

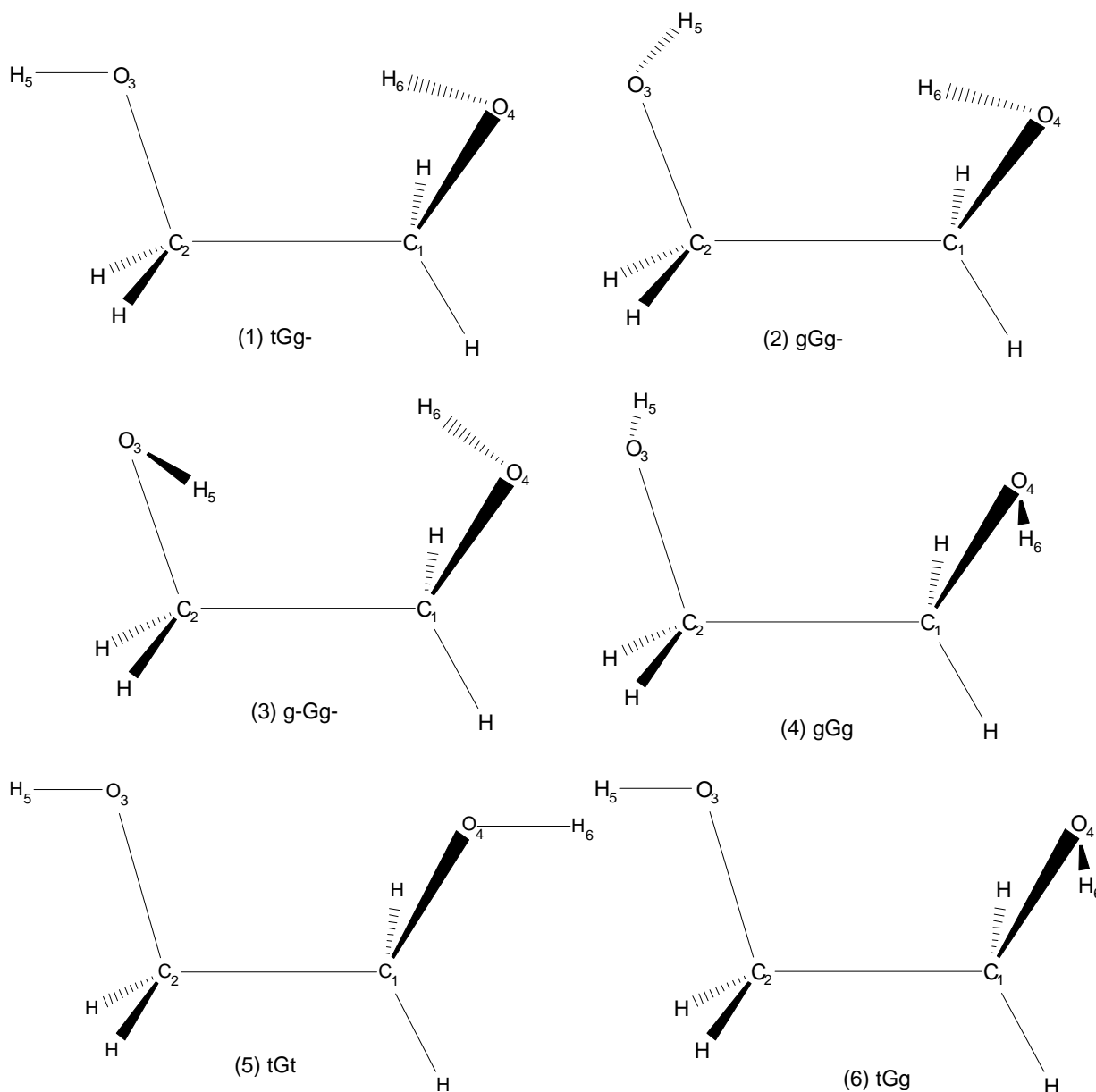
## 6. Az elektronkorreláció szerepe hidrogén-kötések kialakításában

- IX.** Csonka, G. I. and Csizmadia, I. G., Density functional conformational analysis of 1,2-ethanediol, *Chem. Phys. Lett.*, **243** (1995) 419.
- X.** Csonka, G. I., Anh, N., Ángyán, J. G., Csizmadia, I. G., Investigation of intramolecular hydrogen bonding in 1,2-ethanediol using density functional methods, *Chem. Phys. Lett.*, **245** (1995) 129.
- XIII.** Csonka, G. I., Éliás, K., Csizmadia, I. G., Relative stability of  ${}^1C_4$  and  ${}^4C_1$  chair forms of *b*-D-glucose: a density functional study, *Chem. Phys. Lett.*, **257** (1996) 49.
- XIV.** Csonka, G. I., Anh, N. N., Kolossváry, I., A kémiai kötések és reakcióképesség térbeli szemléltetése és osztályozása az elektronsűrűség analízise alapján, *Kém. Közl.* **82** (1996) 97.
- XV.** Kovács, A., Kolossváry, I., Csonka, G. I. and Hargittai, I., Theoretical study of intramolecular hydrogen bonding and molecular geometry of 2-trifluoromethylphenol, *J. Comput. Chem.*, **17** (1996) 1804.
- XVI.** Csonka, G. I., Éliás, K., Csizmadia, I. G., *Ab initio* and density functional study of the conformational space of  ${}^1C_4$  -L-fucose, *J. Comput. Chem.*, **18** (1997) 330.
- XVII.** Csonka, G. I., Ángyán, J. G., Origin of the problems with PM3 core repulsion function, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **393** (1997) 31.
- XVIII.** Csonka, G. I., Kolossváry, I., Császár, P., Éliás, K., Csizmadia, I. G., The conformational space of pyranose rings in aldohexoses, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **395-396** (1997) 29.
- XXI.** Csonka, G. I., Éliás, K., Kolossváry, I., Sosa, C. P., Csizmadia, I. G., Theoretical study of alternative ring forms of  $\alpha$ -L-fucopyranose, submitted.

### 6.1. Bevezetés

A cukormolekulák biokémiai felismerésében az inter- és intramolekuláris hidrogénkötések játszanak szerepet.<sup>1</sup> Az 1,2-etándiol (6.1. ábra) a legegyszerűbb molekula, amelyben a cukrokban előforduló vicinális hidroxil kölcsönhatás tanulmányozható. Az 1,2-etándiolban 3 forgástengely van, amelyek mindegyike 3 féle stabil pozíciót vehet fel. Ezért 27 a lehetséges konformációk száma, de ez a szimmetria miatt 10-re csökken. A két C-C-O-H torziós szög 3 lehetséges stabil állását g, t, és g- szimbólumokkal jelölik, amelyek az óramutató járása szerinti gauche (60°), az anti (-180) és az óramutató járásával ellentétes gauche (-60°) állásokat jelentik. Az O-C-C-O torzió esetében ugyanezt a három állást nagy betűkkel jelölik. Pl. a tGg-jelölés az egyik hidroxil csoport anti, az O-C-C-O torzió és a másik hidroxil gauche állására utal. A 10 lehetséges rotamer közül a tGg- és gGg- rotamerek a legstabilabbak.<sup>2-4</sup> Ezekben a rotamerekben intramolekuláris hidrogénkötés van jelen. A HF számítások szerint a tGg-rotamer lényegesen stabilabb, mint a gGg-, de az elektronkorreláció figyelembevétele (MP2 vagy DFT) közel azonosan stabilnak mutatja a két legstabilabb rotamert. A rendelkezésre álló kísérleti adatok szerint gázfázisban<sup>5</sup> és Ar mátrixban<sup>6</sup> mindkét rotamer jelen van. De megjegyzem, hogy az 1,2-etándiol kísérleti geometriájának meghatározása nagyon nehéz a

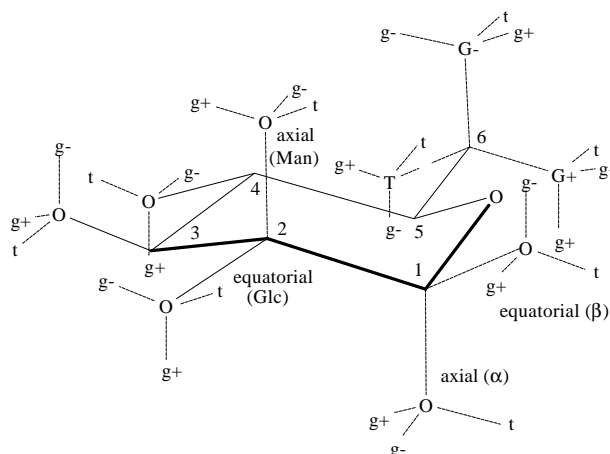
néhány stabil konformáció egyidejű jelenléte, valamint a hidroxil hidrogénatomok komplikált alagút effektusos mozgása miatt. Ezért a megbízható számítások jelenleg pótolhatatlanok. A 6.1. ábrán bemutatom a 6 lehetséges G rotamert.



