



MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



FOSFOİNOSİTİD 3-KİNAZ (PI3K)
ENZİMİNİN LİZİN-HEDEFLİ KOVALENT
İNHİBİSYONU ÜZERİNE HESAPSAL
MODELLEME

BETÜL TUBA (VARINCA) GERÇİK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Programı

DANIŞMAN

Prof. Dr. Safiye ERDEM

İSTANBUL, 2023



MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



FOSFOİNOSİTİD 3-KİNAZ (PI3K)
ENZİMİNİN LİZİN-HEDEFLİ KOVALENT
İNHİBİSYONU ÜZERİNE HESAPSAL
MODELLEME

BETÜL TUBA (VARINCA) GERÇİK

520819002

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Programı

DANIŞMAN

Prof. Dr. Safiye ERDEM

İSTANBUL, 2023

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, ortaya çıkan her türlü probleme yaklaşımları ile bana yol gösteren ve her zaman her konuda yardımcı olan çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Safiye Erdem ve araştırma görevlisi Volkan Fındık'a destekleri, sabırları ve rehberlikleri için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez jürimde yer alan değerli hocalarım ve Prof. Dr. Suzan Abdurrahmanoğlu ve Doç. Dr. Vildan Enisoğlu'na katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Bu tez kapsamında yapılan çalışmalar uluslararası TÜBİTAK-Fransa ikili işbirliği kapsamında 119N133 nolu proje ile desteklenmiştir. TÜBİTAK'a projeye sağladığı bütçe desteği ve bursiyer olarak projede görev almamdan dolayı verdiği ödenek için teşekkür ederim. Ayrıca, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine de işlemlerde sağladıkları hizmetlerinden dolayı teşekkür ederim.

Lisans eğitimimden beri yanımda olan değerli arkadaşlarım Didem Polat, Mısra Sert ve Öykü Sinek'e güzel arkadaşlıkları ve destekleri için teşekkür ederim.

Yüksek Lisans eğitimi almam konusunda beni teşvik eden aileme, biricik dedeme ve son olarak bana her konuda inanarak desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşime teşekkür ederim.

Ocak, 2023

Betül Tuba (Varınca) Gerçik

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
SEMBOLLER.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Giriş ve Amaç.....	1
1.2. Genel Bilgiler.....	2
1.2.1. Enzimler.....	2
1.2.2. Enzim İnhibisyonu.....	2
1.2.3. Hedefli Kovalent İnhibisyon.....	5
1.3. Protein Kinazlar.....	7
1.3.1. PI3K.....	8
1.3.2. PI3Kδ.....	11
1.3.3. Lizin Hedefli PI3Kδ Kovalent İnhibitörleri.....	12
1.3.4. Amaç.....	16
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	17
3. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	23
3.1. İncelenen Mekanizma Yolları.....	23
3.2. Sübstitüe Fenil Ester İnhibitörleri ile Mekanizma Modellemeleri.....	33
3.3. İnhibitörlerin Piridin Halkasında Modifikasyonları.....	50

4. GENEL DEĞERLENDİRME.....	55
KAYNAKLAR.....	57
EKLER.....	62
ÖZGEÇMİŞ.....	143



ÖZET

FOSFOİNOSİTİD 3-KİNAZ (PI3K) ENZİMİNİN LİZİN HEDEFLİ KOVALENT İNHİBİSYONU ÜZERİNE HESAPSAL MODELLEME

Kinaz enzimlerinde meydana gelen bozunmaların özellikle kanser gibi birçok hastalığa sebebiyet verdiği bilinmektedir. Bu nedenle, kinazlar kanser ilaçları için hedef haline gelmiştir. Son yıllarda, meme kanseri, lenfoma ve kronik lenfositik lösemi tedavisi için fosfoinositid 3-kinazların (PI3K) bazı seçici tersinir inhibitörleri ilaç onayı almıştır.

Literatürdeki yeni bir çalışmada, korunmuş katalitik lizin (Lys779) ile reaksiyona girebilen, seçiciliği yüksek ve tersinir olmayan ilk PI3K δ ester inhibitörleri sentezlenmiş ve enzim ile tepkimelerine ait kimyasal kinetik sonuçlarına da çalışmada yer verilmiştir. Ayrıca, bu inhibitörlerden p-floro fenil ester türevinin enzimle kovalent bağlı olduğunu ispatlayan x-ışını kristal yapısı da elde edilmiştir (PDB:6EYZ). Ancak, bu kovalent inhibisyon mekanizmasının aydınlatılması gerekmektedir.

Bu tezde, PI3K δ enzimi aktif bölgesini temsil eden bir öbek yapı kullanılarak, enzim ile inhibitörü arasında amid bağı oluşumu ile gerçekleşen ester aminoliz tepkimesi p-sübstitüe fenil ester türevleri için modellenmiştir. Önerilen mekanizmaların tüm basamakları için reaktant, geçiş konumu ve ürün optimizasyonları ONIOM (M062X/6-31+G(d,p):PM6) yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Tercih edilen ester aminoliz mekanizmasının inhibitördeki para sübstitüentin elektronik özelliklerine bağlı olarak farklılık gösterdiği bulunmuştur. Bu hesapsal bulgular PI3K δ enziminin kovalent inhibisyon mekanizmasını aydınlatarak yeni inhibitörler tasarlanmasına olanak sağlamıştır. Floro fenil ester yapısında modifikasyonlar yapılarak iki yeni kovalent ester inhibitörü tasarlanmıştır. Bu tez çalışmasının, anti kanser ilaç adaylarının akılcı bir şekilde tasarlanması ve geliştirilmesi için, hem deneysel hem de hesapsal çalışmalara yön vererek katkı sağlayacağı beklenmektedir.

Ocak, 2023

Betül Tuba (Varınca) Gerçik

ABSTRACT

COMPUTATIONAL MODELING ON THE LYSINE-TARGETTED COVALENT INHIBITION OF PHOSPHOINOSITIDE 3-KINASE (PI3K) ENZYME

Mutations in kinase enzymes may cause many diseases such as cancer. Therefore, kinase enzymes have become important targets for cancer drugs. Recently, selective reversible inhibitors of phosphoinositide 3-kinases (PI3K) have been approved for the treatment of breast cancer, lymphoma and chronic lymphocytic leukemia.

In a recent study in the literature, the first selective and covalent PI3K δ ester inhibitors were synthesized and their chemical kinetics with protected catalytic lysine (Lys779) were reported. In addition, an x-ray crystal structure was obtained (PDB: 6EYZ) for p-fluorophenyl derivative, confirming its covalent bond to the enzyme. However, the mechanism of this covalent inhibition reaction requires clarification.

In this thesis, using a cluster structure representing the PI3K δ enzyme active site, the amine acetylation mechanisms occurring between the enzyme and its p-substituted phenyl ester inhibitors were modeled. All reactant, transition states and products were optimized using ONIOM (M062X / 6-31 + G (d, p):PM6) level. It has been found that preferred ester aminolysis mechanism depends on the electronic properties of the para substituent in the inhibitor. These computational results enable the design of new inhibitors by elucidating the PI3K δ covalent inhibition pathways. Two new covalent ester inhibitors were designed through modifications on the p-fluorophenyl ester structure. The results of this thesis is expected to contribute to the design and development of new anti-cancer drug candidates by elucidating the inhibition mechanism

January, 2023

Betül Tuba (Varınca) Gerçik

SEMBOLLER

cm	: Santimetre
E	: Toplam Enerji
Ea veya $\Delta G^\ddagger$	: Aktivasyon enerjisi
Kcal	: Kilokalori
k_{inact}	: Maksimum Potansiyel Hız
k (s^{-1})^a	: Hız Sabiti
i	: Hayali Frekans
pK_a	: Asidik İyonlaşma Sabiti
ΔG	: Reaksiyon Gibbs Serbest Enerji Değişimi
s	: Saniye
α	: Alfa
β	: Beta
δ	: Delta
γ	: Gama
°C	: Santigrad Derece
Å	: Ångström (mesafe)

KISALTMALAR

Asp	: Aspartik Asit
ATP	: Adenozin 3'-trifosfat
au	: Atomik Birimi
B3LYP-D	: Becke-3-Lee-Yang-Parr Fonksiyoneli
DFT	: Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi
E	: Enzim
Eİ	: Enzim-İnhibitör kompleksi
G	: Gibbs Serbest Enerji
GTP	: Guanosin-5'-trifosfat
IO	: İyonik Ara Ürün (Ionic Intermediate)
IO(911H)	: Asp911'in protonlandığı iyonik ara ürün
IO(782H)	: Asp782'nin protonlandığı iyonik ara ürün
IRC	: İleri ve Geri Yönlü İçsel Reaksiyon Koordinatı
Lys	: Lizin
M06-2X	: Minnesota fonksiyoneli 06 ile %54 HF değiş-tokuş hibrit fonksiyoneli
MD	: Moleküler Dinamik
MM	: Moleküler Mekanik
NT	: Nötr Ara Ürün (Neutral Intermediate)
ONIOM	: Our Own N-layered Integrated MO and MM metod
P	: Ürün (Product)

PC	: Ürün Kompleksi (Product Complex)
PDB	: Protein Data Bank
PM6	: Parametric Metot 6
p-F	: para-Floro
p-H	: para-Hidrojen
PI3K	: Fosfoinositid 3-Kinaz
PI3Kδ	: Fosfoinositid 3-Kinaz Delta
p-OCH₃	: para-Metoksi
P(911H)	: Asp911'in protonlandığı ürün
P(782H)	: Asp782'nin protonlandığı ürün
RC	: Başlangıç Kompleks Yapısı (Reactant Complex)
Ser	: Serin
TS	: Geçiş Konumu (Transation State)
ZW	: Zwiteriyon
QM	: Kuantum Mekanik

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.1** Şekil 1.1 Enzim-Substrat-Inhibitör ilişkisinin basit gösterimi. 1.1.a: normal bir enzimin enzim-substrat kompleksi oluşturması ve sonrasında ürünlere dönüştürmesini gösterir. 1.1.b: Enzimin işlevinin enzim-inhibitör kompleksi ile engellenmesini göstermektedir.....3
- Şekil 1.2** Seçici ve geri dönüşümsüz PI3Kδ inhibitörlerinin geliştirilmesi için modellenen tasarımın genel gösterimi.....6
- Şekil 1.3** Fizyolojik koşullar altında protonlanmış halde bulunan lizinin deprotonasyona uğrayarak fazla protonunu kaybetmesi ve ester aminoliz reaksiyonunun gösterimi....7
- Şekil 1.4** Protein kinaz ile reaksiyona giren bir protein. Soldaki görsel reaksiyon öncesi proteini simgelemektedir. ATP'nin ADP'ye dönüşmesiyle fosfatlanarak değişime uğrar (sağdaki görsel). (ATP=Adenozin trifosfat, ADP=Adenozin difosfat, P=Fosfat).....7
- Şekil 1.5** PI3Kδ kristal yapısı (PDB: 6EYZ). Sarı renk ile işaretlenen kısım aktif bölgedir. Aktif bölgedeki ligand büyültülerek sol altta sarı çerçeve içerisinde gösterilmiştir. Sağ altta kırmızı çerçeve içerisinde ligandın amino asit rezidüleri ile yaptığı etkileşimler noktalı çizgilerle gösterilmiştir.....12
- Şekil 1.6.** Dalton (2018) ve çalışma arkadaşlarının, PI3Kδ lizin hedefli kovalent inhibisyonu için önerdiği mekanizma.....13
- Şekil 1.7.** Deneysel olarak çalışılan lizin hedefli PI3Kδ inhibitörleri. Amid bağı oluşturan PI3Kδ'nin lizin hedefli kovalent inhibitörleri (bileşik 2-7) ve kovalent olmayan inhibitörler (bileşik 8-9).....14
- Şekil 1.8.** PI3Kδ'yı inhibe eden 4 numaralı p-floro fenil ester türevinin kovalent bir şekilde aktif bölgeye bağlandığı Protein Data Bank (6EYZ) görüntüsü.....15
- Şekil 2.1** Ester inhibitörün öbek yapıya dahil edilen kısmı (sol -kırmızı) ve öbek sistemin GaussView programından alınan top model görüntüsü (sağ).....18
- Şekil 2.2** 2 katmanlı ONIOM hesaplamalarında ayrılan katmanların şematik gösterimi..19
- Şekil 2.3** PI3Kδ aktif bölgesini ve inhibitörü temsil eden kuantum kimyasal küme yapısı. ONIOM hesaplamaları için turuncu bölgeler yüksek katman (M06-2X/6-31+G(d,p)) ve

siyah bölgeler düşük katmanı (PM6) ifade etmektedir. Dondurulmuş atomlar ise yıldız ile işaretlenmiştir.....21

Şekil 3.1 Lizini hedefleyen kovalent inhibisyon için genel reaksiyon koordinatı. E*:Lys779 deprotonasyon sonucu fazla hidrojenini verdikten sonra aktive olan enzimi temsil etmektedir. [E*-I] ve [E*-P] ara ürüne ve son ürüne giden geçiş konumu basamaklarını temsil etmektedir.....24

Şekil 3.2 Lys779 ve Asp787 arasında 2 su molekülü yardımı ile gerçekleşen proton transferi için önerilen mekanizma gösterimi.....25

Şekil 3.3 Yol-A mekanizmasının şematik gösterimi (E=enzim). Sarı mekanizma okları Asp782'nin hidrojen kapmasıyla ürün kompleksi P(782H) oluşumunu simgelerken turuncu mekanizma okları Asp911'in hidrojen kapmasıyla P(911H) oluşumunu simgelemektedir.....27

Şekil 3.4 Yol B mekanizmasının şematik gösterimi. Lacivert mekanizma okları Asp782'nin hidrojen kapmasıyla IO(782H) oluşumunu ve ardından P(782H) oluşumunu simgelerken mavi mekanizma okları Asp911'in hidrojen kapmasıyla IO(911H) oluşumunu ve ardından P(911H) oluşumunu simgelemektedir.....28

Şekil 3.5 Yol C mekanizmasının şematik gösterimi. Açık yeşil mekanizma okları Asp782'nin hidrojen kapmasıyla P(782H) oluşumunu simgelerken koyu yeşil mekanizma okları Asp911'in hidrojen kapmasıyla P(911H) oluşumunu simgelemektedir.....29

Şekil 3.6 Yol D mekanizmasının şematik gösterimi. Kırmızı mekanizma okları Asp911'in hidrojen kapmasıyla IO(911H) ara ürünü üzerinden ilerleyen Yol D-1'i, bordo mekanizma okları ise Asp782'nin hidrojen kapmasıyla IO(782H) ara ürünü üzerinden ilerleyen Yol D-2'yi temsil etmektedir.....30

Şekil 3.7 Lys779 ile kovalent bağlanabilen inhibitörler için modellenen mekanizma yolları (E:Enzim). Yol A (sarı): ZW'dan ayrılma tek basamakta ve Asp782'ye proton transferi ile birlikte olur; -OR ayrılır ve Asp782'nin protonlu olduğu ürün P(782H) oluşur. Yol B (mavi): Ayrılma iki basamakta gerçekleşir; önce Asp782 proton alır ve iyonik ara ürün IO(782H) oluşur sonra ayrılma gerçekleşir. Yol C (yeşil): Nötr (NT) ara üründen ayrılma tek basamakta ve Asp911'e proton transferi ile birlikte olur ve ürün P(911H) oluşur. Yol D (kırmızı): NT ara üründen ayrılma iki basamakta gerçekleşir; önce

Asp911 proton alır ve iyonik ara ürün IO(911H) oluşur, ardından ayrılma gerçekleşir.....31

Şekil 3.8 p-F fenil ester (4) inhibitörüne ait mekanizma yolları A (sarı), B (mavi), C (yeşil), D (kırmızı) için ONIOM (M06-2X/6-31+G(d,p):PM6) hesaplamalarıyla elde edilen potansiyel enerji profilleri. Enerjiler en kararlı başlangıç yapısı RC1'e göre relatif alınmıştır. Her mekanizma yolunda aynı olan ilk geçiş konumu TS1 yapısı en tercih edilen yolun rengi olan yeşil renk ile ifade edilmiştir. ZW1, ZW2, ZW3 ve ZW4 aynı zwitterion yapısının farklı konformasyonlarını ifade etmektedir. NT1, NT2, NT3 ara ürünleri TS5, TS6, TS7'nin IRC hesaplamalarıyla elde edilmiştir. Asp782'nin protonlandığı mekanizma yolunun iyonik ara ürünü IO(782H)'tır. Asp911'in protonlandığı mekanizma yolunun iyonik ara ürünü IO(911H)'tır. P1(782H) ve P2(782H) mekanizma sırasında Asp782'nin protonlandığı ürünleri ve P1(911H) ve P2(911H) mekanizma sırasında Asp911'in protonlandığı ürünleri simgelemektedir. PC-A, PC-B, ve PC-C ürünleri, Yol A/B ve Yol C/D yolları sonucu en son oluşan kompleks ürünleri simgelemektedir (amid + p-F fenol).....35

Şekil 3.9 p-F fenil esterin Lys779 ile reaksiyonuna ait mekanizma yolu C'nin optimize olmuş tüm yapılarının 3-boyutlu görüntüleri. Transparan atomlar düşük katmandaki atomları ifade etmektedir. Siyah noktalı çizgiler hidrojen bağ etkileşimlerini ve kırmızı noktalı çizgiler geçiş konumunun hangi atomlar arasında gerçekleştiğini simgelemektedir. Bu görüntüler CYLview programından alınmıştır.....37

Şekil 3.10 p-NO₂ fenil ester (2) inhibitörüne ait mekanizma yolları A (sarı), B (mavi), C (yeşil), D (kırmızı) için ONIOM (M06-2X/6-31+G(d,p):PM6) hesaplamalarıyla elde edilen potansiyel enerji profilleri. Enerjiler en kararlı başlangıç yapısı RC1'e göre relatif alınmıştır. Her mekanizma yolunda aynı olan ilk geçiş konumu TS1 yapısı en tercih edilen yolun rengi olan yeşil renk ile ifade edilmiştir. ZW1, ZW2, ZW3 ve ZW4 aynı zwitterion yapısının farklı konformasyonlarını ifade etmektedir. NT1, NT2, NT3 ara ürünleri TS5, TS6, TS7'nin IRC hesaplamalarıyla elde edilmiştir. Asp782'nin protonlandığı mekanizma yolunun iyonik ara ürünü IO(782H)'tır. Asp911'in protonlandığı mekanizma yolunun iyonik ara ürünü IO(911H)'tır. P1(782H) ve P2(782H) mekanizma sırasında Asp782'nin protonlandığı ürünleri ve P1(911H) ve P2(911H) mekanizma sırasında Asp911'in protonlandığı ürünleri simgelemektedir. PC-A, PC-B, ve PC-C, PC-D

ürünleri, Yol A/B ve Yol C/D yolları sonucu en son oluşan kompleks ürünleri simgelemektedir (amid + p-NO₂ fenol).....39

Şekil 3.11 p-OCH₃ fenil ester (6) inhibitörüne ait mekanizma yolları A (sarı) ve C (yeşil) için ONIOM (M06-2X/6-31+G(d,p):PM6) hesaplamalarıyla elde edilen potansiyel enerji profilleri. Enerjiler en kararlı başlangıç yapısı RC1'e göre relatif alınmıştır. Her mekanizma yolunda aynı olan ilk geçiş konumu TS1 yapısı en tercih edilen yolun rengi olan yeşil renk ile ifade edilmiştir. ZW1, ZW2 ve ZW4 aynı zwitterion yapısının farklı konformasyonlarını ifade etmektedir. NT1 ara ürünü TS5'in IRC hesaplamasıyla elde edilmiştir. P(782H), mekanizma sırasında Asp782'nin protonlandığı ürünü ve P(911H), mekanizma sırasında Asp911'in protonlandığı ürünü simgelemektedir. PC-A ve PC-C ürünü, mekanizma yolları sonucu en son oluşan kompleks ürünleri simgelemektedir (amid + p-O CH₃).....42

Şekil 3.12 p-OCH₃ fenil esterin Lys779 ile reaksiyonuna ait mekanizma yolu C'nin optimize olmuş tüm yapılarının 3-boyutlu görüntüleri. Transparan atomlar düşük katmandaki atomları ifade etmektedir. Bu görüntüler CYLview programından alınmıştır.....43

Şekil 3.13 p-H fenil ester (5) inhibitörüne ait mekanizma yolları A (sarı) ve C (yeşil) için ONIOM (M06-2X/6-31+G(d,p):PM6) hesaplamalarıyla elde edilen potansiyel enerji profilleri. Enerjiler en kararlı başlangıç yapısı RC1'e göre relatif alınmıştır. Her mekanizma yolunda aynı olan ilk geçiş konumu TS1 yapısı en tercih edilen yolun rengi olan sarı renk ile ifade edilmiştir. ZW1, ZW2 ve ZW4 aynı zwitterion yapısının farklı konformasyonlarını ifade etmektedir. NT1 ara ürünü TS5'in ve NT2 TS6'nın IRC hesaplaması sonucu elde edilmiştir. P1(782H), mekanizma yolu A sırasında Asp782'nin protonlandığı ürünü ve P1(911H) mekanizma yolu C'de Asp911'in protonlandığı ürünü simgelemektedir. PC-A ve PC-C, Yol A ve Yol C yolları sonucu en son oluşan ürün komplekslerini simgelemektedir (amid + p-H).....46

Şekil 3.14 p-H fenil esterin Lys779 ile reaksiyonuna ait mekanizma yolu A'nın optimize olmuş tüm yapılarının 3-boyutlu görüntüleri.....47

Şekil 3.15 PI3Kδ enzim inhibitörü 4 üzerinden değişiklikler yapılarak tasarlanan iki farklı 4a ve 4b numaralı inhibitörler. 4a: 4 numaralı inhibitörün piridin halkasında OCH₃ çıkartılmıştır. 4b: 4 numaralı inhibitörün pirin halkasından azot (N) çıkartılmış ve halka

benzene dönüştürülmüştür.....51

Şekil 3.16 4a ve 4b inhibitörüne ait mekanizma yolları A (sarı) ve C (yeşil) için ONIOM (M06-2X/6-31+G(d,p):PM6) hesaplamalarıyla elde edilen potansiyel enerji profilleri. Enerjiler en kararlı başlangıç yapısı RC1'e göre relatif alınmıştır. Her mekanizma yolunda aynı olan ilk geçiş konumu TS1 yapısı en tercih edilen yolun rengi ile ifade edilmiştir.....53

Şekil 3.17 p-F fenil ester (4) inhibitörüne ait TS5 konumunda piridin üzerindeki metoksinin, lizinin azot hidrojeniyle yaptığı H-bağ etkileşimi.....54



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.1 Bilinen ve geliştirilmekte olan çeşitli PI3K inhibitörlerinin faz ve aşama durumlarının listesi (Zhu et al. 2014).....	9
Tablo 3.1 <i>p</i> -F fenil ester inhibitörünün (4) M06-2X/6-31+G(d,p):PM6 seviyesinde hesaplanan optimize olmuş yapılarının toplam enerji (E), Gibbs serbest enerji (G) ve relatif Gibbs serbest enerjileri (ΔG).....	34
Tablo 3.2 <i>p</i> -OCH ₃ fenil ester inhibitörünün (6) M06-2X/6-31+G(d,p):PM6 seviyesinde hesaplanan optimize olmuş yapılarının toplam enerji (E), Gibbs serbest enerji (G) ve relatif Gibbs serbest enerjileri (ΔG).....	41
Tablo 3.3 <i>p</i> -H fenil ester inhibitörünün (5) M06-2X/6-31+G(d,p):PM6 seviyesinde hesaplanan optimize olmuş yapılarının toplam enerji (E), Gibbs serbest enerji (G) ve relatif Gibbs serbest enerjileri (ΔG).....	45
Tablo 3.4 4a ve 4b inhibitörlerinin M06-2X/6-31+G(d,p):PM6 seviyesinde hesaplanan optimize olmuş yapılarının toplam enerji (E), Gibbs serbest enerji (G) ve relatif Gibbs serbest enerjileri (ΔG).....	52

1. GİRİŞ

1.1 Giriş ve Amaç

Enzimler içinde gerçekleşen reaksiyonların mekanizmalarını anlamak, yalnızca bilimsel bir merak konusu değil, aynı zamanda çeşitli pratik uygulamalar için de gereklidir. Örneğin, enzimlerin reaksiyon mekanizmaları hakkında ayrıntılı bilgi, ilaçların tasarımında büyük öneme sahiptir ve bu reaksiyonlarla ilişkili ara maddelerin veya geçiş durumu yapılarının taklit edilmesiyle yeni enzim inhibitörleri geliştirilebilir. (Sheng vd., 2020)

Biyolojik sistemlerde enzimler aracılığı ile gerçekleşen önemli kimyasal değişimlerden biri de amid bağı oluşumudur. Amid bağı oluşum reaksiyonlarının, organik kimya ve biyokimyadaki en önemli dönüşümler arasında olduğu bilinmektedir. Bir tetrahedral ara ürün yolu ile amid oluşturmanın yaygın sentetik yollarından biri de esterlerin aminlerle tepkimesidir (ester aminolizi).

Asetilasyon, protein seviyesinde olduğu kadar metabolom seviyesinde de çeşitli etkileri olan, hücredeki en önemli translasyon sonrası protein modifikasyonlarından biridir (Menzies et al., 2016). Biyolojik sistemlerde, yaygın olarak N-asetilasyon reaksiyonları olarak bilinen proteinin birincil amininin asetilasyonu, gen ekspresyonu ve metabolizması üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Diğer yandan, ester aminoliz tepkimeleri enzimleri inaktive edecek kovalent inhibitörlerin tasarımında da önemli bir yere sahiptir. Yakın zamanda bu prensiple yeni seçici kinaz inhibitörleri keşfedilmiştir (Dalton vd., 2018). Protein kinaz enzimlerinde meydana gelen bozunmaların kanser gibi birçok hastalığa sebebiyet verdiği bilinmektedir. Kinazlarda meydana gelen bu bozunmalar ve sonuçları sebebiyle klinik çalışmalarda kinazlar hedef haline gelmiştir (Choi vd., 2010; Ferguson & Gray, 2018).

Şu ana kadar yapılan deneysel çalışmalarda, genellikle kinazlardaki sisteini hedef alan kovalent veya kovalent olmayan inhibisyonlar gerçekleştirilmiştir. Fakat sistein hedefli gerçekleştirilen inhibisyonların dezavantajlarını göz önünde bulunduran, yakın zamanda gerçekleştirilen deneysel bir çalışmada, sistein yerine lizin hedefli kovalent inhibisyonun gerçekleştirilmesinin mümkün olduğu ve bu hedef değişikliğinin birçok avantajı da beraberinde getirdiği öne sürülmüştür. Yeni ve ilgi çekici bu çalışmada amaç, seçiciliği

yüksek ve tersinir olmayan kovalent inhibisyon sayesinde enzime bağlanan inhibitörün uzun süre etkisini gösterebilmesini sağlamaktır. Böylelikle, ilaç etken süresi arttırılarak ilaç alım miktarını ve ilaç alım süresini de azaltmak mümkün olacaktır (Dalton vd., 2018). Bu tez çalışmasında da, protein kinaz enzimlerinden fosfoinositid 3 kinaz delta (PI3K δ) enzimini hedefleyen yeni geliştirilmiş kovalent inhibitörlerin hesapsal modellenmesi planlanmıştır. Amaç, Dalton vd. (Dalton et al., 2018) tarafından geliştirilmiş olan ve PI3K δ enziminin lizin779 (Lys779) kalıntısına kovalent bağlanarak enzimi inaktive eden ester türevi inhibitörlerin inhibisyon mekanizmasını kuantum mekanik yoğunluk fonksiyoneli teorisi (DFT) ile modellemek ve aydınlatmaktır. Mekanizmanın tüm basamaklarının detaylı incelenmesi ile ileride daha etkili ve seçici yeni inhibitörlerin akılcı tasarımı için önemli ipuçları ortaya çıkmış olacaktır.

