKE INTERAKCIJE.....	19
3.7 TOPLOTA STVARANJA	19
3.8 ENERGIJA NAPREZANJA	19
3.9 MINIMIZACIJA POTENCIJALNE ENERGIJE.....	20
4. GABA-GAMA-AMINO-BUTERNA KISELINA.....	20
5. EKSPERIMENTALNI REZULTATI.....	22
5.1 MOLEKULARNO-MEHANIČKI PRORAČUNI	23
5.1.1 ENERGETSKA MINIMIZACIJA MOLEKULA	23
5.1.2 MMX ANALIZA PROMENE TORZIONIH UGLOVA N2-C1-C14-O15.....	32
6. ZAKLJUČAK.....	37
LITERATURA	38

UVOD

Osnovna ideja diplomskog rada je bila molekularna-mehanička i konformaciona analiza molekula u kristalnom stanju jedne grupe biološki aktivni alkaloida čija je kristalna struktura rešena metodom difrakcije x-zraka na monokristalu. Polazeći od poznatih kristalnih struktura i konformacije molekula u kristalnom stanju trebalo je izvršiti molekularno mehaničku minimizaciju energije molekula u slobodnom stanju, uporediti strukturu, dužinu hemijskih veza i uglove kao i konformaciju molekula kao celine. Sve to je trebalo izvršiti u cilju boljeg razumevanja poznate biološke aktivnosti phtalide izoquinoline alkaloida i njihovih derivata. Poređenjem konformacije molekula u kristalnom stanju i u slobodnu molekulu omogućilo bi bolje razumevanje struktura specifičnog delovanja ispitivanih alkaloida.

U ovom radu biće izložene teorijske osnove konformacione analize cikličnih ugljovodonika, kao i teorijske osnove molekularno-mehaničkih proračuna. U posebnoj glavi biće dat kratak opis strukturno specifično delovanje biološki aktivnog molekula na GABA receptoru. U posebnoj glavi biće dati rezultati molekularno-mehaničkih proračuna za ispitivane derive phtalide isoquinolina. Ovi rezultati biće upoređeni sa poznatim rezultatima rentgenske difrakcije. U istom poglavljiju biće upoređena i konformaciona analiza u kristalnom stanju i molekula u slobodnom stanju.

1. KONFORMACIONA ANALIZA CIKLIČNIH UGLJENOVODONIKA

1.1 KONFORMACIJA

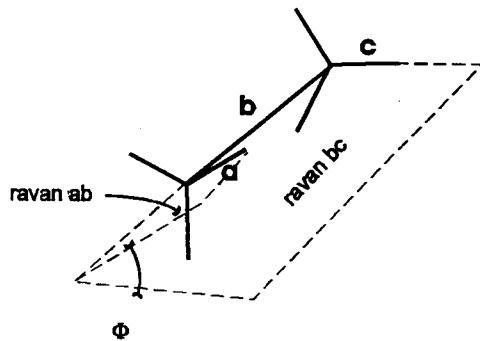
Fizičkim merenjima sa sigurnošću je utvrđeno, da postoji rotacija oko kovalentne sigma veze. Kao posledica slobodne rotacije postoji mogućnost da atomi odnosno atomske grupe, vezane za ugljenikove atome na kovalentnoj vezi oko koje se vrši rotacija, mogu da zauzmu bezbroj međusobnih položaja i daju bezbroj mogućih oblika molekula. Ma koji od mogućih prostornih oblika koji je nastao kao posledica rotacije oko proste veze, naziva se konformacija.

Etan, $\text{CH}_3\text{-CH}_3$, je najprostiji molekul na kome se može posmatrati rotacija oko proste veze ugljenik-ugljenik i promena konformacije. Ako zamislimo da je jedna metil-grupa okreće oko C-C veze, kao ose, a da pri tom druga metil-grupa bude fiksirana, molekul etana će pri rotaciji zauzimati neograničen broj konformacija od kojih su dve granične konformacije od važnosti. Jedna u kojoj je rastojanje između vodonikovih atoma dveju metil grupa, odnosno odgovarajućih C-H veza najveće je najstabilnija, a druga, u kojoj su vodonikovi atomi dveju metil-grupa najbliži jedan drugome je najnestabilnija. Razlika u energiji između ovih konformacionih oblika nije dovoljna da spreči rotaciju. Najstabilnija konformacija se zove *stepeničasta*, a najmanje stabilna, *eklipsna*.

U ovoj glavi će biti reči o konformacijskoj analizi peto- i šestočlanih prstenova, odnosno ciklopentana i cikloheksana.

1.2 DEFINISANJE KONFORMACIJE POMOĆU TORZIONIH UGLOVA

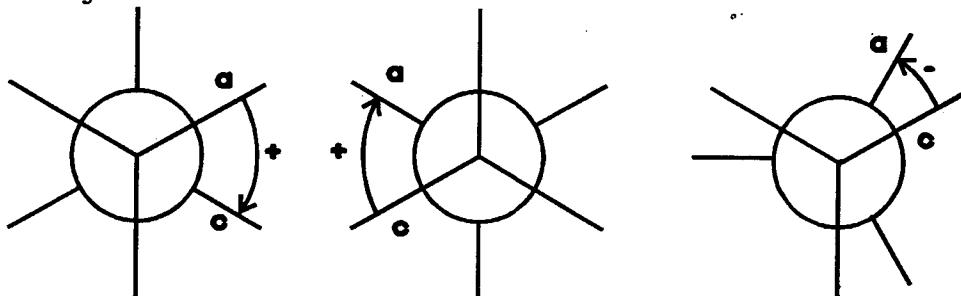
Torzioni ugao Φ se definiše pomoću tri uzastopne valentne veze a , b i c koje određuju dve ravni ab i bc (slika 1).



Slika 1. Definicija torzionog ugla

Ove ravni grade diedar kome je veza b ivica. Ugao ovog diedra se zove torzionom uglom. Vrednost torzionog ugla varira se od 0 do $\pm 180^\circ$.

Koristi se Njumanova (Newman) projekcija za lakše definisanje predznaka ovog ugla. Ako diedar sa slike posmatramo duž veze b , tada se u ravni normalnoj na ovu vezu torzioni ugao se javlja u prirodnoj veličini kao ugao koji grade projekcija veze a i c (slika 2). Torzioni ugao je pozitivan ako se smer rotacije koja dovodi do poklapanja prednje veze sa zadnjom poklapa sa smerom kretanja kazaljke na satu, a negativan u obrnutom slučaju. Ovako definisan znak je isti bez obzira da li se posmatranje vrši sa strane a ili c .



Slika 2. Definicija predznaka torzionog ugla

1.3 SIMETRIJA PRSTENA

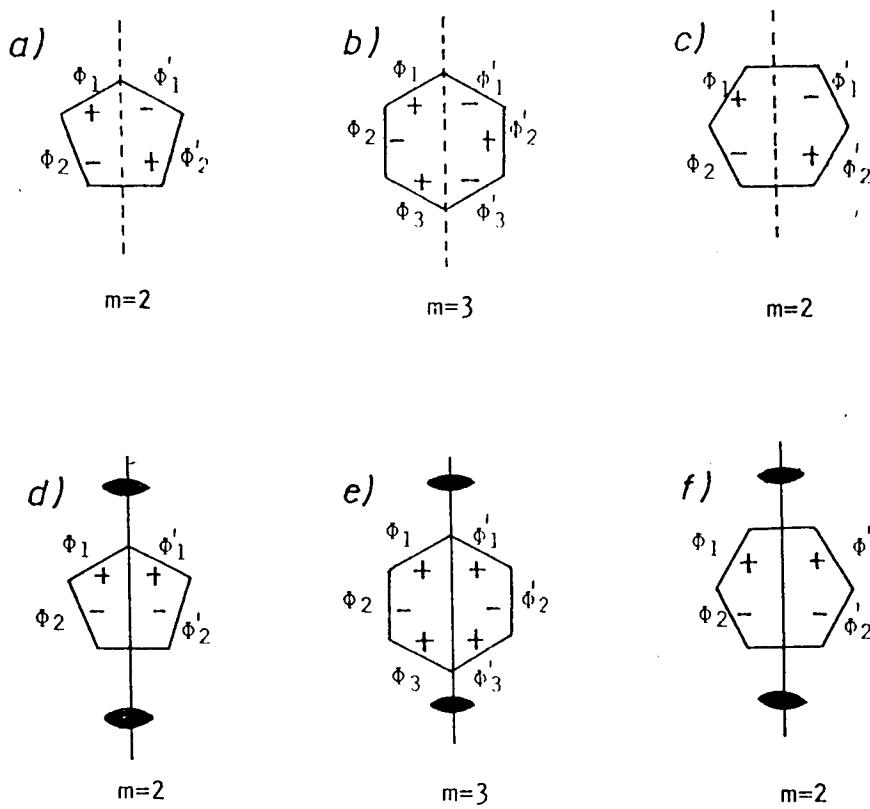
Za određivanje konformacije prstena neophodno je uzeti u razmatranje ogledalske ravni koje su normalne na najbolji ravan prstena.

Položaj simetrijskog elementa u prstenu zavisi od broja atoma koji sačinjavaju prsten. Ako je broj atoma neparan, svi elementi simetrije prolaze kroz jedan atom prstena i polove suprotnu vezu (slika 3). U prstenu sa parnim brojem atoma, simetrijski elementi mogu prolaziti kroz dva nasuprot smeštena atoma prstena (slika 3) ili poloviti veze.

1.4 SIMETRIJA I KONFORMACIJA CIKLOPENTANA

Ciklopentan u gasnom stanju ima neplanarnu geometriju. U jednom slučaju molekul poprima C_S , a u drugom C_2 simetriju.

Deset mogućih elemenata simetrije ciklopentana čine pet ogledalskih ravni i pet osa drugog reda. Slika 4 pokazuje idealne konformacije ciklopentana koje se koriste u cilju klasifikacije petočlanih prstenova, kao i položaje simetrijskih elemenata i relativne veličine torzionih uglova u odnosu na maksimalni torzioni ugao u prstenu. Planarni prsten ima najvišu simetriju i ona poseduje svih deset mogućih simetrijskih elemenata (slika 4). Idealna kovertasta konformacija E (*ENVELOPE*) ima samo jednu ogledalsku ravan C_S koja prolazi kroz atom koji odstupa od ravni planarnog pentagona (slika 4). Kada prsten poprima idealnu



Slika 3. Predznaci torzionih uglova kod peto i šestočlanih prstenova opisuju simetričan raspored atoma povezanih simetrijskom operacijom

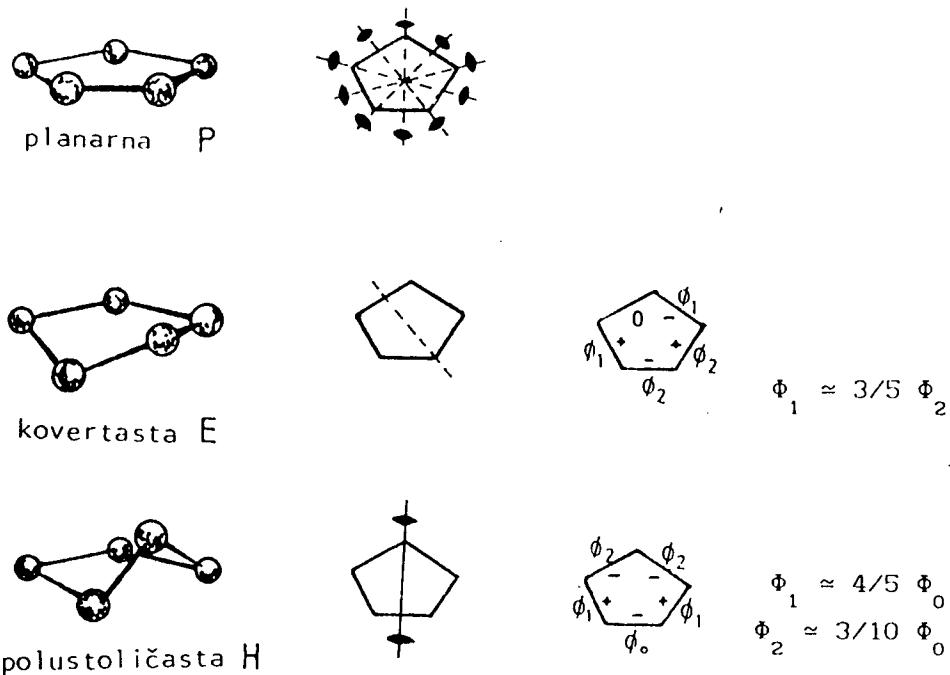
polustoličastu H (*HALF-CHAIR*) konformaciju, tada prsten sadrži samo jednu osu drugog reda C₂, koja polovi vezu između ovih dva atoma koja odstupaju od ravni (jedan ispod, a drugi iznad).

Referentne konformacije ciklopentana su C_S i C₂, dok planarna konformacija nije energijski povoljnija.

1.5 SIMETRIJA I KONFORMACIJA CIKLOHEKSANA

Ako se izuzmu ose drugog, trećeg i šestog reda normalne na najbolju ravan, cikloheksan poseduju dvanaest elemenata simetrije. Planarni prsten poseduje svih dvanaest elemenata simetrije. U stabilnoj formi cikloheksan ima stoličastu C (*CHAIR*) konformaciju. Ovaj oblik poseduju tri ogledalske ravnili. Krevetasta B (*BOAT*) i ukrštena krevetasta T (*TWIST-BOAT*) konformacija imaju dva međusobna normalna simetrijska elementa. Kovertasta S (*SCREW-BOAT*) konformacija poseduje samo jedan simetrijski element.

Stoličasta C i ukrštena krevetasta T konformacija su energijski najstabilnije konformacije cikloheksana.