6.1. ábra. Az 1,2-etándiol 6 G minimális energiájú rotamerei. Az (1) rotamer jelölésének magyarázata: t a H<sub>5</sub>-O<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>, G az O<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-O<sub>4</sub> és g- a C<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-O<sub>4</sub>-H<sub>6</sub> torziós szöget jelöli.

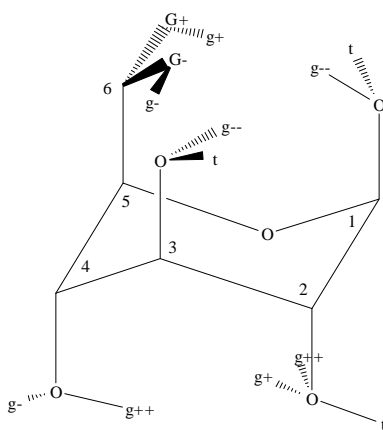
Mivel egy hidroxil csoport forgása során 3 stabil pozíciót vehet fel, egy  $n$  hidroxil csoportot tartalmazó molekulának elvileg  $3^n$  stabil rotamere lehet. Az aldo-hexapiranozok esetén  $n=5$ , így összesen 729 rotamert kapunk. A két anomer valamint a hexapiranoz váz különböző torzulásai tovább növelik a lehetséges konformációk számát.<sup>7</sup> Ez teszi a cukrokat és oligoszacharidokat kiváló információ kódolókká. A biomolekuláris kötődési folyamat során a receptorhoz való kötődés a molekula entrópiáját csökkenti (főleg forgási és translációs entrópiacsökkenéssel). Az entrópiacsökkenés mértékének megállapításához a szabad szénhidrátok konformációs terének ismerete szükséges. A nyolc lehetséges <sup>4</sup>C<sub>1</sub> D-aldo-hexapiranoz közül kettő (D-glükóz

és D-mannóz) belső rotációs konformációs tere a 6.2. ábrán látható. Csak a szénatomok konvencionális számozását tüntettük fel.



6.2. ábra. Az  $(\alpha,\beta)$ -D-glükóz és mannóz  ${}^4C_1$  piranóz gyűrűinek konformációs tere. Az ideális  $C(x+1)-C(x)-O-H$  torziós szöveget (ahol  $x=1,2,3,4$ ) a következőképpen jelöltük:  $g+$  (az óramutató járásával megegyező  $60^\circ$ ),  $t$  (anti állás  $180^\circ$ ) és  $g-$  (az óramutató járásával ellentétes  $-60^\circ$ ). A  $T$ ,  $G+$  és  $G-$  jelölések a hidroximetilcsoport oxigénatomját jelölik.

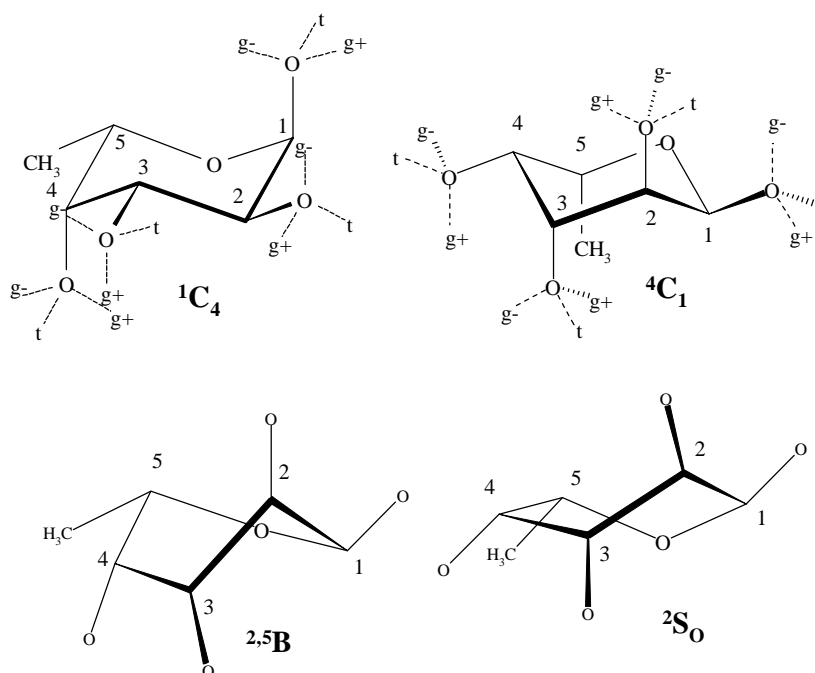
A gyűrű deformáció vizsgálatát a  ${}^4C_1$  és  ${}^1C_4$  konformerek stabilitásának és egyensúlyi geometriájának összehasonlításához kezdtük. Ehhez a Barrows és munkatársai<sup>8</sup> által ajánlott alábbi négy  $\beta$ -D-glükóz konformert használtuk: (1)  ${}^4C_1[ttttG+g-]$ , (2)  ${}^4C_1[ttttTg+]$ , (3)  ${}^1C_4[tg+g--g-G+g+]$  és (4)  ${}^1C_4[g--g++g--g++G-g-]$ . A kódok sorrendje megfelel a szénatomok sorrendjének, a  $g++$  és  $g--$  nagyobb eltérést jelöl az idealizált szögektől. Megjegyzendő, hogy a Barrows és munkatársai által kiválasztott konformációk nem mind a legalacsonyabb energiájúak. Például a  ${}^4C_1[ttttG-g+]$  konformer a HF számítások szerint stabilabb az (1) konformernél. De ez nem befolyásolja azt, hogy ezek a konformerek a konformációs tér néhány fontos tulajdonságát jól reprezentálják és összehasonlítási célokra megfelelőek.



6.3. ábra. A  $\beta$ -D-glükóz  ${}^1C_4$  piranóz gyűrűjének konformációs tere. Az ideális  $C(x+1)-C(x)-O-H$  torziós szöveget ( $x=1,2,3,4$ ) a következőképpen jelöltük:  $g+$  az óramutató járásával megegyező irányú  $60^\circ$ -os pozíció,  $t$  a  $180^\circ$ -os anti pozíció és  $g-$  az óramutató járásával ellentétes  $-60^\circ$ -os pozíció. A hidroximetilcsoport oxigénatomjának állását  $G+$ ,  $T$  ill.  $G-$  betűkkel jelöltük. A  $g++$  ill.  $g--$  jelölés az ideális értékektől való nagyfokú eltérést mutat.

A glükóz és a mannóz vizsgálata után az  $\alpha$ -L-fukóz ( $\alpha$ -L-6-dezoxi-galaktóz) teljes konformációs terét analizáltuk. Az  $\alpha$ -L-fukóz fontos építőkö a különböző poliszaharidokban, amelyek sokféle biológia hatással rendelkeznek.<sup>9,10</sup> Egyik fontos példa az SLe<sup>x</sup> nevű biológiailag aktív tetraszaharid, amelynek konformációja ismert,<sup>11</sup> és az is ismert, hogy a molekulában található  $\alpha$ -L-fukóz rész 2., 3. és 4. hidroxilcsoportja fontos szerepet játszik az SLe<sup>x</sup> E-szelektin által történő felismerésben.<sup>12</sup> Az  $\alpha$ -L-fukóz konformációs tere a hiányzó hidroximetilcsoport miatt sokkal kisebb, mint a glükózé (csak 81 elképzelhető rotamer van 729 helyett), ezért konformációs tér feltérképezésekor arra is volt lehetőség, hogy az összes lehetséges gyűrű deformációt számba vegyünk.

A stabil konformereket a Macro-Model 4.0<sup>13</sup> programcsomagba beépített SUMM (angolul Systematic Unbounded Multiple Minimum)<sup>14</sup> többszörös minimum kereső módszer vagy az LMOD (angolul Low Mode)<sup>15</sup> minimum kereső módszer segítségével kerestük meg MM2\*<sup>16</sup> erőteret alkalmazva. Az így kapott konformereket energia és geometria szempontjából analizáltuk, és a legalacsonyabb energiájú konformerek energiáját és geometriáját HF, MP2 és GGA-DFT módszerekkel is kiszámítottuk. Ez az analízis megmutatja, hogy hogyan befolyásolják a hidrogénkötések a gyűrűdeformációt. Hattagú gyűrűk deformációjának leírására Cremer és Pople<sup>17</sup> ajánlott 3 paramétert. Itt nincs elegendő hely arra, hogy ezt ismertessem, de ennek segítségével a különböző szék, kád és csavart formák jól megkülönböztethetők. A 6.4. ábrán bemutatok néhány tipikus, az  $\alpha$ -L-fukóz esetében fontos gyűrűdeformációt.