1.2. Genel Bilgiler

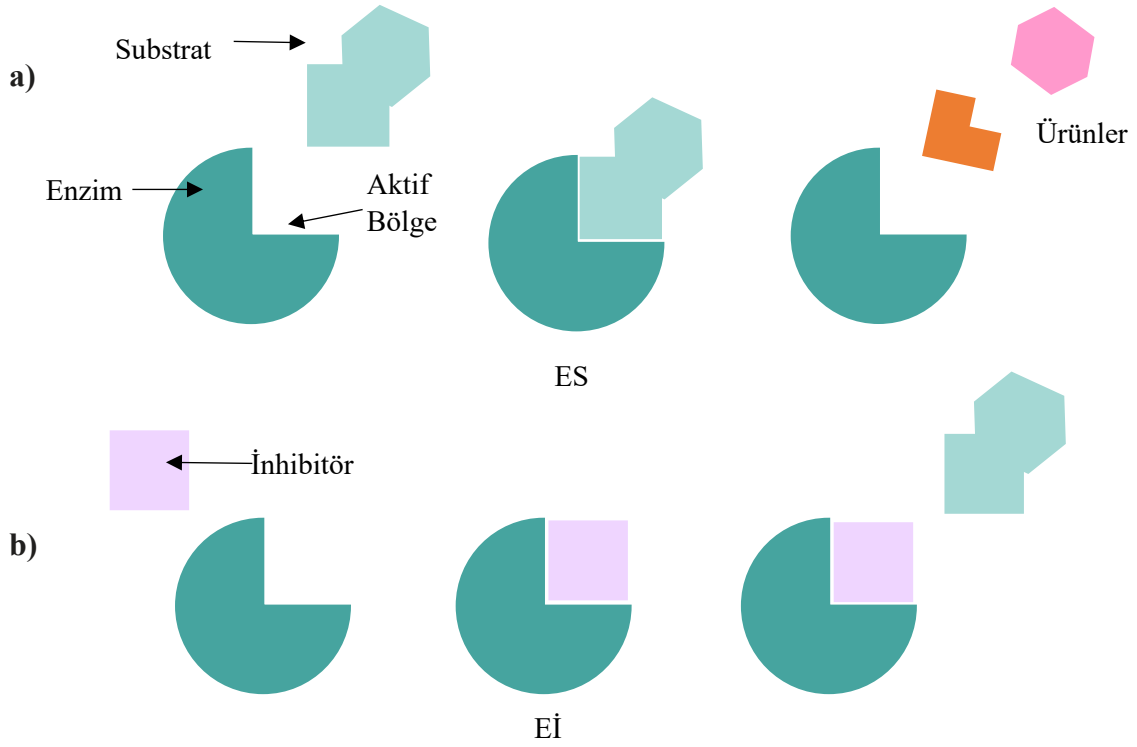
1.2.1. Enzimler

Enzimler, tüm canlı organizmalarda bulunan ve çoğunlukla birçok proteinin birleşmesiyle oluşan karmaşık katlanmış yapılardır. Biyokatalizörler olarak da bilinen enzimler, canlı organizmalarda biyokimyasal reaksiyonu başlatan veya hızını arttıran biyolojik maddelerdir. Özetle kimyasal reaksiyonları katalize ederler, yani bir tepkimenin aktivasyon enerjisini (E_a veya $\Delta G^\ddagger$) azaltarak reaksiyonları hızlandırırlar. Literatürde, enzimlerin 5000'den fazla biyokimyasal tepkimeyi katalizlediği bilinmektedir (Kuddus, 2019).

Enzimler, binlerce diğer fonksiyonlarının yanı sıra solunum, yiyecekleri sindirme, kas ve sinir fonksiyonlarının gerçekleştirilmesi için de gereklidir ve dolayısıyla yaşamsal faaliyetlerimiz için çok önemlidirler.

1.2.2. Enzim inhibisyonu

Enzim inhibisyonu, enzimlerin çalışmasının enzim inhibitörleri ile engellenmesi veya yavaşlatılmasıdır. İnhibitör, enzime kalıcı veya geçici olarak bağlanarak substratın enzime bağlanmasını engeller. Böylelikle gereğinden fazla çalışarak zararlı hale gelen enzim etkisi azaltılır veya tamamen etkisiz hale getirilir (Kuddus, 2019).



Şekil 1.1 Enzim-Substrat-İnhibitör ilişkisinin basit gösterimi. 1.1.a: normal bir enzimin enzim-substrat kompleksi oluşturması ve sonrasında ürünlere dönüştürmesini gösterir. 1.1.b: Enzimin işlevinin enzim-inhibitör kompleksi ile engellenmesini göstermektedir.

İnhibisyon geri dönüşümlü/tersinir ve geri dönüşümsüz/tersinmez olarak ikiye ayrılır. Geri dönüşümlü (tersinir) inhibisyonunda, inhibitör enzime bağlandıktan çok kısa bir süre sonra ayrışır çünkü buradaki bağlanma çok zayıftır. Tersinir inhibisyon kendi içinde 3 gruba ayrılır;

a) Yarışmalı inhibisyon: İnhibitör (I) substrata (S) benzer ve enzimin aktif bölgesine yerleşerek substratın enzime bağlanmasını engeller ve enzim inhibitör (EI) kompleksi oluşur.

b) Yarı yarışmalı inhibisyon: İnhibitör enzimin aktif bölgesi yakınına bağlanarak enzim substrat inhibitör (ESI) kompleksini oluştur.

c) Yarışmasız inhibisyon: İnhibitör enzimin allosterik kısmına bağlanır ve protein zincirlerindeki bazı bölgelerin konformasyonlarını değiştirerek enzimin 3 boyutlu yapısını bozar. ES ve ESI kompleks yapıları oluşur.

Geri dönüşümsüz yani tersinmez inhibisyonlarda ise, inhibitör hedef enzimin aktif bölgesine çok sıkı bir şekilde bağlanarak enzimden uzun süre ayrılmaz ve bu süre boyunca enzimi inaktivite eder. Buradaki inhibitör enzime genellikle kovalent bağ ile tutunmaktadır. Diğer bir deyişle, inhibitör enzimle kovalent bağ yaparak reaksiyona girer ve enzimi kimyasal olarak değiştirir. Kovalent olarak bağlanan geri-dönüşümsüz hedefli inhibitörler, kovalent bağlanmayan geri-dönüşümlü inhibitörlere kıyasla hücre içinde daha uzun sürede kalır ve yüksek etkide inhibisyon sağlar.

Enzim inhibitörleri, çeşitli hastalıkların tedavisi için potansiyel ilaç aday bileşikleridir ve dolayısıyla yeni inhibitörlerin tasarlanması ve geliştirilmesi ilaç sektöründe oldukça önemlidir. Yeni ilaçların keşfi çok fazla zaman alan, zahmetli ve masraflı bir süreçtir. Bu sürecin başlangıç aşamalarında inhibitör tasarımı ve seçimi için, günümüzde bilgisayar destekli ilaç tasarımı ve moleküler modelleme yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Hesaplama yöntemlerindeki önemli gelişmeler, ilaçların modellenmesine yönelik geri-dönüşümlü ve geri-dönüşümsüz ligandların davranışlarının açıklığa kavuşturulması ve çok daha karmaşık olan kovalent ilaç bağlanmasının anlaşılması için önemli fırsatlar sunmaktadır (Luo, 2021).

Hastalığın kaynağını oluşturan hedef enzimin veya reseptörün ne olduğuna bağlı olarak tasarlanacak inhibitörün tersinir veya tersinmez olması istenir. Virüslere, bakterilere ve kanser tümörlerine yönelik yapılan çalışmalarda amaç virüs/bakteri/tümörün yaşam döngüsünü kırmak ve çoğalmasını engellemek olduğundan hedef enzimin işlevinin tam olarak durdurulması önemli bir avantaj sağlar. Bu nedenle, inhibitörün ilgili enzime/reseptöre kovalent ve geri dönüşümsüz olarak bağlanması tercih edilir. Fakat birçok hastalığın sebebi insan vücudundaki enzim/reseptörlerden birinin fazla çalışmasıdır. Böyle durumlarda ilgili hedef biyomolekülün geri-dönüşümlü olarak inhibe edilmesi tercih edilir. Aksi takdirde yani tersinmez kovalent inhibitör ile enzim tam inaktive edilirse vücudumuz için gerekli olan işlevini de yerine getiremeyeceğinden ciddi yan etkiler meydana gelebilir. Örnek olarak ilk kuşak geri-dönüşümsüz ve selektif olmayan monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri gösterilebilir. MAO enziminin görevi vücudumuzdaki biyolojik aminlerin ve aynı zamanda dopamin, serotonin gibi nörotransmitter aminlerin oksitlenmelerini katalizleyerek metabolize olmalarını sağlamaktır (Akyüz & Erdem, 2013). MAO inhibitörleri antidepresan ve Parkinson tedavisinde kullanılmaktadır. MAO enzimine geri-dönüşümsüz bağlanan ilk klasik

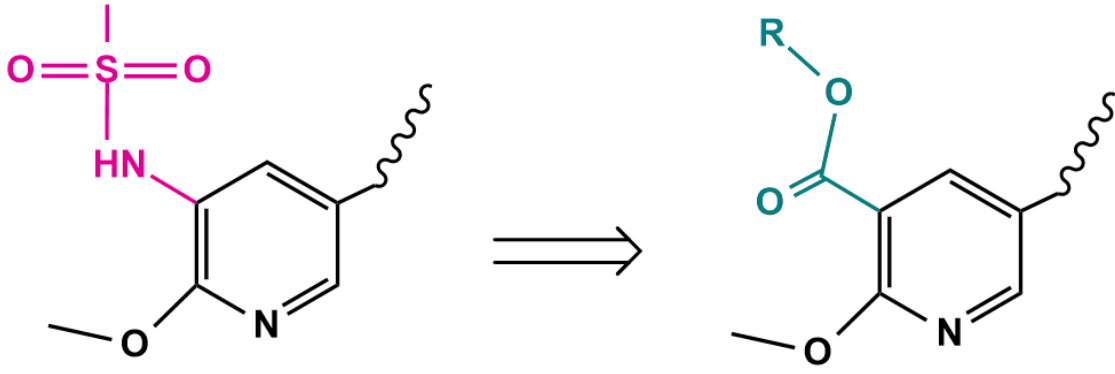
inhibitörler enzimin kataliz işlevini tam olarak kestiklerinden beslenme (peynir ürünleri) ile vücuda alınan amin bileşiklerinin (özellikle tiyramin) vücuttaki oksidasyonu mümkün olamadığından ciddi hipertansiyon krizlerine neden olmuştur ve bu ilaçlar piyasadan çekilmiştir. Bu olay “peynir etkisi” olarak bilinmektedir. Bu nedenle günümüzde yeni nesil geri-dönüşümlü ve seçici MAO inhibitörleri kullanılmaktadır.

1.2.3. Hedefli-kovalent inhibisyon

Yukarıda verilen örnekte olduğu gibi, yakın zamana kadar birçok araştırmacı, proteinlerin seçici veya hedefli olmayan ve bu sebeple de toksisiteye yol açan modifikasyon endişeleri nedeniyle ilaç keşfinde kovalent inhibitörlerden kaçınmıştır. Aslında mevcut birçok ilaç kovalent inhibitörlerdir, ancak bunların çoğu tasarlanmamış olup tesadüfen keşfedilmiştir ve bu sebeple de bilinmeyen birçok yan etkileri ortaya çıkmıştır. Son yıllarda ise, ilaçlarda, kovalent inhibitörlerle hedefli bağlanmaya yönelik çalışmalara ilgi yeniden artmıştır (James vd., 2019).

Hedefli-kovalent inhibisyon, inhibitörün yalnızca hedeflenen enzim bölgesine giderek kovalent bağ yapması demektir. Bu inhibisyon, özellikle bakteri/virüsleri yok etmeye veya enzimin tamamen işlevselliğinin bitirilmesi hedeflenen ilaç tasarımları için tercih edilir. Böylelikle, inhibitör hedef bölge dışında başka bir yere bağlanarak enzimde veya diğer biyolojik hedeflerde amaçlananın dışında etkiler oluşturmaz ve güçlü kovalent bağ sayesinde enzimin aktivitesini uzun süre engelleyerek ilaç etkenliğini de arttırmış olur (Bauer, 2015).

Kanser tedavilerinde kullanımları nedeniyle kinaz enzimleri, hedefli-kovalent inhibitörlerin uygulandığı en yaygın enzimlerdir. Literatürde şu ana kadar yapılan deneysel çalışmalarda, yüksek nükleofilik yapısı dolayısıyla kinazlardaki sisteini hedef alan birçok hedefli-kovalent inhibisyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Fakat sistein kalıntısı çoğu kinazların aktif bölgesinde çok az bulunur veya hiç bulunmaz. Ayrıca sisteini hedef alan inhibisyonlar genellikle geri-dönüşümlü olması dolayısıyla bu inhibisyonlar her zaman olumlu sonuç verememektedir. Bu sebepler dolayısıyla, son zamanlarda araştırmacılar başka nükleofilik amino asit yan zincirlerini inceleyerek ve inhibitörlere uygun elektrofilik gruplar takarak yeni geri-dönüşümsüz inhibitörler geliştirmeye başladılar (Şekil 1.2) (Mukherjeel & Grimster, 2018; Jones, L. H., 2018).

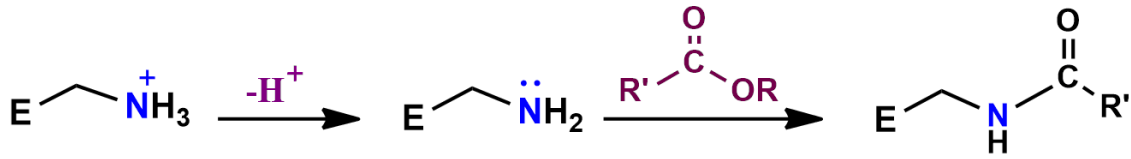


Şekil 1.2 Seçici ve geri dönüşümsüz PI3K δ inhibitörlerinin geliştirilmesi için yapılan tasarımın genel gösterimi (Dalton vd. 2018).

Kovalent olarak modifiye edilmiş sisteinin nokta mutasyonu, kanserde bir direnç mekanizması olarak ortaya çıkmıştır ve bu durum da alternatif lizin kovalent inhibisyon yönelimine olan ilgiyi arttırmıştır. Lizinin enzimlerde bol miktarda bulunması, enzim aktif bölgeleri ve protein-protein ara yüzleri dahil olmak üzere birçok işlevsel bölgede yaygın olarak dağılması ve lizin kalıntısında nokta mutasyonunun meydana gelmemesi lizin hedefli kovalent inhibitörlerine yöneliminin en büyük avantajlarını oluşturmaktadır (Engel vd., 2015). Bahsedilen avantajların yanında lizinin fizyolojik koşullar altında protonlu bulunması onu zayıf bir nükleofil yapar ve bu sebeple kovalent konjugasyonu çok daha azdır (Dahal, 2016). Fakat bu durum da lizin hedefli kovalent inhibisyona olan ilginin artmasına olanak sağlamıştır.

Lizinin, amino grubunun pK_a 'sı 10.0–10.5 olarak belirlenmiştir. Yukarıda da belirtildiği üzere bu pK_a değerinde, protein yüzeylerindeki lizin kalıntıları neredeyse tamamen protonlanmış formda bulunur ve fizyolojik koşullar altında aslında nükleofilik değildir. Fakat bu bilginin yanında, bazı lizinlerin bulundukları bölgeyi çevreleyen kalıntılarla etkileşimleri sayesinde pK_a 'larının değişebildiği ve 5.3 değerine kadar azalabildiği de rapor edilmiştir (Isom, 2011). Bu durum lizinin enzimlerdeki yaygınlığı ile birlikte, hedefli kovalent inhibisyonlar için çekici bir hedef haline gelmesini oldukça etkilemiştir. Ancak, protonlanmış lizin kalıntılarının nükleofil olarak davranabilmesi için önce proton kaybetmesi gerekmektedir Fazla protonunu kaybeden lizin, nötr amino grubuyla birlikte

nükleofilik özellik kazanır ve elektrofillerle kovalent inhibisyon reaksiyonu için önerilir (Şekil 1.3) (Mukherjeel & Grimster, 2018).



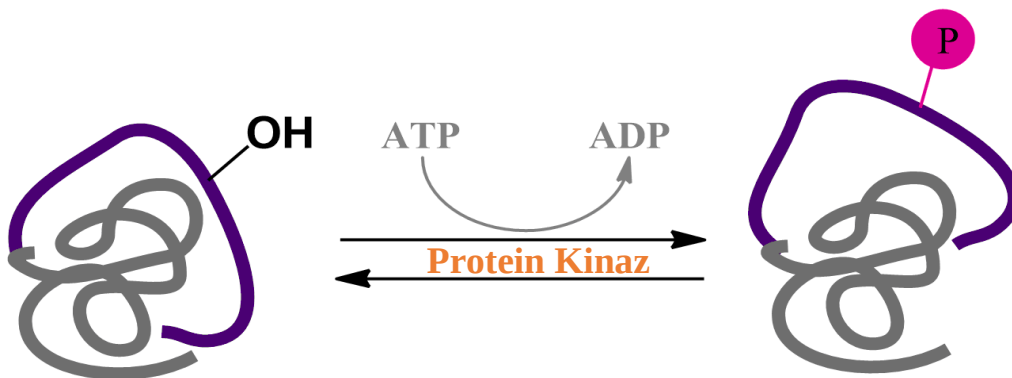
Şekil 1.3 Fizyolojik koşullar altında protonlanmış halde bulunan lizinin deprotonasyona uğrayarak fazla protonunu kaybetmesi ve ester aminoliz reaksiyonunun gösterimi.

1.3. Protein Kinazlar

Protein kinazlar, proteinleri fosforilleyen ve bu sayede hücre içi sinyal iletimini sağlayan, proteinde farklılaşma, çoğalma, hücre ölümü gibi temel hücresel süreçlerde yer alan çok önemli bir enzim grubudur (Enjalbert & Pechon-Vallee, 2003).

Protein kinazlar diğer proteinlere kimyasal olarak fosfat grubu ekler. Bahsedilen fosfat grubu ATP (Adenozin 3-fosfat) veya GTP (Guanosin 5-trifosfat)'den aktarılır. Bu durum genellikle hedef proteinde fonksiyonel bir değişikliğe yol açar (Şekil 1.4).

Protein kinazlar başlıca ilaç hedeflerindendir. Çoğu kinaz inhibitörü, insan kinomunda büyük ölçüde korunan adenozin trifosfat (ATP) kofaktör bağlanma bölgesine doğru yönelmektedir (Feldmann & Bajorath, 2022).



Şekil 1.4 Protein kinaz ile reaksiyona giren bir protein. Soldaki görsel reaksiyon öncesi proteini simgelemektedir. ATP'nin ADP'ye dönüşmesiyle fosfatlanarak değişime uğrar (sağdaki görsel). (ATP=Adenozin trifosfat, ADP=Adenozin difosfat, P=Fosfat).

1.3.1. PI3K

Fosfoinositid 3-kinazlar (PI3K'lar), çoklu hücrel süreçlerde esasen düzenleyici roller oynayan kilit bir lipid kinaz ailesidir (Xin vd., 2018). Hücrede sinyal yollarının düzenlendiği temel bir mekanizma olan fosforilasyon reaksiyonunu katalize eden hücrel sentinillerdir (Modi & Dunbrack, 2018).

Hücre sinyallemede yaygın olarak yer alan ve hücre proliferasyonu, büyüme ve metabolizma dahil olmak üzere çok sayıda hücrel süreci kontrol eden bir enzim ailesini oluştururlar (Zhu vd. 2014). Kinazlardaki mutasyonların hücrel sinyallemede işlev bozukluklarına sebebiyet verdiği bilinmektedir. Bu işlev bozuklukları ile diyabet, kardiyovasküler, nörodejeneratif, gelişimsel ve davranışsal bozukluk ve en önemlisi kanser tümörleri meydana gelebilmektedir (Duong-Ly & Peterson, 2014). Bu sebeple, PI3K'lar, kanserlerde terapötik müdahale için çekici hedefler haline gelmiş ve bu kinaz ailesi çeşitli insan vücudu hastalıklarının tedavisi için potansiyel bir ilaç hedefi olarak kabul edilmiştir (Zhu vd. 2014).

PI3K ailesi, insanlarda sekiz katalitik izoformda bulunur ve dizi benzerlikleri ile substrat tercihlerine göre üç sınıfa (sınıf I, II ve III) ayrılır. Bugüne kadarki en iyi karakterize edilen PI3K'lar, sınıf I PI3K enzimleridir. Sınıf I PI3K enzimleri de yapılarına göre sınıf I-A (p110 α , p110 β ve p110 δ) ve sınıf I-B (p110 γ) olarak ikiye ayrılır (Zhu vd. (2014). Sınıf I PI3K'lar, bir p110 katalitik alt biriminden ve p85 türünden düzenleyici alt birimden oluşan heterodimerlerdir. p110 katalitik alt birimi, bir adaptör bağlama (ABD), bir Ras-bağlanma (RBD), bir C2 alanı, bir sarmal alan ve kinaz alanından oluşur.

PI3K aktivitesinin genetik düzensizliği ile, kanser (tüm sınıf I PI3K izoformları), diyabet (p110 α), tromboz (p110 β), romatoid artrit (p110 γ ve p110 δ) ve astım (p110 γ ve p110 δ) ortaya çıkar. Sonuç olarak, küçük molekül ve ATP-rekabetçi inhibitörler kullanılarak PI3K izoformlarının seçici inhibisyonu ilgili hastalıkların tedavisinde umut verici bir stratejidir (Berndt vd., 2010).

Fosfoinositid 3-kinaz enzimlerini hedefleyen inhibitörleri keşfetmek ve geliştirmek için bugüne kadar birçok çalışma gerçekleştirilmiş ve çeşitli sınıf I PI3K inhibitörleri geliştirilmiştir (Tablo 1.1). Bu küçük molekül inhibitörlerinin çoğu, PI3K katalitik alanının ATP-bağlanma bölgesine bağlanır.

Tablo 1.1 Bilinen ve geliştirilmekte olan çeşitli PI3K inhibitörlerinin faz ve aşama durumlarının listesi (Vanhaesebroeck vd., 2021).

Hedef Enzim	Tedavisi Olduğu Hastalık	Gelişim Aşaması
PI3Kα inhibitörleri		
Inavolisib (GDC-0077)	Meme kanseri	Faz III
Serabelisib (INK-1117)	Masküler Malformasyonlar	Faz Ib/II
PI3Kβ inhibitörleri		
TGX-221	Prostat Kanseri	—
PI3Kγ inhibitörleri		
Eganelisib (IPI-549)	İmmüno-onkolojik Tedavi	Faz II
PI3Kδ inhibitörleri		
AMG319 (ACP-319)	Lösemi	Faz II
Umbralisib	Lemfoma	Faz II
Zandelisib	Lösemi	Faz II
İdelalisib	Lösemi	FDA
Duvelisib	Lösemi, Lenf Kanseri	FDA

Sınıf I PI3K enzimlerinin 4 izoformu yapıları dolayısıyla yüksek oranda benzerdir ve bu nedenle izoform seçici inhibitörlerinin keşfi oldukça zorlayıcıdır. PI3K inhibitörlerinin seçiciliğinin yapısal belirleyicilerini ortaya çıkarmak için moleküler modelleme çalışmaları kullanılmaktadır (Zhu vd. 2014; Vanhaesebroeck vd., 2021).

Sınıf I PI3K enzimlerinin 4 izoformu PI3K α , PI3K β , PI3K δ ve PI3K γ olarak bilinir. PI3K γ , PI3K α 'nın yapısal bir homologudur. PI3K α ve PI3K β memeli dokularında her yerde bulunurken, PI3K δ ve PI3K γ esas olarak lökositlerde bulunur. PI3K α 'nın kodlayıcı geni olan PIK3CA, çok sayıda insan tümöründe mutasyona uğramış ve amplifiye edilmiştir. PI3K α , tümör büyümesini ve proliferasyonunu düzenleyen başlıca izoformdur, PI3K γ ise inflamatuvar yollara aracılık eder ve romatoid artrit ve astım için bir hedef

olarak kabul edilir. Çok sayıda inhibitörün hem PI3K γ hem de PI3K α 'yı inhibe ettiği rapor edilmiştir; bunlardan sadece birkaçı α -izoform seçicidir. PI3K α 'nın seçici inhibisyonu, kanser tedavisi için uygun bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir.

Inhibitörlerin seçiciliği oldukça önemlidir. Bilinen inhibitörlerin genelde tüm PI3K izoformlarına benzer afinitelerle bağlandığı bilinmektedir ve bu durum beraberinde sorunlar teşkil etmektedir. Çünkü inhibitörün yan etkilerini azaltmak için sadece hedeflenen izoforma bağlanması gerekir. Yani seçici inhibitörler bulmak, ilaç gelişiminde yan etkileri minimize etmek için oldukça önemlidir.

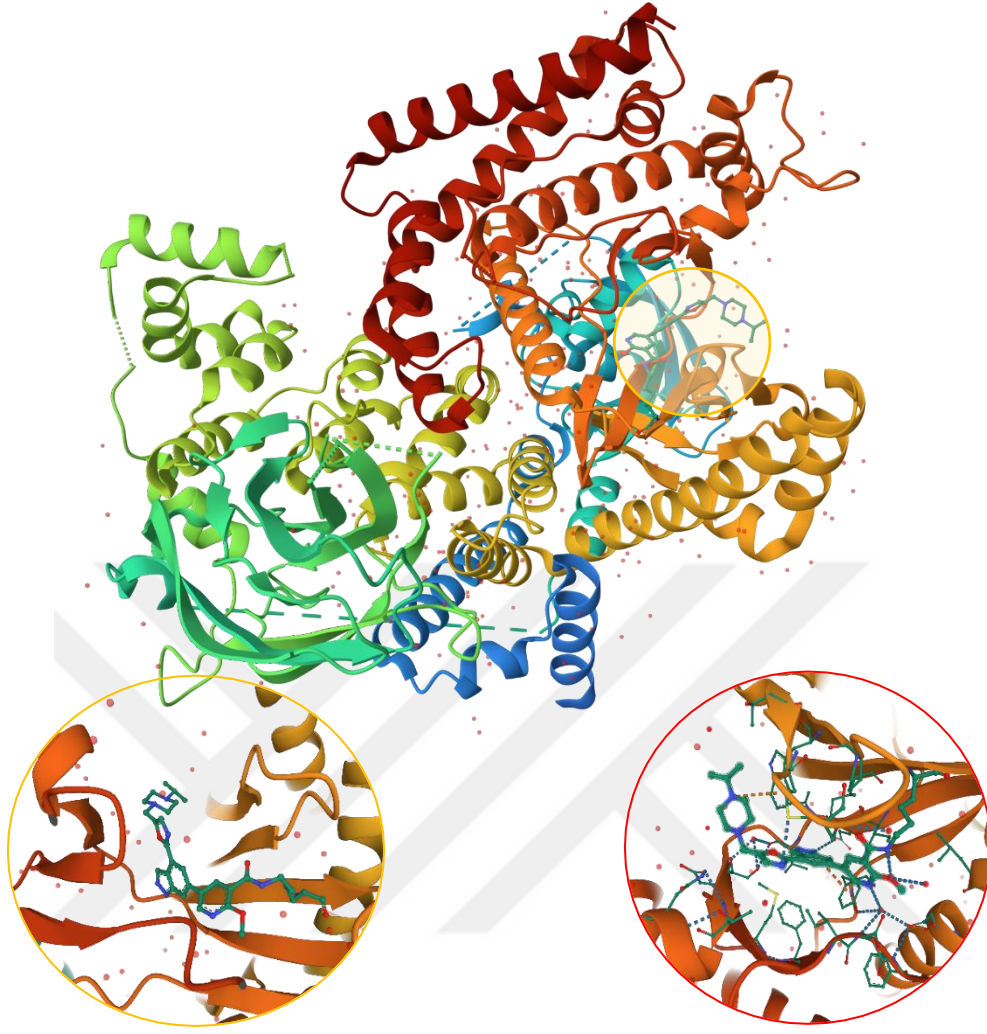
İzoform seçici inhibitörler tasarlamak için enzim aktif bölgesindeki kalıntı mutasyonlarının etkilerini anlamak gerekir. Literatürde PI3K enzim gruplarına yönelik bazı moleküler modelleme örnekleri vardır (Sabbah vd. 2012). Örneğin, Kuang ve ark. homoloji modelleme ve moleküler doklamaya dayalı yaklaşımlarla PI3K δ ve PI3K γ ile çeşitli kimyasal gruplar arasındaki etkileşimleri araştırmışlardır. Bu araştırmaları, seçici kimyasal gruplarla ve ligandlarla etkileşime giren ve böylece seçici inhibitörlerin tasarımı için rehberlik sağlayan en ilginç PI3K δ ve γ bölgelerini ortaya çıkarmıştır. Han ve Zhang, moleküler doklama ve moleküler dinamik simülasyon yöntemlerini kullanarak PI3K α ve PI3K γ arasındaki seçiciliği sağlayan yapısal temeli araştırmışlardır. PI3K α 'da Trp780 ve Asn782 kalıntılarının PI3K γ 'da karşılık gelen Trp812 ve Glu814 kalıntılarının solventte erişilebilir olduğunu kanıtlamışlardır. Sabbah ve ark. bağlanma seçiciliğinin yapısal temelini belirlemek için mutasyona uğramış PI3K α ve PI3K γ üzerinde bir dizi moleküler yerleştirme çalışması ve MD simülasyonu gerçekleştirmişlerdir (Kuang vd., 2006; Han & Zhang, 2009; Sabbah vd., 2010). Fındık vd. (2021) küçük model moleküller kullanarak PI3K δ 'nın kovalent inhibisyon mekanizması ile ilişkilendirmeye çalışmışlardır. Ayrıca bizim grubumuz PI3K δ için MD simülasyonları gerçekleştirmiş ve kovalent inhibisyonu enzim aktif bölgesinde modellemiştir (Fındık vd. 2022).