Slika 4. Konformacije idealnog ciklopentana. Vrste i položaj elemenata simetriesu dati u srednjoj, a relativne veličine torzionih uglova u desnoj koloni

1.6 DEFINICIJA KONFORMACIJE POMOĆU KOORDINATA NABIRANJA

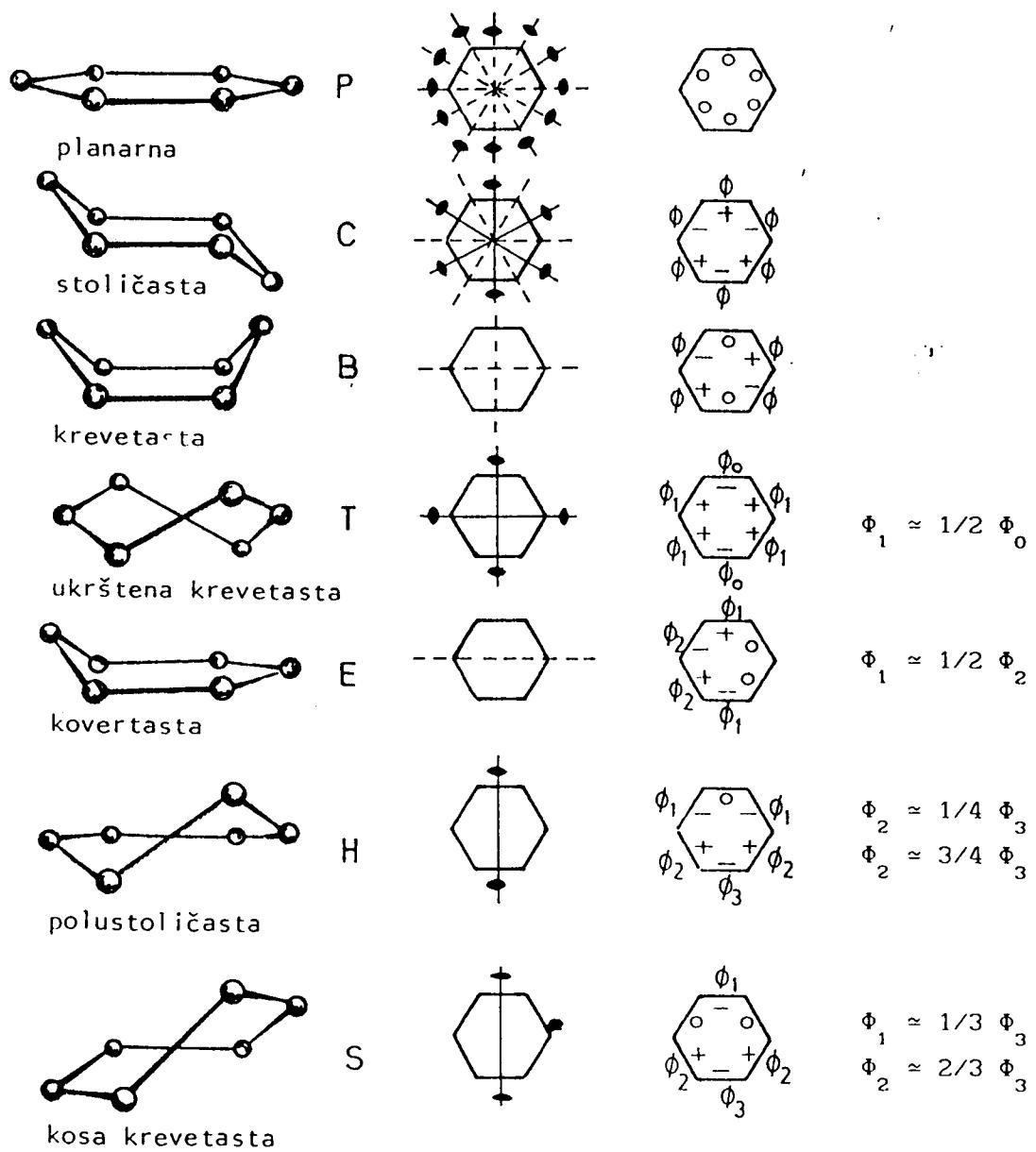
Prvi pokušaj kvantitativnog opisa neplanarnog prstena izveli su Kilpatrick, Pitzer i Spitzer [12] za molekulsku strukturu ciklopentana. Oni su pokazali da se normalno odstupanje i-tog ugljenikovog atoma od ravni pravilnog pentagona može opisati pomoću relacije:

$$z_i = (2/5)^{1/2} q \cos(2y + 4p(i-1)/5) \quad (1)$$

gde je q amplituda nabiranja, a y fazni ugao koji opisuje različite vrste nabiranja. Kretanje koje nastaje usled promena ugla y pri $q=const.$ naziva se psudorotacijom. Ovaj model dobro funkcioniše za pravilan pentagon.

Opštu definiciju koordinata nabiranja prstenova (Puckering coordinates) koji se može primeniti na bilo koji ciklični molekul ako su date koordinate položaja atoma dali su Cremer i Pople [13].

Da bi postavili sistem koordinata nabiranja, Cremer i Pople su prvo definisali srednju ravan u odnosu na koju se određuje pomeranje svakog atoma. Ovu ravan su odredili tako da prolazi kroz koordinatni početak pravouglog koordinatnog sistema smeštenog u geometrijski centar nabranog prstena koji sadrži N atoma. Osa z je normalna na ovu ravan, a y osa prolazi kroz projekciju položaja atoma 1 na ovu ravan. Srednja ravan



Slika 5. Konformacija idealnog cikloheksana

$(z=0)$ jednoznačno je određena i fiksirana u prostoru sa sledećim trima jednačinama:

$$\sum_{j=1}^N z_j = 0 \quad (2)$$

$$\sum_{j=1}^N z_j \cos[2\pi(j-1)/N] = 0 \quad (3)$$

$$\sum_{j=1}^N z_j \sin[2\pi(j-1)/N] = 0 \quad (4)$$

Potpuni skup pomeranja od srednje ravni je dat skalarnim proizvodom:

$$\bar{z}_j = \vec{R}_j \cdot \vec{n} \quad j=1\dots N \quad (5)$$

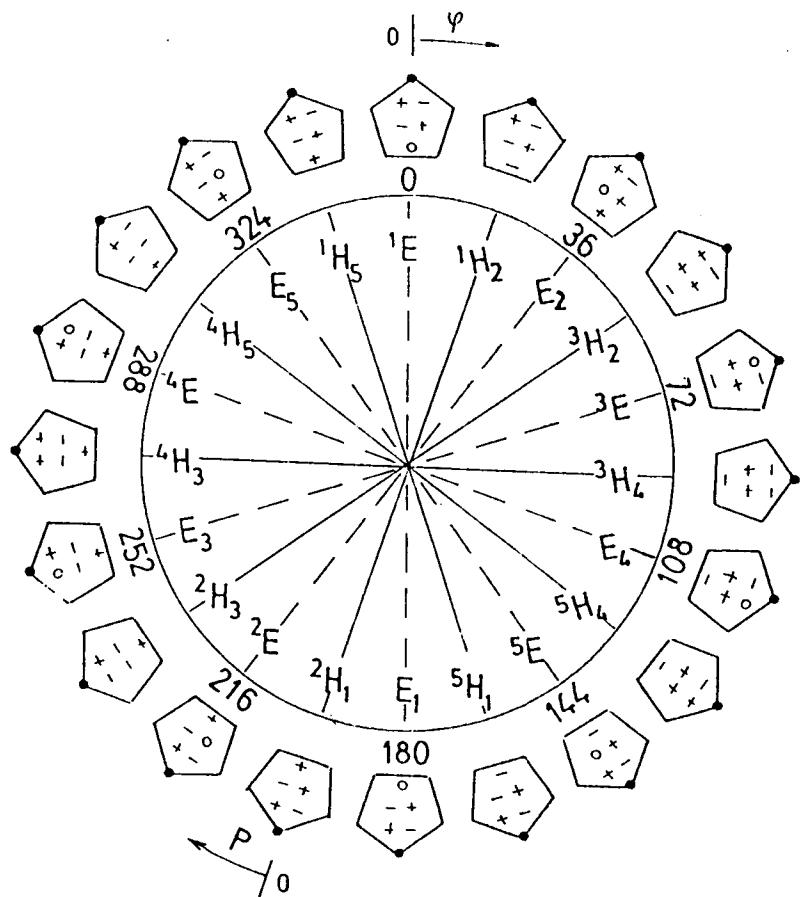
gde je \vec{R}_j vektor položaja atoma, a \vec{n} jedinični vektor srednje ravni. Pozitivan smer vektora n definiše gornju stranu prstena na kojoj su atomi numerisani u smeru kretanja kazaljke na satu.

Ako je broj atoma N neparan i $N>3$, generisane koordinate nabiranja (q_m) su definisane izrazima:

$$q_m \cos \phi_m = (2/N)^{1/2} \sum_{j=1}^N z_j \cos[2\pi m(j-1)/N] \quad (6)$$

$$q_m \sin \phi_m = -(2/N)^{1/2} \sum_{j=1}^N z_j \sin[2\pi m(j-1)/N] \quad (7)$$

gde m uzima vrednost $2, 3, \dots, (N-1)/2$. Ovaj izraz predstavlja skup koordinata nabiranja koje sačinjavaju amplitude q_m (≥ 0) i fazni uglovi ($0 \leq \phi_m \leq 2\pi$). Ako je broj atoma u prstenu N paran, u jednačinama (6 i 7) zbir ide do $m=N/2$ za koju vrednost postoji samo jedna koordinata nabiranja:



Slika 6. Pseudorotacioni put ciklopentanskog prstena. Svaka tačka u krugu predstavlja određenu vrednost faznog ugla pseudorotacije

$$q_{N/2} = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{j=1}^N z_j \cos[(j-1)\pi] = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{j=1}^N (-1)^{j-1} z_j \quad (8)$$

Za razliku od ostalih amplituda, ova može imati bilo koji predznak. Kako se u izrazima 6-8 javlja indeks $(j-1)$, odgovarajući uglovi su jednaki nuli za atom 1 koji se uzima za vrh deformisanog prstena. Ukupan broj koordinata nabiranja je $(N-3)$. Faktori normiranja u jednačinama 6-8 su tako određeni da je:

$$\sum_{j=1}^N z_j^2 = \sum_m q_m^2 = Q^2 \quad (9)$$

Veličina Q (≥ 0) se zove totalna amplituda nabiranja.

Inverznim transformacijama mogu se izraziti N odstupanja z_j preko koordinata nabiranja q_m i ϕ_m :

$$z_j = (2/N)^{1/2} \sum_{m=2}^{2(N-1)} q_m \cos[\phi_m + 2\pi m(j-1)/N] \quad (10)$$

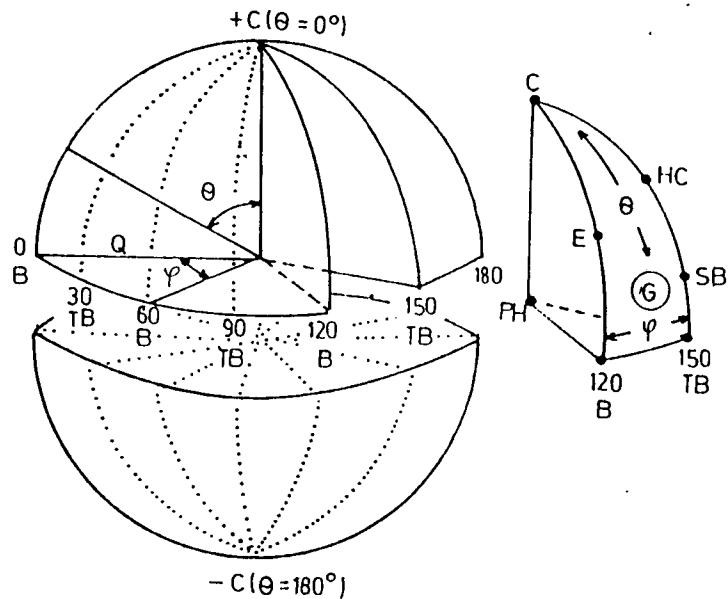
$$z_j = (2/N)^{1/2} \sum_{m=2}^{N-1} q_m \cos[\phi_m + 2\pi m(j-1)/N] + N^{-1/2} q_{N/2} (-1)^{j-1} \quad (11)$$

Za $N=5$ postoji samo jedan par amplituda-faza (q, m), za koji izraz 11 postaje:

$$z_j = (2/5)^{1/2} q \cos[\phi + 4\pi(j-1)/5] \quad (12)$$

Što upravo predstavlja izraz koji su dali Kilpatrick i saradnici, stim da ϕ odgovara veličini 2ψ u izrazu 1.

U slučaju ciklopentana (paralelna pomeranja atoma pravilnog planarnog pentagona), vrednostima $\phi = 0, 36, 72 \dots$ odgovaraju deset kovertastih E konformacija sa C_s simetrijom, dok $\phi = 18, 54, 90 \dots$ daje deset polustoličastih H konformacija. Veza između parametara nabiranja i simetričnih (klasičnih) oblika se može prikazati u polju parametara nabiranja kao na slici 6.



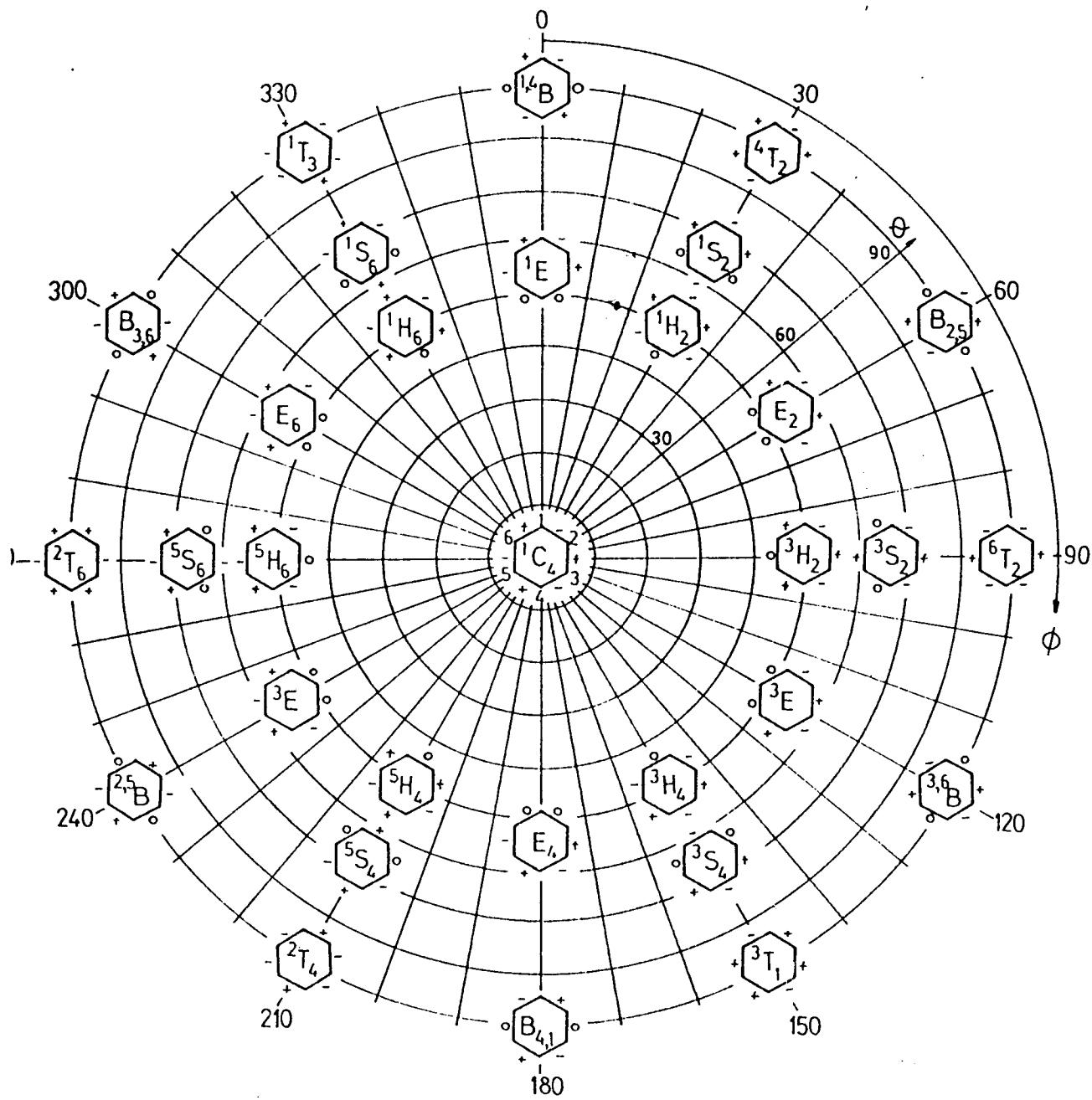
Slika 7. Jeden oktant sfere na kojoj se za $Q=\text{const}$ mogu prikazati konformacije šestočlanih prstenova

Za šestočlani prsten ($N=6$) postoje tri koordinate nabiranja. To su jedan par amplitude i faze (q_2, ϕ_2) i jedna amplituda q . Ove koordinate se

mogu zameniti sfernim polarnim koordinatama ($Q, q, f = \phi_2$), gde je Q ukupna amplituda nabiranja, a ugao ($0 \leq q \leq p$) takav da je

$$q_2 = Q \sin \theta \quad (13)$$

$$q_3 = Q \cos \theta \quad (14)$$



Slika 8. Dvodimenzionalna projekcija Hendricksove sfere

Ovaj koordinatni sistem omogućava da se prikažu svi tipovi nabiranja na površini sfere sa radijusom Q (slika 7).

Slika 8 predstavlja projekciju ove sfere na ekvarorijalni ravan, koju je dao Boyens [15]. Svaki šestougaonik predstavlja jednu od šest kanonskih transformacija.