6.4. ábra. Az  $\alpha$ -L-fukóz négy fontos konformációjának sematikus ábrázolása: C a szék, B a kád és S a csavart formát jelöli. A szék konformációknál bejelöltük az ideális C(x+1)-C(x)-O-H torziós szögeket (x=1,2,3,4) a szokásos módon jelölve: g+ az óramutató járásával megegyező irányú 60°-os pozíció, t a 180°-os anti pozíció és g- az óramutató járásával ellentétes -60°-os pozíció.

A cukormolekulák nagy mérete és hatalmas konformációs tere miatt rendkívül előnyös lenne, ha a gyors félempirikus módszereket lehetne használni az intramolekuláris és intermolekuláris hidrogénhidak leírására. Ismert, hogy a széles körben használt AM1 módszer<sup>18</sup> még a víz-dimer helyes egyensúlyi geometriáját sem képes leírni.<sup>19</sup> Reményt keltő, hogy a PM3 módszer ebben a tekintetben jó eredményt ad és a legjobb elektronkorrelációs módszerekhez közeli, minőségileg helyes egyensúlyi geometriáját szolgáltat.<sup>19</sup> A PM3 módszer víz-dimerrel kapcsolatos sikerének titka, hogy néhány tasztító és vonzó Gauss-típusú gömbfüggvényeket (GCF) adnak a törzstaszításhoz. A függvények nagysága, félérték szélessége és helyzete parametrizálható. Ezek segítségével finoman be lehet állítani a gyenge intermolekuláris kölcsönhatásokat és bizonyos korlátokkal modellezni lehet az elektronkorreláció következményeit. Viszont a cukormolekulák és az 1,2-etándiol esetében a PM3 módszer látványos kudarcot szenved (természetesen az AM1 is, ami nem meglepő).<sup>3,8</sup> A kudarc okát sikerült feltárnom pontos, elektronkorrelációt is figyelembe vevő számítások segítségével, amelyek világosan kimutatják a PM3 parametrizálási hibáját.

## 6.2. Eredmények

- Az 1,2-etándiol rotamereinek (6.1. ábra) különböző módszerekkel számított egyensúlyi geometriáját összehasonlítva megállapítottuk, hogy a HF módszer a Coulomb korreláció hiánya miatt túl rövid C-O, O-H és C-C kötéstávolságokat ad, valamint a hidrogénkötésben részt vevő hidroxilcsoportok torziós szögeit közel ideálisnak hozza ki. Ez arra utal, hogy a HF módszer nem képes jól leírni a kötések elektroneloszlását, különösen a hidrogénkötés leírása rossz. Az MP2 és a DFT módszerek ugyanolyan geometria-változásokat mutatnak a HF módszerhez képest. Pl. az MP2/6-311G(d,p) geometria optimalizáció 16-20 pm-rel hosszabb C-O és O-H kötések ad, mint az azonos bázissal végzett HF számítás és a C-C-O-H torziós szöget 4 fokkal távolabb,  $-50^\circ$ -ra fordítja az ideálisnak tekinthető  $-60^\circ$ -tól, miközben 12 pm-rel rövidebb O...H hidrogén-kötéstávolságot ad. Ugyanez figyelhető meg a DFT módszerek esetében, ami arra utal, hogy a GGA-DFT módszerek tendenciájában helyesen írják le a korreláció geometriai következményeit. A C-O és O-H kötésekre a következő összefüggés érvényes:  $r(\text{HF}) < r(\text{B3P}) < r(\text{MP2}) < r(\text{B3LYP}) < r(\text{BP}) < r(\text{BLYP})$  [IX].

6.1 táblázat. Az 1,2-etándiol tGg- rotamerének teljes energiája és a 6 gauche (G) rotamer relatív energiája [IX].<sup>a</sup>

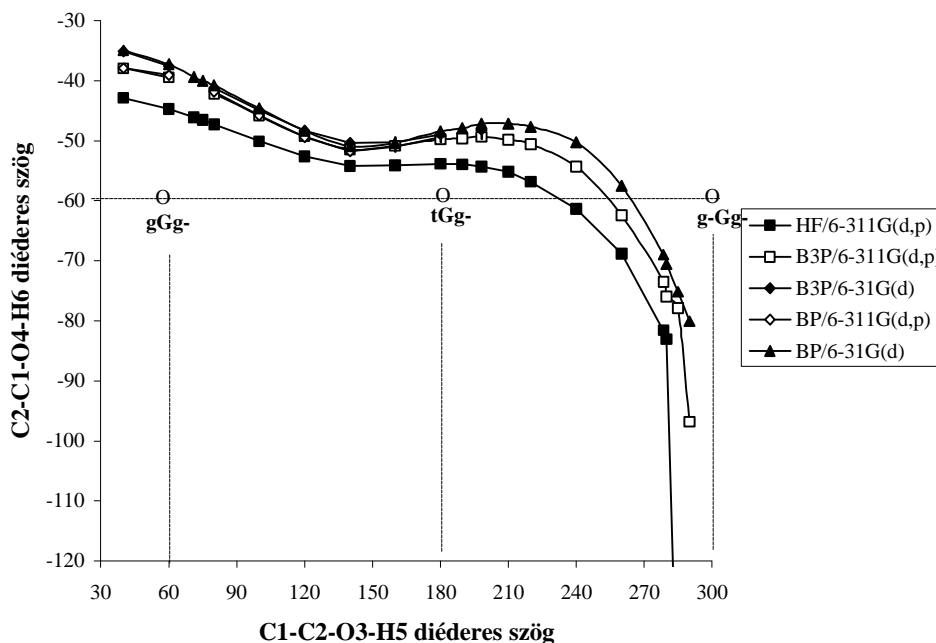
Módszer	Teljes energia			Relatív energia			
	tGg-	OH...H kölcsönhatás		nincs OH...H kölcsönhatás			
		tGg-	gGg-	g-Gg-	gGg	tGt	tGg
HF/3-21G	-227,65731	0,00		2,68	6,15	6,59	
HF/cc-pVDZ <sup>c</sup>	-228,95339	0,00	0,56	1,53	3,22	3,61	3,94
HF/6-311G(d,p) <sup>b</sup>	-229,00277	0,00	0,72	1,50	3,29	3,50	4,02
MP2/6-31G(d,p)//HF/6-31G(d,p) <sup>b</sup>	-229,59648	0,00	0,20	1,22			
MP2/cc-pVDZ <sup>c</sup>	-229,61337	0,00	-0,04	1,58	3,27	4,34	4,33
CCSD(T)/cc-pVDZ//MP2/cc-pVDZ <sup>c</sup>	-229,66885	0,00	-0,12	1,39	3,03	4,27	4,28
MP4/6-311G(d,p)//MP2/6-31G(d,p) <sup>d</sup>	nem közölték	0,00	-0,09	1,49		4,24	
BP/TZVP//BP/DZVP2 <sup>d</sup>	nem közölték	0,00	-0,01	1,02	2,70	3,60	3,68
MP2/6-311G(d,p) <sup>b</sup>	-229,79756	0,00	0,06	1,71	3,17	4,15	4,40
MP2/cc-pVTZ//MP2/cc-pVDZ <sup>c</sup>	-229,86044	0,00	0,31	1,20	3,22	3,48	3,81
BP/6-311G(d)	-230,30236	0,00		1,35		4,64	4,49
BP/6-311G(d,p)	-230,32056	0,00	-0,32	1,14	2,83	4,42	4,13
B3P/6-311G(d)	-230,91332	0,00		1,61		4,63	4,66
B3P/6-311G(d,p)	-230,93201	0,00	0,00	1,39	3,02	4,39	4,26
BLYP/6-311G(d)	-230,22870	0,00		1,15		4,45	4,38
BLYP/6-311G(d,p)	-230,24649	0,00		0,95		4,26	4,05
B3LYP/6-311G(d)	-230,30494	0,00		1,46		4,44	4,53
B3LYP/6-311G(d,p)	-230,32325	0,00		1,24		4,23	4,15
ZPE <sup>c</sup>	0,09188	0,00	0,05	-0,37	-0,53	-0,51	-0,43

<sup>a</sup> A teljes energia Hartree egységekben, a relatív energia kcal/mol egységekben van megadva.

<sup>b</sup> 2. hivatkozás. <sup>c</sup> 3. hivatkozás. <sup>d</sup> 4. hivatkozás.