1.3.2. PI3K δ

PI3K δ esas olarak lökositlerde ifade edilir ve farklı lökosit alt kümelerinde de çeşitli hücrel fonksiyonlarda yer alır. PI3K δ lipid kinaz aktivitesi, biyolojik etkisi için çok önemlidir ve inaktivasyonu inflamatuvar ve immün yanıtlarını yavaşlamaya sebebiyet verir. PI3K δ 'nın sinyalleşmedeki rolü, lipid kinaz aktivitesini ve protein kompleksleri oluşturmadaki adaptör işlevini içerir. PI3K δ , çoklu reseptörlerin B hücreleri üzerindeki etkilerine aracılık eden merkezi bir sinyal enzimidir. PI3K δ sinyali, B hücresinin hayatta kalması, göçü ve aktivasyonu için önemlidir (Clayton vd., 2002; Okkenhaug vd., 2002). PI3K δ 'nın tüm bu özellikleri, PI3K δ 'yı inhibitörlerle hedeflemenin, otoimmün ve solunum yolu hastalıklarının tedavisi için güvenilir bir yol olduğunu düşündürmektedir (Fung-Leung, 2010).

Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve tip 1 diyabet gibi otoimmün inflamatuvar hastalıklar dünya çapında milyonlarca insanı etkilemektedir. Özellikle yaşlanan nüfus, tedavi gerektiren hasta sayısında önemli bir artışa neden olmaktadır. Biyolojik tedavilerin geliştirilmesinde önceki yıllara göre çarpıcı ilerlemeler olmasına rağmen tüm hastalar yeterli tedavi yönetimlerini tam anlamıyla alamamaktadır. Dolayısıyla minimum yan etkili, basit uygulamalı, makul maliyetli ve uzun süreli koruma sağlayan yeni tedavi yaklaşımlarına hala ihtiyaç duyulmaktadır (Puri & Gold, 2012).

Protein veri bankasında (PDB) PI3K δ enzimine ait 3 boyutlu kristal yapılar mevcuttur. Bunlardan 6EYZ kodlu yapı 7281 tane atom içermektedir ve molekül ağırlığı 121.33 kDa'dır. Aktif bölgesi Şekil 1.5'te gösterilen sarı bölgedir. Aktif bölgede birçok amino asit (Lys779, Asp782, Asp783, Asp787, Asp911, Ser754), 5 su molekülü ve inhibitör bulunmaktadır (Şekil 1.5).



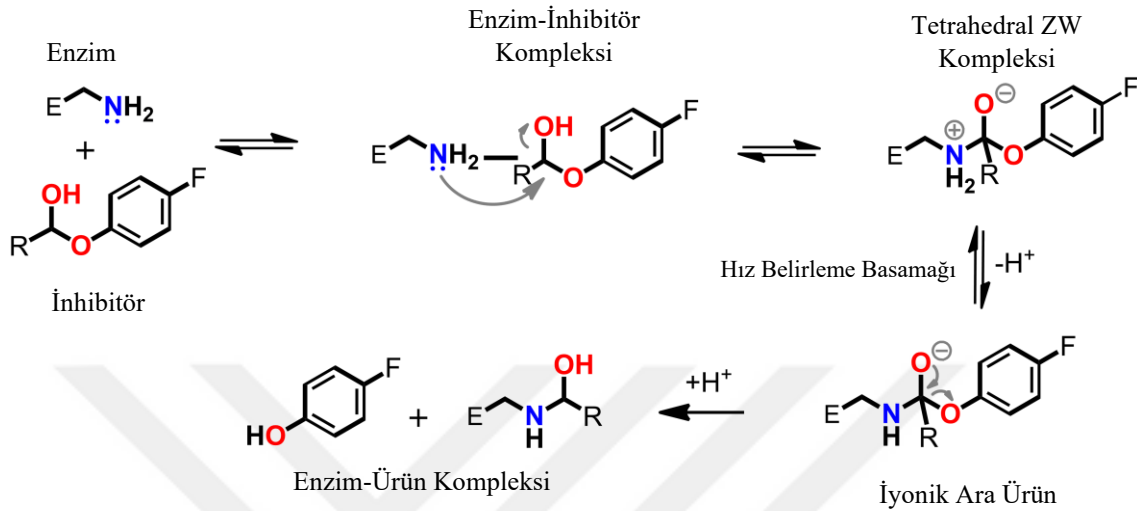
Şekil 1.5 PI3K δ kristal yapısı (PDB: 6EYZ). Sarı renk ile işaretlenen kısım aktif bölgedir. Aktif bölgedeki ligand büyütülerek sol altta sarı çerçeve içerisinde gösterilmiştir. Sağ altta kırmızı çerçeve içerisinde ligandın amino asit rezidüleri ile yaptığı etkileşimler noktalı çizgilerle gösterilmiştir.

1.3.3. Lizin hedefli PI3K δ kovalent inhibitörleri

Yakın zamanda ilaç tasarımcıları, astım, kronik akciğer hastalıkları, romatoid artrit ve kanser gibi hastalıkların ilaç tasarımlarında PI3K δ enzimini hedef almışlardır.

Literatürde Dalton vd. (2018) yayınındaki deneysel çalışmada, katalitik lizin ile reaksiyona girebilen, seçiciliği yüksek ve tersinir olmayan ilk PI3K δ inhibitörleri deneysel olarak bulunmuş ve kovalent inhibisyon sonucu elde edilen maddelerin kinetik

sonuçlarına da bu çalışmada yer verilmiştir. Ayrıca, reaksiyonun nasıl gerçekleştiğine dair bir mekanizma da öne sürülmüştür (Şekil 1.6).

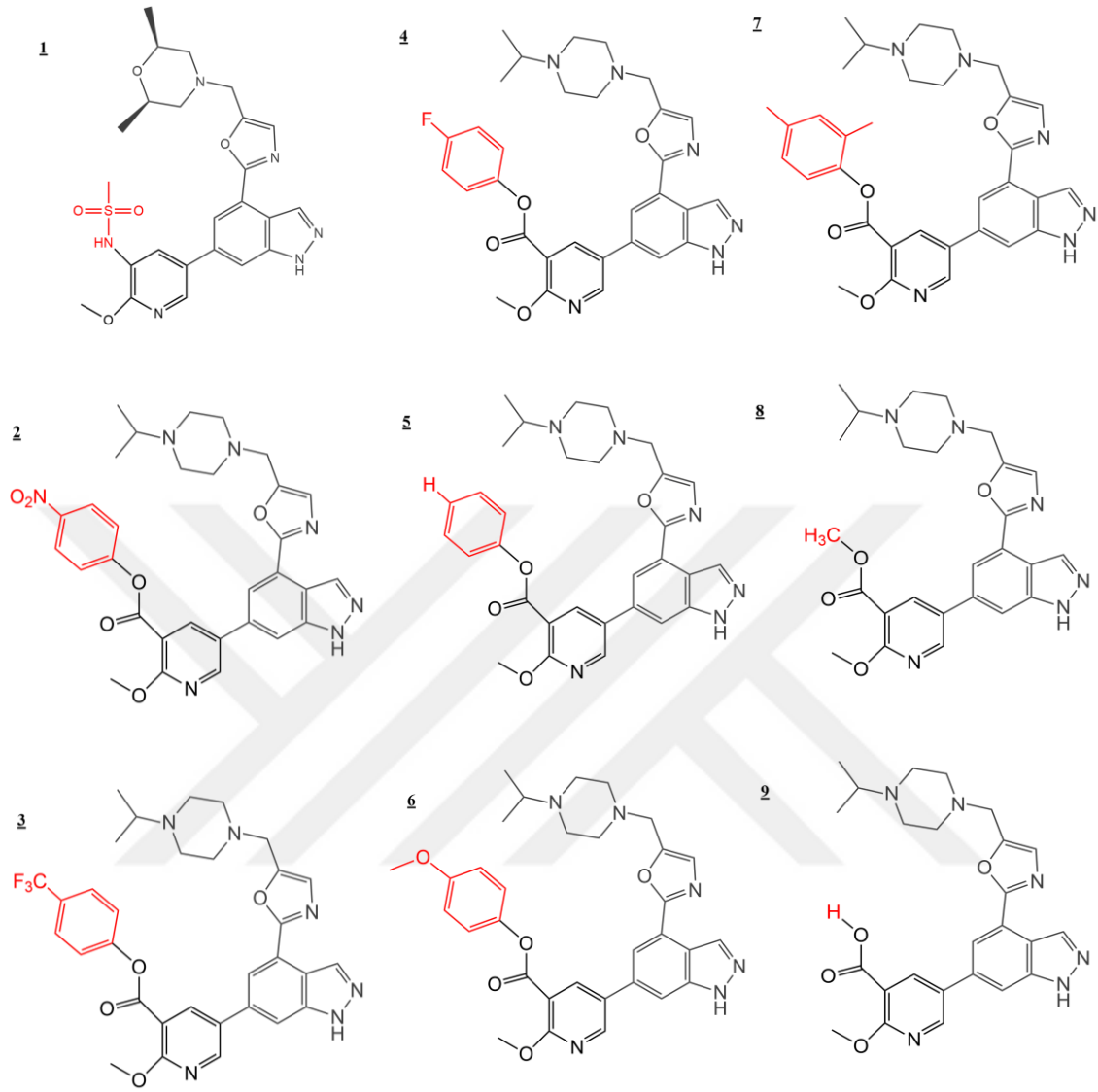


Şekil 1.6 Dalton (2018) ve çalışma arkadaşlarının, PI3K δ lizin hedefli kovalent inhibisyonu için önerdiği mekanizma.

Önerilen mekanizmada, lizin azotu ester grubunun karbonil karbonu ile bağ yaparak tetrahedral ara ürünü zwitterion (ZW) yapısını oluşturmaktadır. Sonrasında azotun bir protonunu kaybetmesiyle iyonik ara ürün (IO) olan çok kararsız bir yapı daha oluşur. Ardından inhibitöre bağlı fenil ester ayrılan grubu ortamdan hidrojen kaparak ayrılır.

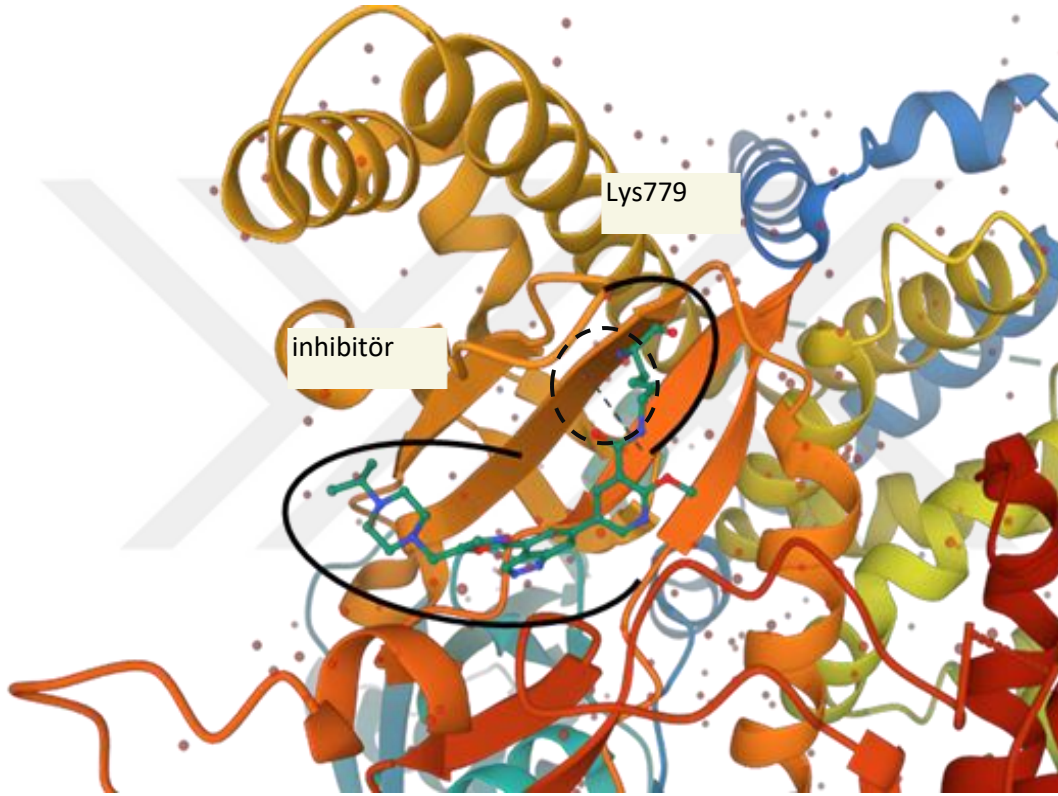
Aynı çalışmada, inaktivasyon hızının (k_{inact}) deneysel kinetik ölçümlerinin elektrofilik esterlerin kimyasal özelliklerinden etkilenmediği de belirtilmiştir. Bu nedenle, bu esterlerin belirlenen relatif potansiyelleri, inhibitörlerin PI3K δ enzime başlangıçtaki tersinir bağlanması (K_I) ile ilgilidir. Hız belirleme adımının, Şekil 1.6’da belirtildiği üzere zwitterion ara maddesinden proton kaybı olduğu varsayılmıştır. (Dalton vd., 2018)

Teze konu olan bu yeni deneysel yayında, şekil 1.7’deki 1 numaralı bilinen tersinir inhibitör öncü bileşik olara kullanılarak 8 farklı yeni madde sentezlenmiş (Şekil 1.7) ve PI3K δ ile enzim kinetik çalışmaları yapılmış, inhibisyon sabitleri ve inaktivasyon hızları tespit edilmiştir.



Şekil 1.7 Deneyisel olarak çalışılan lizin hedefli PI3K δ inhibitörleri. Amid bağı oluşturan PI3K δ 'nin lizin hedefli kovalent inhibitörleri (bileşik 2-7) ve kovalent olmayan inhibitörler (bileşik 8-9) (Dalton vd., 2018).

İncelenen maddelerden PI3K δ 'yı inhibe eden 4 numaralı florofenil türevinin, kovalent bir şekilde PI3K δ enziminin ATP bağlanma bölgesine yani aktif bölgesindeki lizin ile bağ yaptığı NMR ve x ışını yapısı (PDB:6EYZ) ile ispatlanmıştır (Şekil 1.8).



Şekil 1.8 PI3K δ 'yı inhibe eden 4 numaralı p-floro fenil ester türevinin kovalent bir şekilde aktif bölgeye bağlandığı Protein Data Bank (6EYZ) görüntüsü.

1.3.4. Amaç

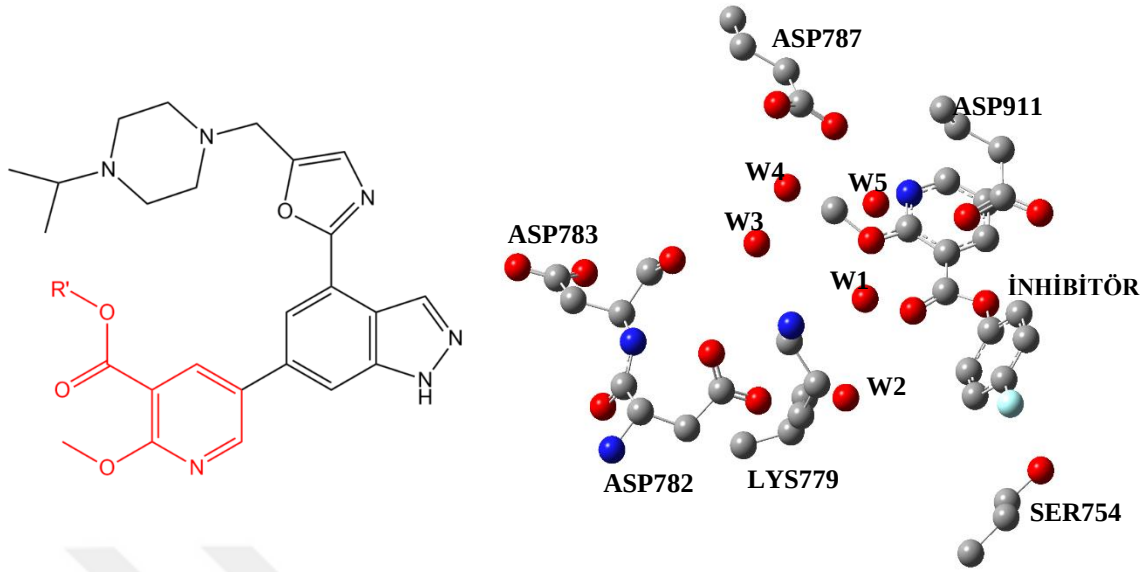
Bu tez çalışmasının amacı, PI3K δ enziminin aktif bölgesindeki Lys779 ile ester inhibitörü arasında gerçekleşen ester aminoliz tepkimesinin mekanizmasını yüksek doğrulukta kuantum mekanik yöntemleri yardımı ile aydınlatmaktır. Bunun sonucunda reaksiyonun izleyebileceği tüm yollar göz önünde bulundurularak bu yolların karakterizasyonu ve ilişkili kinetiklerini belirlemektir. Bu amaçla Şekil 1.7’de gösterilen ve NMR ve x-ışını kristalografisi ile enzime kovalent bağ yaptığı ispatlanan 4 numaralı inhibitöre (p-floro fenil türevi) ait tüm alternatif mekanizma olasılıklarını modellemektir. Ayrıca, Şekil 1.7’deki ester birleşiklerinin ayrılan gruplarındaki farklı sübstitüentleri (p-H (5), p-OCH₃ (6)) de göz önüne alarak reaksiyon kinetiği üzerine gösterecekleri elektron çekme-itme etkilerini incelemektir.

Önerilen mekanizmanın birçok önemli detayı bilinmemektedir. Örneğin, reaksiyonun başlaması için gerekli olan lizinin deprotonasyonu deneysel sonuçlar doğrultusunda önerilen mekanizmada (Şekil 1.6) gösterilmemiştir; bu konu belirsiz kalmıştır ve açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. Ayrıca, zwitterionun iyonik ara ürününe dönüşmesi sırasında fazla protonun nereye gittiği de belirsizdir. Bu tez çalışmasında söz konusu mekanizmanın tüm yönleriyle aydınlatılması hedeflenmiştir. Bu sayede, başta kanser olmak üzere birçok risk grubu hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların tasarlanmasına ve geliştirilmesine katkı sağlamak amaçlanmıştır

2. MATERYAL VE YÖNTEM

Enzimler devasa biyomoleküller olduklarından bir enzim yapısının tamamını kuantum kimyasal yöntemlerle modellemek bugün erişilebilen bilgisayar teknolojisi ile mümkün değildir. Bu nedenle, enzimlerde gerçekleşen kimyasal değişimlerin modellenmesi için kuantum mekanik/moleküler mekanik (QM/MM) hibrit yöntemleri geliştirilmiştir. Ancak, bu yöntemler dahi uygulansa hesaplamalar oldukça karmaşıktır ve çok fazla bilgisayar zamanı harcamaktadır. Bu nedenle, bu tez çalışmasında zaman kaybını önlemek adına, PI3K δ enzimi kesilerek küçültülmüştür. Aktif bölgesi ve çevresini içeren bir öbek yapı üzerinden tepkimeler modellenmiştir. Hesaplamalarda kullanılan öbek aktif bölge modeli, PI3K δ enziminin 100 ns Moleküler Dinamik (MD) simülasyonu sonucunda elde edilen bir yapıdan kesilerek oluşturulmuştur (Şekil 2.1. (sağ)) (Fındık vd., 2022).

Hesaplama zamanını verimli kullanmak adına, inhibitörün yalnızca reaksiyon ile ilişkili olan ester fonksiyonel grubu ve piridin halkası öbek yapıya dahil edilmiştir (Şekil 9, sol-kırmızı). İnhibitörlerin Lys779 ile kovalent bir bağ oluşturduğu enzim bölgesinde, aktif bölgeyle ilişkili aminoasitler (Asp782, Asp783, Asp787, Asp911, Ser754) ve 5 su molekülü bulunmaktadır (Şekil 2.1). Aynı zamanda bu bölgedeki aspartik asitler (Asp) sularla hidrojen bağı etkileşimi içerisindedir.



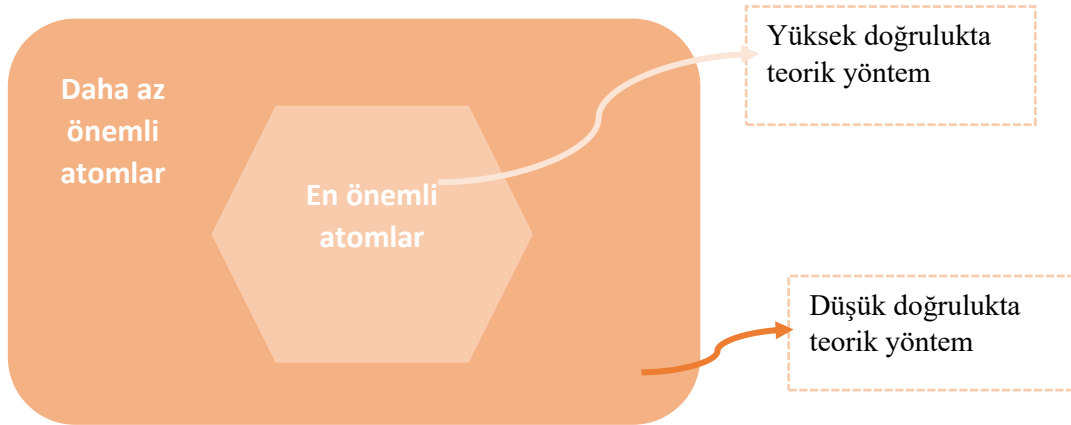
Şekil 2.1 Ester inhibitörün öbek yapıya dahil edilen kısmı (sol -kırmızı) ve öbek sistemin GaussView programından alınan top model görüntüsü (sağ) .

Enzimin aktif bölgesi kesilip öbek yapı oluşturularak hesaplanacak molekül oldukça küçültülse de elimizdeki son yapıda hala oldukça fazla atom bulunmaktadır. Ayrıca su moleküllerinin ve amino asit kalıntılarının aralarında kovalent bağların bulunmaması bu atom öbeklerinin yapı optimizasyonlarını oldukça zorlaştırmaktadır. Morokuma tarafından geliştirilen ONIOM yöntemi, hesaplama zorlukları ve harcanan zamanın azaltılması için QM/MM yaklaşımlarına bir alternatif sağlar (Chung vd., 2015) Bu yöntem, enzim reaksiyonları, organik sistemlerde reaksiyon mekanizmaları, organik ve organometalik bileşiklerin süstitüent etkileri ve reaktivitesi dahil olmak üzere birçok araştırma alanında büyük moleküllere uygulanabilmektedir. ONIOM hesaplama tekniği, molekülü iki veya üç katmana bölerek her bir katmanı farklı hesaplama seviyelerinde ele alır ve hesaplamaları bu seviyelerdeki farklı doğruluktaki yöntemlere göre hesaplar (Şekil 2.2).

- Yüksek Katman, genellikle daha az atomun yer aldığı ve en yüksek doğruluktaki yüksek seviye yöntemle hesaplanan katmandır. Bu bölge reaksiyonun meydana geldiği, bağ oluşumu ve kopmalarının gerçekleştiği kısımdır. Yüksek katmana küçük model sistem (SM: Small Model System) de denebilir.

- Düşük Katman, moleküldeki daha az önemli kısımları temsil etmektedir. Bu bölgede reaksiyona dair önemli bağ oluşumları veya kopmaları gözlenmez. Düşük katman daha basit olan ab-initio veya semi empirik yöntemleriyle hesaplanır.
- Orta Katman, 3 katmanlı bir ONIOM modelinde tanımlanır ve yüksek seviyeli yöntem ile düşük seviyeli yöntem arasında orta seviye bir yöntemle hesaplanır. Ara Model Sistemi (IM: Intermediate Model System) olarak da adlandırılır.

Bu tez çalışmasında da, öbek/küme sistem QM/QM ONIOM (kuantum mekanik/kuantum mekanik, Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics) modeli kullanılarak çeşitli ester inhibitörlerinin PI3K δ enziminin katalitik bölgesindeki Lys779 kalıntısı ile reaksiyonunu incelemek için kullanıldı. Enzim öbek bölgesi 2 katmanlı ONIOM uygulamasına göre, yüksek katman ve düşük katman olarak iki katmana ayrıldı. Böylelikle enzimin sadece en önemli kısımları yüksek doğrulukta yoğunluk fonksiyoneli teorisi (DFT) ile, daha az önemli kısmı ise daha hızlı hesaplama yapabilen semi empirik yöntemle hesaplanarak zamandan tasarruf edildi.



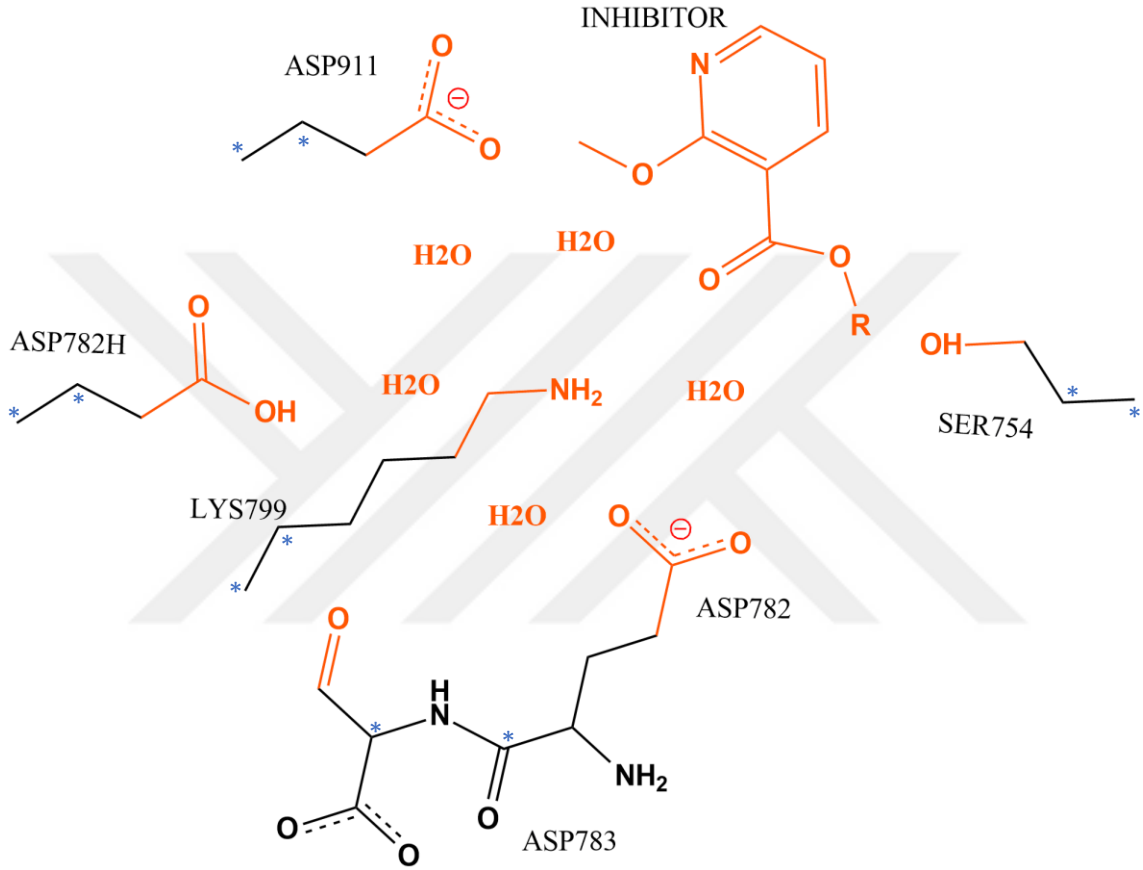
Şekil 2.2 2 katmanlı ONIOM hesaplamalarında ayrılan katmanların şematik gösterimi.

Yüksek katmanda Lys779, Asp782, Asp787, Asp911, Ser754'ün fonksiyonel grupları, inhibitör ve 5 su molekülü yer alırken düşük katmanda ise Asp782, Asp783, Asp911, Ser754, Lys779'un kuyruk kısımları yer almaktadır (Şekil 2.3).

Bu çalışma başlangıcında ilk olarak, hibrit yoğunluk fonksiyoneli B3LYP yöntemi (Becke A.D.J., 1993 ve Lee C. vd., 1988) ile hesaplamalar gerçekleştirilmişti. Fakat hesaplamalar sonucunda alınan hatalar ve sonuçlanamayan geçiş konumu yapıları sebebiyle bu yöntem değiştirilmiştir. Diğer yandan, son yıllarda B3LYP gibi geleneksel DFT yöntemleri, dispersiyon etkisini ve uzun menzilli etkileşimleri doğru bir şekilde hesaba katmadıkları için eleştirilmektedir. DFT yöntemi olarak son zamanlarda geliştirilen yöntemler arasında Zhao ve Truhlar (2008) tarafından geliştirilen M06-2X dikkat çekmeye başlamış ve çeşitli moleküler sistemler için doğruluğu test edilip kanıtlanmıştır (Zhao & Truhlar, 2006). Dolayısıyla bu çalışmada da DFT yöntemi olarak M06-2X seçilmiştir. Bunlara ek olarak, M06-2X yönteminin reaksiyon kinetiği modellenirken reaksiyonların aktivasyon enerjisi bariyerinin tahmin doğruluğunda çok iyi performans gösterdiği de kanıtlanmıştır (Walker ve ark., 2013).