Simboli na ivicama šestougaonika ukazuju na predznak endocikličnih torzionih uglova. Ukoliko se atomi numerišu u smislu kretanja kazaljke na satu, uzimajući proizvoljan atom za atom 1, gornji levi indeksi uz oznaku konformacije označavaju redne brojeve atoma koji su iznad, a donji indeks pak atome koji su ispod srednje ravni.

Na polu ($\theta=0$) nalazi se stoličasta konformacija 1C_4 . Koordinate nabiranja su $q_2 = 0$ i $q_3 = 0$. Položaji na ekvatoru sfere imaju koordinate $\theta = 90^\circ$, $q = Q$ i $q = 0$. Kada se menja fazni ugao, konformacija prolazi kroz seriju od šest krevetastih B konformacija ($\phi = 0, 60, 120, 240$, i 360°) i šest ukrštenih stoličastih T konformacija ($\phi = 30, 90, 150, 210, 270$ i 330°). One se mogu pseudorotacijom prevesti jedna u drugu.

Predstavljanje konformacionih formi na Boyensovoj projekciji objedinjuje sve konformacije šestočlanih prstenova. Svaki od simbola na slici sadrži kompletну informaciju o konformaciji i mehanizmu bilo kog konformacijskog prelaza.

1.7 PARAMETRI ASIMETRIJE

Parametri asimetrije predstavljaju meru odstupanja neidealnih prstenova od idealne simetrije na mogućim položajima simetrijskih elemenata.

Opšteprihvaćeni način procene deformacije predložili su Duax i Weeks i Rohrer [14]. Polazeći od karakteristika međusobno simetrijski zavisnih torzionih uglova, odnosno da torzioni uglovi povezani osom drugog reda imaju kod idealnih simetrija istu veličinu i isti predznak, a torzioni uglovi povezani ogledalskom ravni istu veličinu i suprotne predznače (slika 3), oni su uveli parametre asimetrije tako definisane da u slučaju idealne simetrije imaju vrednost 0.

$$\Delta C_2 = \left[\frac{\sum_{i=1}^m (\omega_i - \bar{\omega}_i)^2}{m} \right]^{1/2} \quad \text{osa drugog reda} \quad (15)$$

$$\Delta C_s = \left[\frac{\sum_{i=1}^m (\omega_i + \omega'_i)}{m} \right]^{1/2} \quad \text{ogledalska simetrija} \quad (16)$$

gde m predstavlja broj parova torzionih uglova. U slučaju neidealne simetrije prstena, vrednost parametara će biti različiti od nule i rašće sa stepenom odstupanja od idealne simetrije.

Mada parametra asimetrije imaju dimenziju (stepen), u konformacionim analizama po pravilu se ona izostavlja.

Uz oznaku parametra asimetrije mora da se da i oznaka atoma, odnosno veze koja određuje položaj elementa simetrije u odnosu na koji se definiše ovaj parametar da bi se jednoznačno odredio položaj parametra asimetrije, dovoljno je uz oznaku ovog parametra navesti naziv samo jednog atoma, odnosno para atoma u zavisnosti da li atom ili veze određuju položaj elementa asimetrije. Uvek se navodi atom koji u šemi numeracije ima niži redni broj, odnosno onaj par atoma koji sadrži atom sa najnižim rednim brojem.

Pomoću parametra asimetrije je moguće odrediti prirodu deformacije prstena prouzrokovane spajanjem prstenova i naprezanjem koje unese supstituenti.

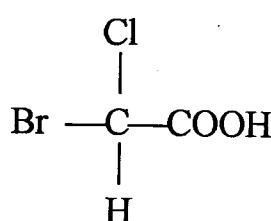
2. KONFIGURACIJA

Prostorni raspored atoma i grupa na disimetričnom odnosno asimetričnom delu molekula (npr. na asimetričnom ugljenikovom atomu) ili na položajima oko krutog, fiksiranog dela molekula naziva se *konfiguracija*. *Apsolutna konfiguracija* nekog optičkog aktivnog jedinjenja je stvarna prostorna orientacija atoma i grupa u molekulu, dok *relativna konfiguracija* je konfiguracija u odnosu na druga poznata jedinjenja. Apsolutnu konfiguraciju ne možemo hemijskim putem odrediti. Ako se u nekoj seriji jedinjenja, čije su relativne konfiguracije poznate, utvrdi apsolutna konfiguracija jednom jedinjenju, i apsolutne konfiguracije svih ostalih optičkih aktivnih supstanci iz te serije biće time određene. Najpoznatiji sistemi označavanja konfiguracije su *sistem D-L konfiguracija* i *sistem R-S konfiguracija*.

Sistem R-S konfiguracija su predložili S. Chan, C. K. Ingold i V. Prelog (1956). Ovaj način označavanja se može primeniti na sve tipove jedinjenja i na svaki asimetrični centar u molekulima sa jednim, dva ili više asimetričnih ugljenikovih atoma, pa stoga omogućava sistematizaciju konfiguracione nomenklature.

Ako molekul sadrži jedan ugljenikov atom prvo se supstituentima (*a*, *b*, *d* i *e*) koji su vezani za taj atom odrede prioriteti prema sekvensi pravila. Na osnovu ovog pravila supstituenti se tako raspoređuju da im prioriteti opadaju (*a>b>d>e*). Prioriteti se određuju na sledeći način:

1) Prioriteti opadaju sa smanjenjem atomskog broja atoma koji su direktno vezani za asimetrični atom. Tako će kod brom-hlor-sirćetne kiseline sekvensija biti Br>Cl>COOH>H.



2) Ako su dva ili više atoma koji su direktno vezani za asimetrični ugljenikov atom identični, dakle ako imaju iste atomske brojeve, relativni prioriteti supstituenata se određuju na sličan način, ali upoređivanjem atomskih brojeva idućih atoma u supstituentima.

3) U slučaju dvostrukih ili trostrukih veza atomi na tim veza se udvostručuju odnosno utrostručuju. Tako se npr. aldehidna grupa H-C=O smatra kao C(O,O,H).

Pošto je određena sekvensija supstituenata prema prioritetu, tako da je *a>b>d>e*, trodimenzionalni model stereoizomera se sada posmatra sa

druge strane od supstituenata sa najmanjim prioritetom (supstituent *e*), u pravcu ose njegove veze sa asimetričnim atomom. Ako prioritetna sekvenca ostala tri supstituenata ($a \rightarrow b \rightarrow d$), koji čine trougao *abd* odgovara desnoj spirali, tj. smislu kretanja skazaljke na časovniku, konfiguracija asimetričnog ugljenikovog atoma se obeležava sa "R" (od latinskog *rectus*), a ako je ta sekvenca suprotna i odgovara levoj spirali, asimetrični ugljenikov atom ima S-konfiguraciju (od latinskog *sinister*).

R-S nomenklatura se može primeniti i na ciklične sisteme, na disimetrična jedinjenja bez asimetričnih atoma, kao i na jedinjenja čiji su asimetrični centri heteroatomi a ne asimetrični ugljenikovi atomi.

3. MOLEKULARNO-MEHANIČKI PRORAČUNI

Za potpuno poznavanje strukture molekula nisu dovoljni podaci koji su dobijeni rendgenostrukturnom analizom, jer ona ne daje nikakve informacije o energiji molekula. Osobine organskih molekula, kao što su energija, geometrija, elektronska gustina, vibracioni i elektronski prelazi i druge termodinamičke funkcije, mogu teorijski da se odrede i za to postoje tri postupka.

1. Direktan kvantomehanički pristup ovom problemu je rešavanje Schrödingerove jednačine za datu konfiguraciju, određenu tako da minimizira energiju molekula. Ovaj princip se zove *ab initio* metod. Međutim egzaktni proračuni su mogući samo za ion vodonikovog molekula H_2^+ . Već u slučaju H_2 molekula nastaju problemi koji mogu da se prevaziđu jedino uvođenjem određenih aproksimacija, a one postaju brojnije ukoliko je molekul komplikovan. *Ab initio* proračuni imaju smisla kada su u pitanju relativno mali molekuli. Sa povećanjem broja atoma u molekulu smanjuju se pouzdanost i tačnost rezultata.

2. Drugi tip teorijskih pristupa su uproščeni semiempirijski kvantomehanički proračuni, kao što su EHT, CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap), MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap), PRDDO itd. Osnovna težnja ovih metoda je da reprodukuju rezultate koje daje *ab initio* metod uz umanjenje proračune. Samim tim oni sadrže već prethodno pomenute nedostatke, a nove aproksimacije unose još i dodatne greške. Međutim, njihova je prednost u znatno kraćem vremenu potrebnom za proračune uz uvođenje relativno malog broja empirijskih podataka. Postoje mogućnosti da se semiempirijske metode bitno poboljšavaju tako da u budućnosti daju tačnije rezultate uz manju cenu koštanja.

3. Teorijski pristup koji se u osnovi bitno razlikuje od prethodno pomenutih je empirijska metoda poznata kao molekularna mehanika (metod polja sila, Westheimerov metod). Pod molekularnom mehanikom podrazumevamo široko koriščen računski meto razvijen za određivanje tačnih a priori struktura i energija molekula. Ova metoda je prirodna posledica ranijih ideja o vezama između atoma u molekulima i Van der Waalsovih sila između navezanih atoma. Osnovna ideja je ta da veze imaju "prirodne" dužine i uglove i da će molekuli prilagoditi svoju geometriju tako da će u jednostavnim slučajevima poprimiti ove vrednosti. Pored toga, uzete su u obzir sterične interakcije uključivanjem funkcija Van der Waalsovog potencijala. U napregnutijim sistemima, molekuli će se deformisati na predviđen način sa energijom naprezanja koja se tačno može izračunati. Osnovni nedostatak ovog metoda je neophodnost poznavanja velikog broja eksperimentalnih podataka visokog stepena tačnosti. Međutim, ukoliko su potrebne konstante poznate, može da se



odredi struktura u punom smislu te reči i onih molekula koji se ne mogu sintetizovati.

Osnovne ideje o molekularnoj mehanici datiraju iz 1930. god., ali je Westheimer sa svojim radovima [16, 17, 18] najviše doprineo uvođenju i ranom razvoju ove metode. Sa pojavom kompjutera i njihovim naglim razvojem je do te mere poraslo interesovanje za ovu metodu da je molekularna mehanika postala jedna od standardnih metoda u strukturnoj hemiji. U ovom radu je korišćen program PCMODEL 4.0 Serena Software institucije iz Bloomingtona, namenjen radu na personalnim računarima. PCMODEL je program za molekularno modeliranje i koristi se za proučavanje organskih i neorganskih molekula na osnovama molekularne mehanike. Polje sila koje se koristi u PCMODEL programu se naziva MMX i izведен je iz MM2 polja sila iz 1977. godine od Allingera i Yuha.

3.1 BORN-OPPENHEIMEROVA APROKSIMACIJA

Metod polja sila je zasnovan na Born-Oppenheimerovoj aproksimaciji, na osnovu koje kretanje jezgara može da se posmatra odvojeno od kretanja elektrona. Potencijalnu energiju molekula sada može da se predstavi kao kontinuirana funkcija koordinata jezgra. Ova funkcija definiše multidimenzionu energetsку površinu, tzv. Born-Oppenheimerovu (BO) površinu. Osnovni problem se sastoji u tome da se empirijski pronađe potencijalna funkcija koja će rekonstruisati BO površinu i time adekvatno predstaviti ravnotežnu strukturu molekula. Za BO površinu se u molekularno-mehaničkim proračunima koriste empirijski izvedeni skupovi jednačina. Ovaj skup potencijalnih funkcija, koji se naziva poljem sila, sadrži parametre koje se optimizacijom tako podešavaju da se dobije najbolje slaganje između proračunatih i eksperimentalnih osobina molekula, kao što su energija, topota stvaranja i drugo. U molekularnoj mehanici se predpostavlja da se odgovarajući parametri i konstante sila mogu preneti sa jednog na drugi molekul.

Osnovna ideja molekularno-mehaničkog metoda je da se potencijalna funkcija dvoatomskog molekula simulira mehaničkim modelom, koji se sastoji od dve mase međusobno povezane specijalnom oprugom. Osobina opruge je da postaje "tvrđa" pri sabijanju, a "mekša" pri istezanju. Višatomski molekuli mogu da se opisu na sličan način. Nenapregnuti molekul ima strukturu za koju se kaže da je normalna. Njemu odgovaraju određene dužine valentnih veza, valentni i torzioni uglovi, kao i odgovarajuća ravnotežna rastojanja između valentno nevezanih atoma. Međutim nenapregnuti molekul nema fizičkog smisla, sem kada su u pitanju veoma mali molekuli. Svaka kombinacija više atoma u molekulu dovodi do određenog kompromisa među normalnim veličinama, pa prema tome i da napregnutosti u molekulu. Svaka

devijacija veličina, karakterističnih za ovako definisan molekul (obično se veličine obeležavaju indeksom "o"), dovodi do promene napregnutosti u molekulu, pa prema tome i do promene potencijalne energije. Potencijalna funkcija u svim pristupima molekularno-mehaničkog metoda predstavlja zbir različitih tipova energetskih doprinosa. Opšti oblik ove funkcije dat je izrazom:

$$V = \sum V_{stretch} + \sum V_{bend} + \sum V_{torsion} + \sum V_{vdW} \quad (17)$$

gde pojedini članovi predstavljaju komponente energije nastale usled promene dužine valentnih veza, deformacije valentnih uglova (Baeyerovo naprezanje), deformacije torzionih uglova (Pitzerovo naprezanje), odstupanje od ravni kod trigonalnih atoma, Urey-Bradleyevih interakcija (1,3) reda, interakcija (1,4) i višeg reda nevezanih atoma i Coulombovskih interakcija respektivno. Ovako izračunatu energiju nazivamo i steričnom energijom.

3.2 NAPREZANJE USLED PROMENE VELIČINE VALENTNIH VEZA

Kada dolazi do deformacije molekula, u prvoj aproksimaciji se može smatrati da važi Hookeov-zakon. Skraćivanjem ili produžavanjem valentnih veza između dva atoma može doći do napregnutosti molekula. Za molekul se može definisati potencijalna energija istezanja:

$$V_l = \frac{1}{2} \sum k_l (l - l_0)^2 \quad (18)$$

gde je l_0 normalna dužina veze, l opažena dužina, a k_l konstanta sile za tip veze za koji se razmatra.

Hookeov.zakon je dobra aproksimacija samo u slučaju malih deformacija. Za veće deformacije mogu se svesti dodatni članovi ili harmonijska funkcija zameniti Morseovom funkcijom.

3.3 NAPREZANJE USLED DEFORMACIJE VALENTNIH UGLOVA

Za mala odstupanja valentnih uglova od svojih "normalnih" vrednosti ponovo može da se primeni Hookeov-zakon, pa odgovarajuća energija naprezanja:

$$V_\theta = \frac{1}{2} \sum k_\theta (\theta - \theta_0)^2 \quad (19)$$

gde je θ_0 normalni ugao, θ oapaženi ugao, a k_θ je konstanta sile. Valentni uglovi su manje čvrsti od valentnih veza, pa je njihova deformacija energetski znatno jeftinija.

3.4 TORZIONO NAPREZANJE

Sa rotacijom sopstvunenata valentno vezanih atoma menja se i energija usled njihove međusobne interakcije. Promena energije, nastala usled variranja torzionih od njihove vrednosti koja odgovara minimalnoj energiji, može da se odredi na osnovu jednačine

$$V_{tor} = \frac{k_t}{2} (1 - \cos 3\omega) \quad (20)$$

gde je ω oapaženi torzioni ugao, a k_t predstavlja barijeru za slobodnu rotaciju i ima dimenzije energije. Energija ima minimume pri kosim i maksimume pri zasenjenim konformacijama.