- A 6 gauche (G) rotamer tGg- rotamerhez viszonyított energiasorrendjét a 6.1 táblázat mutatja. A GGA- és ACM-DFT eredmények nagyon hasonlóak az MP2 és CCSD(T) eredményekhez. A legfontosabb hasonlóság, hogy az elektronkorreláció stabilizálja a gGg-rotamert. Egyes módszerek esetében ez a rotamer stabilabbnak adódik, mint a tGg-rotamer, de a bázis növelésével ill. az egzakt cserélődés figyelembe vételével a gGg-rotamer stabilitása csökken. A rendelkezésre álló legpontosabb számítások szerint a tGg-rotamer kissé stabilabb, de az energiakülönbség nagyon kicsi (kisebb mint 0.3 kcal/mol). A magasabb energiájú rotamerek sorrendje azonos, ha MP2, CCSD(T) vagy GGA-ACM-DFT módszerekkel számítjuk, egyetlen eltéréssel: a GGA-ACM-DFT módszerek szerint a tGt rotamer átmeneti állapot [IX].
- A C1-C2-O3-H5 (az atomok sorszámozása a 6.1. ábra szerinti) torziós szöget 40°-tól kezdve 20°-onként léptettük 280°-ig, miközben az összes többi geometria paraméter optimalizáltuk. Ez a forgás a gGg-, a tGg- és a g-Gg- rotamereket köti össze. A forgatás során megállapítható volt a 3 rotamer egymásba alakulásának energiagátja a forgatás energia görbéje mentén. A B3P görbe a HF és a BP görbe között halad, az utóbbihoz közelebb. Valamennyi módszer megegyezik abban, hogy a gGg- és tGg- rotamerek stabil rotamerek magas energiagátakkal, de a g-Gg- rotamer egy nagyon lapos minimum alján van,

amit csak néhány század kcal/mol gát választ el a nála stabilabb tGg- rotamertól, ezért ennek a rotamernek nincs gyakorlati jelentősége [IX].

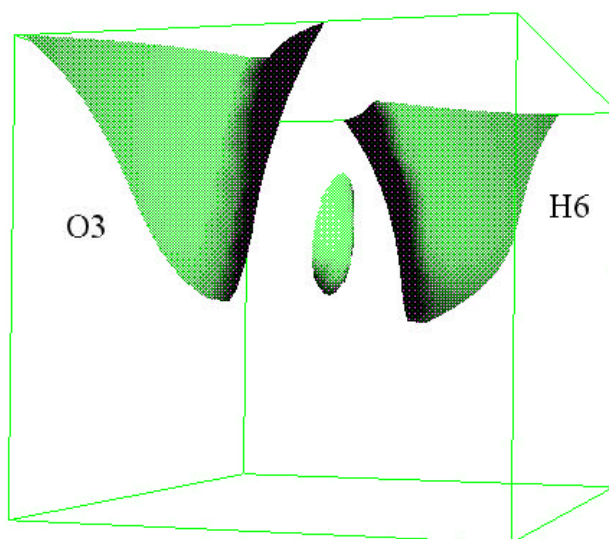


6.5. ábra. A számított C2-C1-O4-H6 torziós szög ( $^{\circ}$ ) a C2-C1-O3-H5 torziós szög ( $^{\circ}$ ) függvényében az 1,2-etándiolban. Az ábra jelmagyarázata jelzi az alkalmazott módszereket. A jelölt körök az idealizált g, t és g- konformációkat jelölik [IX].

- Megfigyelhető, hogy a C1-C2-O3-H5 torziós szög változtatásakor a C2-C1-O4-H6 torziós szög is változik. Ezt a változást szemléltetjük a 6.5. ábrán. Kis C1-C2-O3-H5 torziós szögeknél a C2-C1-O4-H6 torziós szög lényegesen nagyobb, mint  $-60^{\circ}$ , majd a C1-C2-O3-H5 növelésekor egyre jobban megközelíti ezt az értéket.  $150^{\circ}$  felett ez a tendencia megfordul. A 6.5. ábrán látható 2 maximumú görbe a 3-as oxigén két nem kötő elektronpárjának sajátos lenyomata. Az DFT módszerek erősebb O3...H6 kölcsönhatást adnak, mint a HF módszer ennek egyik megnyilvánulása a C2-C1-O4-H6 torziós szög nagyobb eltérése  $-60^{\circ}$ -tól, ami a 6.5. ábrán abban nyilvánul meg hogy a DFT görbék a HF görbe fölött haladnak. A GGA-ACM-DFT módszerek ebben a tekintetben viszonylag kis bázis- és módszerfüggést mutatnak. A 6.5. ábrán látható, hogy a C1-C2-O3-H5 torziós szög  $270^{\circ}$ -os értéke felett a C2-C1-O4-H6 torziós szög  $-180^{\circ}$ -hoz tart, ezért nem a g-Gg- rotamer alakul ki hanem a g-G t rotamer, amely a tGg- rotamerrel ekvivalens [IX].
- A legstabilabb tGg- (6.1. ábra) rotamerben megvizsgáltuk, hogyan alakul az elektroneloszlás. Különböző módszerekkel számított elektronsűrűség alapján meghatároztuk a kötés kritikus pontok (KKP) helyzetét, az elektronsűrűséget ( $\rho$ ) és az elektronsűrűség Laplace értékét ( $\nabla^2\rho$ ) a KKP-ban. Megállapítottuk, hogy a HF/3-21G módszer sokkal alacsonyabb elektronsűrűséget ad KKP-ban, mint a HF/6-31G(d) módszer. Ez arra utal, hogy a viszonylag rossz minőségű 3-21G bázis sikeresen kompenzálja a HF módszer hibáját, ami a kovalens kötések KKP-jában túlzott elektronkoncentrációhoz és ezen keresztül túl rövid kötésekhez vezet. A BP és B3P módszer nagy bázissal is jól mutatja az elektronkorreláció következményét, a KKP-ban számított kisebb elektronsűrűséget.

Megfigyelhető, hogy a BP funkcionál erősebb korrelációs hatást mutat, mint a B3P funkcionál. Ez megmutatkozik abban is, hogy a B3P módszerrel számított  $\nabla^2\rho(\text{KKP})$  negatívabb, közelebb esik a HF módszerrel számított értékekhez [X].

- Az O3...H6 kölcsönhatás azt eredményezi, hogy a KKP-k pozíciója szisztematikusan eltolódik a C1  $\Rightarrow$  O4  $\Rightarrow$  H6 irányban, miközben a H6-O4 kötéhossz megnyúlik, és az elektronsűrűség csökken a megfelelő KKP-ban a H5-O3 kötéshez viszonyítva. A C2-O3 kötés hosszabb és gyengébb (kevésbé negatív Laplace érték a KKP-ban), mint a C1-O4 kötés. Valamennyi módszer ugyanilyen tendenciát mutat, de a HF módszerben ezek a hatások jóval gyengébben jelentkeznek [X].



6.6. ábra. Az 1,2-etándiol tGg- konformációjában fellépő O3...H6 kölcsönhatás HF/6-31G(d) módszerrel számított  $|\nabla\rho| = 0,0062$  a.e. kontúr felületei [X].

- A Bader szerinti értelmezésben a kémiai kötés fontos bizonyítéka az, ha két atom között létezik KKP. Az elektronsűrűség analízise alapján a hagyományos módszerekkel illet az 1,2-etándiolban nem lehetett találni az O3 és H6 atom között. Ezért részletesen megvizsgáltam, hogyan alakul az elektronsűrűség a két atom között. Ez alapján megállapítottam, hogy ez a kritikus pont egy gyengén változó, alacsony elektronsűrűségű (0,012 - 0,017 a.e.) elektrongázt tartalmazó tartományban van. Ez a kritikus pont egy kis pozitív Laplace értékkel jellemezhető, amely erősen elliptikus. Az erős torzulás annak tulajdonítható, hogy nagy valószínűséggel egy KKP és egy gyűrű kritikus pont (GYKP) olvadt össze. Saját készítésű programmal megvizsgálva azt tapasztaltuk, hogy kis  $|\nabla\rho|$  értékeknél egy elliptikus, lencse alakú felületet jeleníthető meg a kritikus pont körül (6.6. ábra). Ez a nagyrészt elektrosztatikus gyenge kölcsönhatások egy új típusú megjelenítése (a kölcsönhatás elektrosztatikus jellegét elektrosztatikus potenciál térképek is alátámasztják) [X].