Temel set olarak, bölünmüş valans, polarizasyon ve difüzyon kümeleri içeren HF/6-31+G(d,p) seçildi. Düşük katman için semiempirik PM6 (Stewart, 2009) kullanıldı. Sonuç olarak öbek yapıya M06-2X/6-31+G(d,p):PM6, ONIOM hesabı uygulandı (yüksek katman M06-2X/6-31+G(d,p) ve düşük katman PM6). Literatürde bu yöntem ikilisinin ONIOM hesaplamalarında olumlu sonuçlar verdiği kanıtlanmıştır (Akyüz vd., 2013; Kellie vd., 2013; Deng vd., 2018).

Optimizasyonlar sırasında doğal olamayan değişikliklerden kaçınmak için düşük katmandaki peptid bağlarının bazı omurga atomları donduruldu ve hidrojen atomları, iki katman arasındaki QM:QM sınırındaki kimyasal bağları tamamlamak için link atomlar olarak işaretlendi (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 PI3K δ aktif bölgesini ve inhibitörü temsil eden kuantum kimyasal küme yapısı. ONIOM hesaplamaları için turuncu bölgeler yüksek katman (M06-2X/6-31+G(d,p)) ve siyah bölgeler düşük katmanı (PM6) ifade etmektedir. Dondurulmuş atomlar ise yıldız ile işaretlenmiştir.

Bu tez çalışmasında, Şekil 1.7’de gösterilen p-F fenil ester (4), p-H fenil ester (5) ve p-OCH₃ fenil ester (6) türevi inhibitörler için mekanizma yolları sırasıyla modellendi. Buna ek olarak, inhibitördeki piridin halkası üzerinde yapılan bazı değişikliklerin reaksiyon mekanizmasını ne yönde etkileyeceği de araştırıldı.

Geçiş konumu yapıları (TS) optimize edildikten sonra iç reaksiyon koordinatı (IRC) (Fukui , 1981) hesaplamaları ile desteklendi. Her bir TS yapısından ileri yönde ve geri yönde 50 adımlık IRC hesapları yapılarak ilgili TS yapısına ait reaktant ve ürün kompleksleri elde edildi. Tüm optimize edilen yapılara titreşim frekansları hesaplandı. TS yapıları yalnızca bir hayali frekans (-) ile ve animasyonu izlenerek karakterize edildi. Diğer molekül yapıları yani reaktant kompleksi, ara ürünler ve ürün kompleksi tüm frekansları gerçek (+) olarak karakterize edildi. Her bir yapı için Gibbs serbest enerjileri 25 °C ve 1 atm'de hesaplandı. Tüm hesaplamalar Gaussian09 programı kullanılarak gerçekleştirildi (Frisch vd., 2010).

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. İncelenen Mekanizma Yolları

Bu tez çalışmasında ele alınan 4 farklı ana reaksiyon yolu vardır. Bu reaksiyon çeşitleri aşağıda özetlenmiştir;

Yol A RC → ZW → PC-A

Yol B RC → ZW → IO → PC-B

Yol C RC → ZW → NT → PC-C

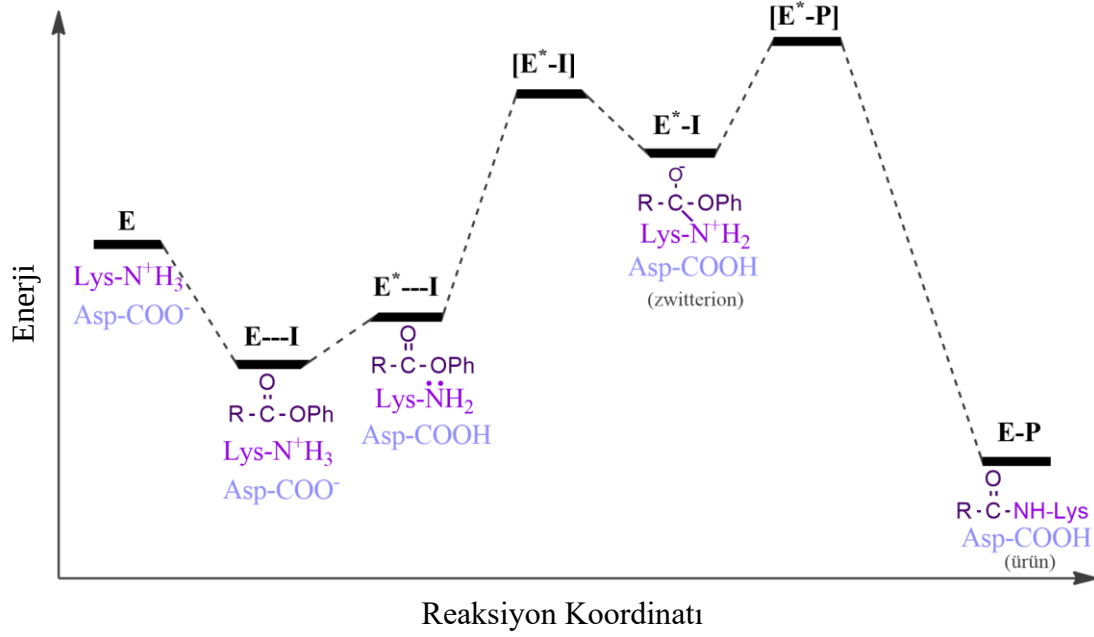
Yol D RC → ZW → NT → IO(911H) → PC-D

Tetrahedral zwitterion (ZW) ara maddesinin oluşumu ilk adımdır ve tüm yollarda ortak adımdır. Protonun ZW'den direk olarak tek basamakta ayrılmasıyla ürün kompleksi (PC) oluşumu Yol A'yı temsil etmektedir. Yol-B'de, Yol-A'nın basamaklanmış versiyonudur; ayrılma öncesinde ZW protonu aspartatlardan biri tarafından kapılarak iyonik ara ürün (IO) oluşturur ve daha sonra ayrılma gerçekleşerek ürün kompleksi oluşur. Yol-C ve D her ikisi de nötr ara ürün üzerinden önerilen mekanizmalardır. Yol-D, Yol-C'nin basamaklanmış versiyonudur. Şöyle ki, her iki mekanizmada da ZW'den karbonil oksijenine bir proton transferi yapılarak nötral (NT) ara ürün oluşur ancak Yol-C NT'den direk ayrılma ile, Yol-D ise ayrılma öncesi iyonik ara ürünü (IO) oluşturarak ürün kompleksine gider.

Literatürde yer alan birçok sistein hedefli kovalent inhibisyon çalışmadan yola çıkarak lizini hedefleyen kovalent inhibisyon reaksiyonunun genel gösteriminin Şekil 3.1'deki gibi olacağını ön görebiliriz (Pettergin vd., 2017; Cuesta & Taunton, 2019).

Reaksiyonun başlaması için, Şekil 3.1'de de görüldüğü üzere, öncelikle Lys779'un fazla protonunu vermesi gerekmektedir. Buradaki protonun yakın çevresinde bulunan aspartat kalıntılarından birisine gideceği öngörülebilir. Enzimin MD simülasyonları sonucunda aspartik asitlerin üç tanesinin (Asp782, Asp787 ve Asp911) reaksiyon merkezinin üzerinde su molekülleri ile bir hidrojen bağ ağı oluşturduğu bilinmektedir (Fındık vd., 2022) . Ancak, Lys779'un fazla protonu hangi aspartata gidecektir? Dalton vd. (2018)

tarafından yayınlanan deneysel çalışmada bu konuda herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Bu sorunun cevabını araştırmak üzere Fındık vd. (2022) tarafından PI3K δ enzimindeki Asp gruplarının pK_a değerleri MD simülasyonu boyunca kollektif olarak hesaplanmıştır. Bilindiği üzere, pK_a değeri yükseldikçe proton alma isteği artacaktır.

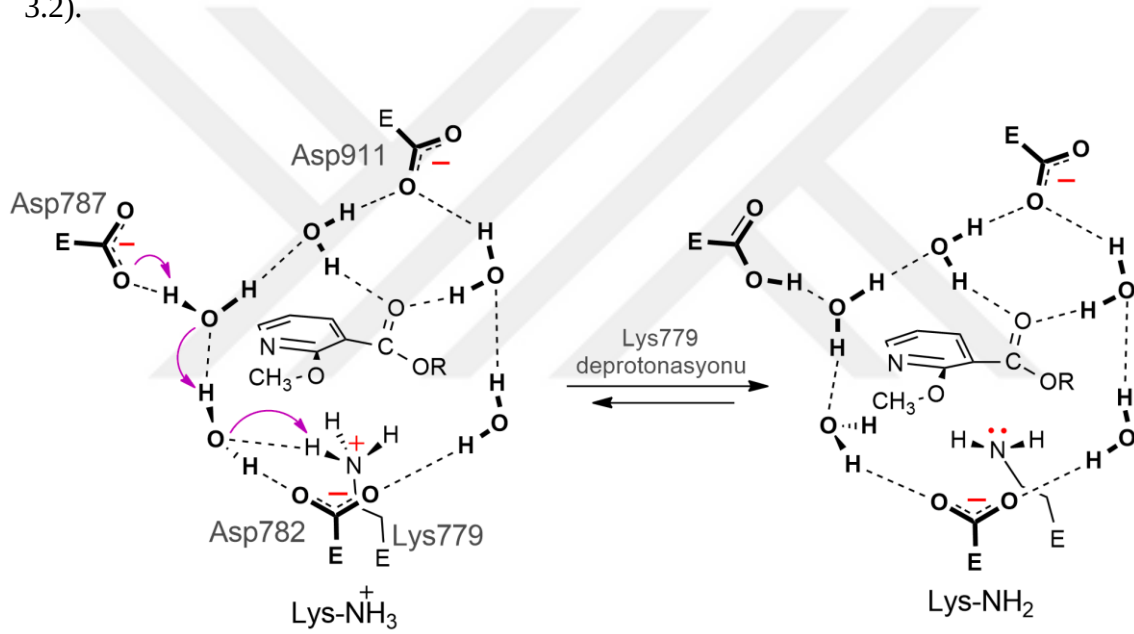


Şekil 3.1 Lizini hedefleyen kovalent inhibisyon için genel reaksiyon koordinatı.

E* : Lys779 deprotonasyon sonucu fazla hidrojenini verdikten sonra aktive olan enzimi temsil etmektedir. [E*-I] ve [E*-P] ara ürüne ve son ürüne giden geçiş konumu basamaklarını temsil etmektedir.

Simülasyonlar sırasında ölçülen ortalama pK_a değerleri Asp782:~3 , Asp787:~5 ve Asp911:~4 şeklindedir. Burada, Asp787'nin daha büyük pK_a değerine sahip olmasıyla lizin protonunu kapma isteğinin diğer aspartat kalıntılarına kıyasla daha fazla olduğu anlaşılabilmektedir.

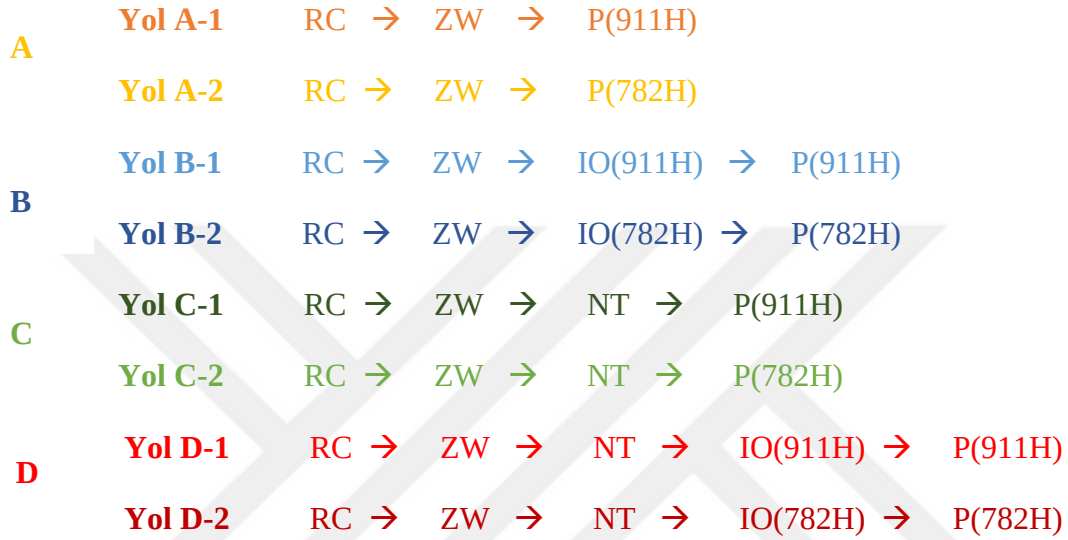
Bunun yanında, Lys779 protonunun sırasıyla Asp787, Asp782 ve Asp911 tarafından alındığı reaksiyon modelleri de kurgulandı ve ONIOM yöntemi kullanılarak her biri ayrı ayrı modellendi (Fındık vd. 2022). Protonlu lizinden Asp787'ye 2 adet su molekülü üzerinden gerçekleşen proton transferinin ((Lys779NH₃⁺, Asp787COO⁻) iyon çiftinden (Lys779NH₂, Asp787COOH) nötr durumlarına) en az enerji gerektiren reaksiyon olduğu bulundu. Lizine en yakın mesafede bulunan Asp782'ye proton aktarma girişimleri, optimizasyon sırasında protonun tekrar Lys779'a geri dönmesi nedeniyle gerçekleşemedi. Bu veriler doğrultusunda Lys779 protonunu alabilecek en olası bazın Asp787 olduğu sonucuna varıldı. Reaksiyonun ön adımı olan deprotonasyon basamağı p-F ester inhibitörü için Gibbs serbest enerji değişimi 5.5 kcal/mol olarak bulundu (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 Lys779 ve Asp787 arasında 2 su molekülü yardımı ile gerçekleşen proton transferi için önerilen mekanizma gösterimi.

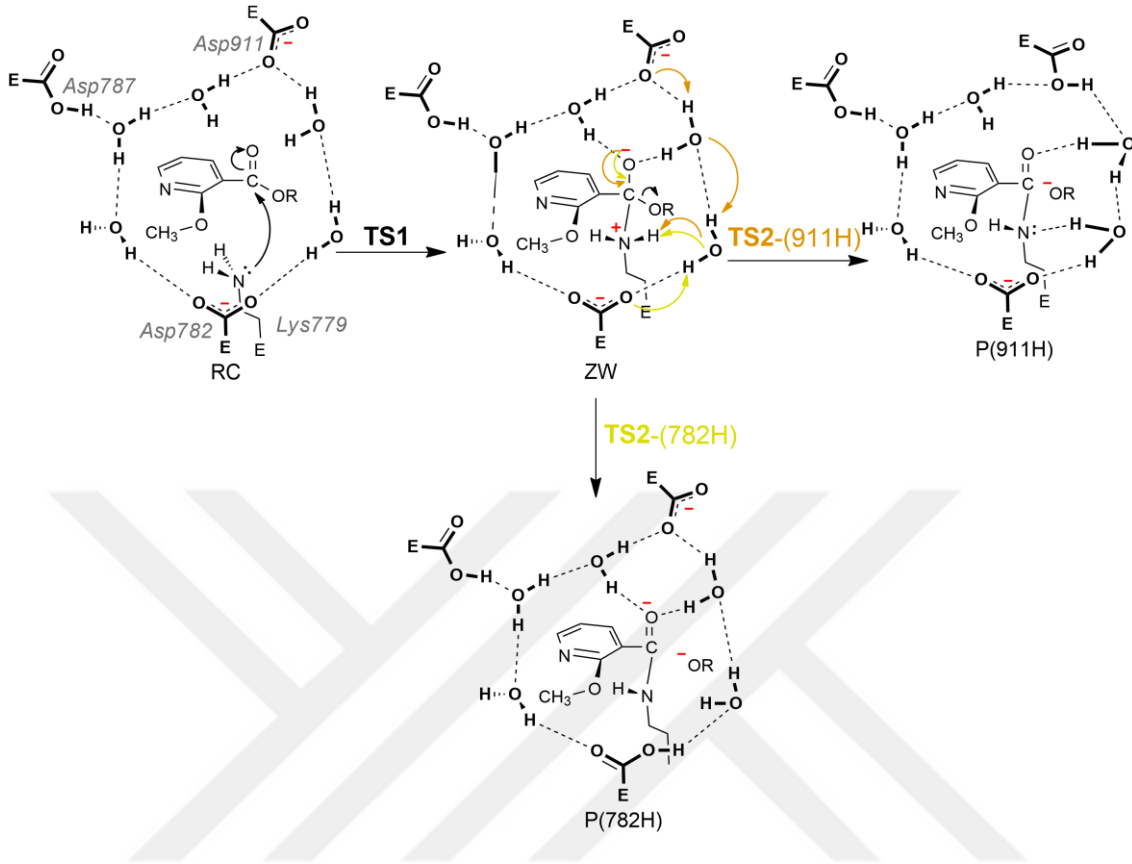
Deprotonasyon sonrası enzim kompleksi (RC) ester aminoliz reaksiyonu için artık aktive olmuştur ve reaksiyonun başlaması için hazırdır.

En başta da belirtildiği üzere bu reaksiyon için toplam 4 ana yol öngörülmüştür. Bu reaksiyon yollarının hepsi ZW oluşumu ile başlayıp, Lys779 protonunun su molekülleri arasındaki hidrojen bağları yardımıyla aspartatlardan birine (Asp782 veya Asp911) gitmesiyle eş zamanlı olarak veya iki adımlı olarak ayrılan grubun (⁻OR) inhibitörden ayrılmasıyla sonlanmaktadır. Lys779'dan ayrılan protonun hangi aspartata gideceğine göre her bir reaksiyon yolu kendi içinde 2 ihtimali kapsar:



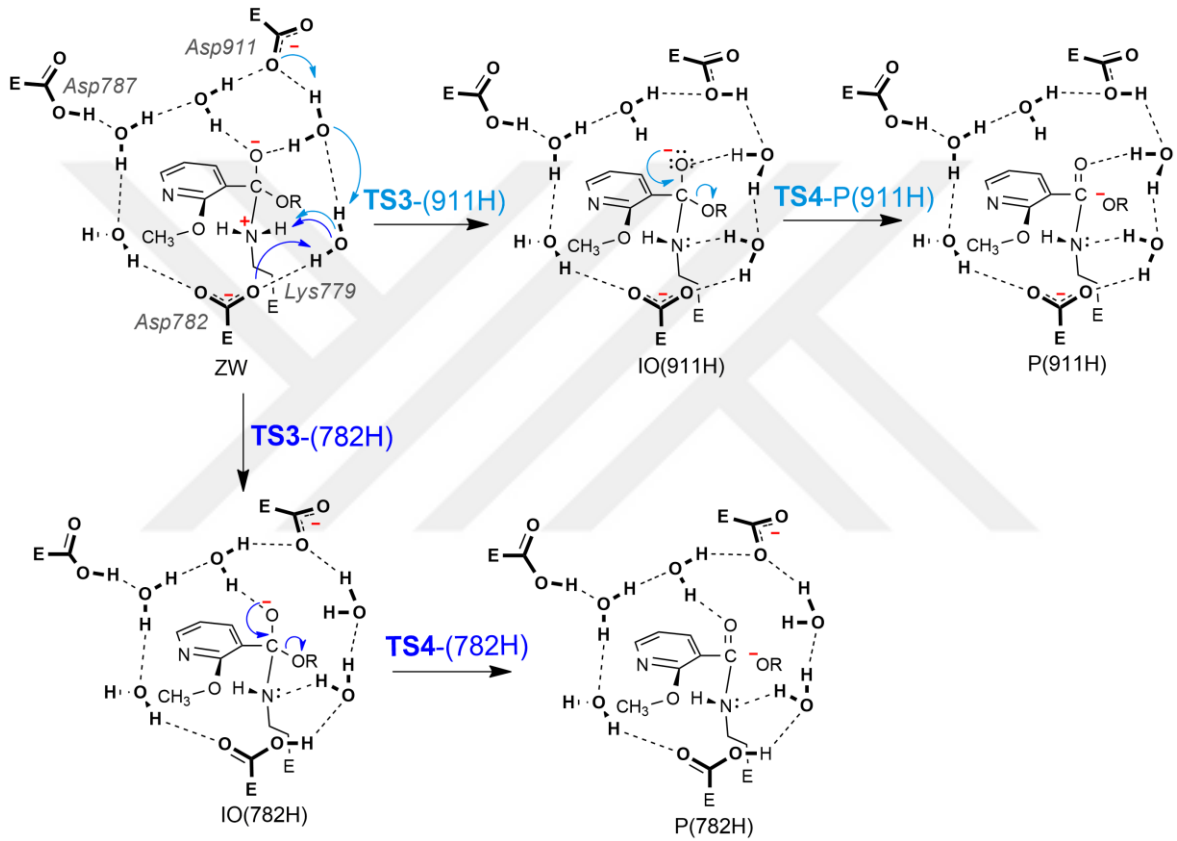
Sırasıyla reaksiyon yollarını şematize etmek ve özetlemek gerekirse,

Yol A'da, tüm reaksiyonlarda da olduğu gibi ilk olarak Lys-NH₂ grubu ester karbonil karbonuna saldırır, TS1 geçiş konumu üzerinden tetrahedral ZW yapısı oluşur. Ardından, Asp782 ya da Asp911 su molekülleri yardımıyla ZW yapısındaki tetrahedral azotun bir hidrojenini kaparken (TS2), karbonil oksijeni eksi yükünü C-O bağına aktararak çift bağ oluşturur ve aynı anda ester OR grubunun inhibitörden ayrılması gerçekleşir. Böylelikle Asp782'nin protonu kapıldığı durumda ürün P(782H) veya Asp911'in protonu kapıldığı durumda ise ürün P(911H) oluşur (Şekil 3.3). Sonuç olarak, Şekil 3.3'te de görüldüğü üzere, P(782H) yapısında Asp782 protonlanmış, P(911H) yapısında ise Asp911 protonlanmıştır. Ayrılan grup ise ⁻OR anyonu olarak ayrılmıştır. Bu ürün yapıları aslında tepkimenin en son ürünü değildirler. Daha sonra gerçekleşecek son adımda ⁻OR anyonunun protonlanmış Asp'den protonu kopararak nötr alkol ürününü vermesi beklenmektedir. Bu son adımın çok kolay ve hızlı olacağı bilindiğinden modellenmesine gerek görülmemiştir.



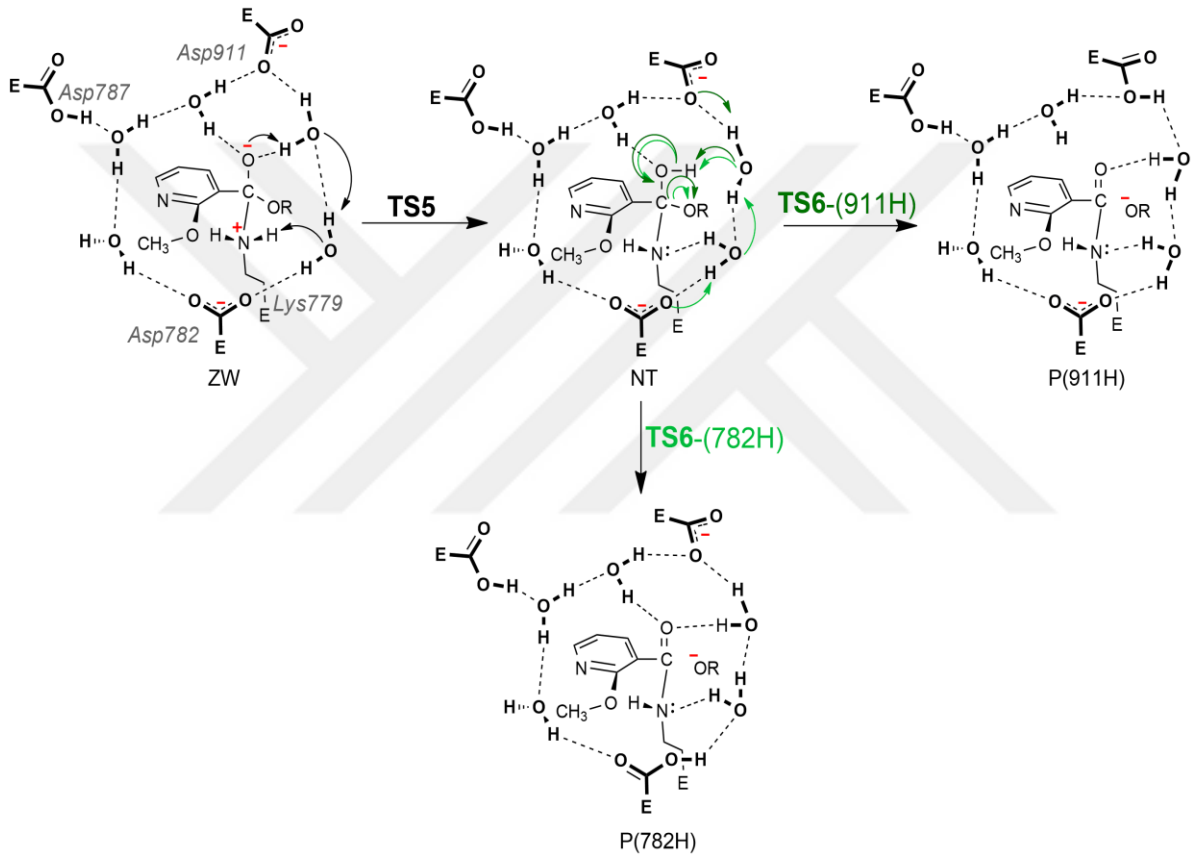
Şekil 3.3 Yol-A mekanizmasının şematik gösterimi (E=enzim). Sarı mekanizma okları Asp782'nin hidrojen kapmasıyla ürün kompleksi P(782H) oluşumunu simgelerken turuncu mekanizma okları Asp911'in hidrojen kapmasıyla P(911H) oluşumunu simgelemektedir.

Yol B'de, ZW yapısı oluşumundan sonra, önce Asp782 ya da Asp911 -NH₂ hidrojenini alır ve TS3 üzerinden iyonik bir ara ürün meydana gelir. Hidrojeni Asp782'nin alması durumunda iyonik ara ürün IO(782H) (Şekil 3.4 lacivert yol), Asp911'in alması durumunda ise IO(911H) oluşur (Şekil 3.4 mavi yol). Ardından, karbonil oksijeni üzerindeki eksi yük elektronları C=O çift bağını oluştururken ayrılan grup (OR) inhibitörden ayrılarak (TS4) ürün kompleksi P(782H) veya P(911H) oluşur (Şekil 3.4).



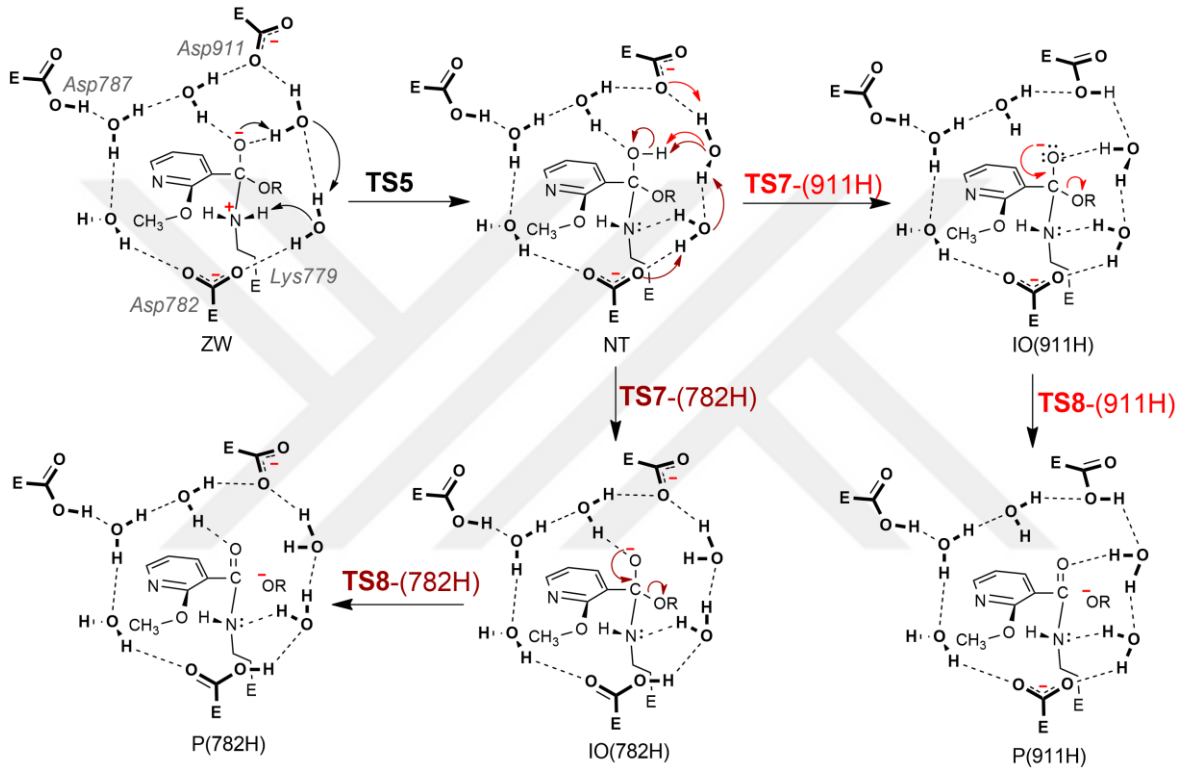
Şekil 3.4 Yol B mekanizmasının şematik gösterimi. Lacivert mekanizma okları Asp782'nin hidrojen kapmasıyla IO(782H) oluşumunu ve ardından P(782H) oluşumunu simgelerken mavi mekanizma okları Asp911'in hidrojen kapmasıyla IO(911H) oluşumunu ve ardından P(911H) oluşumunu simgelemektedir.