3.5 INTERAKCIJA VALENTNO NEVEZANIH ATOMA

Interakcija valentno nevezanih atoma u molekulu predstavlja najkomplikovaniju komponentu energije naprezanja. Interakcija se manifestuje privlačnim ili odbojnim Van der Waalsovim silama među atoma dovoljno bliskim, ali međusobno direktno nevezanim.

Opšti oblik Van der Waalsove potencijalne funkcije rezultira iz delovanja dva sila: odbojne pri manjim i privlačne pri većim međuatomskim rastojanjima.

Najopštiji oblik potencijalne energije interakcije neutralnih, nepolarnih atoma ili molekula po Lennard-Jonesu je dat jednačinom

$$V_{vdw} = \frac{n\epsilon}{n-m} \left[\frac{m}{n} \left(\frac{r_0}{r} \right)^n - \left(\frac{r_0}{r} \right)^m \right] \quad (21)$$

gde ϵ definiše dubinu potencijalne jame, r_0 rastojanje koje odgovara minimumu energije, a eksponent repulzivnog člana n tvrdoću funkcije. Kad se za n uzme 12, jednačina poprima jednostavni oblik

$$V_{vdW} = \epsilon \left[\left(\frac{r_0}{r} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_0}{r} \right)^6 \right] \quad (22)$$

koji se ranije često koristio. Često se koristi i tzv. Buckinghamova potencijalna funkcija.

Značajni problemi kod ovih metoda su što potencijalne funkcije koristimo za interakciju između dva valentno nevezana atoma, zatim što potencijalne funkcije primenjujemo za intramolekularne sile i što Lennard-Jonesov i Buckinghamov potencijal tretiraju atom kao sferni.

3.6 NAPREZANJE USLED ODSTUPANJA OD RAVNI I USLED COULOMBOVSKIE INTERAKCIJE

Kada trigonalni centar u grupama atoma kao što su olefinska ili karbonska odstupa od ravni koju formiraju tri preostala atoma, dolazi do slabljenja veze usled slabijeg prekrivanja orbitala, dok coulombovska ili elektrostatička interakcija javlja se u molekulima kod kojih dolazi do razdvajanja nanelektrisanja.

3.7 TOPLOTA STVARANJA

Toplota stvaranja je energija koja se oslobađa pri razlaganju svih veza u molekuli. Možemo je odrediti pomoću tablica energija veza. Iz njih se toplota stvaranja dobija na osnovu broja i vrsta veza u molekulu prostim sabiranjem energija pojedinih veza. Kod realnih (napregnutih) molekula neophodno je tako izračunatoj energiji veza dodati steričnu energiju. U opštem slučaju toplota stvaranja realnog molekula je data izrazom

$$\Delta H_t^o = E_s + \Delta H_{veze} + \Delta H_p \quad (23)$$

gde E_s predstavlja steričnu energiju molekula, ΔH_{veze} sumu energija veza i neki drugi energijski priraštaj toploti stvaranja.

3.8 ENERGIJA NAPREZANJA

Toplota stvaranja je korisna u slučaju upoređivanja relativnih energija izomera. Međutim, da bi se uporedila jedinjenja koja nisu izomeri koristi se veličina koja se zove energija naprezanja.

Prema Baeyerovoј teoriji o naprezanju molekula postoje nenapregnuti molekuli i da su veliki molekuli nenapregnuti ako se njihove toplotne stvaranja mogu dobiti kao suma energija veza i drugih priraštaja određenih na osnovu malih nenapregnutih molekula. Ako je stvarna toplota stvaranja pozitivnija od ovako izračunate, tada se kaže da je molekul napregnut.

Da bi se našla energija naprezanja pomoću molekularne mehanike, moraju se uporediti proračunate energije datog molekula i njegovog hipotetičnog analoga sastavljenog od istog broja i vrsta nenapregnutih delova.

3.9 MINIMIZACIJA POTENCIJALNE ENERGIJE

Početna struktura na koju se primenjuje molekularno-mehanički proračuni ne mora da bude vrlo blizu ravnotežnog stanja. Potrebno je zato da se energija takvog molekula **minimizuje** u odnosu na atomske koordinate (interne ili Descartesove) sve dok se ne dođe do minimuma potencijalne energije tj. do ravnotežnog stanja.

Postoji više shema za minimalizaciju energije. Najčešće su danas u upotrebi: a) shema najbržeg spusta, b) upoređivanje slike, c) Newton-Raphsonov metod. Zbog prisne veze između strukture i energije minimizacijom energije možemo rešiti strukturu molekula.

U ovom radu je korišćen Allingerovo polje sila. Ono je danas opšteprihvaćeno i najviše korišćeno polje, i prilagođeno je radu na personalnim računarima (program PCMODEL 4.0 zasnovan je na Allingerovom polju sila).

4. GABA-GAMA-AMINO-BUTERNA KISELINA

Gaba pripada grupi neurotransmitera u nervnom sistemu, tačnije on je najvažniji neurotransmitter inhibitornih sinapsa. Nalazi se ne samo u nervnom sistemu svih sisara nego u nervnom sistemu nekih kičmenjaka i beskičmenjaka. Kod čoveka nalazi se ravnomerno raspoređena u skoro svih regijama velikog mozga i kičmene moždine, posebno u lokalnim inhibitornim interneuronima.

Šta su neurotransmiteri? Neurotransmitter je svaka supstancija koja prenosi nadržaj kroz sinapsu. Sinapsa je mesto na kojem se neki neuron povezuje sa narednim neuronom, pa stoga je prikladno mesto za nadziranje signala. Neurotransmitera ima preko trideset. Aminokiseline koje služe kao neurotransmiteri su: GABA, glicin, glutaminska kiselina i asparaginska kiselina. Ove amino kiseline služe za održavanje brzih veza

između određenih tačaka u centralnom nervnom sistemu. GABA i glicin su inhibitori neurotransmiteri (inhibicija je aktivni proces kočenja prenosa impulsa kroz sinapsu), dok su glutaminska i asparaginska kiselina ekscitatori (koji deluju nadržavajući na neuron) neurotransmiteri. GABA brzo inhibiše skoro sve neurone u centralnom nervnom sistemu, i to na taj način što povećava permeabilnost neuronske membrane prema jonima hlora. Na ovaj način se postiže stabilizacija potencijala mirovanja blizu nivoa hloridnog ekvilibrijuma. Efekti gama-amino-buterne kiseline odigravaju se preko specifičnih GABA-receptora (GABA-a i GABA-b receptori).

GABA nastaje dekarboksilacijom glutaminske kiseline pod dejstvom enzima dekarboksilaze glutaminske kiseline (GAD). Uz pomoć histohemijskog obeležja ovog enzima mogu se pratiti GABA-ergički putevi. Računa se da skoro trećina svih sinapsi u centralnom nervnom sistemu sisara funkcioniše posredstvom GABA-e. Kofaktor za dekarboksilaciju glutaminske kiseline i sintezi GABA-e je B6 (piridoksin). Proizvod GABA-e (tzv. GABA šent) je jedna sporedna grana citratnog ciklusa i ima važnu ulogu u metabolizmu nervnog sistema.

Razni hidrazidi blokiraju biosintezu GABA-e i time olakšavaju nastajanje konvulzija. Specifični blokatori GABA-e su bicuculline i picrotoxin. Ove supstance su u stvari antagonisti GABA-e i imaju zbog toga suprotni efekat. Antagonisti mogu delovati na sintezi, razgradnju, preuzimanje i na sam receptor.

S obzirom na poznavanje kristalne strukture bicucullina i raznih derivata (capnoidine i egenine) bilo je od interesa ispitivati konformaciju molekula u kristalnom stanju i uporediti je sa konformacijom slobodnog molekula koji je najbliži stanju jedinjenja u organizmu prilikom antagonističkog dejstva na receptorski čvor. U tom smislu trebalo je izvršiti minimizaciju energije bicucullina iz derivata i dalju analizu konformacije molekula u slobodnom stanju.

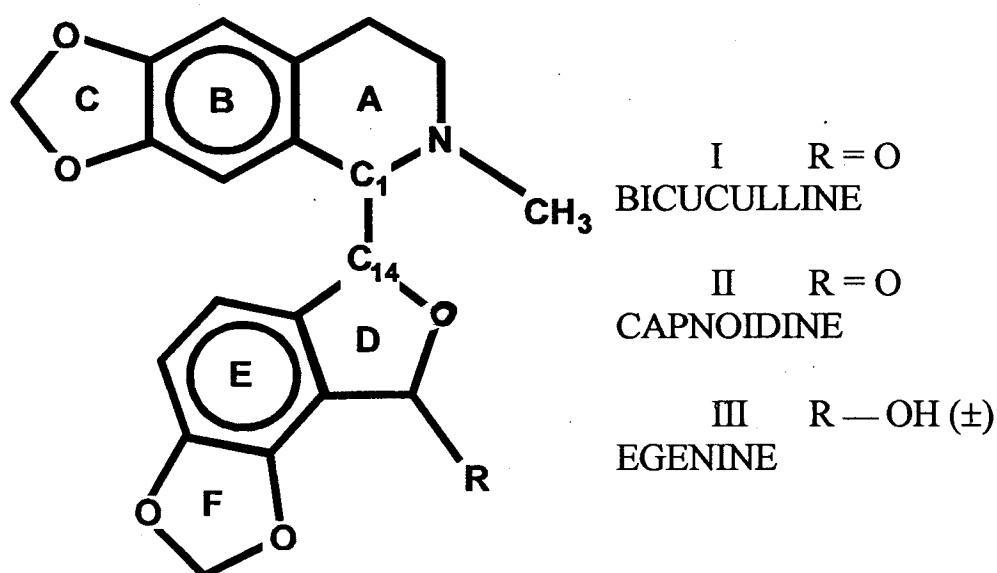
5. EKSPERIMENTALNI REZULTATI

U ovom poglavlju su izneti rentgenostrukturalni podaci, rezultati konformacione analize i molekularno-mehaničkih proračuna tri srodnja jedinjenja. Svako jedinjenje pripada grupi Phthalide Isoquinoline Alkaloida i imaju biološku aktivnost.

I *Bicuculline* C₂₀H₁₇NO₆ čija je kristalna struktura rešena 1973. godine, i značajan je u farmaciji kao selektivni antagonist gama-amino-butricilne kiseline (GABA) na različitim mestima nervnog sistema.

II *Capnoidine* C₂₀H₁₇NO₆ koji je epimer bicucullina. Izolovan je iz biljke *Corydalis cava* sakupljene u okolini reke Dunava 1961. godine, a kristalna struktura je rešena 1991. godine i

III (\pm)-*Egenine* C₂₀H₁₉NO₆ koji je jedan predstavnik phthalide isoquinoline hemiacetata izolovanog iz biljke *Fumaria vaillanti* 1983. god. i čija kristalna struktura je rešena 1983. godine.



Slika 9.

Zajednička strukturalna formula molekula data je na slici 9. Sastoji se iz dve grupe kondenzovanih prstena spojene preko veze C1-C14. Prva grupa se sastoji od jednog izokinolin prstena (A), jednog 1,3-dioksolo prstena (C) i šestočlanog aromatičnog prstena (B), dok druga grupa pored 1,3-dioksolo (F) i šestočlanog aromatičnog prstena (E) sadrži i tetrahidrofuran (D). Za atom N2 vezana je metilna grupa. Derivati se razlikuju po supstituentu vezanom u položaju C16 (slika 9).

Kristalografski podaci za ispitivane molekule date su u Tabeli 1. Derivati I i II su izkristalisali u ortorombičnom kristalografskom sistemu, za razliku od derivata III kojim je u trikliničnom sistemu.

TABELA 1: Kristalografski podaci ispitivanih molekula

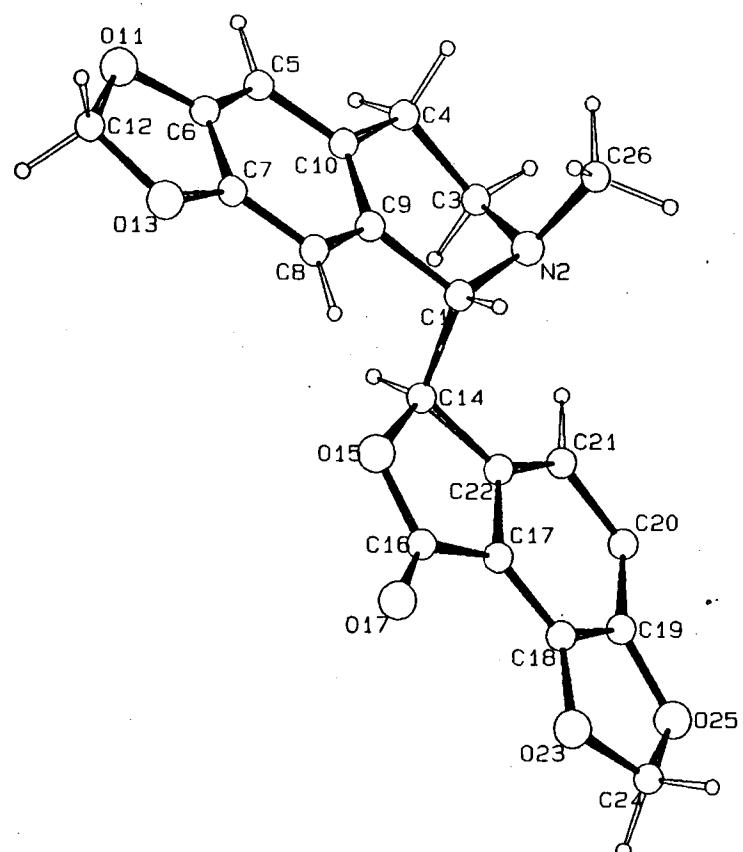
	Bicuculline	Capnoidine	(\pm)-Egenine
Molekulska formula	C ₂₀ H ₁₇ NO ₆	C ₂₀ H ₁₇ NO ₆	C ₂₀ H ₁₉ NO ₆
Mr	367.34	367.36	369.40
Kristalografski sistem	Ortorombični	Ortorombični	Triklinični
Prostorna grupa	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P ₁
a (Å)	14.490 (2)	7.446 (3)	10.833 (2)
b (Å)	10.900 (2)	13.239 (5)	13.184 (3)
c (Å)	10.430 (1)	16.634 (5)	13.375 (3)
α	90.0	90.0	89.73 (3)
β	90.0	90.0	74.52 (3)
γ	90.0	90.0	71.95 (3)
N ref	1557	1300	3375
R	0.0437	0.038	0.051
V (Å ⁻³)	1643 (5)	1640 (1)	1774.0 (5)
Z	4	4	4
Dx (g/cm ⁻³)	1.50	1.488	1.407
μ (1/cm)	9.3	0.104	8.30
λ (Å)	1.5417 Cu K _α	0.7170 Mo K _α	1.5417 Cu K _α
F(000)	768	768	776

Relativne koordinate atoma (nevodoničnih) dobijene rešavanjem strukture metodom difrakcije x-zraka date su u Tabeli 2. Na slici 10 je dat prostorni raspored atoma u molekulu Bicucullina i Capnoidina, a na slici 11 prostorni raspored atoma u Egeninu, za koje je nađeno da ima dva simetrijski nezavisna molekula A i B u asimetrijskoj jedinici kristala.