6.2. táblázat. Az MM2\*-SUMM keresés által szolgáltatott első 19 piranóz (D-glükóz és D-mannóz) konformer MM2\*, HF/3-21G, HF, BP és B3P/6-31G(d) relatív energiája ( $\Delta E$ ) [XVIII].<sup>a</sup>

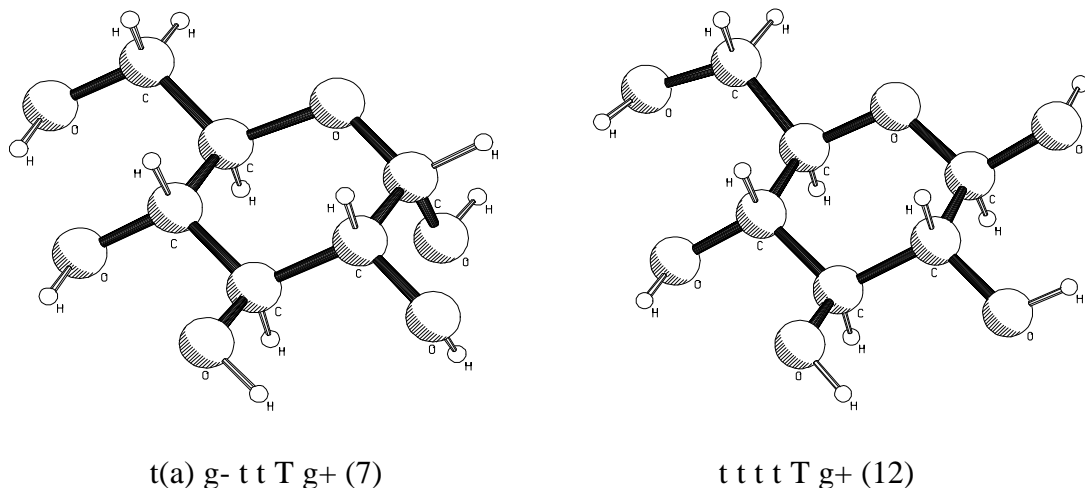
No.	Torziós szögek						MM2	HF/ * 3-21G	HF/ 6-31G(d)	BP/ 6-31G(d)	B3P/ 6-31G(d)
	1	2	3	4	5	6	$\Delta E^b$	$\Delta E^b$	$\Delta E^b$	$\Delta E^b$	$\Delta E^b$
1	g-	g+(a)	g+	g-	T	t	-1,43	1,35	1,08	1,29	1,12
2	t	t(a)	g-	t	T	g+	-1,14	1,62	1,12		
3	g-	g+(a)	g+	g-	G-	g+	-0,91	3,31	0,87		
4	t	t(a)	g-	t	G+	g-	-0,91	4,28			
5	t(a)	g+(a)	g+	g-	T	t	-0,45	-0,71	0,71	2,02	1,74
6	t(a)	g+(a)	g+	g-	G-	g+	-0,08	0,91	0,24	0,99	
<b>7</b>	<b>t(a)</b>	<b>g+</b>	<b>t</b>	<b>t</b>	<b>T</b>	<b>g+</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
8	g-	g+(a)	g+	g-	T	g-	0,12	2,11			
<b>9</b>	<b>t(a)</b>	<b>g+</b>	<b>t</b>	<b>t</b>	<b>G+</b>	<b>g-</b>	<b>0,16</b>	<b>2,09</b>	<b>0,22</b>	<b>0,92</b>	<b>0,93</b>
10	g-	g+(a)	g+	g-	G-	t	0,33				
11											
<b>12</b>	<b>t</b>	<b>t</b>	<b>t</b>	<b>t</b>	<b>T</b>	<b>g+</b>	<b>0,46</b>	<b>4,28</b>	<b>1,17</b>	<b>2,18</b>	<b>1,93</b>
<b>13</b>	<b>t(a)</b>	<b>g+</b>	<b>t</b>	<b>t</b>	<b>G-</b>	<b>g+</b>	<b>0,54</b>		<b>0,12</b>		<b>0,64</b>
<b>14</b>	<b>t</b>	<b>t</b>	<b>t</b>	<b>t</b>	<b>G+</b>	<b>g-</b>	<b>0,57</b>	<b>6,37</b>	<b>1,32</b>	<b>2,95</b>	<b>2,72</b>
15	t	t(a)	g-	t	G-	t	0,61	7,74			
16	t(a)	g+(a)	g+	g-	G+	g-	0,78	4,11	2,18		
17	t	t(a)	g-	t	G+	g+	0,94	7,93	4,06		
<b>18</b>	<b>t</b>	<b>t</b>	<b>t</b>	<b>t</b>	<b>G-</b>	<b>g+</b>	<b>0,98</b>	<b>5,00</b>	<b>1,11</b>		<b>2,45</b>
19	t(a)	g+(a)	g+	g-	T	g-	1,00	-0,01	0,80		

<sup>a</sup> A 6 torziós szöveget a 6.2. ábrának megfelelően jelöltem. A glükóz konformerek félkövér karakterekkel vannak szedve. Az energiaskála viszonyítási pontja az  $\alpha$ -D-glükóz energiája. A 11. gulóz konformer adatait nem közlöm.

<sup>b</sup> kcal/mol

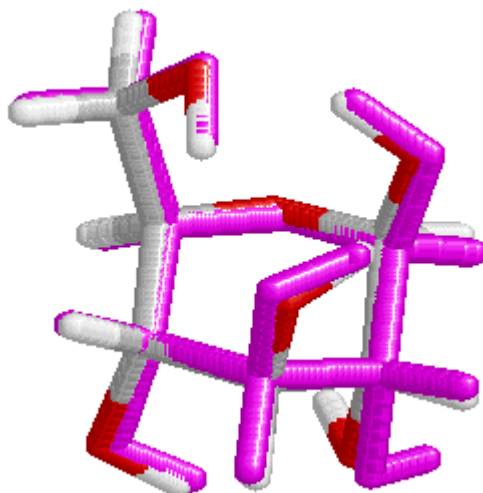
- A glükózban és a mannózban az MM2\*, HF, és GGA-DFT módszerek egybehangzóan azt az eredményt szolgáltatják, hogy a legstabilabb konformációkban a lehető legtöbb OH...O kölcsönhatás alakul ki. Ez a molekulán belüli OH lánc kialakulásához vezet, amely vagy az óramutató járásával ellentétes (t t t T g+) vagy azzal megegyező irányba (g- g+ g+ g- T t) mutat (v.ö. 6.2. táblázat és 6.7. ábra). A kölcsönhatások miatt a hidroxilcsoportok nem foglalják el mind a három lehetséges pozíciót és a stabil rotamerok száma csökken a 729-hez képest. Ugyanez vonatkozik a L-fukóz hidroxil rotamerjeire is [XVI, XVIII, XXI].
- A glükóz és mannóz konformerek MM2\* és HF módszer szerinti energiasorrendje nagyon eltérő. Ezenkívül az MM2\* módszer a <sup>4</sup>C<sub>1</sub> D-mannóz  $\alpha$  és  $\beta$  anomereinek stabilitási sorrendjét is hibásan adja meg: a  $\beta$  anomert stabilabbnak mutatja. A HF/3-21G és a HF/6-31G(d) módszer mentes ettől a hibától és helyes energiasorrendet ad (v.ö. 6.2. táblázat). Megfigyelhető, hogy az MM2\* erőter nagyon kicsi, a HF/3-21G módszer nagyon nagy, a HF/6-31G(d) módszer a kettő közötti energiakülönbségeket ad. Az, hogy az MM\* erőter alábecsli az energiakülönbségeket abból adódik, hogy az elektrosztatikus tagban használt egyszerű Coulomb képlet nem képes azt az energiaváltozást tükrözni, amely az erősen poláris OH csoportok erős kölcsönhatásának változásából adódik [XVIII].
- A GGA-DFT módszerek nagyobb energiakülönbségeket adnak, mint a HF/6-31G(d) módszer, és ebben a tekintetben a BP, B3P és B3LYP módszer hasonló eredményt ad. A  $\beta$ -

D-glükóz esetében az MP2 és a GGA-DFT módszer energiasorrendje hasonló. Ha a bázishoz diffúz függvényeket adunk DFT és MP2 módszerek közötti egyezés javul, különösen a GGA-ACM-DFT hibrid módszerek esetében [XVIII].



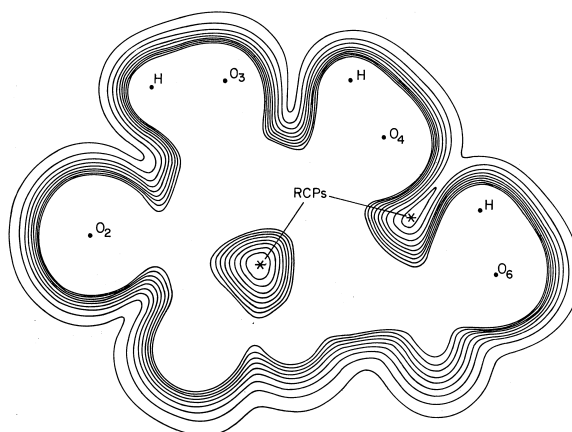
6.7. ábra. A D-glükóz két stabil rotamere az óramutató járásával ellentétes irányba mutató hidrogénkötések láncolatával. A rotamer kódja mögé írt zárójelbe tett szám azt jelöli, hogy az adott rotamer hányadik sorban szerepel a 6.2. táblázatban [XVIII].