Yol C'de, ZW yapısı oluşumu ardından önce tetrahedral azot üzerindeki fazla proton 2 adet su molekülü yardımıyla karbonil oksijenine taşınır (TS5) ve böylelikle bir nötür ara ürün (NT) oluşur. Bu basamak sonrasında NT ara üründen ayrılan grubun (OR) ayrılması gerçekleşirken aynı anda karbonil oksijeni üzerindeki proton yine su molekülleri yoluyla aspartatlardan birine aktarılır (TS6). Bunların sonucunda P(782H) veya P(911H) ürünleri oluşur (Şekil 3.5).



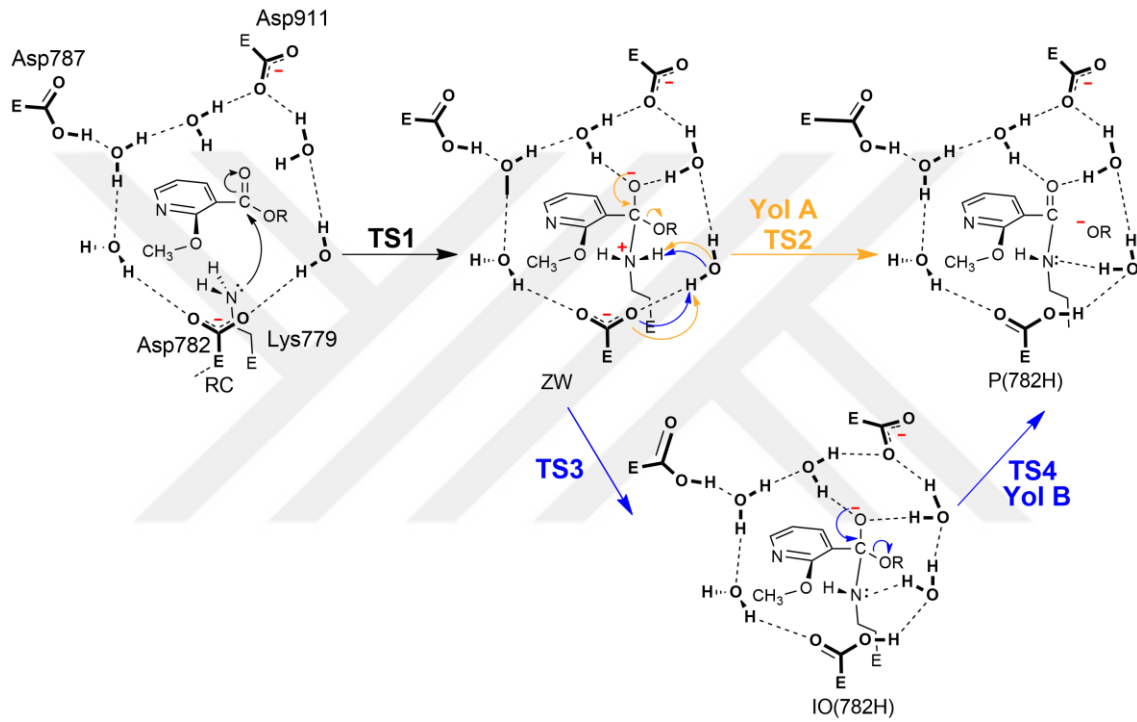
Şekil 3.5 Yol C mekanizmasının şematik gösterimi. Açık yeşil mekanizma okları Asp782'nin hidrojen kapmasıyla P(782H) oluşumunu simgelerken koyu yeşil mekanizma okları Asp911'in hidrojen kapmasıyla P(911H) oluşumunu simgelemektedir.

Yol D, NT ara ürün oluşumu basamağına kadar Yol C ile aynıdır. NT oluşumu sonrasındaki ayrılma basamağı ise iki adımda gerçekleşir. Önce, karbonil oksijeni üzerindeki proton su molekülleri üzerinden Asp782 veya Asp911'e taşınarak IO(782H) veya IO(911H) iyonik ara ürün yapıları oluşur. En son olarak, ayrılan grup (OR) ayrılması gerçekleşir ve P(782H) veya P(911H) ürünü gözlenir (Şekil 3.6).

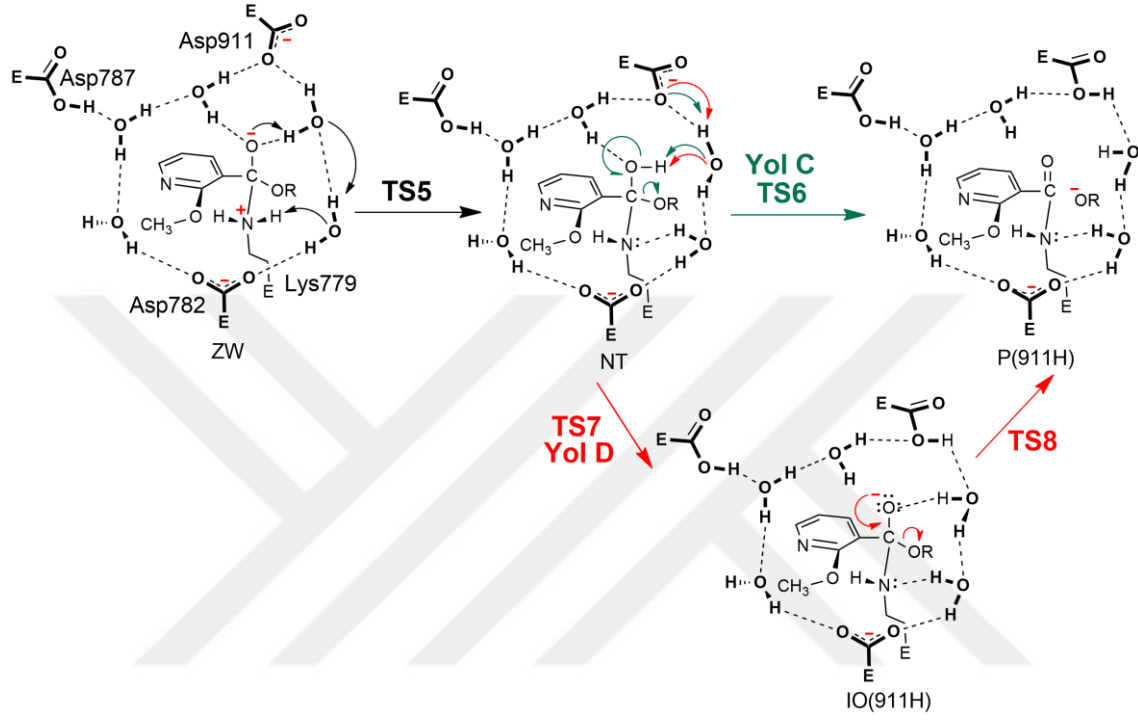


Şekil 3.6 Yol D mekanizmasının şematik gösterimi. Kırmızı mekanizma okları Asp911'in hidrojen kapmasıyla IO(911H) ara ürünü üzerinden ilerleyen Yol D-1'i, bordo mekanizma okları ise Asp782'nin hidrojen kapmasıyla IO(782H) ara ürünü üzerinden ilerleyen Yol D-2'yi temsil etmektedir.

Yukarıda anlatılan tüm bu mekanizma ihtimallerinden A-1, B-1, C-2, D-2 için, tüm uğraşlarımıza rağmen ilgili geçiş konumlarını optimize etmek mümkün olmadı ve dolayısıyla bu mekanizma yollarının olası olmadığı düşünülerek bu yollar elendi. Diğer mekanizma yollarına (A-2, B-2, C-1, D-1) ait tüm durağan noktalar frekans ve IRC hesaplamaları ile karakterize edildi. Bu optimizasyon çalışmalarımız sonucunda Yol A ile Yol B'nin Asp782 protonasyonu ve Yol C ile Yol D'nin ise Asp911 protonasyonu üzerinden ilerleyebileceği anlaşıldı (Şekil 3.7).



Şekil 3.7 Lys779 ile kovalent bağlanabilen inhibitörler için modellenen mekanizma yolları (E:Enzim). Yol A (sarı): ZW'dan ayrılma tek basamakta ve Asp782'ye proton transferi ile birlikte olur; -OR ayrılır ve Asp782'nin protonlu olduğu ürün P(782H) oluşur. Yol B (mavi): Ayrılma iki basamakta gerçekleşir; önce Asp782 proton alır ve iyonik ara ürün IO(782H) oluşur sonra ayrılma gerçekleşir. Yol C (yeşil): Nötr (NT) ara üründen ayrılma tek basamakta ve Asp911'e proton transferi ile birlikte olur ve ürün P(911H) oluşur. Yol D (kırmızı): NT ara üründen ayrılma iki basamakta gerçekleşir; önce Asp911 proton alır ve iyonik ara ürün IO(911H) oluşur, ardından ayrılma gerçekleşir.



Şekil 3.7 devam.

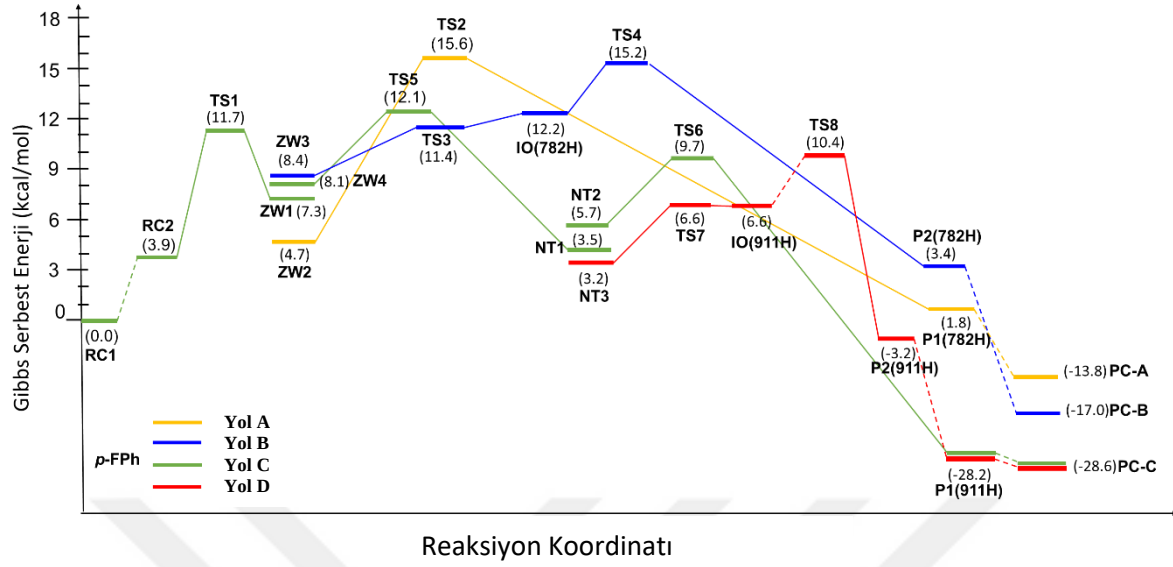
3.2. Sübstitüe Fenil Ester İnhibitörleri ile Mekanizma Modellemeleri

Bu tez çalışmasında önce p-floro fenil ester inhibitörü (4) için A, B, C, ve D mekanizma yolları ONIOM M06-2X/6-31+G(d,p):PM6 yöntemi ile hesaplandı. Reaktant kompleksi (RC), geçiş konumları (TS), ara ürünler (IO, NT) ve son ürünlerin (P) enerjileri hesaplandı ve başlangıç yapısına (RC) göre relatif enerjileri (ΔG) Gibbs serbest enerji cinsinden bulundu (Tablo 3.1). Bu sonuçlar doğrultusunda her bir mekanizma yolu için potansiyel enerji yüzey grafiği oluşturulmuştur (Şekil 3.8). Bu hesaplamalar sırasında, modellenen ve olumlu sonuçlanan geçiş konumu yapılarına ileri ve geri yönlü IRC metodu uygulanarak bir önceki ve bir sonraki durağan yapıların geometrileri optimize edildi. Dolayısıyla Şekil 3.8’da bu yöntem ile modellenen konumlar arasındaki bağlantı düz çizgi ile gösterilmiş olup manuel olarak hazırlanarak modellenen ara ürün ve ürün yapıları kesik çizgi ile ifade edilmiştir.

RC1, öngörerek oluşturduğumuz maksimum kararlılıktaki ve minimum enerjideki başlangıç yapısı olup RC2, TS1 geçiş konumundan IRC ile elde ettiğimiz başlangıç yapısını simgelemektedir.

Tablo 3.1 *p*-F fenil ester inhibitörünün (4) M06-2X/6-31+G(d,p):PM6 seviyesinde hesaplanan optimize olmuş yapılarının toplam enerji (E), Gibbs serbest enerji (G) ve relatif Gibbs serbest enerjileri (ΔG).

M06-2X/6-31+G(d,p):PM6			
F	E (au)	G (au)	ΔG (kcal/mol)
RC1	-2314.928435	-2314.037168	0.0
RC2	-2314.922424	-2314.030988	3.9
TS1	-2314.914366	-2314.018527	11.7
ZW1	-2314.921593	-2314.025541	7.3
Path A			
ZW2	-2314.925866	-2314.029736	4.7
TS2	-2314.904216	-2314.012253	15.6
P1(782H)	-2314.927616	-2314.034293	1.8
PC-A	-2314.948843	-2314.058015	-13.8
Path B			
ZW3	-2314.922093	-2314.023740	8.4
TS3	-2314.90967	-2314.019078	11.4
IO(782H)	-2314.910241	-2314.017746	12.2
TS4	-2314.902187	-2314.012877	15.2
P2(782H)	-2314.919769	-2314.031702	3.4
PC-B	-2314.955427	-2314.064197	-17.0
Path C			
ZW4	-2314.922311	-2314.024309	8.1
TS5	-2314.910341	-2314.017931	12.1
NT1	-2314.930124	-2314.031616	3.5
NT2	-2314.924572	-2314.028155	5.7
TS6	-2314.905610	-2314.021672	9.7
P1(911H)	-2314.968368	-2314.082043	-28.2
PC-C	-2314.973269	-2314.082692	-28.6
Path D			
NT3	-2314.930152	-2314.032098	3.2
TS7	-2314.921133	-2314.026616	6.6
IO(911H)	-2314.921161	-2314.026716	6.6
TS8	-2314.912289	-2314.020472	10.5
P2(911H)	-2314.968368	-2314.082043	-28.2
PC-D	-2314.973269	-2314.082692	-28.6



Şekil 3.8 p-F fenil ester (4) inhibitörüne ait mekanizma yolları A (sarı), B (mavi), C (yeşil), D (kırmızı) için ONIOM (M06-2X/6-31+G(d,p):PM6) hesaplamalarıyla elde edilen potansiyel enerji profilleri. Enerjiler en kararlı başlangıç yapısı RC1'e göre relatif alınmıştır. Her mekanizma yolunda aynı olan ilk geçiş konumu TS1 yapısı en tercih edilen yolun rengi olan yeşil renk ile ifade edilmiştir. ZW1, ZW2, ZW3 ve ZW4 aynı zwitterion yapısının farklı konformasyonlarını ifade etmektedir. NT1, NT2, NT3 ara ürünleri TS5, TS6, TS7'nin IRC hesaplamalarıyla elde edilmiştir. Asp782'nin protonlandığı mekanizma yolunun iyonik ara ürünü IO(782H)'tır. Asp911'in protonlandığı mekanizma yolunun iyonik ara ürünü IO(911H)'tır. P1(782H) ve P2(782H) mekanizma sırasında Asp782'nin protonlandığı ürünleri ve P1(911H) ve P2(911H) mekanizma sırasında Asp911'in protonlandığı ürünleri simgelemektedir. PC-A, PC-B, ve PC-C ürünleri, Yol A/B ve Yol C/D yolları sonucu en son oluşan kompleks ürünleri simgelemektedir (amid + p-F fenol).

Bu hesaplamalara göre, elde edilen aktivasyon bariyerlerinin oda sıcaklığında aşılabilecek değerlerde olması nedeniyle p-floro fenil ester aminoliz reaksiyonunun A, B, C veya D yollarından birisi ile gerçekleşmesinin mümkün olduğu söylenebilir. Bu nedenle, bu esterin kovalent inhibitör olarak davrandığını gösteren deneysel veriler ile teorik sonuçlarımız tutarlıdır.

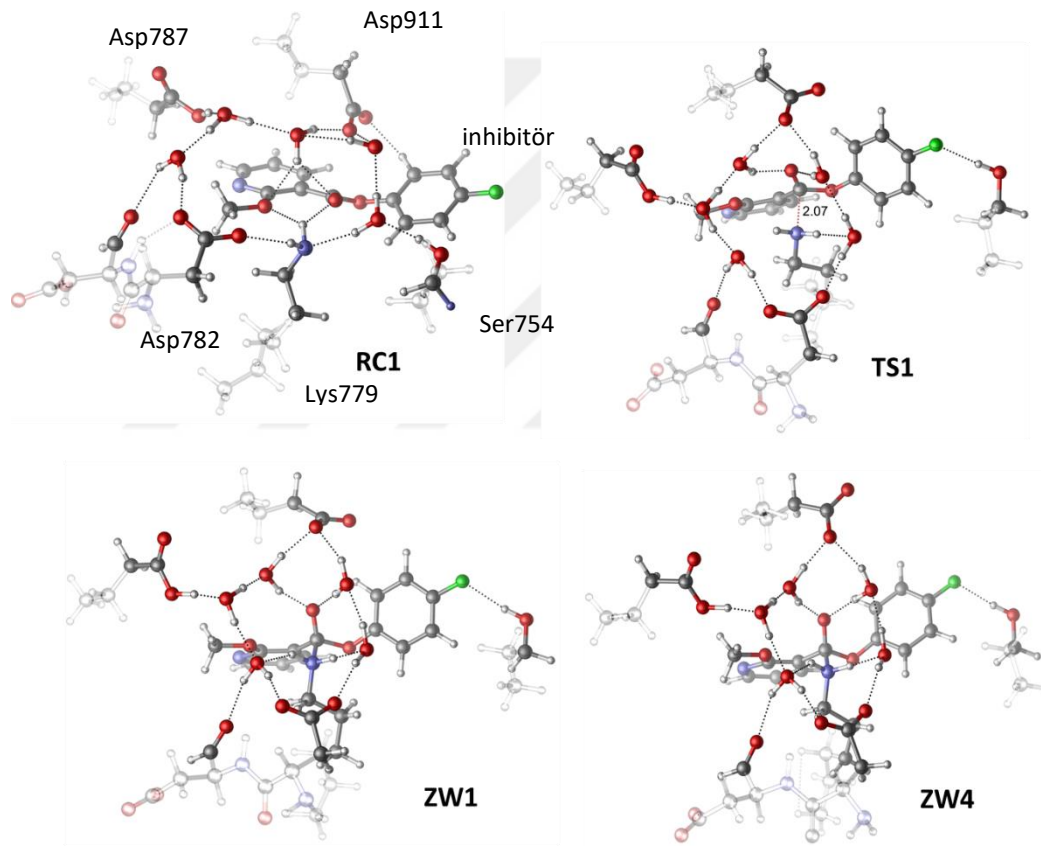
Yol-A'ya ait reaksiyon enerji profili incelendiğinde (Şekil 3.8), aşılması gereken en yüksek enerji TS2'ye aittir. Bu nedenle zwitteriondan ayrılma basamağı bu yola ait hız belirleme adımıdır. İyonik ara ürün üzerinden ilerleyen Yol-B'de ise, aşılması gereken en yüksek enerji IO(782H)'den ayrılmanın gerçekleştiği TS4'e aittir ve hız belirleme adımıdır. Nötr ara ürün üzerinden ilerleyen C ve D yollarının her ikisi için de hız belirleme adımı aynıdır ve TS5 üzerinden NT'yi oluşturan basamaktır.

Kuantum hesapsal yöntemler ile hesaplanmış olan farklı mekanizma yolları birbiri ile kıyaslandığında, Yol A'nın ZW'den P(782H)'a geçmesi için gereken enerji bariyeri (TS2=15.6 kcal/mol) tüm alternatif yollar arasında en yüksek olanıdır ve tercih edilmeyen yoldur. Diğer yandan, Yol-C'nin en yavaş basamağına ait olan (TS5=12.1 kcal/mol) aktivasyon enerjisi tüm alternatif yolların hız belirleme basamaklarının aktivasyon enerjilerinden en küçük olanıdır. Dolayısıyla nötr ara ürün üzerinden ilerleyen Yol-C p-F fenil ester inhibitörü için en tercih edilen mekanizmadır.

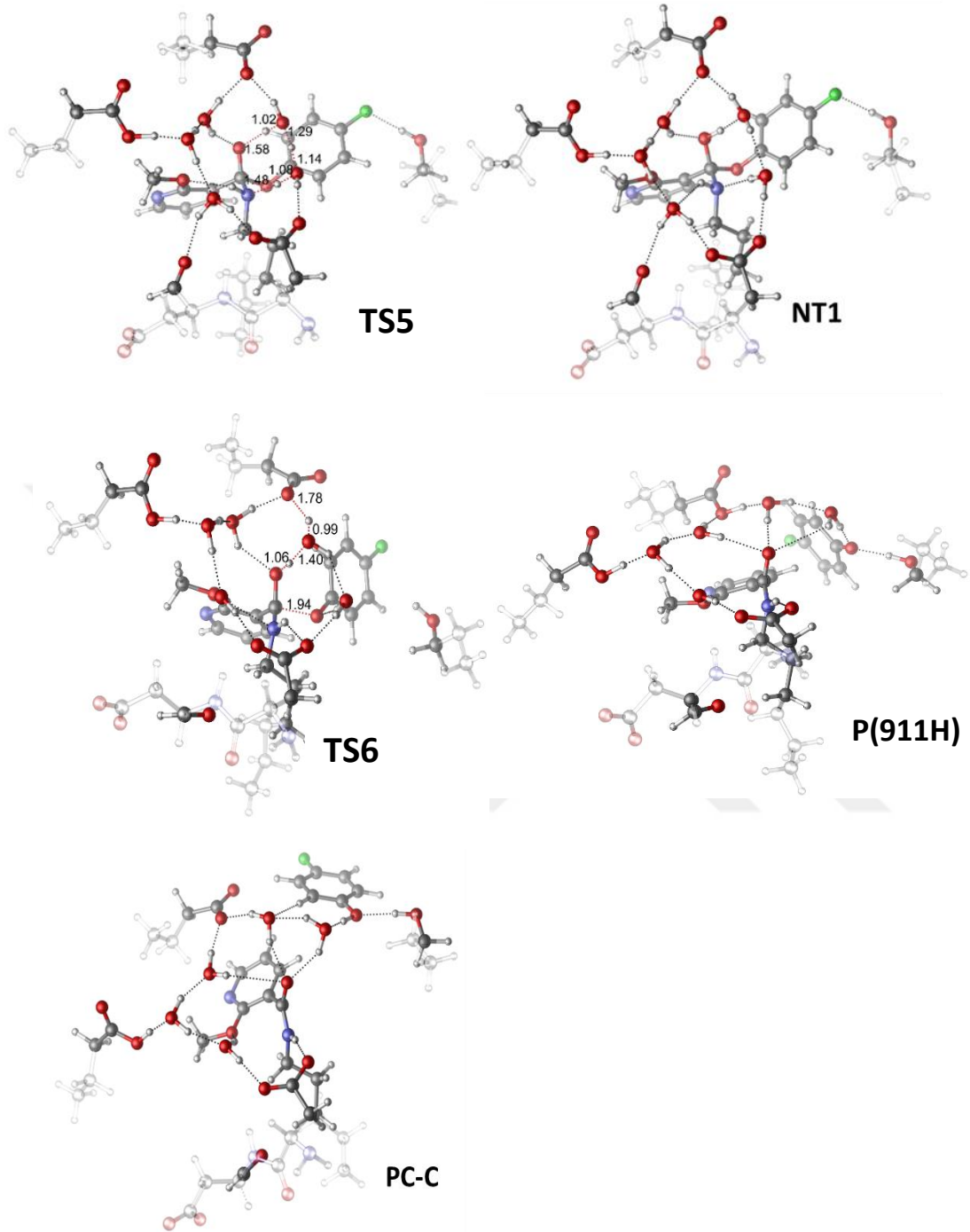
Yol B (TS3=11.4 kcal/mol) ve Yol C (TS5=12.1 kcal/mol) 'de ilgili ara ürünlere geçiş basamağı bariyerleri daha düşüktür. Yol B ve C'yi kıyaslırsak, Yol B'nin TS3 geçiş konum bariyeri daha düşük olmasına rağmen tercih edilen bir yol değildir çünkü bir sonraki ayrılma basamağının bariyeri (TS4=15.2 kcal/mol) TS3 enerjisinden bile yukarıdadır ve bu basamak aynı zamanda hız belirleme adımıdır. Buna ek olarak, IO(782H) ara ürünü de kararsız olduğundan reaksiyonun ileri yön yerine geri yönü tercih edeceği beklenir. Mekanizma Yolu C ile D kıyaslanacak olursa, TS6=9.7 ve TS7=6.6 kcal/mol değerindedir. Burada da yine TS7 bariyeri ulaşılması daha kolay bir geçiş konumu olmasına rağmen tercih edilmemektedir çünkü IO(911H) enerjisi geçiş konumu bariyeriyle bire bir aynı enerjidedir ve bir sonraki ayrılma adımı (TS8), TS6'dan daha yüksek enerjili olduğundan reaksiyonun Yol D ile ilerlemek istemeyeceği anlamına gelmektedir.

Potansiyel enerji yüzey grafiğinden anlaşılabileceği üzere, p-F fenil ester inhibitörü için mekanizma Yol-C en olası kovalent amit bağı oluşturma mekanizması olarak tespit edilmiştir. Yol-C mekanizmasına ait optimize olmuş yapıların 3-boyutlu görüntüleri (RC1, TS1, ZW1, ZW4, TS5, NT1, TS6, P1(911H), PC-C) Şekil 3.9.'de verilmiştir.

ZW protonu karbonil oksijenine aktarılarak önce NT ara ürünü oluşur. Daha sonraki adımda ayrılan grup uzaklaşırken Asp911 karbonil oksijeni üzerindeki bu protonu şekil3.9'da TS6'da gösterildiği gibi kapar. NT ara ürününün oluşumu, göç eden H protonunun artık Asp911'e daha yakın olmasını ve Asp911H oluşumunu kolaylaştırır. Bu durumda, Asp911H üzerindeki protonun ayrılan grubun ayrılmasıyla birlikte p-F fenolatın bu protonu kapmasını sağlamaktadır. Diğer mekanizma yollarına ait yapı görüntülerine ekler kısmında yer verilmiştir (EK 1-Şekil 1-3).

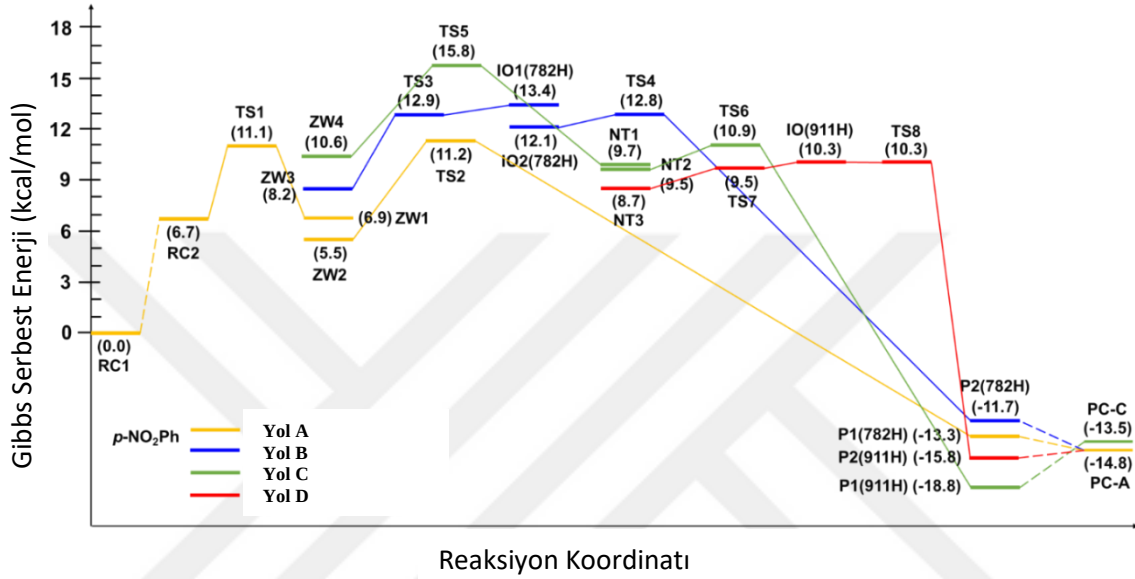


Şekil 3.9 p-F fenil esterin Lys779 ile reaksiyonuna ait mekanizma yolu C'nin optimize olmuş tüm yapılarının 3-boyutlu görüntüleri. Transparan atomlar düşük katmandaki atomları ifade etmektedir. Siyah noktalı çizgiler hidrojen bağ etkileşimlerini ve kırmızı noktalı çizgiler geçiş konumunun hangi atomlar arasında gerçekleştiğini simgelemektedir. Bu görüntüler CYLview programından alınmıştır.