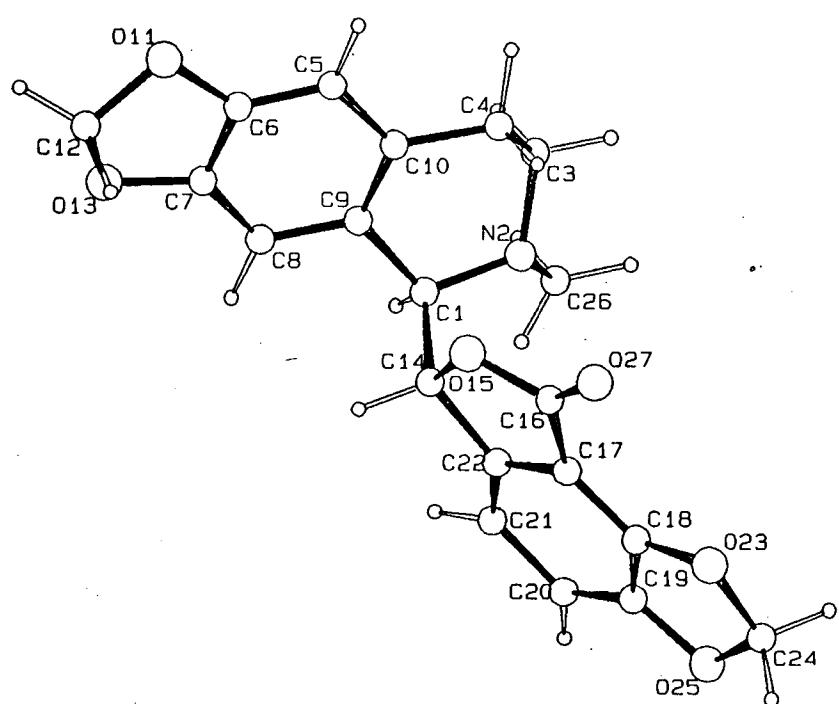
5.1 Molekularno-mehanički proračuni

5.1.1 Energetska minimizacija molekula

Polazeći od koordinata atoma u kristalu izvršena je molekularno-mehanička minimizacija energije molekula korišćenjem programa PCMODEL 4.0. Vrednosti za energiju molekula u kristalu i slobodnog molekula date su u Tabeli 3. Uočena je očekivana razlika u vrednosti ukupne energije koja je uvek manja u slobodnom molekulu u sva tri jedinjenja. Ova razlika je u najvećoj meri odraz smanjenja energije istezanja veze u slobodnom molekulu. Najveća razlika u energijama uočeno je kod egenina (molekul A i molekul B) što nam ukazuje na to da je molekul u kristalu u energetski izrazito napregnutom stanju. Vrednosti za toplotu stvaranja (formiranja) molekula su približno iste u jedinjenju I i II dok se kod egenina uočava značajna razlika naročito kod molekula B.

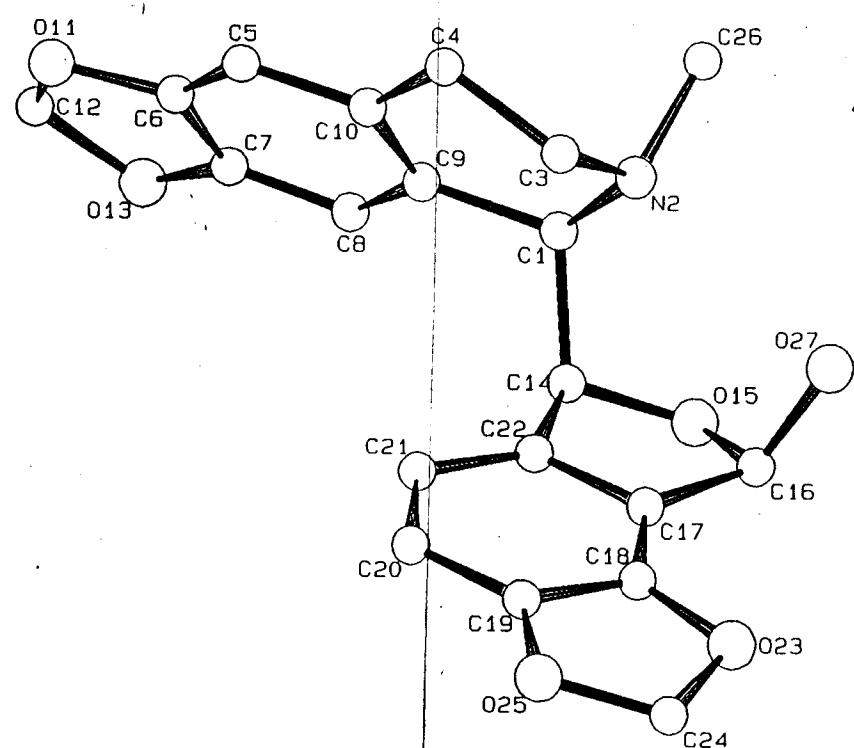


BICUCU C₂₀-H₁₆-N-06 P212121

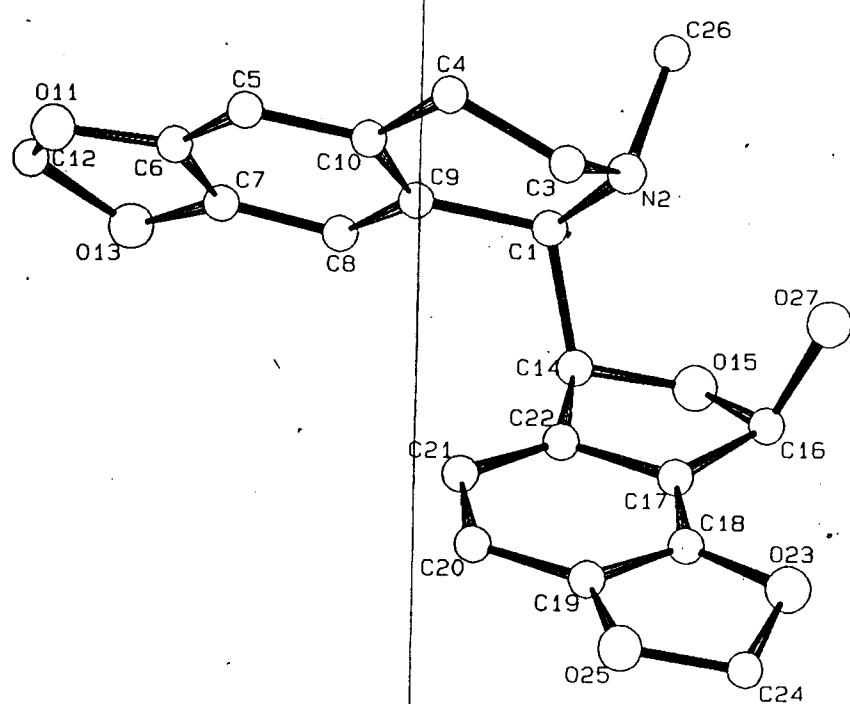


CAPNOIDINE C₂₀-H₁₇-N-06 P212121

Slika 10.



EGENINE-A C₂₀-H₁₉-N-06 P1



EGENINE-B C₂₀-H₁₉-N-06 P1

Slika 11.

Atom	Bicuculline			Capnoidine			Egenine-A			Egenine-B		
	x	y	z	x	y	z	x	y	z	x	y	z
C1	618 (2)	-4911(3)	1285 (3)	2050 (6)	-1611 (3)	-7870 (2)	2939 (3)	10948 (3)	8904 (3)	6972 (3)	7475 (3)	5024 (3)
N2	457 (2)	-3819 (2)	511 (3)	3095 (5)	-951 (3)	-7343 (2)	1749 (3)	10648 (2)	10466 (2)	81194 (3)	6565 (2)	4506 (2)
C3	1044 (3)	-3802 (3)	-627 (3)	4443 (6)	-326 (4)	-7729 (3)	554 (4)	11135 (3)	10078 (3)	9339 (4)	6456 (3)	4946 (3)
C4	896 (3)	-488 (4)	-1521 (3)	3645 (6)	237 (3)	-8433 (3)	133 (3)	12351 (3)	10101 (3)	9756 (4)	7441 (3)	4945 (3)
C5	904 (2)	-7189 (3)	-1496 (3)	3046 (6)	-313 (4)	-9879 (3)	1072 (4)	137773 (3)	9308 (3)	8786 (4)	9351 (3)	5711 (3)
C6	833 (2)	-8252 (3)	-847 (3)	2464 (6)	-1057 (4)	-10378(3)	2154 (4)	14124 (3)	8942 (3)	7694 (4)	10252 (3)	6043 (3)
C7	661 (2)	-8279 (2)	455 (3)	1862 (6)	-1974 (3)	-10098 (3)	3454 (4)	13489 (3)	8888 (3)	6421 (4)	10270 (3)	6052 (3)
C8	567 (2)	-7229 (3)	1154 (3)	1773 (6)	-2193 (3)	-9300 (3)	3725 (4)	12473 (3)	9175 (3)	6164 (4)	9390 (3)	5758 (3)
C9	660 (2)	-6104 (3)	510 (3)	2335 (5)	-1433 (3)	-8765 (2)	2632 (3)	12075 (3)	9557 (3)	7259 (3)	8444 (3)	5403 (3)
C10	818 (2)	-6080 (2)	-806 (3)	2975 (6)	-508 (3)	-9042 (3)	1318 (3)	12728 (3)	9629 (3)	8561 (3)	8427 (3)	5377 (3)
O11	917 (2)	-9433 (3)	-1299 (3)	2414 (5)	-1052 (3)	-11210(2)	2165 (3)	15108 (2)	8589 (2)	7671 (3)	11239 (2)	6401 (2)
C12	830 (3)	-10214(4)	-212 (59)	1284 (8)	-1901 (4)	-11399(3)	3523 (5)	15100 (4)	8413 (6)	6338 (4)	11937 (4)	6444 (4)
O13	614 (2)	-9476 (2)	872 (3)	1441 (5)	-2593 (2)	-10745(2)	4346 (3)	14042 (2)	8508 (2)	5508 (3)	11282 (2)	6418 (2)
C14	1520 (2)	-4756 (3)	2066 (3)	47 (6)	-1460 (3)	-7706 (2)	3881 (3)	10102 (3)	9001 (3)	5981 (4)	7098 (3)	5888 (3)
O15	1514 (2)	-5692 (2)	3080 (2)	-424 (6)	-429 (2)	-7926 (1)	4414 (2)	9101 (2)	9419 (2)	5508 (2)	63357 (2)	5444 (2)
C16	1558 (2)	-5186 (3)	4265 (3)	-1073 (6)	95 (3)	-7296 (3)	3729 (4)	8371 (3)	9268 (3)	6194 (4)	5288 (3)	5631 (3)
C17	1643 (2)	-3854 (3)	4111 (3)	-1232 (5)	-602 (3)	-6614 (2)	3203 (3)	8778 (3)	8364 (3)	6659 (3)	5449 (3)	6564 (3)
C18	1768 (2)	-2915 (3)	4965 (3)	-1910 (6)	-487 (3)	-5858 (2)	2694 (3)	8334 (3)	7706 (3)	7171 (4)	4761 (3)	7233 (3)
C19	1896 (2)	-1738 (3)	4526 (4)	-1924 (6)	-1305 (3)	-5345 (2)	2234 (3)	8911 (3)	6936 (3)	7552 (4)	5125 (3)	8030 (3)
C20	1881 (3)	-1448 (3)	3252 (4)	-1278 (7)	-2237 (3)	-5556 (3)	2241 (4)	9942 (3)	6803 (3)	7463 (4)	6175 (4)	8185 (3)
C21	1740 (3)	-2383 (3)	2370 (4)	-581 (6)	-2364 (3)	-6341 (3)	2774 (4)	10395 (3)	7457 (3)	6937 (4)	6893 (4)	7504 (3)
C22	1630 (2)	-3579 (3)	2794 (3)	-580 (5)	-1543 (3)	-6841 (2)	3244 (3)	9815 (3)	8223 (3)	6549 (3)	6523 (3)	6715 (3)
O23	1824 (2)	-2957 (3)	6274 (2)	-2763 (5)	333 (2)	-5503 (2)	2570 (3)	7332 (2)	7668 (2)	7412 (3)	3674 (2)	7236 (2)
C24	1939 (4)	-1715 (4)	6653 (4)	-3020 (7)	42 (4)	-4687 (3)	2107 (5)	7259 (3)	6770 (3)	7756 (5)	3400 (4)	8193 (4)
O25	2059 (2)	-974 (2)	5565 (3)	-2695 (5)	-1019 (2)	-4624 (2)	1797 (3)	8289 (2)	6373 (2)	8026 (3)	4287 (3)	8593 (2)
C26	522 (3)	-3671 (4)	197 (4)	3883 (7)	-1494 (5)	-6630 (3)	1435 (5)	10880 (4)	11594 (4)	8596 (6)	6634 (4)	3373 (3)
O27	1530 (2)	-5794 (2)	5217 (2)	-1452 (5)	975 (2)	-7345 (2)	2711 (3)	8376 (3)	10173 (2)	7282 (3)	4287 (2)	4750 (2)

TABELA 2: Relativne atomske koordinate ($\times 10^4$) sa standardnim devijacijama u zagradi.

		Bicuculline	Capnoidine	Egenine-A	Egenine-B
		<i>diff</i>	<i>mmx</i>	<i>diff</i>	<i>mmx</i>
<i>Ukupna energija</i>	MME	95.57	78.32	106.58	79.30
<i>Energija istezanja veza</i>	STR	9.62	1.98	11.53	2.05
<i>Energija savijanja uglova</i>	BND	49.56	40.78	54.52	41.40
<i>Energija naprezanja</i>	SE	85.23	65.98	94.24	66.96
<i>Torsiona energija</i>	TOR	27.75	36.45	29.87	27.06
<i>Interakcija valentno nevezanih atoma</i>	VDW	7.29	5.37	7.06	4.89
<i>Dipol-dipol interakcija</i>	DD/QQ	3.64	3.73	3.69	3.88
<i>Dipolni moment</i>	DIP-MOM	1.82	1.88	2.59	2.92
<i>Toplotna stvaranja</i>	Hf	-138.34	-154.82	-126.83	-153.82
				-101.05	-127.34
				248.91	-102.90

TABELA 3: Molekulano-mehanička energija u kristalu (*diff*) i u energetski minimiziranom molekulu (*mmx*)