- A geometriával kapcsolatos eredményeim alapján megállapítható, hogy a HF/3-21G módszer a bázis gyenge minősége miatt túl nagy C-O-H egyensúlyi kötésszögeket és hibás C-C-O-H torziós szögeket eredményez. A glükóz, a mannóz és a fukóz esetében a GGA-DFT módszerek az elektronkorreláció geometriára gyakorolt hatását az MP2 módszerhez hasonlóan tükrözik, de a korrelációs effektus nagysága függ az alkalmazott funkcionáltól. A C-C és C-O kötéshosszak esetében a sorrend a következő:  $r(\text{HF}) < r(\text{B3P}) < r(\text{MP2}) < r(\text{B3LYP}) < r(\text{BPW}) \approx r(\text{BP})$ . Ez a sorrend megegyezik az 1,2-etándiol esetében tapasztalt sorrenddel. A kötésszögek tekintetében a BP módszerrel számított eredmények mutatják a legjobb egyezést az MP2 módszerrel [XIII, XVI, XVIII, XXI].
- Az elektronkorreláció hatása legtisztábban az ideális ( $60^\circ$ ,  $180^\circ$  vagy  $-60^\circ$ ) és a számított C-C-O-H torziós szögek közötti különbség nagyságában jelenik meg. Mivel a HF módszer alábecsli az intramolekuláris hidrogénkötéseket ezért a C-C-O-H torziós szögek értéke közel esik az ideális, O...H kölcsönhatásmentes állapothoz. Az elektronkorreláció figyelembe vétele során ezek a szögek erősen elfordulnak a kölcsönhatásmentes állapothoz képest (ugyanúgy mint az 1,2-etándiol esetében), miközben erősebb hidrogénkötés képződik és az O...H távolság rövidül. Ez az effektus a  ${}^4\text{C}_1$ - $\beta$ -D-glükóz konformer esetében a legnagyobb. Itt olyan erős az O...H kölcsönhatás, hogy az O-H kötés és a C-C kötés csaknem teljesen fedő állásba kerül (v.ö. 6.8. ábra, a konkrét érték függ a bázistól és az alkalmazott módszertől) [IX, XIII, XVI, XVIII, XXI].



6.8. ábra. A  ${}^4C_1$   $\beta$ -D-glükóz konformer BP/6-31+G(d) (szürke) és MP2/cc-pVDZ (fehér hidrogénatomok) módszerrel számított egyensúlyi geometriájának egymásra vetített képe. Megjegyzem, hogy a DFT geometriaoptimalizálást az MP2 egyensúlyi geometriából indítottam. Az ábra eredetije színes és a <http://web.inc.bme.hu/~csonka/csg.html> cím alatt az interneten keresztül 3 dimenzióban megtekinthető [XIII].

- A HF/6-31G(d) módszerrel számított elektronsűrűség analízise szerint a kölcsönható H és O-atomok között nincs a hagyományos algoritmusokkal könnyen megtalálható, szabályos KKP (az 1,2-etándiolhoz hasonlóan), ezért ezek a kölcsönhatások nem nevezhetők kötésnek a baderi értelemben. Viszont egy nagyon szabálytalan gyűrű kritikus pontot találtam az O4 atom és a CH<sub>2</sub>OH csoport H6 hidrogénatomja között (6.9. ábra). Ez a pont egy KKP és egy GYKP egybeolvadásából származik, ezért szabálytalan. A szabálytalanság abban nyilvánul meg, hogy GYKP-ban a  $\nabla^2\rho_c$  két pozitív sajátértéke nagyon különböző (v.ö. 6.3. táblázat) [XVIII].



6.9. ábra. A HF/6-31G(d) módszerrel számított elektronsűrűség-gradiens abszolút értékének  $|\nabla\rho|$  szintvonalas ábrázolása a  ${}^4C_1$   $\alpha$ -D-glükóz t(a) g+ t t Tg+ rotamere esetében. Az O4 és a kölcsönható H6 atom valamint a két gyűrű kritikus pont (itt RCP-vel jelölve) a rajz síkjában található. A legbelső szintvonal a 0,01 atomi egységnek, a külső szintvonal 0,001 atomi egységnek felel meg [XVIII].

- A piranóz váz kötéseinek elektronsűrűség analízise az  $\alpha$ -D-glükóz esetében azt mutatja, hogy a két C1-O kötés kritikus pontjaiban az elektronsűrűség elliptikus ( $\epsilon = 0,2$ ). Ez az elektron delokalizációra utaló jel. Mindkét C1-O kötés KKP-jában a Laplace-értékek viszonylag nagyok és negatívak. Megfigyelhető, hogy a két C1-O kötés kritikus pontjaiban az elektronsűrűség nagyobb, mint a többi C-O kötés kritikus pontjában (v.ö. 6.3. táblázat) [XVIII].

6.3. táblázat. Az  $\alpha$ -D-glükóz HF/6-31G(d) módszerrel számított elektronsűrűségének gradiens vektortér analízise.<sup>a</sup>

A	B	r(A-B)	r <sub>c</sub> (A)	r <sub>c</sub> (B)	$\rho_c$	$\nabla^2\rho_c$	$\epsilon_c$	$\lambda_1$	$\lambda_2$	$\lambda_3$
<b>KKP</b>										
C5	O5	1,417	0,449	0,969	0,248	-0,046	0,014	-0,447	-0,441	0,842
<b>C1</b>	<b>O5</b>	<b>1,386</b>	<b>0,442</b>	<b>0,945</b>	<b>0,277</b>	<b>-0,223</b>	<b>0,202</b>	<b>-0,640</b>	<b>-0,532</b>	<b>0,949</b>
<b>C1</b>	<b>O1</b>	<b>1,394</b>	<b>0,442</b>	<b>0,952</b>	<b>0,269</b>	<b>-0,158</b>	<b>0,198</b>	<b>-0,606</b>	<b>-0,505</b>	<b>0,953</b>
C1	C2	1,526	0,782	0,744	0,276	-0,808	0,069	-0,588	-0,550	0,330
C1	H	1,082	0,698	0,385	0,302	-1,187	0,031	-0,860	-0,834	0,506
O1	H	0,949	0,767	0,182	0,364	-2,099	0,019	-1,891	-1,856	1,648
<b>GYKP</b>										
<b>O6-H</b>	<b>O4</b>		<b>1,139</b>	<b>1,432</b>	<b>0,011</b>	<b>0,065</b>		<b>-0,008</b>	<b>0,025</b>	<b>0,048</b>
					0,019	0,133		-0,016	0,071	0,079

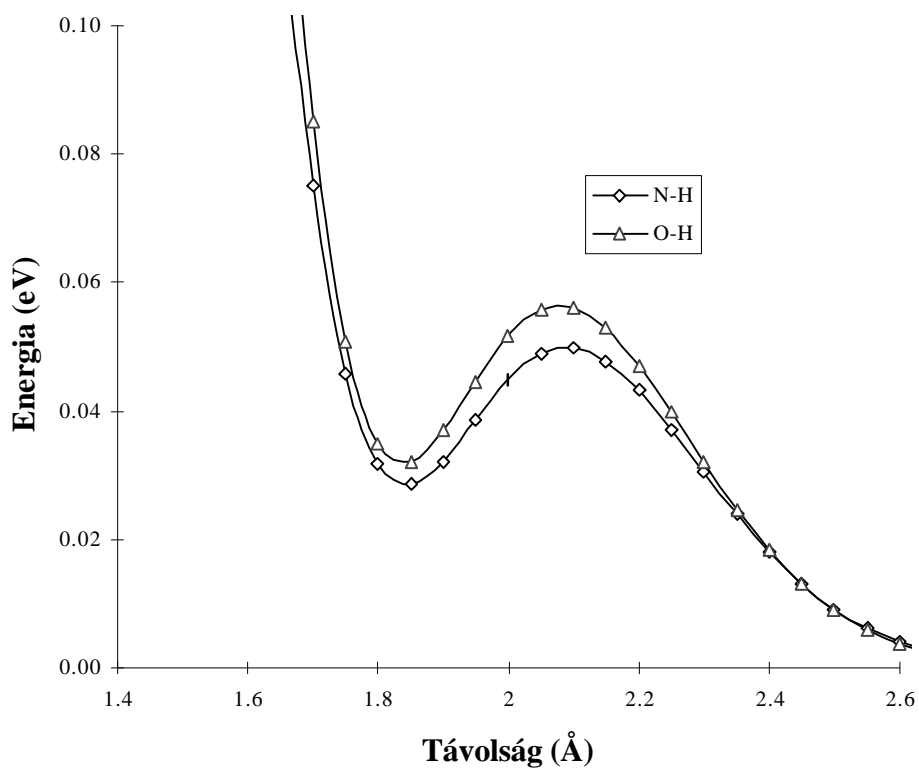
<sup>a</sup> r<sub>c</sub>(A) and r<sub>c</sub>(B) jelöli az A és B atom KKP-tól való távolságát (Å).  $\rho_c$  az elektronsűrűségét ( $e/au^3$ ),  $\nabla^2\rho_c$  a  $\rho_c$ , Laplace értékét,  $\epsilon_c$  a  $\rho_c$  elliptikusságát, és  $\lambda$  a  $\rho_c$  görbületeit adja meg a kritikus pontokban.