Şekil 3.9 devam.

Ester inhibitörlerinden p-NO₂ fenil ester türevine (2) ait 4 farklı alternatif reaksiyon enerji profili Fındık ve ark. (2022) tarafından elde edilmiş olup Şekil 3.10’da verilmiştir.



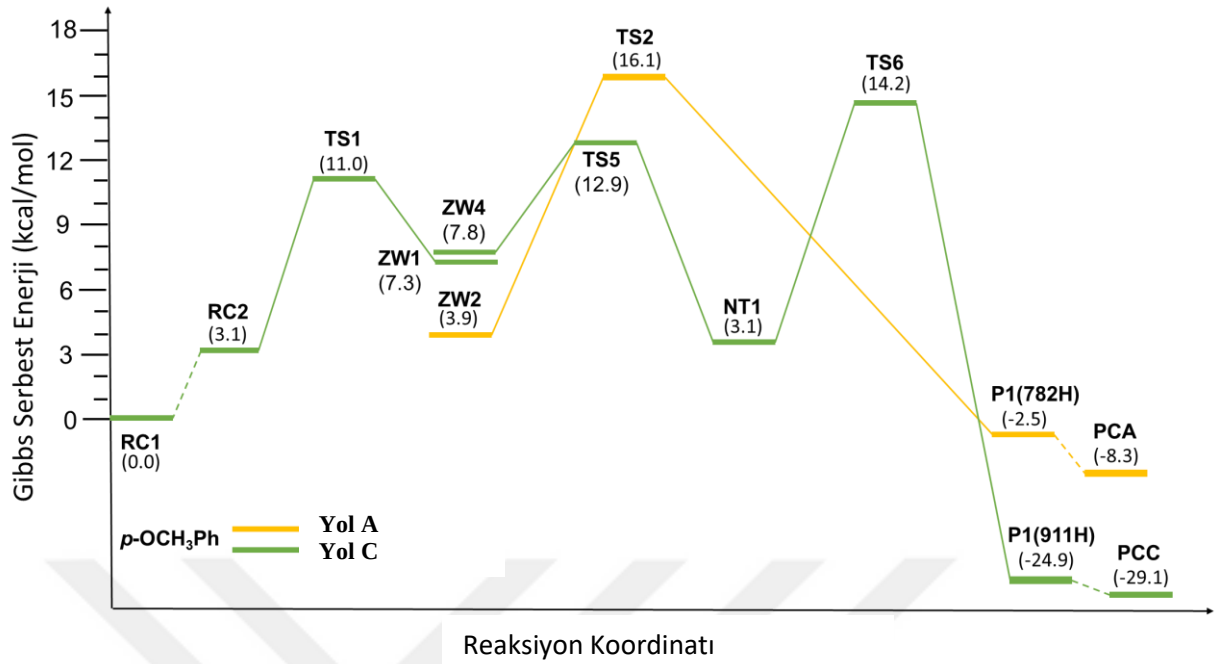
Şekil 3.10 p-NO₂ fenil ester (2) inhibitörüne ait mekanizma yolları A (sarı), B (mavi), C (yeşil), D (kırmızı) için ONIOM (M06-2X/6-31+G(d,p):PM6) hesaplamalarıyla elde edilen potansiyel enerji profilleri. Enerjiler en kararlı başlangıç yapısı RC1’e göre relatif alınmıştır. Her mekanizma yolunda aynı olan ilk geçiş konumu TS1 yapısı en tercih edilen yolun rengi olan sarı renk ile ifade edilmiştir. ZW1, ZW2, ZW3 ve ZW4 aynı zwitterion yapısının farklı konformasyonlarını ifade etmektedir. NT1, NT2, NT3 ara ürünleri TS5, TS6, TS7’nin IRC hesaplamalarıyla elde edilmiştir. Asp782’nin protonlandığı mekanizma yolunun iyonik ara ürünü IO(782H)’tır. Asp911’in protonlandığı mekanizma yolunun iyonik ara ürünü IO(911H)’tır. P1(782H) ve P2(782H) mekanizma sırasında Asp782’nin protonlandığı ürünleri ve P1(911H) ve P2(911H) mekanizma sırasında Asp911’in protonlandığı ürünleri simgelemektedir. PC-A, PC-B, ve PC-C, PC-D ürünleri, Yol A/B ve Yol C/D yolları sonucu en son oluşan kompleks ürünleri simgelemektedir (amid + p-NO₂ fenol) (Fındık ve ark. 2022).

Yol-A'nın hız belirleme basamağı, ZW ara ürününün TS2 üzerinden ayrılarak amid ve p-NO₂PhO⁻ anyonunu oluşturmaktadır. Buna göre, TS2 yapısında p-NO₂PhO⁻ oksijeni üzerinde oluşmaya başlayan negatif yük kuvvetli elektron çeken p-NO₂ grubu sayesinde delokalize olarak TS2 kararlılığını artırır. Aynı Yol-A p-F fenil ester türevi için incelendiğinde (Şekil 3.9), ayrılma basamağının (TS2) enerji bariyerinin p-NO₂ fenil ester türevinden 4,4 kcal/mol daha yüksek olduğu görülmektedir çünkü burada p-FPhO⁻ oksijeni üzerinde oluşmaya başlayan negatif yük yeterince delokalize olamamaktadır. Dahası, flor rezonans etkisi ile aromatik halkaya elektron aktararak p-FPhO⁻ oksijenindeki elektron yoğunluğunun artmasına ve dolayısıyla yapı içinde kararsızlığa neden olur. Bu nedenle, sonuç olarak p-F fenil ester türevi Yol-A yerine Yol-C'ye yönelerek önce TS5 üzerinden nötr (NT) ara ürünü oluşturduktan sonra TS6 üzerinden ayrılmayı tercih eder. TS6 üzerinden ayrılma gerçekleşirken inhibitördeki oynak protonu Asp911 alarak ayrılmayı kolaylaştırır çünkü Asp911, TS2 sırasında oynak protonu alan Asp782'ye nazaran daha kuvvetli bazik özelliktedir. (pK_a değeri Asp782 için 3, Asp911 için 4 civarında tahmin edilmiştir (Fındık ve ark. 2022)).

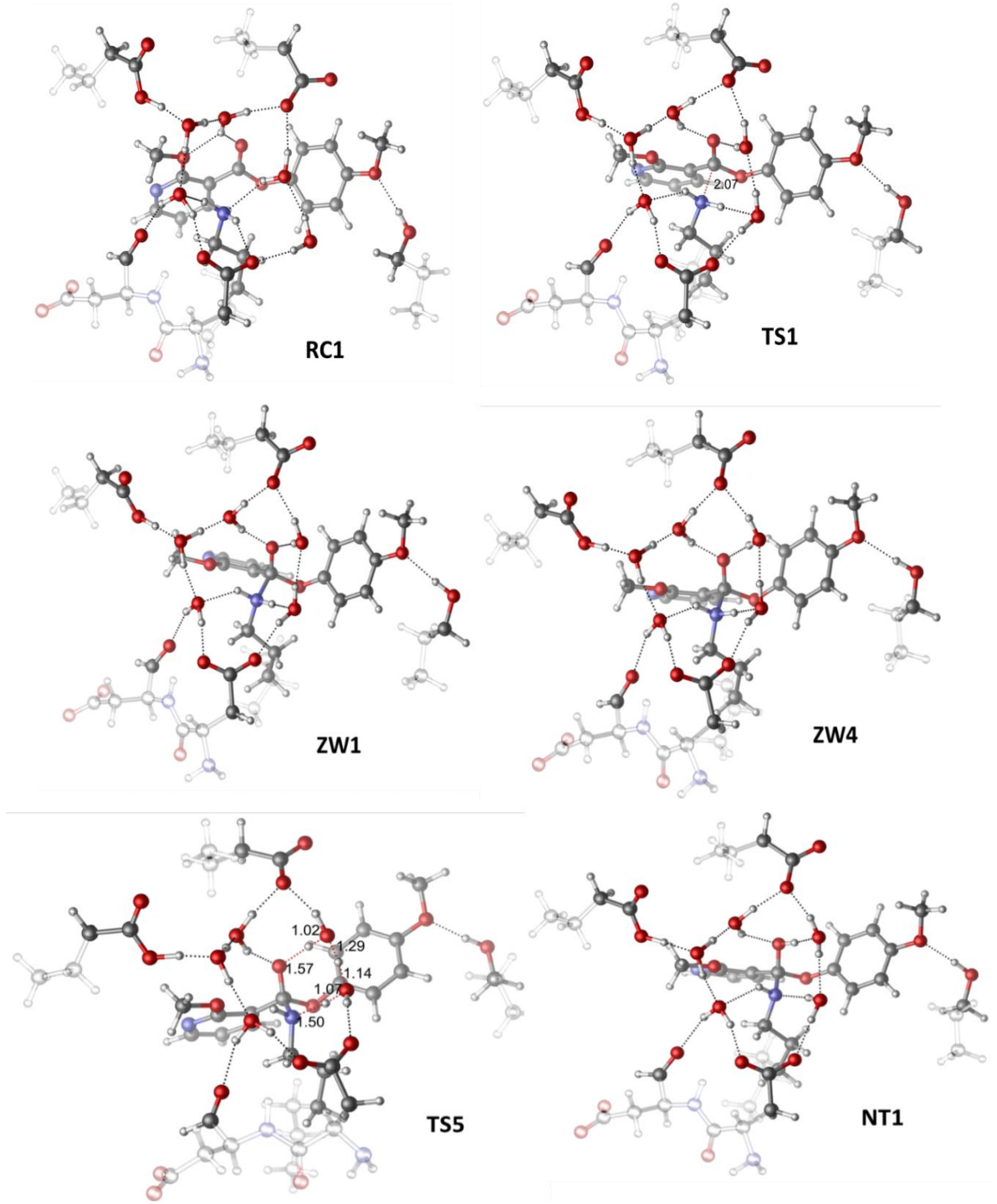
Bu hipotezi doğrulamak amacıyla, elektron-verme yeteneğine sahip grubu olan p-OCH₃ fenil ester (6) ile Yol-A ve Yol-C modellenerek optimize olmuş yapıların enerjileri listelenmiş (Tablo 3.2) ve enerji profili kıyaslanmıştır (Şekil 3.11). Yol-C'ye ait optimize yapılar Şekil 3.12'de verilmiştir. Eğer hipotezimiz doğruysa, bu kez ayrılan p-OCH₃PhO⁻ grubu daha da kararsız olacağından Yol-A'daki doğrudan ayrılmaya ait TS2'nin çok daha kararsız olması nedeniyle Yol-C'nin tercih edilmesi beklenir.

Tablo 3.2 *p*-OCH₃ fenil ester inhibitörünün (6) M06-2X/6-31+G(d,p):PM6 seviyesinde hesaplanan optimize olmuş yapılarının toplam enerji (E), Gibbs serbest enerji (G) ve relatif Gibbs serbest enerjileri (ΔG).

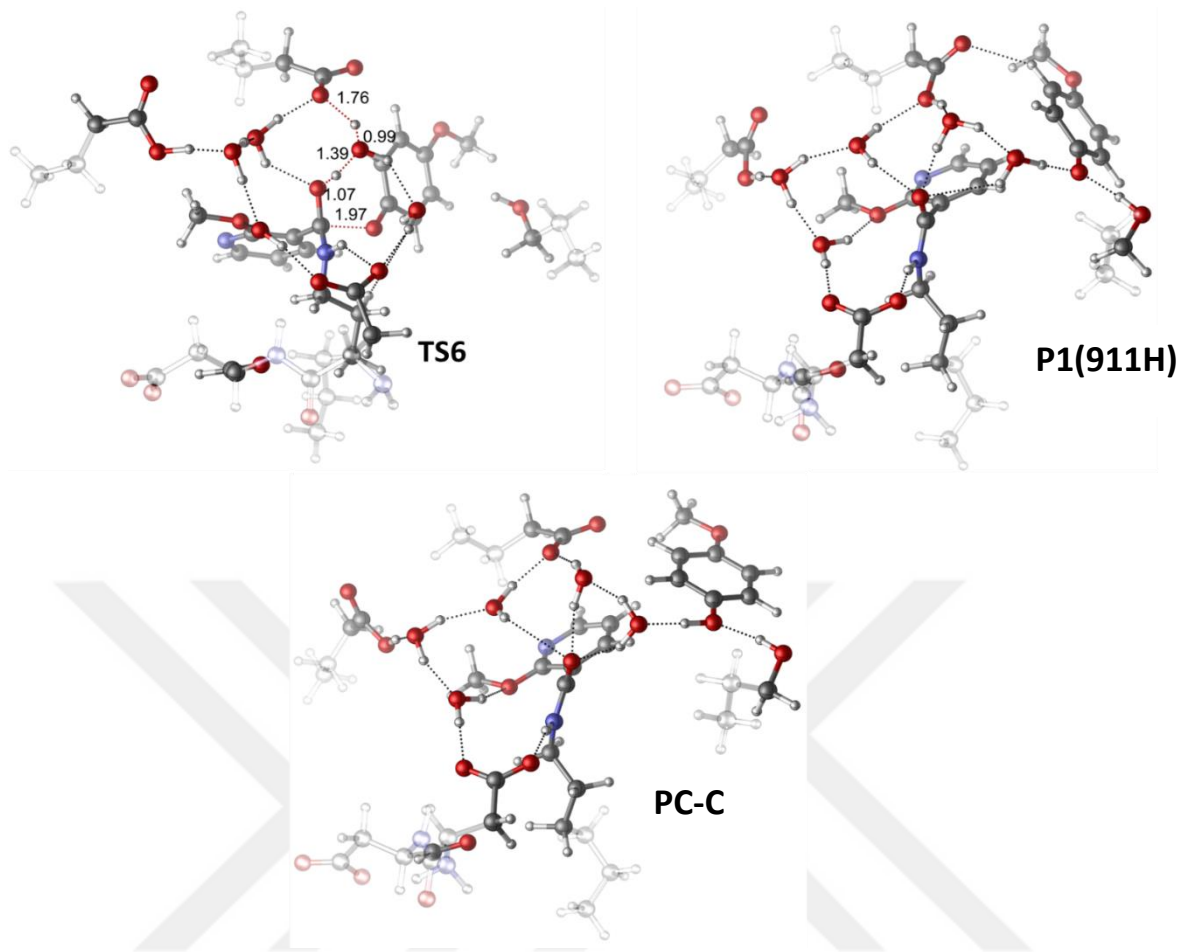
M06-2X/6-31+G(d,p):PM6			
OCH₃	E (au)	G (au)	ΔG (kcal/mol)
RC1	-2330.198681	-2329.268863	0.00
RC2	-2330.195405	-2329.263922	3.10
TS1	-2330.185955	-2329.251330	11.00
ZW1	-2330.194585	-2329.257229	7.30
Path A			
ZW2	-2330.200066	-2329.262614	3.9
TS2	-2330.176781	-2329.243163	16.1
P1(782H)	-2330.205185	-2329.272862	-2.5
PC-A	-2330.213121	-2329.282028	-8.2
Path C			
ZW4	-2330.194816	-2329.256425	7.8
TS5	-2330.182522	-2329.248391	12.9
NT1	-2330.202077	-2329.263860	3.1
NT2	-2330.190184	-2329.254248	9.2
TS6	-2330.179956	-2329.246235	14.2
P1(911H)	-2330.234966	-2329.308501	-24.9
PC-C	-2330.246013	-2329.315293	-29.1



Şekil 3.11 p-OCH₃ fenil ester (6) inhibitörüne ait mekanizma yolları A (sarı) ve C (yeşil) için ONIOM (M06-2X/6-31+G(d,p):PM6) hesaplamalarıyla elde edilen potansiyel enerji profilleri. Enerjiler en kararlı başlangıç yapısı RC1'e göre relatif alınmıştır. Her mekanizma yolunda aynı olan ilk geçiş konumu TS1 yapısı en tercih edilen yolun rengi olan yeşil renk ile ifade edilmiştir. ZW1, ZW2 ve ZW4 aynı zwitterion yapısının farklı konformasyonlarını ifade etmektedir. NT1 ara ürünü TS5'in IRC hesaplamasıyla elde edilmiştir. P(782H), mekanizma sırasında Asp782'nin protonlandığı ürünü ve P(911H), mekanizma sırasında Asp911'in protonlandığı ürünü simgelemektedir. PC-A ve PC-C ürünü, mekanizma yolları sonucu en son oluşan kompleks ürünleri simgelemektedir (amid + p-O CH₃).



Şekil 3.12 p-OCH₃ fenil esterin Lys779 ile reaksiyonuna ait mekanizma yolu C'nin optimize olmuş tüm yapılarının 3-boyutlu görüntüleri. Transparan atomlar düşük katmandaki atomları ifade etmektedir. Bu görüntüler CYLview programından alınmıştır.



Şekil 3.12 devam.

Beklendiği gibi, Şekil 3.11’de Yol-C’ye ait TS5 (12.9 kcal/mol) ve TS6 (14.2 kcal/mol) bariyerleri Yol-A’daki TS2’den (16.1 kcal/mol) daha düşüktür. Ancak, Yol-C’nin hız belirleme basamağı p-F fenil ester’de TS5 iken, p-OCH₃ fenil ester için ayrılma basamağıdır (TS6). Ayrılan p-OCH₃PhO⁻ grubunun p-FPhO⁻’e nazaran çok daha kararsız olması TS6 enerjisini önemli miktarda arttırmıştır. Fakat sonuç olarak, p-F fenil ester’in mekanizma tercihi p-NO₂ fenil ester gibi A yolu değil, p-OCH₃ fenil ester gibi C yoludur. Yani p-F grubu elektron-çeken gruptan ziyade elektron-veren grup gibi davranmaktadır. p-OCH₃ fenil estere ait optimize olmuş diğer mekanizma yolu A yapı görüntülerine EK 1 Şekil 4’te yer verilmiştir.

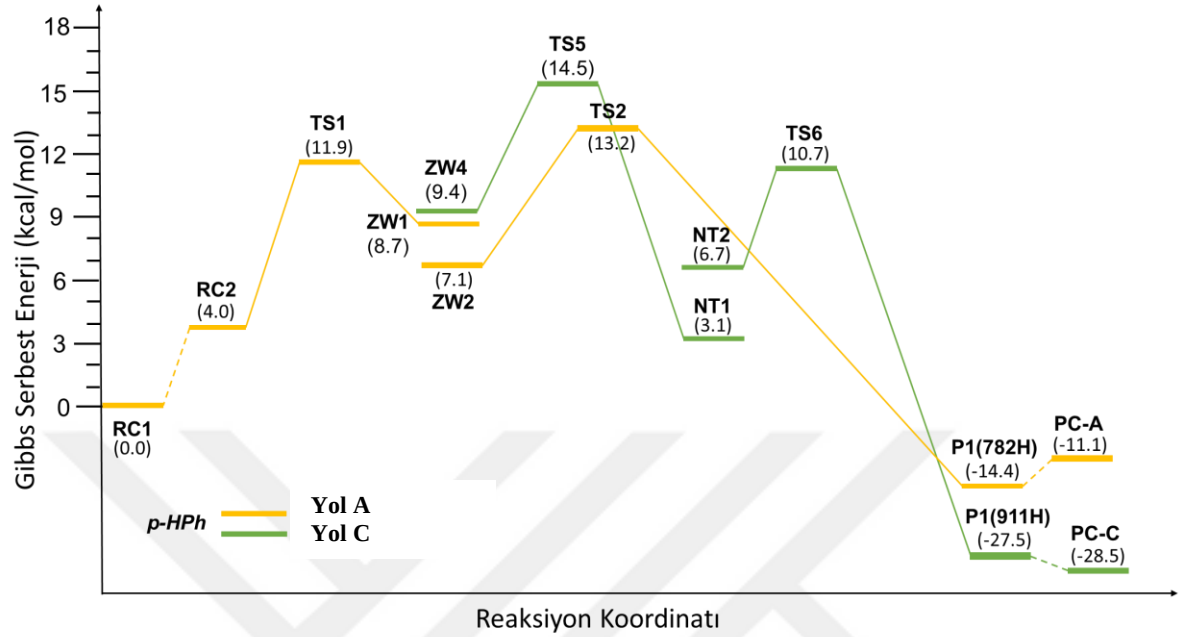
Florun böyle beklenmedik davranışlarına literatürde örnek bulmak mümkündür. Flor genel olarak “elektron-çeken” özelliği ile tanınmasına rağmen bazı durumlarda florobenzenin elektrofilik aromatik süstitüsyon reaktivitesi anormal bir şekilde

benzenden bile daha fazladır (Rosenthal ve Schuster 2003). Bu durum, özellikle para-pozisyonunda olduğunda π -elektron donor rolünün daha baskın olmasına atfedilmektedir (Carroll vd. 2006; Rosenthal ve Schuster 2003). Bizim sonuçlarımız da literatüre bu açıdan yeni bir örnek kazandıracaktır.

Bu aşamada, herhangi bir sübstitüent içermeyen p-H fenil ester inhibitörünün (5) nasıl davranacağı doğal olarak merak konusudur. Bu inhibitörün tercih edeceği mekanizma yolu kolaylık açısından sadece Yol-A ve Yol-C modellenerek incelenmiştir. Optimize olmuş yapıların enerji sonuçları RC1'e relatif alınarak kcal/mol cinsinden değerleri hesaplanmış (Tablo 3.3) ve bu değerlere göre potansiyel enerji yüzey grafiği çizilmiştir (Şekil 3.13).

Tablo 3.3 p-H fenil ester inhibitörünün (5) M06-2X/6-31+G(d,p):PM6 seviyesinde hesaplanan optimize olmuş yapılarının toplam enerji (E), Gibbs serbest enerji (G) ve relatif Gibbs serbest enerjileri (ΔG).

M06-2X/6-31+G(d,p):PM6			
Phenyl	E (au)	G (au)	ΔG (kcal/mol)
RC1	-2214.629947	-2214.813469	0.00
RC2	-2214.626191	-2214.807152	4.0
TS1	-2214.618581	-2214.794550	11.9
ZW1	-2214.623608	-2214.799616	8.7
Path A			
ZW2	-2214.624491	-2214.802234	7.1
TS2	-2214.616592	-2214.792432	13.2
P1(782H)	-2214.652227	-2214.836336	-14.4
PC-A	-2214.651707	-2214.831090	-11.1
Path C			
ZW4	-2214.623537	-2214.798445	9.4
TS5	-2214.619231	-2214.790356	14.5
NT1	-2214.632695	-2214.808490	3.1
NT2	-2214.626815	-2214.802803	6.7
TS6	-2214.621044	-2214.796400	10.7
P1(911H)	-2214.674514	-2214.857224	-27.5
PC-C	-2214.676251	-2214.858892	-28.5

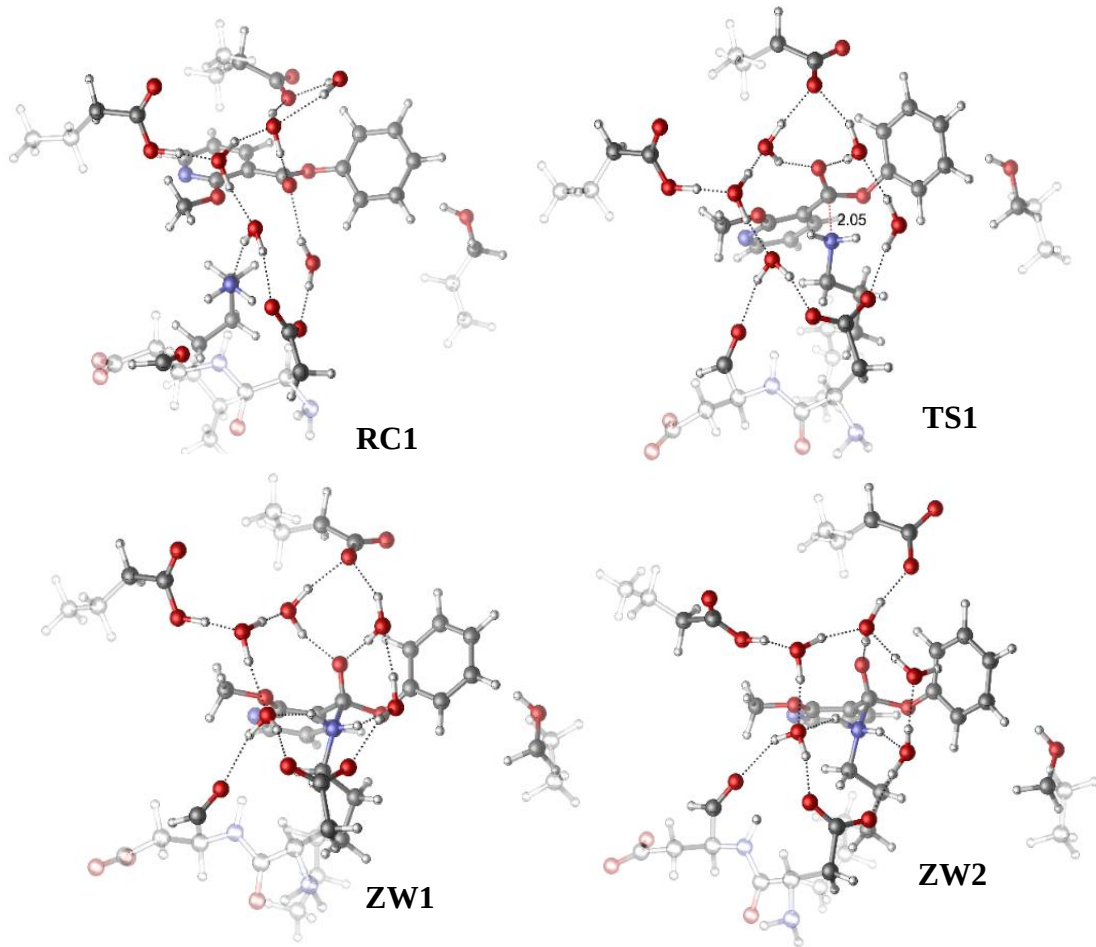


Şekil 3.13 p-H fenil ester (5) inhibitörüne ait mekanizma yolları A (sarı) ve C (yeşil) için ONIOM (M06-2X/6-31+G(d,p):PM6) hesaplamalarıyla elde edilen potansiyel enerji profilleri. Enerjiler en kararlı başlangıç yapısı RC1'e göre relatif alınmıştır. Her mekanizma yolunda aynı olan ilk geçiş konumu TS1 yapısı en tercih edilen yolun rengi olan sarı renk ile ifade edilmiştir. ZW1, ZW2 ve ZW4 aynı zwitterion yapısının farklı konformasyonlarını ifade etmektedir. NT1 ara ürünü TS5'in ve NT2 TS6'nın IRC hesaplaması sonucu elde edilmiştir. P1(782H), mekanizma yolu A sırasında Asp782'nin protonlandığı ürünü ve P1(911H) mekanizma yolu C'de Asp911'in protonlandığı ürünü simgelemektedir. PC-A ve PC-C, Yol A ve Yol C yolları sonucu en son oluşan ürün komplekslerini simgelemektedir (amid + p-H).