Atomi	Bicuculline			Capnoidine			Egenine-A			Egenine-B		
	dif	mmx	dif	mmx	dif	mmx	dif	mmx	dif	mmx	dif	mmx
C1	C9	1.532 (4)	1.517	1.531 (5)	1.523	1.518 (5)	1.523	1.515 (6)	1.515 (6)	1.514	1.514	
C1	C14	1.546 (4)	1.542	1.526 (6)	1.544	1.547 (5)	1.553	1.554 (5)	1.554 (5)	1.549	1.549	
C1	N2	1.458 (4)	1.467	1.467 (5)	1.462	1.479 (5)	1.456	1.482 (4)	1.482 (4)	1.464	1.464	
C9	C10	1.396 (4)	1.415	1.383 (6)	1.411	1.390 (4)	1.415	1.332 (5)	1.332 (5)	1.416	1.416	
C9	C8	1.407 (4)	1.413	1.404 (6)	1.414	1.413 (6)	1.404	1.412 (4)	1.412 (4)	1.413	1.413	
C18	C19	1.379 (5)	1.389	1.378 (6)	1.392	1.397 (6)	1.385	1.385 (7)	1.385 (7)	1.399	1.399	
C18	C17	1.367 (4)	1.399	1.354 (5)	1.394	1.370 (6)	1.395	1.371 (6)	1.371 (6)	1.387	1.387	
C18	O23	1.359 (4)	1.349	1.363 (5)	1.354	1.367 (5)	1.354	1.380 (5)	1.380 (5)	1.355	1.355	
C24	O23	1.419 (5)	1.431	1.425 (5)	1.422	1.434 (6)	1.419	1.433 (6)	1.433 (6)	1.324	1.324	
C24	O25	1.403 (6)	1.425	1.428 (6)	1.422	1.432 (5)	1.427	1.432 (7)	1.432 (7)	1.423	1.423	
C26	N2	1.466 (4)	1.457	1.459 (7)	1.466	1.456 (5)	1.459	1.479 (5)	1.479 (5)	1.460	1.460	
C3	C4	1.513 (5)	1.435	1.507 (7)	1.528	1.515 (5)	1.523	1.497 (6)	1.497 (6)	1.495	1.495	
C3	N2	1.456 (5)	1.459	1.446 (6)	1.457	1.489 (5)	1.462	1.483 (6)	1.483 (6)	1.453	1.453	
C19	C20	1.372 (6)	1.408	1.366 (6)	1.406	1.373 (6)	1.406	1.371 (7)	1.371 (7)	1.409	1.409	
C19	O25	1.391 (4)	1.350	1.400 (7)	1.353	1.373 (6)	1.359	1.379 (5)	1.379 (5)	1.350	1.350	
C4	C10	1.508 (5)	1.502	1.505 (6)	1.498	1.508 (6)	1.509	1.312 (4)	1.312 (4)	1.459	1.459	
C20	C21	1.382 (5)	1.408	1.407 (6)	1.411	1.396 (7)	1.411	1.410 (6)	1.410 (6)	1.497	1.497	
C10	C5	1.413 (5)	1.402	1.423 (7)	1.405	1.401 (6)	1.405	1.777 (6)	1.777 (6)	1.400	1.400	
C5	C6	1.343 (5)	1.404	1.368 (7)	1.396	1.360 (6)	1.401	1.368 (5)	1.368 (5)	1.415	1.415	
C21	C22	1.389 (4)	1.408	1.368 (6)	1.403	1.374 (6)	1.402	1.368 (6)	1.368 (6)	1.298	1.298	
C6	C7	1.389 (5)	1.398	1.367 (7)	1.394	1.379 (5)	1.388	1.364 (7)	1.364 (7)	1.389	1.389	
C6	O11	1.375 (4)	1.353	1.381 (6)	1.350	1.389 (5)	1.356	1.385 (5)	1.385 (5)	1.351	1.351	
C22	C14	1.498 (4)	1.506	1.525 (5)	1.499	1.501 (6)	1.500	1.505 (6)	1.505 (6)	1.502	1.502	
C22	C17	1.408 (5)	1.391	1.389 (6)	1.398	1.375 (6)	1.394	1.391 (6)	1.391 (6)	1.399	1.399	
C14	O15	1.462 (4)	1.423	1.455 (5)	1.421	1.442 (5)	1.436	1.432 (6)	1.432 (6)	1.440	1.440	
C12	O11	1.426 (4)	1.415	1.440 (7)	1.425	1.413 (7)	1.427	1.437 (5)	1.437 (5)	1.419	1.419	
C12	O13	1.416 (5)	1.423	1.420 (6)	1.425	1.436 (6)	1.425	1.437 (7)	1.437 (7)	1.426	1.426	
C16	C17	1.475 (4)	1.415	1.480 (6)	1.414	1.509 (6)	1.497	1.503 (6)	1.503 (6)	1.495	1.495	
C16	O15	1.358 (4)	1.362	1.351 (5)	1.354	1.425 (6)	1.426	1.432 (4)	1.432 (4)	1.430	1.430	
C16	O27	1.188 (4)	1.204	1.202 (5)	1.203	1.397 (5)	1.410	1.413 (4)	1.413 (4)	1.415	1.415	
C7	C8	1.358 (4)	1.395	1.364 (7)	1.397	1.362 (5)	1.405	1.357 (6)	1.357 (6)	1.397	1.397	
C7	O13	1.378 (4)	1.349	1.393 (6)	1.344	1.380 (6)	1.345	1.386 (4)	1.386 (4)	1.354	1.354	

TABELA 4: Međuatomska rastojanja (\AA) u kristalu (dif) i molekularno-mehaničkom, energetski minimiziranim molekulom (mmx)

TABELA 5: Valentni uglovi ($^{\circ}$) u kristalu (*dif*) i u molekularno-mehanički energetski minimiziranom molekulu (*mmx*)

Atomi			Bicuculline		Capnoidine		Egenine-A		Egenine-B	
			<i>dif</i>	<i>mmx</i>	<i>dif</i>	<i>mmx</i>	<i>dif</i>	<i>mmx</i>	<i>dif</i>	<i>mmx</i>
C9	C1	C14	109.7 (3)	109.9	106.7 (3)	106.6	112.5 (3)	111.3	112.2 (3)	110.5
C9	C1	N2	113.5 (3)	112.3	114.8 (3)	115.1	115.4 (3)	113.3	114.6 (3)	112.8
C14	C1	N2	110.0 (3)	111.8	109.7 (3)	110.0	111.7 (3)	113.8	110.7 (3)	115.5
C1	C9	C10	121.1 (3)	120.7	120.2 (3)	121.3	122.3 (3)	121.7	107.6 (3)	120.7
C1	C9	C8	119.1 (3)	119.8	117.4 (3)	119.2	117.5 (3)	116.7	117.7 (3)	120.0
C10	C9	C8	119.8 (3)	119.6	122.1 (3)	119.5	120.2 (3)	119.6	134.4 (4)	119.3
C19	C18	C17	119.5 (3)	118.2	119.0 (4)	117.8	119.8 (4)	119.4	120.5 (4)	119.6
C19	C18	O23	110.8 (3)	109.5	110.8 (4)	109.5	110.6 (3)	109.4	110.1 (4)	108.7
C17	C18	O23	129.7 (3)	132.3	130.2 (3)	132.7	129.6 (3)	131.2	129.4 (4)	131.8
O23	C24	O25	110.2 (3)	104.2	108.1 (4)	104.8	108.7 (3)	104.9	108.1 (4)	104.5
C4	C3	N2	114.3 (3)	113.1	111.2 (4)	110.6	114.2 (3)	113.8	114.9 (3)	112.6
C18	C19	C20	122.4 (3)	121.8	123.4 (4)	122.6	122.9 (4)	122.3	122.8 (4)	121.6
C18	C19	O25	109.0 (3)	108.1	108.7 (3)	107.6	109.5 (3)	108.1	109.6 (4)	108.1
C20	C19	O25	128.6 (3)	130.2	127.9 (4)	129.8	127.6 (4)	129.6	127.6 (4)	130.4
C3	C4	C10	112.6 (3)	112.6	108.7 (4)	107.0	111.7 (3)	112.0	111.9 (3)	121.4
C19	C20	C21	118.7 (3)	119.2	117.8 (4)	118.6	117.0 (4)	118.4	116.0 (4)	118.5
C9	C10	C4	120.7 (3)	121.1	118.5 (4)	118.4	120.7 (3)	120.5	145.0 (3)	117.3
C9	C10	C5	120.2 (3)	120.6	119.7 (4)	121.0	120.8 (4)	120.7	102.6 (4)	121.9
C10	C5	C6	118.3 (3)	119.2	116.8 (4)	118.5	117.6 (4)	118.8	119.6 (4)	117.8
C20	C21	C22	119.9 (3)	119.2	118.1 (4)	119.3	120.7 (4)	118.8	120.0 (4)	119.4
C5	C6	C7	122.0 (3)	120.4	122.5 (5)	121.1	121.7 (4)	118.8	122.2 (4)	120.6
C5	C6	O11	128.7 (3)	131.1	127.6 (5)	130.7	128.7 (4)	121.0	127.3 (4)	130.4
C7	C6	O11	109.3 (3)	108.6	109.9 (4)	108.2	109.3 (3)	108.6	110.5 (4)	109.0
C21	C22	C14	131.5 (3)	131.0	129.2 (4)	131.2	131.3 (4)	130.4	130.4 (4)	130.9
C21	C22	C17	120.3 (3)	120.2	122.9 (4)	120.3	121.4 (4)	122.0	122.6 (4)	121.6
C14	C22	C17	108.2 (3)	108.8	107.3 (3)	108.5	107.3 (3)	107.6	106.7 (3)	107.6
C1	C14	C22	116.4 (3)	115.0	117.2 (3)	116.6	116.5 (3)	118.4	116.4 (3)	118.4
C1	C14	O15	107.3 (2)	109.1	108.2 (3)	108.1	109.5 (3)	109.9	109.6 (3)	110.5
C22	C14	O15	103.6 (2)	101.4	103.3 (3)	102.1	104.4 (3)	104.8	104.7 (3)	104.7
O11	C12	O13	108.7 (3)	104.9	106.6 (4)	104.2	109.0 (4)	104.4	107.5 (4)	104.4
C17	C16	O15	107.4 (3)	107.5	107.8 (3)	108.1	102.6 (3)	104.3	103.2 (3)	104.3
C17	C16	O27	130.0 (3)	127.6	129.9 (3)	127.6	113.3 (3)	110.6	112.2 (3)	110.3
O15	C16	O27	122.7 (3)	124.9	122.3 (4)	124.3	110.7 (3)	113.3	109.9 (3)	112.5
C6	C7	C8	121.2 (3)	120.9	122.5 (4)	120.9	121.9 (4)	120.6	122.2 (4)	121.9
C6	C7	O13	109.7 (3)	109.2	109.2 (4)	108.8	110.4 (3)	108.7	109.7 (3)	108.1
C8	C7	O13	129.1 (3)	130.8	128.4 (4)	130.4	127.7 (4)	130.7	128.1 (4)	130.0
C18	C17	C22	119.2 (3)	121.4	118.7 (3)	121.4	118.3 (3)	119.2	117.3 (4)	119.5
C18	C17	C16	132.2 (3)	130.0	132.6 (4)	130.5	131.9 (4)	131.8	132.7 (4)	131.5
C22	C17	C16	108.5 (3)	108.7	108.6 (3)	108.2	109.8 (3)	109.0	110.0 (3)	109.1
C9	C8	C7	118.5 (3)	119.4	116.4 (4)	119.1	117.5 (4)	119.4	118.1 (4)	118.6
C1	N2	C26	111.6 (3)	111.5	112.7 (4)	112.3	111.5 (3)	111.2	111.1 (3)	110.8
C1	N2	C3	112.1 (3)	110.8	115.9 (4)	114.5	112.5 (3)	112.8	113.5 (3)	113.6
C26	N2	C3	112.1 (3)	112.3	110.6 (4)	108.9	111.9 (3)	110.8	110.9 (3)	110.5
C18	O23	C24	104.8 (3)	108.4	106.1 (3)	108.5	105.2 (3)	108.7	105.0 (3)	109.0
C24	O25	C19	104.7 (3)	109.5	105.6 (3)	109.7	105.4 (3)	109.0	105.4 (4)	109.7
C6	O11	C12	106.1 (3)	109.0	103.2 (4)	109.5	105.8 (4)	108.8	104.2 (3)	109.2
C14	O15	C16	112.3 (2)	113.5	112.2 (3)	113.1	110.5 (3)	109.3	109.9 (3)	109.4
C12	O13	C7	106.0 (3)	109.2	103.3 (4)	109.4	104.9 (4)	109.4	104.7 (3)	107.3
C4	C5	C10	119.1 (3)	118.3	121.8 (4)	120.6	118.4 (3)	118.9	107.7 (3)	120.0

Tabela 6: Torzioni uglovi ($^{\circ}$) u kristalu (*dif*) i u molekularno-mehanički energetski minimiziranom molekulu (*mmx*)

Atomi				Bicuculline		Capnoidine		Egenine-A		Egenine-B	
				<i>dif</i>	<i>mmx</i>	<i>dif</i>	<i>mmx</i>	<i>dif</i>	<i>mmx</i>	<i>dif</i>	<i>mmx</i>
C1	N2	C3	C4	59.8	63.1	50.7	56.8	-56.1	-60.7	-55.5	-50.3
C1	C9	C8	C7	-176.2	-179.6	173.1	178.4	-179.0	179.8	-176.6	179.0
C1	C9	C10	C4	-3.8	-1.4	9.4	3.2	2.7	1.2	1.1	0.2
C1	C9	C10	C5	176.8	179.5	-172.8	-178.2	179.9	-179.9	178.0	-179.8
C1	C14	O15	C16	-121.1	-119.3	-119.6	-119.9	103.5	106.0	103.5	106.5
C1	C14	C22	C17	115.2	116.0	115.5	114.9	-110.1	-109.9	-108.6	-110.7
C1	C14	C22	C21	-66.8	-64.9	-65.5	-65.5	71.3	70.7	70.2	70.3
N2	C1	C9	C8	-163.7	-157.1	163.5	168.3	169.1	164.6	171.3	154.4
N2	C1	C9	C10	18.9	22.7	-22.6	-13.9	-9.8	-15.7	-6.9	-26.1
N2	C1	C14	O15	164.2	165.3	64.5	61.7	-63.1	-65.9	-63.4	-64.2
N2	C1	C14	C22	48.8	52.1	-51.7	-52.5	55.0	54.3	55.5	56.4
N2	C3	C14	C10	-42.9	-40.0	-61.7	-64.6	48.1	43.8	48.0	23.8
C3	N2	C1	C9	-45.7	-52.7	-8.6	-16.8	35.4	44.5	32.9	51.7
C3	N2	C1	C14	77.6	71.3	-128.8	-137.2	-94.8	-84.1	-95.3	-76.7
C3	C4	C10	C5	-165.6	-171.3	-146.2	-144.3	161.5	166.5	162.2	-179.0
C3	C4	C10	C9	15.0	9.6	31.5	34.2	-21.4	-14.6	-20.8	1.1
C4	C3	N2	C26	-66.7	-62.3	-179.5	-176.5	70.2	64.6	70.4	74.9
C4	C10	C5	C6	179.8	-178.9	177.8	178.8	176.5	179.0	176.4	-178.8
C4	C10	C9	C8	178.8	178.3	176.9	-178.9	-175.9	-179.1	-177.1	179.6
C5	C6	C7	C8	-1.1	-0.5	1.4	0.6	2.0	-0.4	1.8	0.8
C5	C6	C7	O13	179.2	179.4	-177.0	-179.9	-178.6	179.8	180.0	-179.5
C5	C6	O11	C12	177.1	180.0	-166.2	-179.3	173.3	-179.5	168.8	-179.9
C5	C10	C9	C8	-0.6	-0.8	0.8	-0.4	1.1	-0.2	-0.1	-0.3
C6	C5	C10	C9	-0.8	0.3	0.1	0.3	-0.6	0.1	-0.6	1.3
C6	C7	C8	C9	-0.5	0.0	-0.4	-0.7	-1.4	0.2	-2.5	0.2
C6	C7	O13	C12	4.7	0.7	-17.9	-0.6	5.1	-0.4	11.2	-0.4
C6	O11	C12	O13	4.8	1.0	-26.6	-1.4	8.3	-0.2	17.9	-1.4
C7	C6	C5	C10	1.6	0.4	-1.2	-0.4	-0.9	0.3	-0.3	-1.5
C7	C6	O11	C12	-1.9	-0.6	15.5	1.1	-5.1	0.0	-11.1	1.2
C7	C8	C9	C10	1.2	0.7	-0.7	0.5	-0.2	0.1	1.6	-0.4
C7	O13	C12	O11	-5.8	-1.1	27.4	1.2	-8.3	0.4	-18.0	1.1
C8	C7	C6	O11	178.0	180.0	179.8	-179.7	-179.5	-180.0	-178.2	179.8
C8	C7	O13	C12	-175.1	-179.3	163.8	178.8	-175.5	179.9	-170.8	179.3
C8	C9	C1	C14	72.9	77.9	-74.7	-69.5	-61.2	-65.6	-61.3	-74.6
C9	C1	N2	C26	81.0	73.2	-137.4	-141.7	-91.2	-80.7	-92.9	-73.3
C9	C1	C14	O15	-70.2	-69.4	-60.5	-63.7	165.3	164.5	167.2	166.3
C9	C1	C14	C22	174.4	177.4	-176.7	-177.9	-76.6	-75.2	-74.0	-73.1
C9	C8	C7	O13	179.3	-180.0	177.7	-180.0	179.3	180.0	179.7	-179.4
C10	C5	C6	O11	-177.2	179.8	-179.4	-180.0	-179.2	179.7	179.8	179.7
C10	C9	C1	C14	-104.6	-102.4	99.3	108.4	120.0	114.1	120.5	104.8
O11	C6	C7	O13	-1.8	-0.1	1.4	-0.3	0.0	0.3	0.0	-0.5
C14	C1	N2	C26	-155.6	-162.8	102.4	97.9	138.7	150.8	139.0	158.3
C14	O15	C16	C17	-1.9	0.2	-5.1	-3.1	23.4	22.2	22.1	22.2
C14	O15	C16	O27	177.4	178.4	176.2	177.0	-97.8	-98.0	-97.7	-97.4
C14	C22	C17	C16	1.3	-2.5	0.5	1.0	3.4	0.4	0.6	0.4
C14	C22	C17	C18	177.5	179.7	178.5	-179.4	-178.1	179.8	179.7	-179.4
O15	C22	C21	C20	-176.4	-179.9	-178.6	179.5	178.2	179.9	-179.6	179.4
O15	C14	C22	C17	-2.3	-1.6	-3.3	-2.7	10.7	13.0	12.7	12.9
O15	C14	C22	C21	175.7	177.5	175.7	177.0	-167.9	-166.4	-168.4	-166.1