- Az  $\alpha$ -L-fukóz valamennyi belső hidroxil rotációt és gyűrű deformációt tartalmazó teljes konformációs terét MM2\*-LMOD módszerrel feltérképeztem. A módszer szerint 33 stabil konformer van a 10 kcal/mol energiaablakon belül. Az ab iníció HF/3-21G módszer a konformerek számát 26-ra csökkentette. A HF és BP/6-31G(d) módszerek szerint csak 25 konformer stabil. Minden más, pl. a félempirikus módszerek által adott eltérő konformer átmeneti állapotnak bizonyult a HF és BP/6-31G(d) módszerek szerint [XVI, XXI].
- Az  $^1C_4$   $\alpha$ -L-fukóz rotamerjeivel kapcsolatban a BP, B3P és B3LYP módszerek egymással összhangban lévő eredményt adnak. Megfigyelhető, hogy bizonyos rotamerek, amelyekben a negyedik hidroxilcsoport hidrogénje a piranóz gyűrű oxigénatomja felé fordul, a DFT módszerek szerint 2 kcal/mol-lal stabilabbak, mint a HF módszer szerint. A bázist 6-31G(d)-ről 6-311+G(d,p)-re növelve bebizonyosodott, hogy a konvergált értékek valahol a HF/6-31G(d) és a BP/6-31G(d) értékek között vannak. Eszerint a stabilizáló hatás jelen van, de gyengébb, ~1 kcal/mol körüli érték. A legstabilabb  $^1C_4$  rotamer 6 kcal/mol-lal stabilabb, mint a legstabilabb más gyűrű konformáció. A zéruspont energiakülönbség a legstabilabb  $^1C_4$  és nem  $^1C_4$  konformáció között csak 0,2 kcal/mol [XXI].
- A röntgendiffrakciós adatok szerint az  $^1C_4$   $\alpha$ -L-fukózban és a metil  $\alpha$ -L-fukozidban a C1-O1 kötés rövidebb, mint az O5-C1 kötés. Ezzel szemben valamennyi elméleti számítási módszer szerint a legstabilabb konformerben ennek fordítottja igaz, a C1-O1 kötés 2,4 pm-rel hosszabb, mint az O5-C1 kötés. Ha azonban, a magasabb energiájú  $^1C_4$  rotamereket vizsgáljuk meg találunk közöttük olyat, amely összhangban van a kísérleti adatokkal. Ehhez a következő feltételeknek kell teljesülnie: az első hidroxilcsoportnak anti pozícióban kell lennie, a második hidroxilcsoportnak nem szabad hidrogénkötést képeznie az elsővel és az

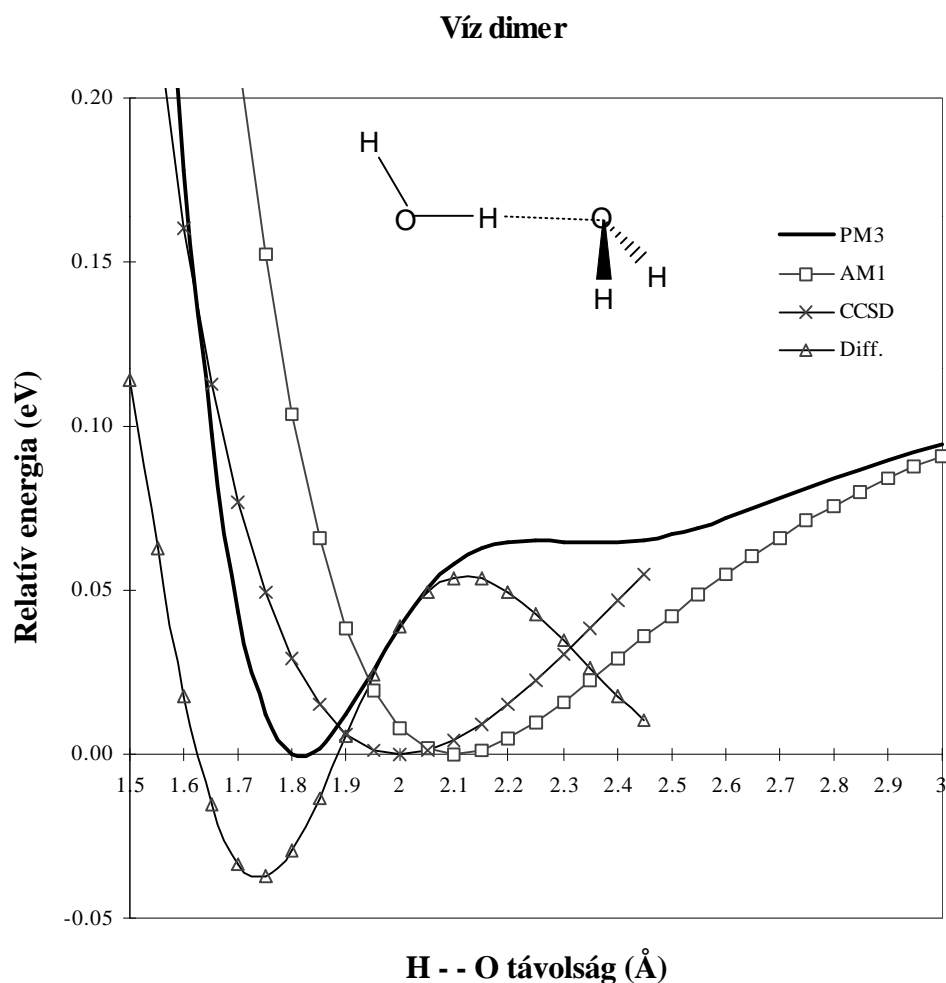
O5 gyűrű oxigénnek hidrogénkötésben kell lennie. Megállapítható, hogy ezek a feltételek a kísérleti körülmények között éppen teljesülnek, így valójában a számítások és a kísérlet összhangban vannak.