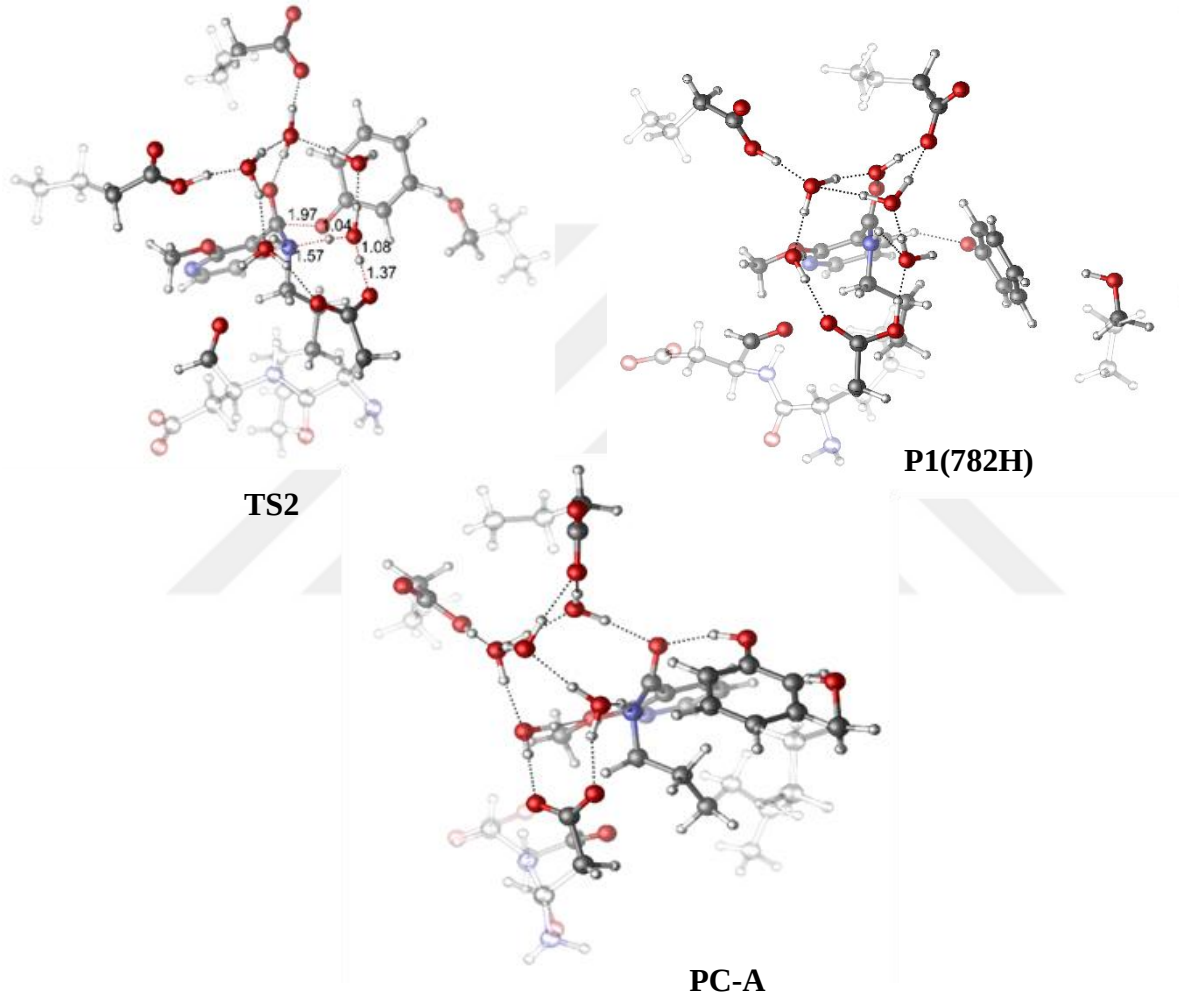
Potansiyel enerji yüzey grafiği incelendiğinde, p-H fenil ester inhibitörünün tercih ettiği mekanizma yolunun Yol-A olduğu görülmektedir. Yol-A ve Yol-C'nin en kritik geçiş halleri, (TS2 13.2 kcal/mol, TS5 15.0 kcal/mol) TS2 TS5'ten 1.8 kcal/mol daha karardır. Ancak, Yol-A tercihi p-NO₂ fenil ester inhibitöründeki (TS5-TS2=4.6 kcal/mol) kadar fazla değildir. Aslında, TS2 ve TS5 bariyerlerinin birbirine yakın olmasından dolayı, p-H fenil ester her iki yoldan (Mekanizma A veya C) da ilerleyebileceğini söylemek

mümkündür. Burada ayrılan fenolat üzerinde herhangi bir sübstitüent olmadığından bu inhibitörün davranışı fenolat esterlerdeki genel eğilimi temsil etmektedir.

p-H fenil esterine ait mekanizma Yol-A'nın optimize olmuş yapıları Şekil 3.14'te verilmiştir. Diğer mekanizma yolu A'ya ait yapı görüntülerine ekler kısmında yer verilmiştir (EK 1-Şekil 5).



Şekil 3.14 p-H fenil esterin Lys779 ile reaksiyonuna ait mekanizma yolu A'nın optimize olmuş tüm yapılarının 3-boyutlu görüntüleri.



Şekil 3.14 devam.

Deneysel olarak incelenmiş olan o,m-dimetil fenil ester ve p-CF₃ fenil ester türevlerinin tercih ettikleri ester aminoliz reaksiyon mekanizma yolunu tespit etmek ve elimizdeki verilerle kıyaslayabilmek için modellemeler denedik. Bu amaçla yalnızca Yol-A ve C'ye ait RC1, TS2 ve TS5 yapıları modellendi. Fakat çıkan sonuçlar incelendiğinde, seçecekleri mekanizma yolunu belirleyen TS2 ve TS5 enerji değerlerinin birbirlerine çok yakın olduğu dikkat çekti. Bu enerji bariyeri değerleri yöntemin hata payı içerisinde kaldığından bu inhibitörlerden elde edilen sonuçlar dikkate alınmadı.

Bu sonuçlar, kovalent ester inhibitörleri için farklı mekanizmaların tercih edilebildiğini göstermektedir. Genel olarak, elektronik özelliklerine göre kovalent inhibitörleri 3 sınıfa ayırmak mümkündür:

Sınıf 1: Güçlü elektron çekici gruplara sahip fenil esterler. Yol A'dan (ayrılan grubun hızlı ayrışması) ilerleyip en düşük aktivasyon enerjilerini ve en uygun kinetiği gösterirler. p-NO₂ ester türevi (bileşik 2) bu sınıfın prototipik bir örneği olarak kabul edilebilir.

Sınıf 2: Zayıf elektron çeken/veren gruplara veya sübstitüentsiz fenile sahip fenil esterler. Bu esterlerin ayrılan grubu orta düzeyde ayrışma eğilimi gösterir ve sübstitüente bağlı olarak A Yolundan veya C Yolundan ilerleyebilir. Bileşikler 5 (p-H) ve 4 (p-F) bu sınıfa aittir. Flor atomu genellikle, π -konjugasyon etkisi yoluyla elektron verme kabiliyetine sahip aynı zamanda da elektron çeken grup olarak kabul edilir. Ancak, bizim modellemelerimizde flor e-veren grup gibi davranmıştır. Florun bu beklenmedik davranışına literatürde de örnekler mevcuttur ve para konumundaki florun π -elektron verme özelliğinin, elektron çekme karakterine baskın gelmesine bağlanmaktadır.

Sınıf 3: Güçlü elektron veren gruplar taşıyan fenil esterler. Zor bir ayrışma adımı nedeniyle açıkça Yol C'yi tercih ederler. Sınıf 1 ve Sınıf 2 inhibitörlerinden daha yüksek aktivasyon engelleri ve daha yavaş kinetik sergileyeceklerdir. p-OCH₃ fenil ester (bileşik 6) bu sınıfın açıklayıcı bir örneğidir.

Tüm sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, mekanizma yolları hakkında şunları söyleyebiliriz: Yol-C ve Yol-D (C'nin basamaklı versiyonu)'nin ayrılma basamaklarının geçiş konumları (TS6 ve TS8) Yol-A ve Yol-B (A'nın basamaklı versiyonu) geçiş konumlarından (TS2 ve TS4) daha karardır. Yani C ve D'de ayrılma daha hızlı olur. C ve D'deki hız belirleyici step ise NT ara ürün oluşumdur. Yol-A ve Yol-B'de ise en kararsız geçiş konumları ayrılma basamağındadır (TS2 ve TS4) ve ayrılma daha zordur.

Bu nedenle, sadece ayrılmaya çok istekli olan aktif esterler (p- NO₂ fenil, p-CF₃fenil) veya e-veren grup bulundurmeyen fenil esterler bu yolu tercih edebilirler.

Diğer yandan, p-OCH₃ fenil ester gibi ayrılmanın yavaş olduğu esterler için zwitteriondan ayrılma kolay olmayacaktır, bu sebeple yol A ve B'nin yerine, nötr ara ürün üzerinden ilerleyen C ve D mekanizma yolları tercih edilecektir. Çünkü mekanizma C ve D'de transfer olan hidrojen, NT ara ürünündeki OH grubunda konumlanır. Ve bu konumda OH grubu Asp911'e yakın olduğundan ayrılma sırasında daha bazik olan Asp911 OH protonunu kaparak ayrılmayı kolaylaştırır.

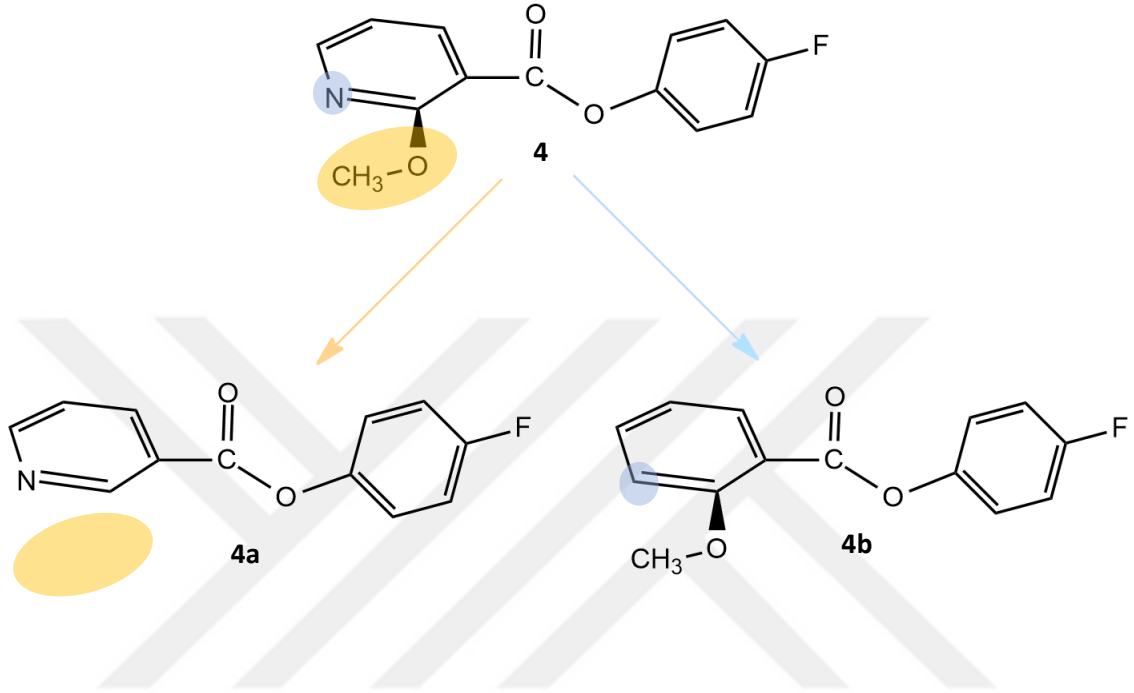
Sonuç olarak bu hesapsal bulgularımız Dalton vd. (2018) tarafından geliştirilen farklı elektron itme-çekme özelliklerindeki p-süstitüe fenil esterlerin deneysel olarak neden birbirlerine çok benzer k_{inact} değerleri verdiklerini açıklamaktadır. Enzim aktif bölgesinin sağladığı alternatif mekanizma yolları sayesinde, kolay ayrılan aktif esterler mekanizma A üzerinden (TS2), biraz daha zor ayrılanlar ise mekanizma C (TS5) üzerinden ilerleyerek enerjileri birbirine çok yakın geçiş konumlarını aşarlar ve böylece çok benzer kinetik parametrelerle Lys779'a kovalent bağ yaparlar. Böylece, ONIOM hesaplamalarıyla tahmin edilen reaktivite sırası p-NO₂ > p-F > p-H > p-OCH₃, Dalton ve diğerleri tarafından bildirilen deneysel k_{inact}/K_I değerleri ile mükemmel bir uyum içindedir. p-NO₂ ($1,9 \times 10^5 \text{ s}^{-1} \text{ M}^{-1}$), p-F ($2,1 \times 10^4 \text{ s}^{-1} \text{ M}^{-1}$), p-H ($1,7 \times 10^4 \text{ s}^{-1} \text{ M}^{-1}$) ve p-OCH₃ ($3,1 \times 10^3$).

3.3. İnhibitörlerin Piridin Halkasında Modifikasyonları

Tüm bu modelleme çalışmalarının nihai amacı daha etkili yeni kovalent inhibitör adayları tasarlanmasına katkıda bulunmaktır. Şu ana kadar elde edilen bulgulara dayanarak, fenil esterlerdeki fenil halkasına elektron-çekme yeteneği bulunan grupların takılmasıyla daha etkin kovalent inhibitörlerin bulunabileceğini ortaya çıkmıştır. Daha sonra, inhibitörün piridin halkasındaki modifikasyonların inhibitör davranışını nasıl etkilediği araştırıldı. Bu amaçla 4 numaralı inhibitör yapısında aşağıdaki modifikasyonlar yapılmıştır:

- a) Piridin halkasına bağlı metoksi grubunun etkisini tespit etmek amacıyla metoksi grubu kaldırıldı.
- b) Florofenil ester inhibitöründeki piridin halkası benzen halkası ile değiştirildi.

İnhibitördeki piridin halkası üzerindeki değişikliklerin reaksiyon yolu A ve C'yi ne yönde etkilediği de incelendi. İnhibitör üzerinde yapılan değişiklikler ile elde edilen iki farklı yeni inhibitör Şekil 3.15'te gösterilmiştir.

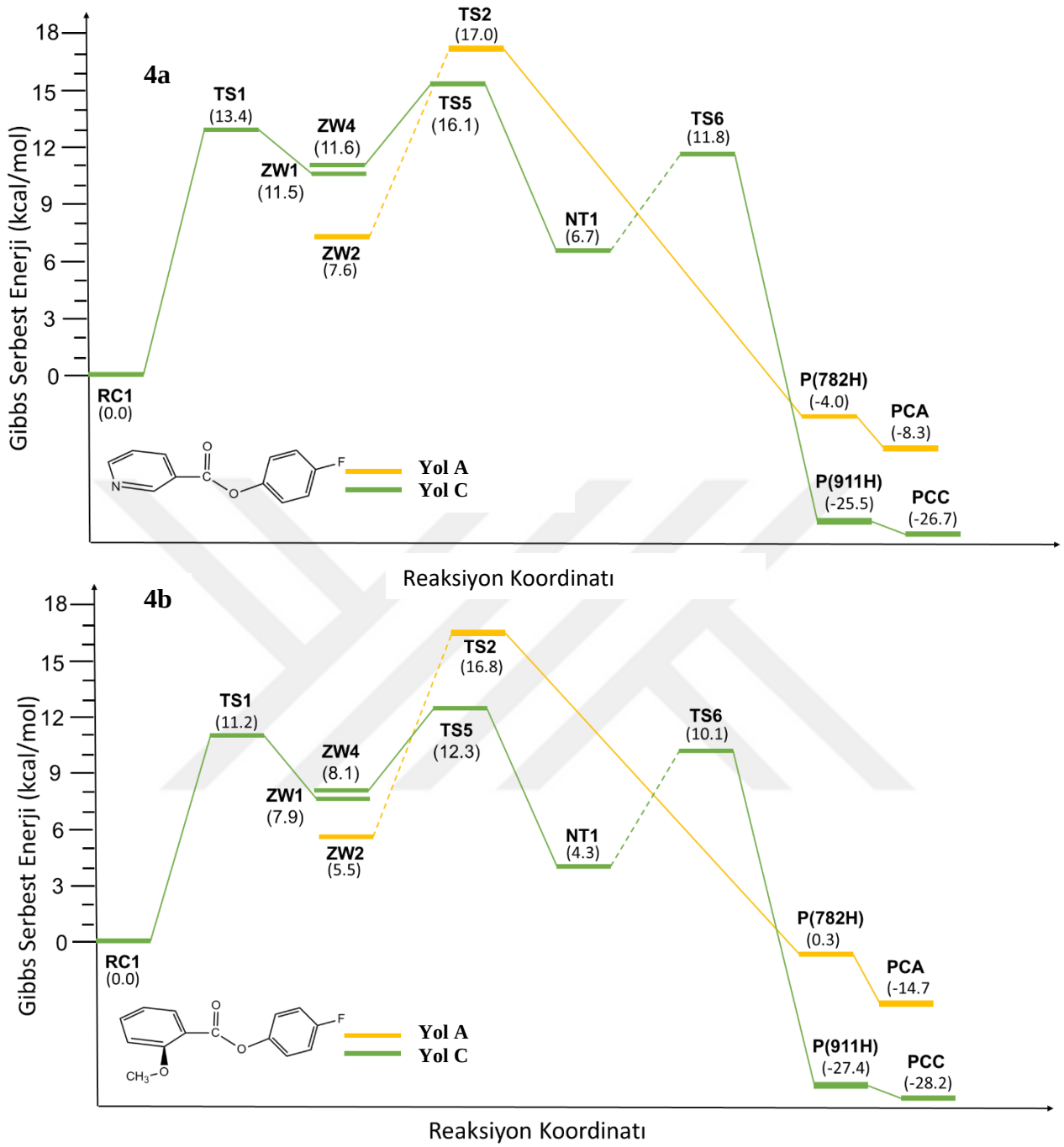


Şekil 3.15 PI3Kδ enzim inhibitörü 4 üzerinden değişiklikler yapılarak tasarlanan iki farklı 4a ve 4b numaralı inhibitörler. 4a: 4 numaralı inhibitörün piridin halkasında OCH₃ çıkartılmıştır. 4b: 4 numaralı inhibitörün pirin halkasından azot (N) çıkartılmış ve halka benzene dönüştürülmüştür.

Ester aminoliz reaksiyon mekanizmalarından Yol-A ve Yol-C iki yeni inhibitör için modellendi ve hesaplamalar sonucu optimize olmuş yapıların gibbs serbest enerji değerleri au. biriminde Tablo 3.4'te verildi. Çıkan sonuçlar doğrultusunda potansiyel enerji yüzey grafikleri, Gibbs serbest enerjileri RC1'e relatif alınarak kcal/mol cinsinden çizildi (Şekil 3.16).

Tablo 3.4 4a ve 4b inhibitörlerinin M06-2X/6-31+G(d,p):PM6 seviyesinde hesaplanan optimize olmuş yapılarının toplam enerji (E), Gibbs serbest enerji (G) ve relatif Gibbs serbest enerjileri (ΔG).

M06-2X/6-31+G(d,p):PM6			
4a	E (au)	G (au)	ΔG (kcal/mol)
RC1	-2200.431818	-2199.575018	0.00
TS1	-2200.415747	-2199.553640	13.4
ZW1	-2200.423087	-2199.556764	11.5
Path A			
ZW2	-2200.428060	-2199.562966	7.1
TS2	-2200.409239	-2199.547989	17.0
P1(782H)	-2200.437177	-2199.581427	-4.0
PC-A	-2200.449700	-2199.588171	-8.3
Path C			
ZW4	-2200.421997	-2199.556574	11.6
TS5	-2200.410694	-2199.549398	16.1
NT1	-2200.428558	-2199.564272	6.7
TS6	-2200.414176	-2199.556189	11.8
P1(911H)	-2200.467954	-2199.615569	-25.4
PC-C	-2200.477366	-2199.617531	-26.7
4b			
RC1	-2298.880871	-2297.978600	0.00
TS1	-2298.868051	-2297.960820	11.2
ZW1	-2298.873873	-2297.966010	7.9
Path A			
ZW2	-2298.878382	-2297.969773	5.5
TS2	-2298.855002	-2297.951888	16.8
P1(782H)	-2298.882551	-2297.978190	0.3
PC-A	-2298.907733	-2298.002046	-14.7
Path C			
ZW4	-2298.878382	-2297.965665	8.1
TS5	-2298.862119	-2297.958969	12.3
NT1	-2298.882802	-2297.971802	4.3
TS6	-2298.868541	-2297.962559	10.1
P1(911H)	-2298.919608	-2298.022215	-27.4
PC-C	-2298.924880	-2298.023507	-28.2

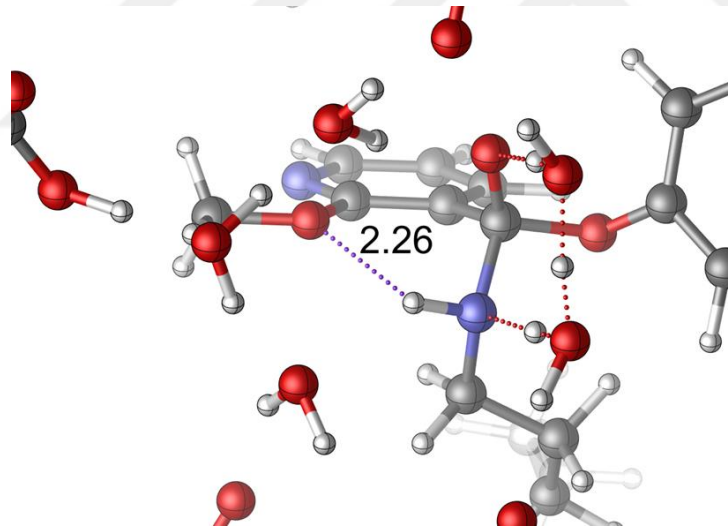


Şekil 3.16 4a ve 4b inhibitörüne ait mekanizma yolları A (sarı) ve C (yeşil) için ONIOM (M06-2X/6-31+G(d,p):PM6) hesaplamalarıyla elde edilen potansiyel enerji profilleri. Enerjiler en kararlı başlangıç yapısı RC1'e göre relatif alınmıştır. Her mekanizma yolunda aynı olan ilk geçiş konumu TS1 yapısı en tercih edilen yolun rengi ile ifade edilmiştir.

Her iki modifiye inhibitörle de p-F fenil esterin tercih ettiği yol yine Yol-C oldu.

Şekil 3.16-4a incelendiğinde, inhibitördeki yapılan değişikliklerle aktivasyon enerjilerinde genel bir artış olduğu görülmektedir. İnhibitör 4'e kıyasla, zwitterion oluşma basamağı TS1 bariyeri 1.7 kcal/mol, seçilen yol değişirse de TS2 bariyeri 1.4 kcal/mol ve TS5 bariyeri de 4.0 kcal/mol yükselmiştir. Bu bulgular, reaksiyonun 4a inhibitörü ile çok daha yavaş gerçekleşeceği anlamına gelmektedir. Diğer bir deyişle, inhibitörde piridin halkası üzerindeki metoksinin reaksiyonu hızlandırdığını da söyleyebiliriz.

Bununla birlikte TS5 bariyerinde diğer geçiş konumlarına nazaran çok daha büyük bir enerji artışı olduğu dikkat çekmektedir. Bunun sebebi inhibitör 4'te, piridin üzerindeki metoksi, lizinin azot hidrojeniyle H-bağ etkileşimindedir (Şekil 3.17) ve buradaki etkileşim metoksinin inhibitörden çıkartılmasıyla ortadan kalkar; böylece yapı kararsızlaşır ve bariyerlerde genel bir artış gözlenerek reaksiyon hızı yavaşlar. TS1 ve TS2'nin TS5 kadar etkilenmemesinin sebebi ise, bu geçiş konumları sırasında metoksinin yapı kararlılığında bir rol oynamamasıdır, (Şekil3.9–TS1 ve TS2)



Şekil 3.17 p-F fenil ester (4) inhibitörüne ait TS5 konumunda piridin üzerindeki metoksinin, lizinin azot hidrojeniyle yaptığı H-bağ etkileşimi.

Şekil 3.16-4b incelendiğinde, inhibitördeki yapılan değişikliklerle geçiş konumu enerjilerinde önemli bir fark olmadığını görülmektedir. Tüm çıkan enerji değerleri hemen hemen 4 inhibitörü ile aynı değere sahiptir. Yani, inhibitör piridin halkasının benzene dönüştürülmesiyle inhibitörün reaktivliği etkilenmemektedir.

4. GENEL DEĞERLENDİRME

Bu tez çalışmasında, PI3K δ enziminin öbek sistem yapısı üzerinden ester aminoliz reaksiyon mekanizması farklı sübstitüentler ile sırasıyla modellenmiş ve yüksek doğrulukta kuantum mekanik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Bunun sonucunda reaksiyonun izleyebileceği tüm yollar göz önünde bulundurularak bu yolların karakterizasyonu ve ilişkili kinetikleri belirlenmiştir. Bununla birlikte, ayrılan grupların elektron çekme-itme etkileri incelenmiş olup reaksiyon sırasında tercih edecekleri mekanizmayı elektronik etkilerinin belirlediği görülmüştür.

Öncelikle, ester aminoliz reaksiyonunun başlaması için gerekli olan lizinin deprotonasyonu, aspartatların pK_a değerlerinin ölçülmesiyle açıklığa kavuşturulmuştur (Şekil 3.2). İlk deprotonasyon basamağında, Asp787 Lys779 üzerindeki hidrojeni su molekülleri yoluyla alarak Lys779'u nükleofilik hale getirmiş ve reaksiyonun başlayabilmesi sağlanmıştır.

Sonrasında, öngörülen reaksiyon mekanizma yolları şematize edilip tüm mekanizma yolları kuantum mekanik hesaplamalar ile hesaplanmıştır. Bazı mekanizmalar gerçekleşebilirken bazısının gerçekleşmesinin mümkün olmadığı keşfedilmiştir. bunun sebebinin Asp782 ve Asp911 bazlıkları ile alakalı olduğu önerilmiştir. Her bir ester türevi için potansiyel enerji yüzey grafikleri oluşturulmuştur (p-F Yol-C, p-H Yol-A ve p-OCH₃ Yol-C) (Şekil 3.8-11-13).

Elektron itme özelliği bulunan grupların, yani p-F ve p-OCH₃'ün Yol-C'yi tercih ettiği ve elektron çekme özelliğindeki ayrılan grupların, yani p-NO₂ ve p-H gruplarının Yol-A'yı tercih ettiği kanıtlanmıştır. Ayrıca CF₃'ün Yol-A'yı ve p-diMe'in yol C'yi tercih etme ihtimallerinin yüksek olduğu da bu sonuçlar doğrultusunda tahmin edilebilir.

Yol-A'da hız belirleme basamağının TS2 yani zwitteriondan direk olarak ayrılma basamağı olduğu bulunmuştur. Yol-C'de ise hız belirleme basamağı zwitteriondan NT ara ürününün oluşma basamağı TS5'tir.

İnhibitör üzerinde yapılan değişiklikler ile piridin halkası üzerindeki MeO grubunun reaksiyon ilerleyişini oldukça etkilediğini ve bunun aksine piridin üzerindeki azot atomunun reaksiyonu hiç etkilemediği sonuçlarını elde ettik. Yeni tasarlanan 4a ve 4b

bileşiklerini de PI3K δ enziminin potansiyel kovalent inhibitörleri olarak test edilmelerini öneriyoruz.

Sonuç olarak, bu tez çalışmasında söz konusu mekanizma tüm yönleriyle aydınlatılmıştır. Bu sayede, başta kanser olmak üzere birçok risk grubu hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların tasarlanmasına ve geliştirilmesine katkı sağlanmış, elde edilen bulguların ışığında deneysel kimyacılar için önemli yol haritaları sunulmuştur.



KAYNAKLAR

Akyüz, M. A.; Erdem, S. S. (2013) Computational Modeling of the Direct Hydride Transfer Mechanism for the MAO Catalyzed Oxidation of Phenethylamine and Benzylamine: ONIOM (QM/ 807 QM) Calculations. *J. Neural Transm.*, 120, 937–945.

Bauer, R.A. (2015) Covalent inhibitors in drug discovery: from accidental discoveries to avoided liabilities and designed therapies. *Drug Discov Today*, Eylül 20(9):1061-73 DOI: 10.1016/j.drudis.2015.05.005

Berndt, A.; Miller, S.; Williams, O.; Le, D. D.; Houseman, B. T.; Pacold, J. I.; Gorrec, F.; Hon, W. C.; Liu, Y.; Rommel, C.; Gaillard, P.; Rückle, T.; Schwarz, M. K.; Shokat, K. M.; Shaw, J. P.; Williams, R. L. (2010) The P110 δ Structure: Mechanisms for Selectivity and Potency of New PI(3)K Inhibitors. *Nat. Chem. Biol.*, 6, 117–124.

Choi, S., Connelly, S., Reixach, N., Wilson, I. A., Kelly, J. W. (2010) Chemoselective small molecules that covalently modify one lysine in a non-enzyme protein in plasma. *Nature Chemical Biology*, 6(2), 133–139. doi:10.1038/nchembio.

Chung, L. W.; Sameera, W. M. C.; Ramozzi, R.; Page, A. J.; Hatanaka, M.; Petrova, G. P.; Harris, T. V.; Li, X.; Ke, Z.; Liu, F.; Li, H. B.; Ding, L.; Morokuma, K. (2015) The ONIOM Method and Its Applications. *Chem. Rev.*, 115, 5678–5796.

Cuesta, A.; Taunton, J.(2019) Lysine-Targeted Inhibitors and Chemoproteomic Probes. *Annu. Rev. Biochem.*, 88, 365–381.

Dahal, U., Gilbert, A., Obach, R., Chen, J., Garcia-Irizarry, C., Schuff, B., Starr, J., Uccello, D., Young, J., Flanagan, M. E., (2016) Intrinsic Reactivity Profile of Electrophilic Moieties to Guide Covalent Drug Design: N- α -acetyl-l-lysine As An Amine Nucleophile. *Medicinal Chemistry Communications*, 7, 864-872.

Dalton, S. E.; Dittus, L.; Thomas, D. A.; Convery, M. A.; Nunes, J.; Bush, J. T.; Evans, J. P.; Werner, T.; Bantscheff, M.; Murphy, J. A.; Campos, S. (2018) Selectively Targeting the Kinome- Conserved Lysine of PI3K δ as a General Approach to Covalent Kinase Inhibition. *J. Am. Chem. Soc.*, 140, 932–939.