Nastavak Tabele 6:

Atomi				Bicuculline		Capnoidine		Egenine-A		Egenine-B	
				<i>dif</i>	<i>mmx</i>	<i>dif</i>	<i>mmx</i>	<i>dif</i>	<i>mmx</i>	<i>dif</i>	<i>mmx</i>
O15	C16	C17	C18	-175.2	-178.1	-174.8	-178.4	165.6	167.1	167.5	166.2
O15	C16	C17	C22	0.3	1.3	2.8	1.2	-16.1	-13.7	-13.6	-13.7
C16	O15	C14	C22	2.6	2.5	5.3	3.6	-21.9	-22.2	-22.2	-22.1
C16	C17	C18	C19	174.3	179.6	177.9	177.0	178.1	-179.9	179.0	-179.6
C16	C17	C18	O23	-3.7	-0.9	-0.5	-0.4	-3.5	-0.8	0.1	0.5
C16	C17	C22	C21	-177.0	-179.0	-178.5	-178.7	-177.9	179.8	-178.3	179.6
C17	C18	C19	C20	1.8	-0.6	-0.2	-0.1	-1.0	-0.7	-0.9	-0.4
C17	C18	C19	O25	-177.2	-180.0	-179.3	-179.5	178.4	179.8	-179.9	-180.0
C17	C18	O23	C24	-178.7	179.7	-175.7	179.7	-173.8	179.8	-172.1	179.6
C17	C22	C21	C20	1.4	-0.8	0.3	-0.9	0.2	0.6	-0.9	0.5
C18	C17	C16	O27	5.6	1.0	3.8	1.5	-75.0	-70.9	-74.2	-72.8
C18	C17	C22	C21	-0.8	0.5	-0.6	0.9	0.7	-0.8	0.7	-0.3
C18	C19	C20	C21	-1.1	0.3	-0.1	0.1	1.4	0.5	0.7	0.6
C18	C19	O25	C24	-5.0	0.2	-4.9	-0.3	-4.3	0.3	-7.7	0.4
C18	O23	C24	O25	-6.3	0.9	-8.8	-0.3	-7.4	1.1	-13.7	0.6
C19	C18	C17	C22	-0.8	0.2	0.5	-0.4	0.1	0.8	0.2	0.3
C19	C18	O23	C24	3.1	-0.8	5.9	6.2	-4.8	-1.0	9.0	-0.3
C19	C20	C21	C22	-0.5	0.5	0.1	0.4	-0.8	-0.4	0.2	-0.6
C19	O25	C24	O23	7.0	-0.6	8.4	0.4	7.3	-0.8	13.2	-0.6
C20	C19	C18	O23	-179.8	179.8	178.4	179.5	-179.7	180.0	178.2	179.6
C20	C19	O25	C24	176.1	-179.2	176.1	-179.6	175.1	-179.2	173.4	-179.1
C21	C20	C19	O25	177.6	179.5	178.8	179.4	-177.9	179.9	179.5	-179.9
C22	C17	C16	O27	-178.9	-179.6	-178.7	-178.9	103.3	108.4	104.6	107.4
C22	C17	C18	O23	-178.8	179.7	177.8	-179.9	178.4	-180.0	-178.6	-179.7
O23	C18	C19	O25	1.2	0.4	-0.6	0.1	-0.3	0.4	-0.8	0.0

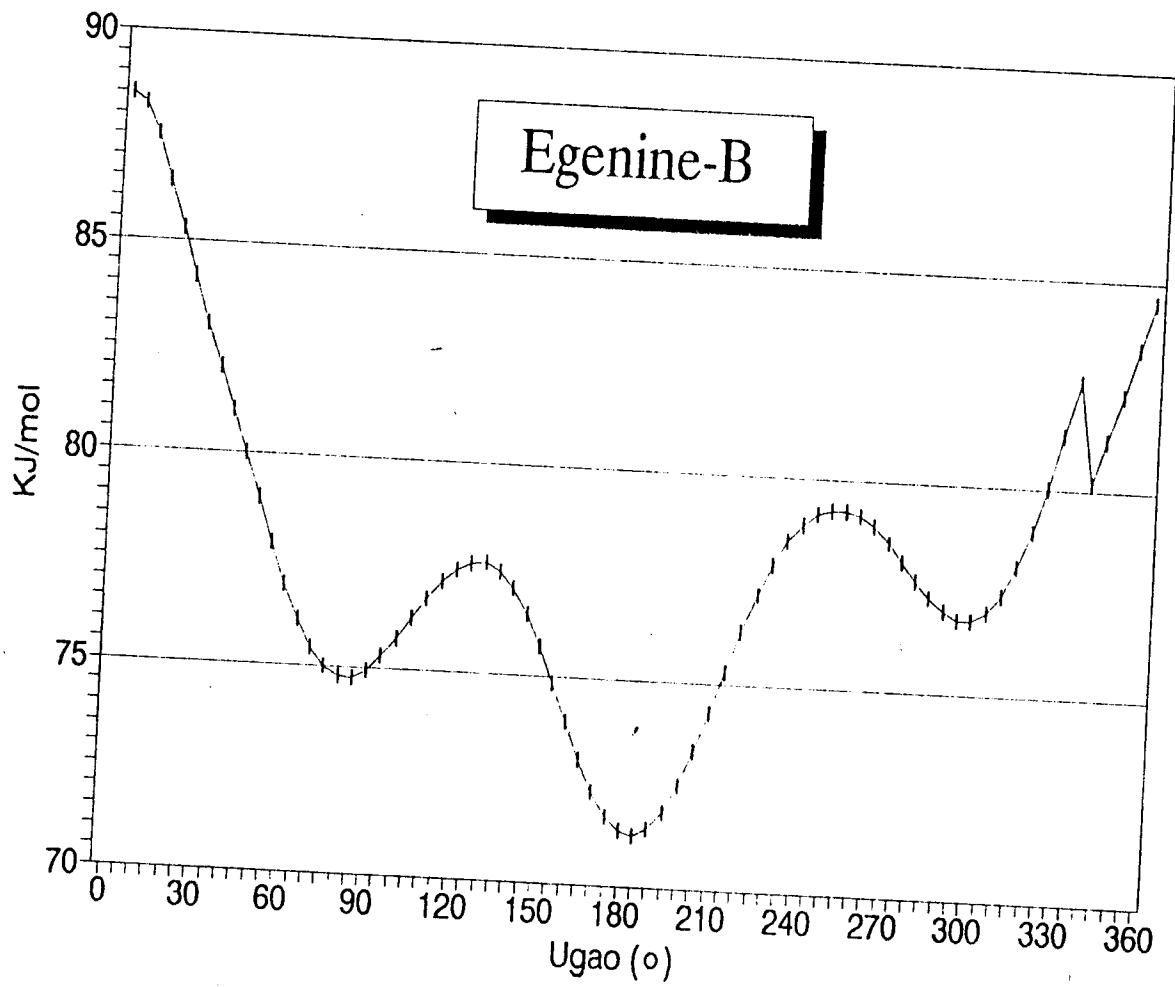
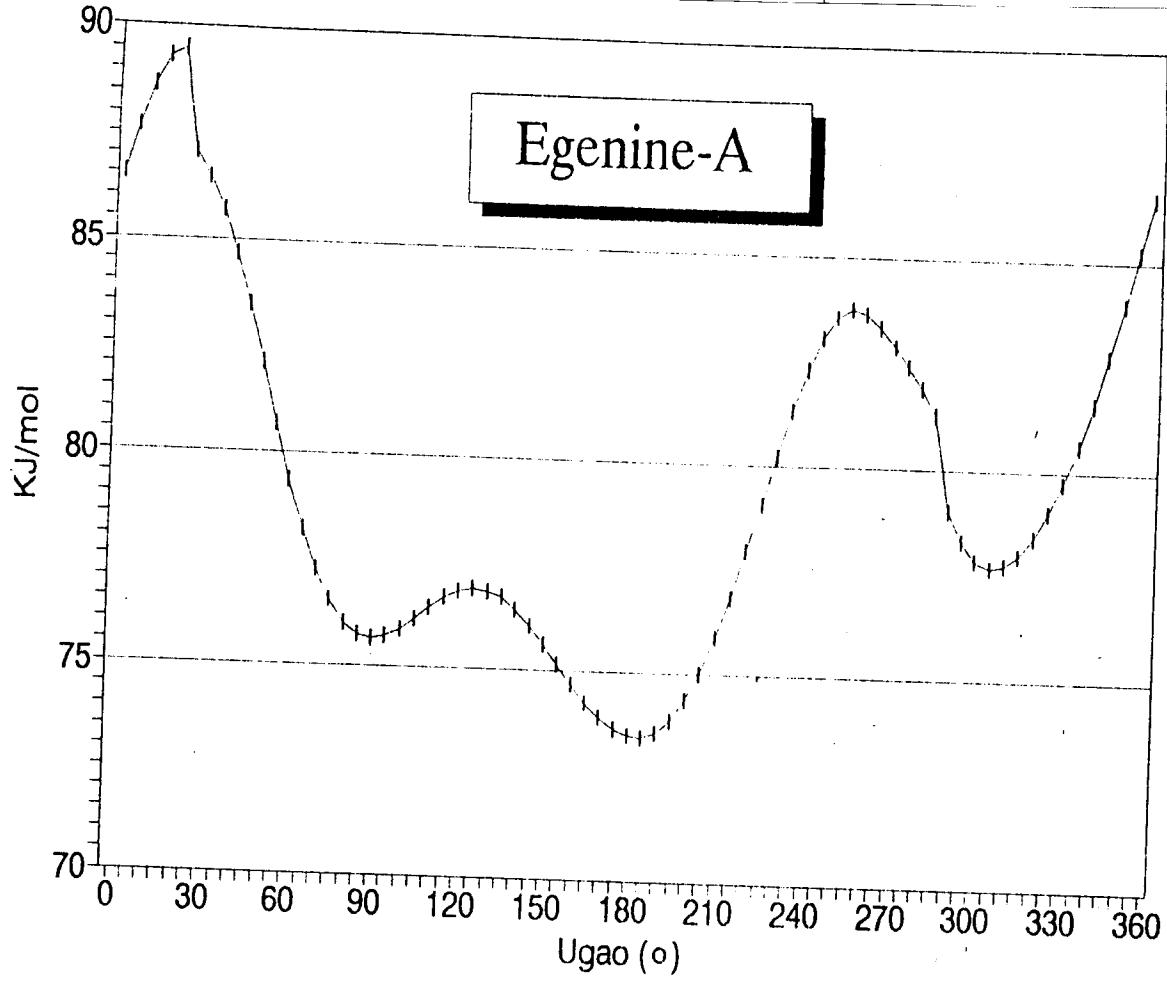
U sledećem koraku uporedili smo geometrije molekula u kristalu (*dif*) i u energetski minimiziranom slobodnom molekulu (*mmx*). Vrednosti za dužine hemijskih veza date su u Tabeli 4. Nije uočena veća razlika u dužinama odgovarajućih hemijskih veza sem u slučaju veza O11-C 6, O13-C7, i O25-C19 dge je u svim jedinjenjima uočeno skraćivanje veze u energetski minimiziranom slobodnom molekulu. Vrednosti za valentne uglove i torzionate uglove za molekul u kristalu (*dif*) i molekularno-mehanički minimiziran molekul (*mmx*) date su u Tabeli 5 i 6. Vrednosti valentnih uglova ne pokazuju značajnu razliku dok je kod torzionih uglova menja razlika uočena kod karakterističnih uglova za izokinolinski i tetrahidrofuranski prsten koja se može pripisati uticaju supstituanata. Kompletan uvid u promenu konformacije molekula dobili smo proračunavanjem konformacije prstena A i D metodom nabiranja prstenova. Podaci su dati u Tabeli 7. Analizom vrednosti Q, ϕ i θ uočeno je slaganje konformacije prstena u kristalu i energetski minimiziranom slobodnom molekulu. Nešto veće odstupanje uočeno je kod izokinolinskog prstena A u slučaju egenina (to kod oba molekula) i u slučaju tetrahidrofuranskog prstena u egeninu-A kod kojeg prelazna konformaciona forma $E_1 \rightarrow {}^1H_2$ u kristalu prelazi u envelop formu E_1 u slobodnom molekulu.

5.1.2 MMX analiza promene torzionog ugla N2-C1-C14-O15

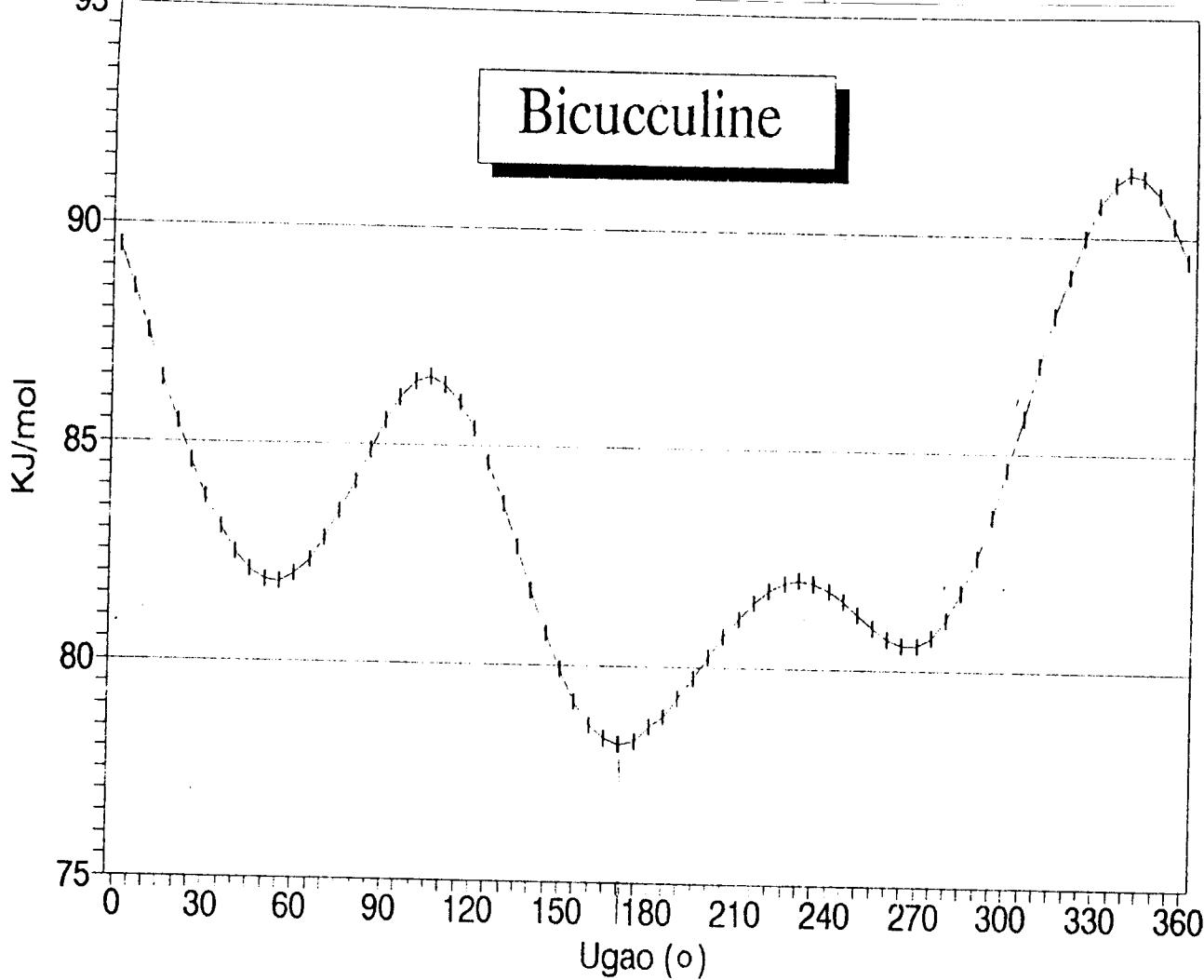
Konformacija molekula kao celina analizirana je na osnovu promene torzionog ugla N2-C1-C14-O15. Izvršena je minimizacija energije slobodnog molekula pri promeni pomenutog torzionog ugla u intervalu od 0° do 360° u koracima po 5° . Rezultati ovih proračuna prikazani su na graficima 1 i 2 koji prikazuju zavisnost ukupne energije molekula od vrednosti torzionog ugla. Analizom rezultata nađene su vrednosti torzionog ugla za koji slobodan molekul ima minimalnu energiju i to za bicuculline 170° , za capnoidine 55° i za oba molekula egenina 185° . Ove vrednosti uporedili smo sa vrednostima torzionog ugla u kristalu i uočili najveće odstupanje u egeninu (A i B). Ovi rezultati kao i analiza kompletne geometrije ukazuju na to da su prva dva jedinjenja bicuculline i capnoidine izkristalisali u energetsku najpovoljniju konformaciju. Ako se pogleda pakovanje molekula u kristalnoj rešetki egenina vidi se da postoje jake vodonične veze tipa O27-H27...N2 koje su odgovorne za energetsku napregnuto stanje molekula u kristalu.