- Az O...H kölcsönhatások egyértelmű jellemzésére egy polár koordinátarendszert ajánlottam. A koordinátarendszer origóját az oxigénatomra helyezve a hidrogénkötést az O...H távolsággal és két szöggel, a C-O...H és az R-O-C...H szögekkel jellemezhetjük. Az elektronsűrűség Laplace értéke minimumainak (LM) oxigénatomhoz viszonyított pozícióját is két szöggel jellemezhetjük: az egyik a C-O-LM szög, amely rendszerint 99-100° között van, a másik a H-O-C...LM torziós szög, amely hidroxilcsoportok esetében rendszerint  $\pm 104-105^\circ$  közötti érték. A javasolt geometriai paraméterek segítségével a hidroxil - hidroxil O...H kölcsönhatások könnyen megkülönböztethetők és osztályozhatók. Ezeknek a koordinátáknak a segítségével a hidrogénatom pozíciójának és az LM pontnak az egymáshoz viszonyított helyzete könnyen megítélhető. A legkedvezőbb az a helyzet, amikor az LM pont és a hidrogénkötésben résztvevő hidrogénatom a lehető legközelebb van egymáshoz, ez 100° körüli C-O...H és 105° körüli H-O-C...H torziós szög esetén teljesül ( $sp^3$  típusú kölcsönhatás) egy adott O...H távolság esetén. Az  $^1C_4$   $\alpha$ -L-fukóz molekulában a számított tipikus O...H távolság 210-240 pm, a C-O...H szög 78-82°, a H-O-C...H torziós szög 105-145°. A kis C-O...H szög oka az, hogy az O...H kölcsönhatás az  $^1C_4$   $\alpha$ -L-fukózban - az 1,2-etándiolhoz, a glükózhoz és a mannózhoz hasonlóan - csak egy feszült ötös gyűrű kialakulásával jöhet létre. Megfigyelhető, hogy a  $^4C_1$   $\alpha$ -L-fukózban kedvezőbb geometria feltételek vannak az O...H kölcsönhatás kialakulásához, ami a rövidebb, 190 pm körüli O...H távolságban és a nagyobb, 90° körüli C-O...H szögben nyilvánul meg. Ha a C-O...H szög és a H-O-C...H torziós szög értéke kicsi (90° körüli), az O...H kölcsönhatás gyenge ( $\pi$  típusú). Ezzel szemben nagy H-O-C...H torziós szögek (140° felett) nem annyira kedvezőtlenek ( $\sigma$  típusú kölcsönhatás). Ez azért van így, mert az O...H kölcsönhatást nem csak az LM pont és a hidrogénatom relatív pozíciója befolyásolja, hanem az LM pont nagy kiterjedésű környezetében található negatív Laplace koncentráció térbeli alakja is. Előzetes eredményeim alapján a két LM között a Laplace értékek erősen negatívak, és ennek tulajdonítható, hogy még 180°-os H-O-C...H torziós szögek esetében is viszonylag erős O...H kölcsönhatás alakul ki [XIV, XVI, XXI].
- A PM3 paraméterek vizsgálata azt mutatja, hogy a H-, N- és O-atomhoz rendelt Gauss-típusú korrekciós függvény (Gaussian correction function, GCF) két nagy, egymáshoz közel eső és ellenkező előjelű függvényből áll. Ez oszcillációt okoz az O-H és N-H GCF-ekben. Ezt az oszcillációt ábrázoltam a 6.10. ábrán. Ha a GCF oszcillációt mutat, az mindenképpen fizikai jelentés nélküli műtermék. Azonban a félempirikus módszerekben bonyolult hibakompensációs mechanizmusok működnek ezért nem lehetetlen, hogy egy másik ellentétes előjelű hiba kompenzálja ezt a hibát. Ennek ellenőrzésére kiszámítottam a víz dimer intermolekuláris potenciálgörbáját az AM1, a PM3 és a nagyon pontos CCSD/6-311G(d,p) módszerrel. A 6.11. ábrán jól látható, hogy az H...O távolság növelésekor a PM3 módszerrel számított görbe 1,8 Å-nél egy viszonylag meredek minimumot és 2,1 Å körül egy széles vállat mutat. Ez a nem fizikai viselkedés még szembetűnőbb, ha felrajzoljuk a CCSD és a PM3 görbék különbségét. Jól látható, hogy ez a különbség görbe szinte tökéletesen illeszkedik a 6.10. ábrán bemutatott hibás görbéhez. Ez alapján levonható a következtetés, hogy a PM3 módszerben a hibás GCF súlyosan torzítja az O-H és N-H potenciális energiagörbét, ezért ezt a módszert ebben a formában nem szabad hidrogénkötések tanulmányozására használni. Megjegyzem, hogy a GCF nagyon hatékony lehetőséget nyújt a távoli kölcsönhatások helyes leírására, de a parametrizálást nagyon

körültekintően kell végezni, különben téves eredményekre vezet. A kísérleti adatok helyett célszerűbb pontos elméleti számításokhoz illeszteni a paramétereket [XVII].



6.10. ábra. A PM3 N-H és O-H GCF energiája az N-H és O-H távolságok függvényében.



6.11. ábra. A víz dimer relatív energia görbéje AM1, PM3 és CCSD/6-311G(d,p) módszerrel számítva. A számítás során az O...H távolságot változtattam, megtartva a dimer kísérleti szimmetriáját. Diff. jelöli a PM3 és a CCSD görbe különbségét. Megjegyzendő, hogy az AM1 módszer nem tudja reprodukálni a kísérleti dimer geometriát, de PM3 közelítőleg igen.

- A 2-metil-trifluor-fenil molekula intramolekuláris hidrogénkötésének az MP2/6-31G(d,p) módszerrel számított kötéstávolsága 198 pm. Megfigyelhető, hogy az F...H kölcsönhatás jelentős geometriai változásokat okoz a molekulában és ennek helyes leírásához szükség van az elektronkorreláció figyelembevételére. Ebből a szempontból az MP2, a B3P és a B3LYP módszerek jó egyezést mutatnak. Az MP2/6-31G(d,p) módszerrel számított elektronsűrűség analízise azt mutatja, hogy az F...H hidrogénkötésnek jól definiált, nem elliptikus KKP-ja van. Az F...H hidrogénkötés következtében kialakuló hatos gyűrű GYKP-ját is meg lehetett találni. A 2-metil-trifluor-fenil molekulában található hidrogénkötés emiatt sokkal erősebb, mint a cukrokban található hidrogénkötések [XV].

## Irodalomjegyzék

- 1 a) M. D. Lee, G. A. Ellestad, D. B. Borders, *Acc. Chem. Res.* 24 (1991) 235,  
b) K. C. Nicolaou, W. M. Dai, S.C. Tsay, V. A. Estevez, W. Wrasildo, *Science*, 256 (1992) 1172.
- 2 B. J. Treppen, M. Cao, R. F. Frey, C. Van Alsenoy, D. M. Miller, L. Schäfer, *J. Mol. Struct. (Theochem)* 314 (1994) 169.
- 3 C. J. Cramer, D. E. Truhlar, *J. Am. Chem. Soc.* 116 (1994) 3892.
- 4 T. Oie, I. A. Topol, S. K. Burt, *J. Phys. Chem.* 98 (1994) 1121.
- 5 P.-E. Kristiansen, K.-M. Marstokk, H. Mollendal, *Acta. Chem. Scand*, A41 (1987) 403.
- 6 H. Takeuchi, M. Tasumi, *Chem. Phys.* 77 (1983) 21.
- 7 R. E. Reeves, *J. Am. Chem. Soc.* 71 (1949) 215.
- 8 S. E. Barrows, F. J. Dulles, C. J. Cramer, A. D. French, D. G. Truhlar, *Carbohydr. Res.* 276 (1995) 219.
- 9 Lamba, D.; Segre, A. L.; Fabrizi, G.; Matsuhira, B. *Carbohydrate Res.* 243, 217 (1993), references cited therein.
- 10 Flowers, H. M. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 39, 279 (1981).
- 11 (a) G. E. Ball, R. A. O'Neill, J. E. Schultz, J. B. Lowe, B. W. Weston, J. O. Nagy, E. G. Brown, C. J. Hobbs, ; M. D. Bednarski, *J. Am. Chem. Soc.* 114, 5449 (1992). (b) Y.-C. Lin, C. W. Hummel, D.-H. Huang, Y. Ichikawa, K. C. Nikolau, ; C.-H. Wong, *ibid.* 114, 5452 (1992). (c) Y. Ichikawa, Y.-C. Lin, D. P. Dumas, G.-J. Shen, E. Garcia-Junceda, M. A. Williams, R. Bayer, C. Ketcham, L. E. Walker J. C. Paulson, ; C.-H. Wong, *ibid.* 114, 9283 (1992).
- 12 (a) D. Tyrell, P. James, B.N. N. Rao, C. Foxall, S. Abbas, F. Dasgupta, M. Nashed, A. Hasegawa, M. Kiso, D. Asa, J. Kidd, B. K. Bradley, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 10732 (1991). B. K. Bradley, M. Kiso, S. Abbas, P. Nikrad, O. Srivastava, C. Foxall, Y. Oda, A. Hasegawa, *Glycobiology*, 3, 633 (1993). (c) S. A. DeFrees, F. C. A. Gaeta, Y.-C. Lin, Y. Ichikawa, ; C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* 115, 7549 (1993). (d) J. Y. Rampal, Z.-L. Zheng, C. Perez, L. E. Walker, S. A. DeFrees, F. C. A. Gaeta, *J. Med. Chem.* 37, 3459 (1994). (e) A. Giannis, *Angew. Chem. Intl. Ed. Engl.* 33, 178 (1994).
- 13 MacroModel 4.0: W. C. Still, Columbia University, USA.
- 14 J. M. Goodman, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* 12 (1991) 1110.
- 15 I. Kolossváry, W. C. Guida, *J. Am. Chem. Soc.* 118, 501 (1996). The LMOD procedure is now available in the 6.0 release of MacroModel.
- 16 N. L. Allinger *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 8127.
- 17 D. Cremer, J. A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 1345 (1975).
- 18 M. J. S. Dewar, E. G. Zoebish, E. F. Healy, and J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, 107 (1985) 3902.
- 19 J. J. P. Stewart, *J. Comp. Chem.*, 10 (1989) 221.