Razlika u konfiguraciji molekula I II i III može se objasniti i na osnovu rasporeda atoma oko asimetričnih ugljenikovih atoma C1 i C14. Nakon analize može se reći da je kod bicucullina C1(S) a C14(R), kod capnoidina C1(R) i C14(R) a kod egenina-A je C1(R) C14(S), kod egenina-B C1(S) i C14(R). Uočeno je da je konfiguracija bicucullina čija

je antagonistička aktivnost na GABA-receptoru poznata ista za konfiguracijom egenina-B što potvrđuju i molekularno-mehanički proračuni. Ova sličnost verovatno vodi i sličnoj biološkoj aktivnosti.



Bicucculine



Capnoidine

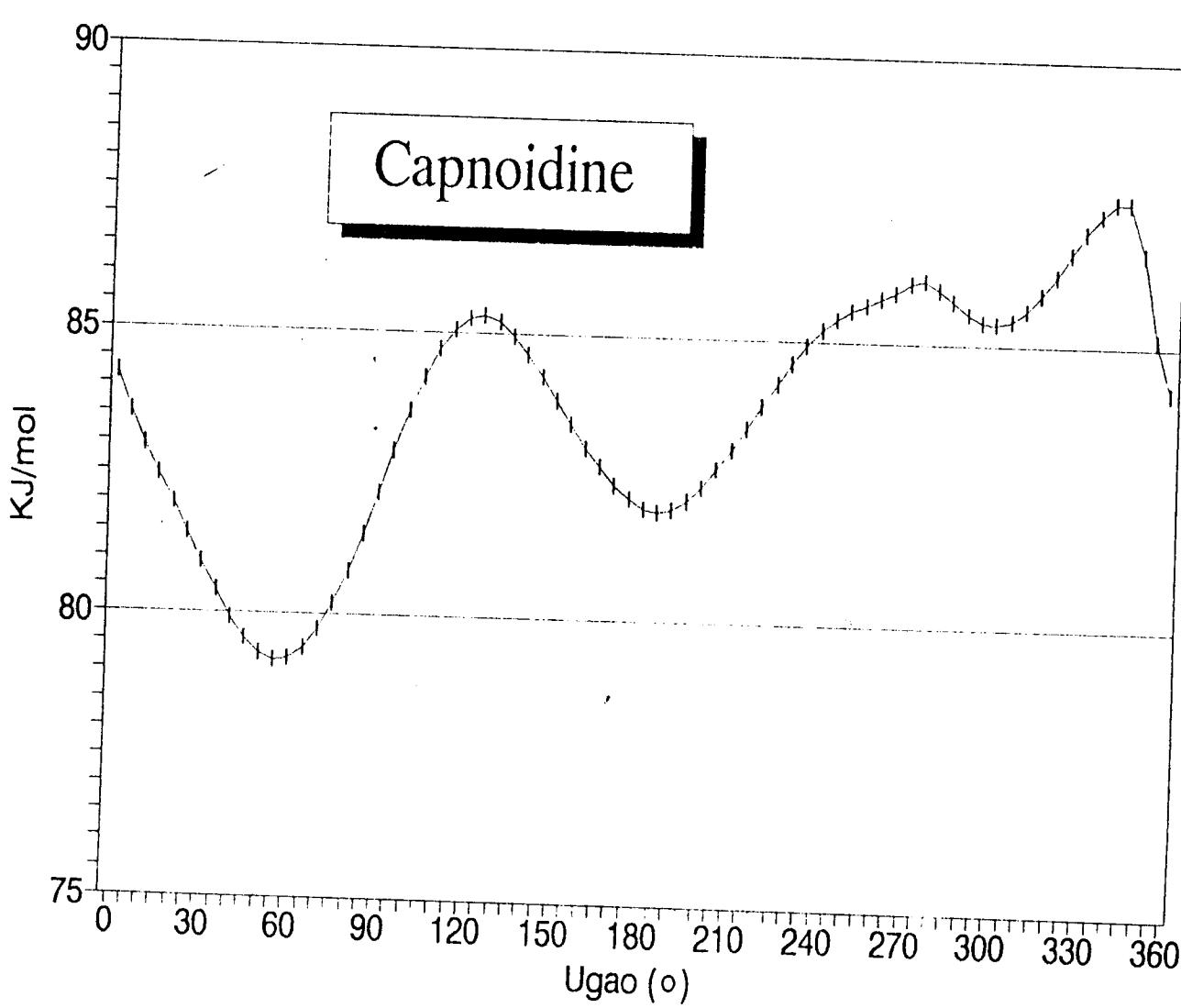


TABELA 7: Konformaciona analiza prstena A i D

Jedinjenje	Prsten		Q (\AA)	ϕ ($^{\circ}$)	θ ($^{\circ}$)	ΔC_s ($^{\circ}$)	ΔC_2 ($^{\circ}$)	Konformacija
Bicuculline	A	dif	0.443(4)	332.6(8)	46.9(6)	18.0(5) [N2]	2.7(7) [C4-C10]	$^1\text{H}_6$
	mmx	0.470	16.2	49.8	12.2(3) [N2]	13.1(3) [C4-C10]		$^1\text{H}_6$
	D	dif	0.028(3)	195.8	-	0.9(4) [O15]	0.4(2) [C22]	$^2\text{H}_1$
	mmx	0.024	168.7	-	0.5(2) [O15]	0.7(4) [C22]		$^2\text{H}_1$
	A	dif	0.547(5)	78.1(6)	68.8(6)	16.4(4) [C3]	18.5(5) [C3-C4]	$^3\text{S}_2$
	mmx	0.550	75.3	61.9	12.6(3) [C3]	21.2(5) [C3-C4]	$\text{E}_2 \rightarrow ^3\text{S}_2$	
Capnoidine	D	dif	0.048(5)	174.6	-	0.3(8) [O15]	2.2(6) [C17]	E_1
	mmx	0.033	163.1	-	1.1(4) [O15]	0.4(1) [C17]		$^5\text{H}_1$
	A	dif	0.429(5)	7.1(9)	49.1(7)	9.5(3) [C3]	13.2(4) [N2-C3]	$^1\text{H}_2 \rightarrow \text{E}_2$
	mmx	0.449	30.1	49.8	21.9(6) [C3]	0.9(2) [N2-C3]		$^1\text{H}_2$
	D	dif	0.215	187(1)	-	3.7(2) [O15]	6.9(4) [C22]	$\text{E}_1 \rightarrow ^1\text{H}_2$
	mmx	0.207	180.1	-	0.10(8) [O15]	11.1(7) [C22]		E_1
Egenine-A	A	dif	0.423(5)	47.5(9)	50.2(7)	9.1(3) [C3]	14.3(4) [N2-C3]	$\text{E}_2 \rightarrow ^1\text{H}_2$
	mmx	0.423	357.9	54.6	1.5(5) [C3]	27.3(8) [N2-C3]		E_1
	D	dif	0.212(5)	182(1)	-	1.1(6) [O15]	10.2(6) [C22]	E_1
	mmx	0.209	181.1	-	0.6(4) [O15]	10.6(6) [C22]		E_1

6. ZAKLJUČAK

U ovom radu ispitivana je struktura i konformacija tri alkaloida

1. bicucullina,
2. capnoidina i
3. egenina.

Sve su to derivati phthalide isoquinolina i za koga je poznato da ima selektivno antagonističko dejstvo na receptoru gama-amino-buterne kiseline (GABA) koji je prisutan na raznim nervnim završecima. Izvršena je molekularno-mehanička minimizacija energije molekula. Za dobijene molekule izvršeno je poređenje dužine hemijskih veza, valentnih uglova i torzionih uglova sa odgovarajućim podacima za rešenu strukturu u kristalnom stanju. Značajno odstupanje uočeno je samo za vrednosti torzionih uglova koji ukazuju na položaj supstituenata u kristalu i slobodnom molekulu. Dobro slaganje torzionog ugla N2-C1-C14-O15 u kristalu i posle energetske minimizacije uočeno je kod bicucullina i capnoidina dok se značajno odstupanje javlja kod egenina (185° A i B, $296,5 (4)^\circ$ A i $297,1 (4)^\circ$ B). Ovaj rezultat navodi na zaključak da su molekuli u kristalu bicucullina i capnoidina imaju konformaciju kao i u slobodnom stanju dok je molekul egenina u kristalu u energetski napregnutom stanju verovatno zbog uticaja međumolekulskih vodoničnih veza.

Za biološku aktivnost možemo reći da je na osnovu *kiralnosti* asimetričnih ugljenikovih atoma C1 i C14 uočeno slaganje bicucullina i egenina-B što je potvrđeno i bliskom vrednošću torzionog ugla N2-C1-C14-O15 u energetski minimiziranom molekulu u slobodnom stanju. S obzirom da je delovanje leka u organizmu u obliku vodenog rastvora niske koncentracije (slobodni molekul) možemo zaključiti da je biološki aktivnost ova dva jedinjenja veoma slična.

LITERATURA

1. P. Dokurno, M. Gdaniec, Z. Kosturkiewicz, D. Matecka i M. D. Rozwadowska:
Acta Cryst. C49, 517-519 (1993)
2. C. Gorinsky i D. S. Moss:
J. Cryst. Mol. Struct. 3, 299-307 (1973)
3. B. Ribár, Cs. Mészáros, O. Gašić, Kanyó István i P. Engel:
Acta Cryst. C47, 2191-2193 (1991)
4. A. C. Guyton: Medicinska fiziologija
Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb (1989)
5. M. Bajić: Fiziologija nervnog sistema
Medicinski fakultet, Novi Sad (1986)
6. Dr. L. Mazor: Szerveskémiai analitikai kézikönyv
Műszaki könyvkiadó, Budapest (1966)
7. P. Karlson: Biokémia
Medicina könyvkiadó, Budapest (1979)
8. Dr. Náray-Szabó Gábor: Alkalmazott kvantumkémia
Műszaki könyvkiadó, Budapest (1979)
9. C. Kittel: Uvod u fiziku čvrstog stanja
Savremena administracija, Beograd (1970)
10. Dr. D. Lazar: Doktorska Disertacija
PMF, Novi Sad (1993)
11. Dr. S. Stanković: Doktorska disertacija
PMF, Novi Sad (1980)
12. J. E. Kilpatrick, K. S. Pitzer & R. Spitzer:
J. Am. Chem. Soc. 69, 2483 (1947)
13. D. Cremer & J. A. Pople:
J. Am. Chem. Soc. 97, 1354 (1975)

14. W. L. Duas, C. M. Weeks & D. C. Rohrer:
Topics in Stereochemistry, vol. **19**, 271. (1976)
15. J. C. A. Boyens & D. G. Evans:
Acta Cryst. B45, 581. (1989)
16. F. H. Westheimer: *J. Chem. Phys.* **15**, 42. (1947)
17. F. H. Westheimer & J. E. Mayer:
J. Chem. Phys. **14**, 733. (1946)
18. M. Rieger & F. H. Westheimer:
J. Am. Chem. Soc. **72**, 19. (1950)
19. M. Lj. Mihailović: Osnovi teorijske organske hemije
i stereohemije, Građevinska knjiga, Beograd (1975)

UNIVERZITET U NOVOM SADU
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJA INFORMACIJA

REDNI BROJ:

RBR

IDENTIFIKACIONI BROJ:

IBR

TIP DOKUMENTACIJE: Monografska dokumentacija
TD

TIP ZAPISA: Tekstualni štampani materijal
TZ

VRSTA RADA: Diplomski rad
VR

AUTOR: Nađ Abonji Zoltan br.dos. 290/86
AU

MENTOR: Dr Agneš Kapor, PMF Novi Sad
MN

NASLOV RADA: Molekularno-mehanička (MMX) i konformaciona analiza
NR kristalne strukture nekih prirodnih produkata rešenih metodom
rentgenske difrakcije

JEZIK PUBLIKACIJE: Srpski (latinica)
JP

JEZIK IZVODA: Srpski
JI

ZEMLJA PUBLIKOVANJA: SRJ
ZP

UŽE GEOGRAFSKO PODRUČJE: Vojvodina
UGP

GODINA: 1995
GO

IZDAVAČ:
IZ

MESTO I ADRESA:
MA

FIZIČKI OPIS RADA: 5 poglavlja, 39 strana, 11 slika, 7 tabela i 2 grafika
FO

- NAUČNA OBLAST: Fizika
NO
- NAUČNA DISCIPLINA: Struktura i molekularno-mehanička i konformaciona analiza kristala
ND
- PREDMETNA ODREDNICA/ KLJUČNE REČI: Struktura, biološki aktivni derivati Phtalide Isoquinolina određena difrakcijom X-zraka, MMX-proračuni
PO
- UDK:
- ČUVA SE: Biblioteka Instituta za fiziku Prirodno-matematičkog fakulteta u Novom Sadu
ČV
- VAŽNA NAPOMENA:
- IZVOD: U ovom radu izvršena je molekularno-mehanička minimizacija energije molekula u slobodnom stanju i upoređena sa energijom, geometrijom i konformacijom molekukla u kristalnom stanju.
Analizirana je promena konformacije u cilju određivanja biološke aktivnosti ispitivanih derivata.
- DATUM PRIHVATANJA TEME OD STRANE NN VEĆA: 06. 06. 95
DP
- DATUM ODBRANE: 28.10. 1995.
DO
- ČLANOVI KOMISIJE: Dr Agneš Kapor, redovni profesor PMF, Novi Sad
KO Dr Bela Ribar, redovni profesor PMF, Novi Sad
Željko Škrbić, docent, PMF, Novi Sad