- Deng, L.; Hu, C.; Qin, X.; Li, L.; Zhang, Y.; Li, P.; Chen, X. (2018) The Remote Arginine Promoting the Dehydrogenation of Glucose in Glucose Oxidase via a Proton-Coupled Double-Electron Transfer Mechanism. *J. Catal.*, 367, 150–158.
- Duong-Ly, K.C., Peterson, J.R., (2014). *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, Inc, Philadelphia, PA, USA.
- Engel, J., Lategahn, J., Rauh, D., (2015) Hope and Disappointment: Covalent Inhibitors to Overcome Drug Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer. *American Chemical Society Medicinal Chemistry Letters*, 7(1), 2–5.
- Enjalbert, A., Pechon-Vallee, C. (2003), *Encyclopedia of Hormones*, ICNE, Elsevier Science Ltd. Marseille, France.
- Feldmann, C.; Bajorath, J. (2022) Differentiating Inhibitors of Closely Related Protein Kinases with Single or Multi-Target Activity via Explainable Machine Learning and Feature Analysis. *Biomolecules*, 12, 557. <https://doi.org/10.3390/biom12040557>
- Ferguson, F. M.; Gray, N. S. (2018) Kinase Inhibitors: The Road Ahead. *Nat. Rev. Drug Discovery*, 17, 353–376.
- Findik, V.; Ruiz-López, M. F.; Erdem, S. S. (2021) Mechanistic Insights into Lysine-Targeting Covalent Inhibition through a Theoretical Study of Ester Aminolysis. *Org. Biomol. Chem.* 19, 9996–10004.
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J.

Cioslowski and D. J. Fox. (2010). Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT.

Fukui, K., (1981). The Path of Chemical Reactions - The IRC Approach. *Accounts of Chemical Research*, 14, 363–368.

Fung-Leung, W.P. (2011) Phosphoinositide 3-kinase delta (PI3K δ) in leukocyte signaling and function. *Cell Signal*, 23(4):603-8. doi: 10.1016/j.cellsig.2010.10.002

Kellie, J. L.; Wilson, K. A.; Wetmore, S. D. (2013) Standard Role for a Conserved Aspartate or More Direct Involvement in Deglycosylation An ONIOM and MD Investigation of Adenine-DNA Glycosylase. *Biochemistry*, 52, 8753–8765.

Kuanga R.R, Qian F., Li, Z., .Wei D.Z., Tang Y. (2006) Action mechanisms and structure–activity relationships of PI3K γ inhibitors on the enzyme: a molecular modeling study. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41, 558-565
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.01.017>

Kuddus, M. (2019) Introduction to Food Enzymes. Chapter 1 - Introduction to Food Enzymes. Elsevier Inc., 1–18. doi:10.1016/b978-0-12-813280-7.00001-3

Luo Y. (2021) Mechanism-Based and Computational-Driven Covalent Drug Design. *Chem. Inf. Model.*, 61, 11, 5307–5311

Martin, J.S., MacKenzie, C.J., Fletcher, D., Gilbert, I.H. (2019) Characterising Covalent Warhead Reactivity. *Bioorg Med. Chem.* May 15;27(10):2066-2074. DOI: 10.1016/j.bmc.2019.04.002.

Menzies, K. J., Zhang, H., Katsyuba, E., Auwerx, J. (2016) Protein acetylation in metabolism-metabolites and cofactors. *Nature Reviews Endocrinology*. 12(1), 43-60.

Modi, V., Dunbrack, R., (2018) Clustering of the structures of protein kinase activation loops: A new nomenclature for active and inactive kinase structures. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116 (14) 6818-6827. doi:10.1101/395723

Mukherjee, H., Grimster, N. P. (2018) Beyond Cysteine: Recent Developments in the Area of Targeted Covalent Inhibition. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 44, 30–38. doi:10.1016/j.cbpa.2018.05.011

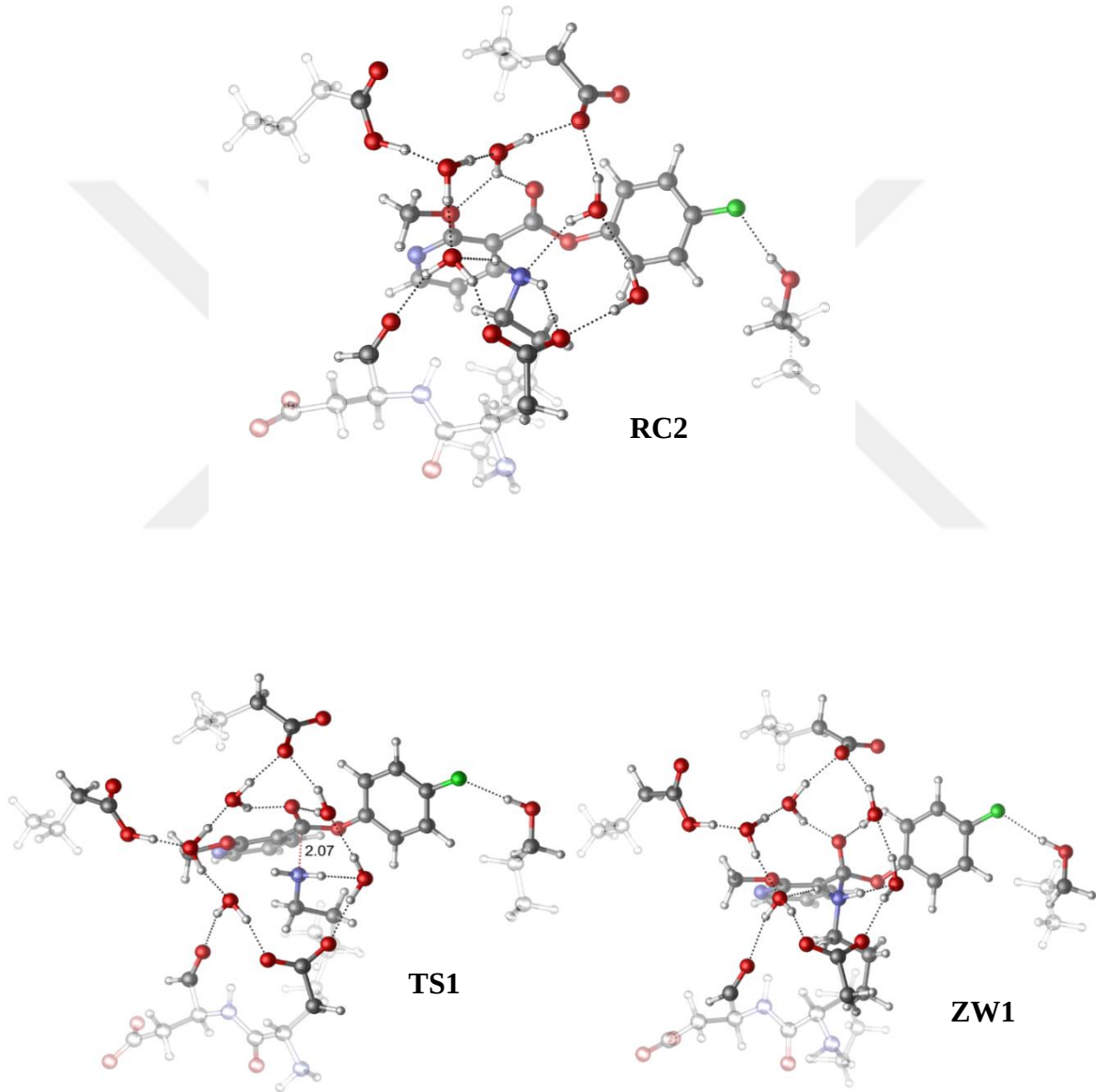
- Pettinger, J.; Jones, K.; Cheeseman, M. D. (2017) Lysine-Targeting Covalent Inhibitors. *Angew. Chemie - Int. Ed.*, 56, 15200–15209
- Puri, K.D.; Gold, M.R. (2012) Selective inhibitors of phosphoinositide 3-kinase delta: Modulators of B-cell function with potential for treating autoimmune inflammatory diseases and B-cell malignancies. *Front. Immunol.* 3, 256.
- Sabbah, D. A., Vennerstrom, J. L., Zhong, H. (2010) Docking Studies on Isoform-Specific Inhibition of Phosphoinositide-3-Kinases. *J. Chem. Inf. Model.*, 50, 1887–1898
- Sabbah, D. A.; Vennerstrom, J. L.; Zhong, H. A. (2012) Binding Selectivity Studies of Phosphoinositide 3-Kinases Using Free Energy Calculations. *J. Chem. Inf. Model.*, 52, 3213–3224.
- Sheng X.; Kazemi M.; Planas, F.; Himo, F. (2020) Modeling Enzymatic Enantioselectivity using Quantum Chemical Methodology. *ACS Catal.* 10, 11, 6430–6449.
- Stewart, J. J. P., (2009). Application of the PM6 Method to Modeling Proteins. *Journal of Molecular Modeling*, 15, 765–805.
- Walker, M., Harvey, A. J., Sen, A., & Dessent, C. E. (2013). Performance of M06, M06-2X, and M06-HF density functionals for conformationally flexible anionic clusters: M06 functionals perform better than B3LYP for a model system with dispersion and ionic hydrogen-bonding interactions. *The Journal of Physical Chemistry A*, 117(47), 12590-12600.
- Xin, M., Duan, W., Feng, Y., Hei Y., Zhang H., Shen Y., Zhao H., Mao, S., Zhang S. (2018) Novel 6-aryl substituted 4-pyrrolidineaminoquinazoline derivatives as potent phosphoinositide 3-kinase delta (PI3K δ) inhibitors. *Bioorg Med. Chem.*, 26(8):2028-2040. doi:10.1016/j.bmc.2018.03.002.
- Vanhaesebroeck, B., Perry, M. W., Brown, J. R., André, F., & Okkenhaug, K., (2021). PI3K inhibitors are finally coming of age. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(10), 741-769.
- Zhao Y.; Truhlar D.G. (2006) Comparative DFT study of van der Waals complexes: Rare-gas dimers, alkaline-earth dimers, zinc dimer, and zinc-rare-gas dimers. *J. Phys. Chem. A.*, 110, 15, 5121–5129 DOI: 10.1021/jp060231d

Zhu, J., Pan, P., Li, Y., Wang M., Li D., Cao, B., Mao, X., Hou T, (2014) Theoretical studies on beta and delta isoformspecific binding mechanisms of phosphoinositide 3-kinase inhibitors. *Mol. Bio Syst.*, 10, 454-466

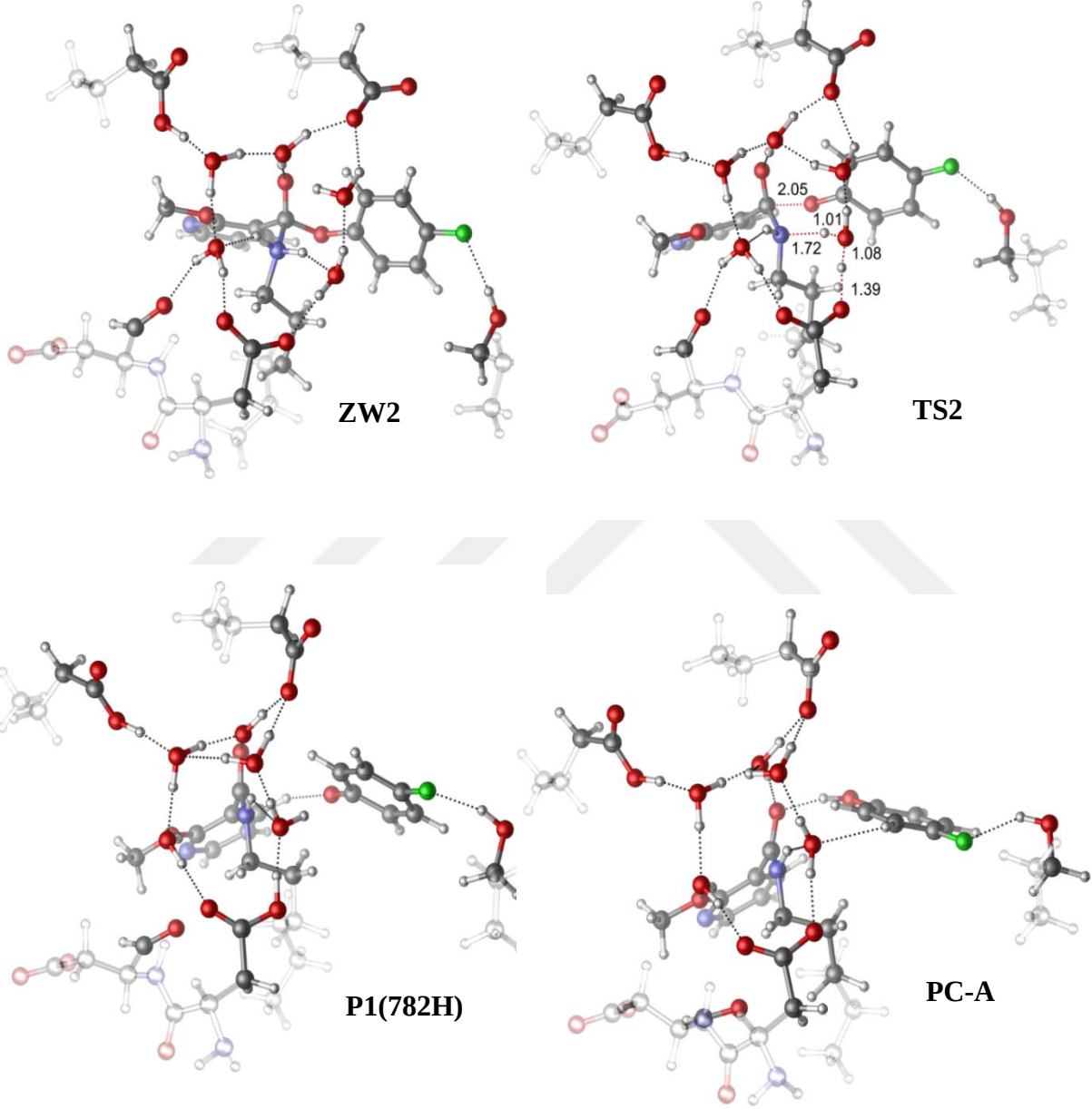


EKLER

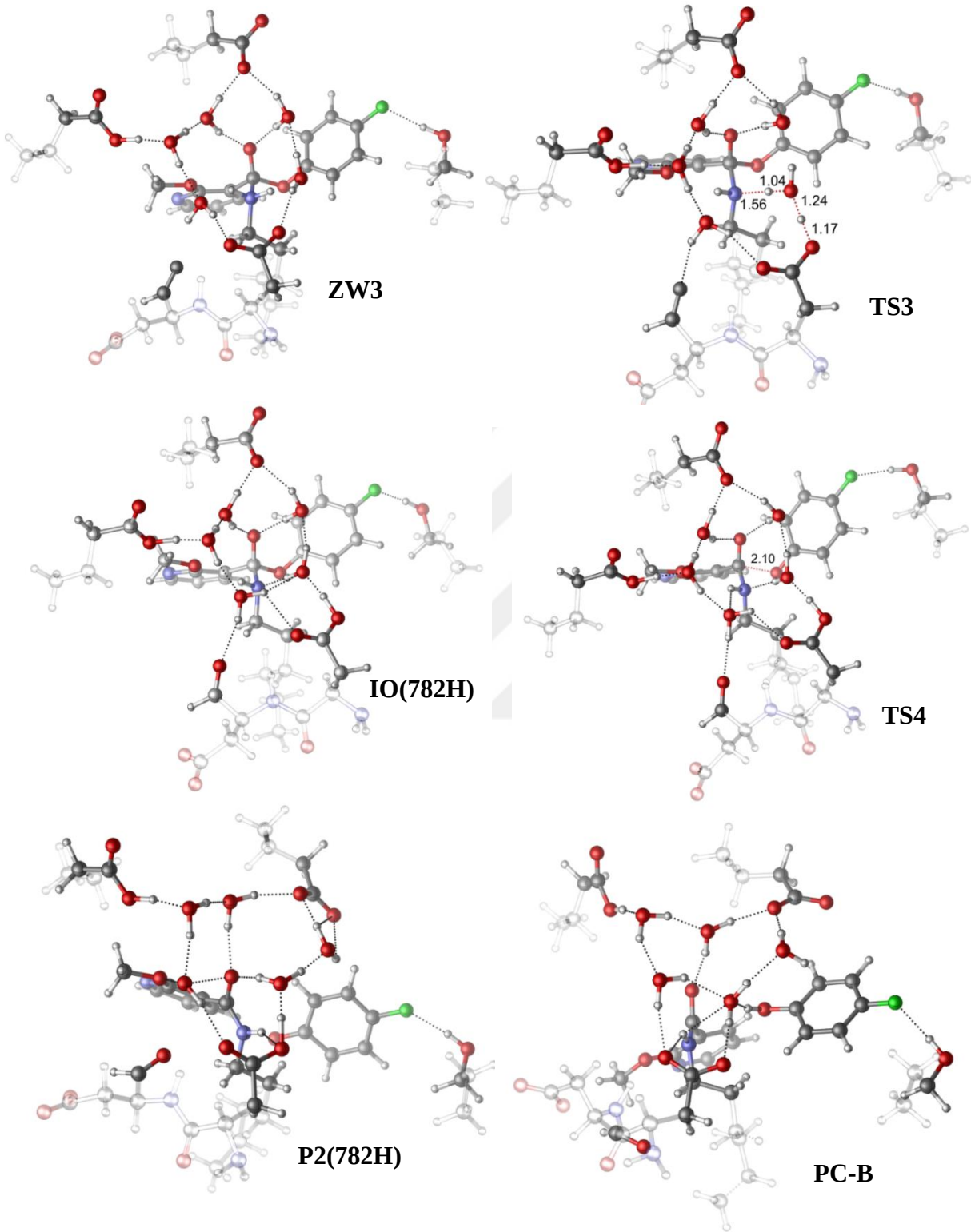
EK1 Şekiller



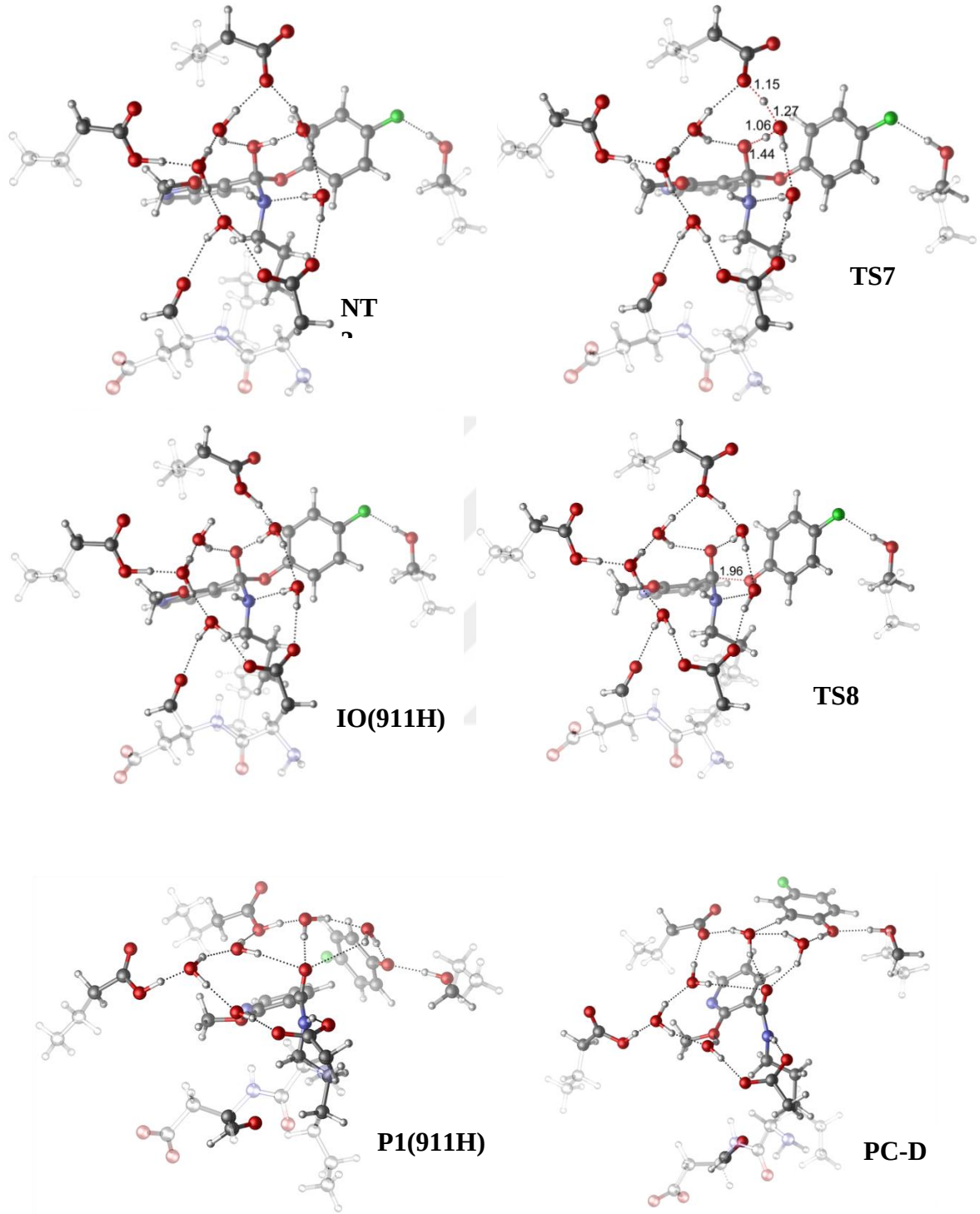
EK 1-Şekil 1. p-F fenil ester reaksiyonuna ait yolu A'nın optimize olmuş yapılarının 3-boyutlu görüntüleri.



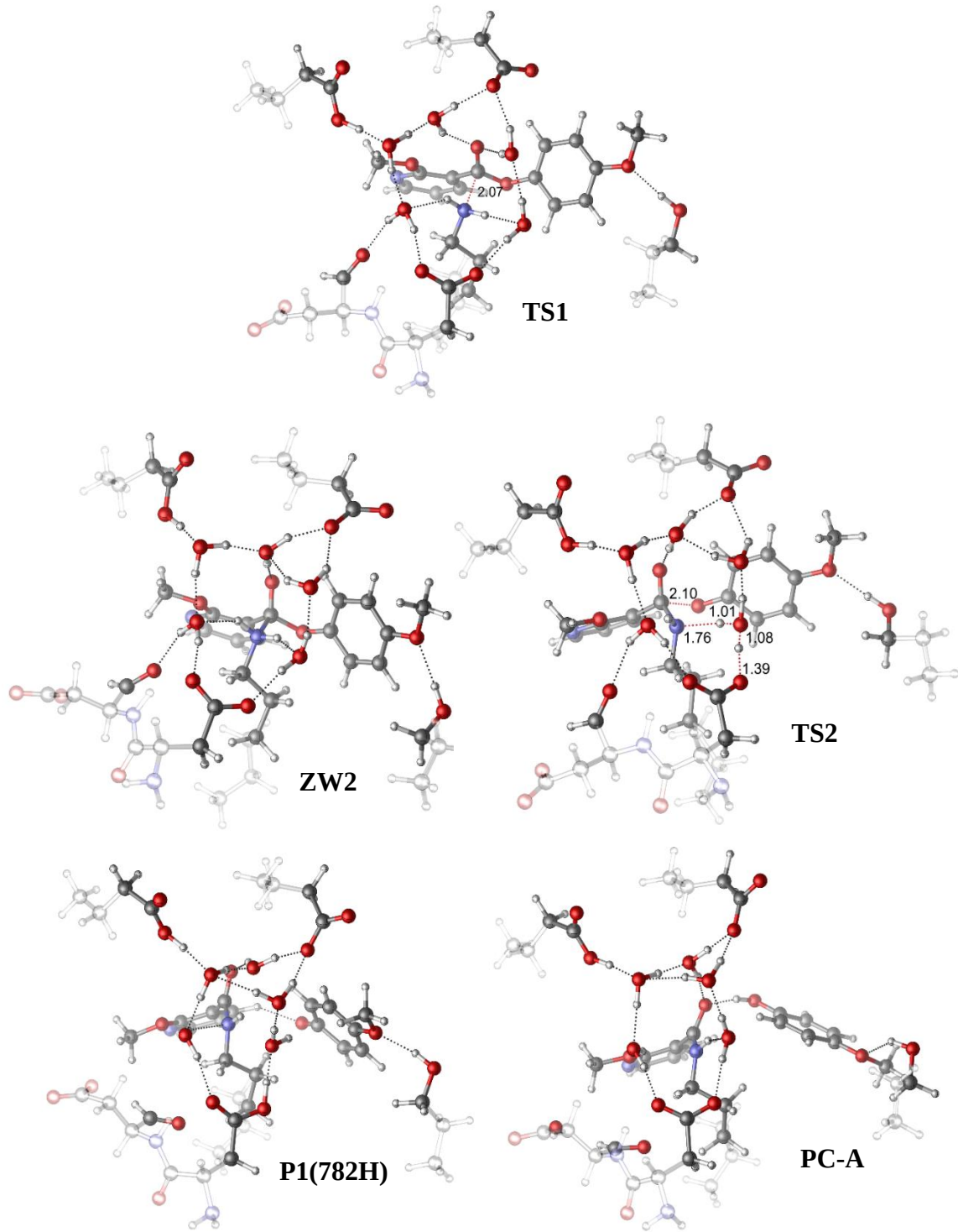
EK 1-Şekil 1. p-F fenil ester reaksiyonuna ait Yol-A'nın optimize olmuş yapılarının 3-boyutlu görüntüleri (devam).



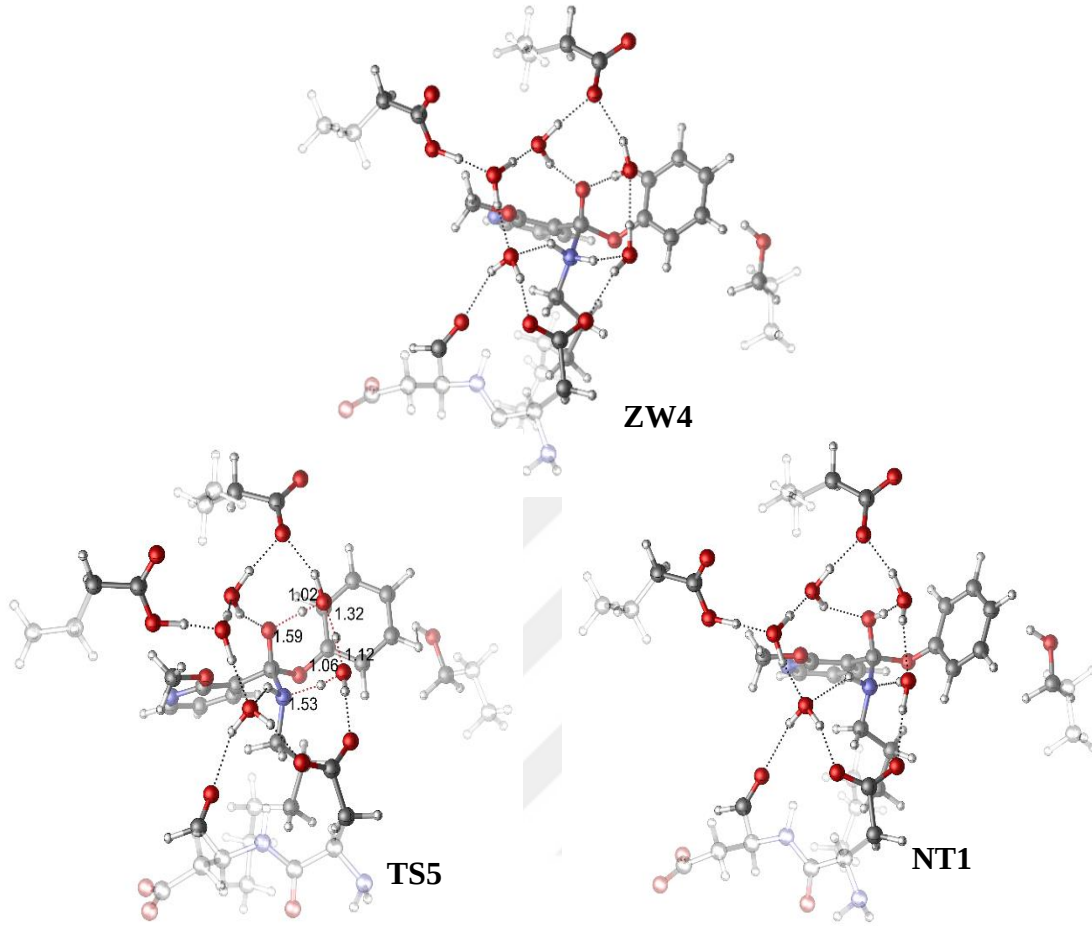
EK 1-Şekil 2. p-F fenil ester reaksiyonuna ait Yol-B'nin optimize olmuş yapılarının 3-boyutlu görüntüleri.



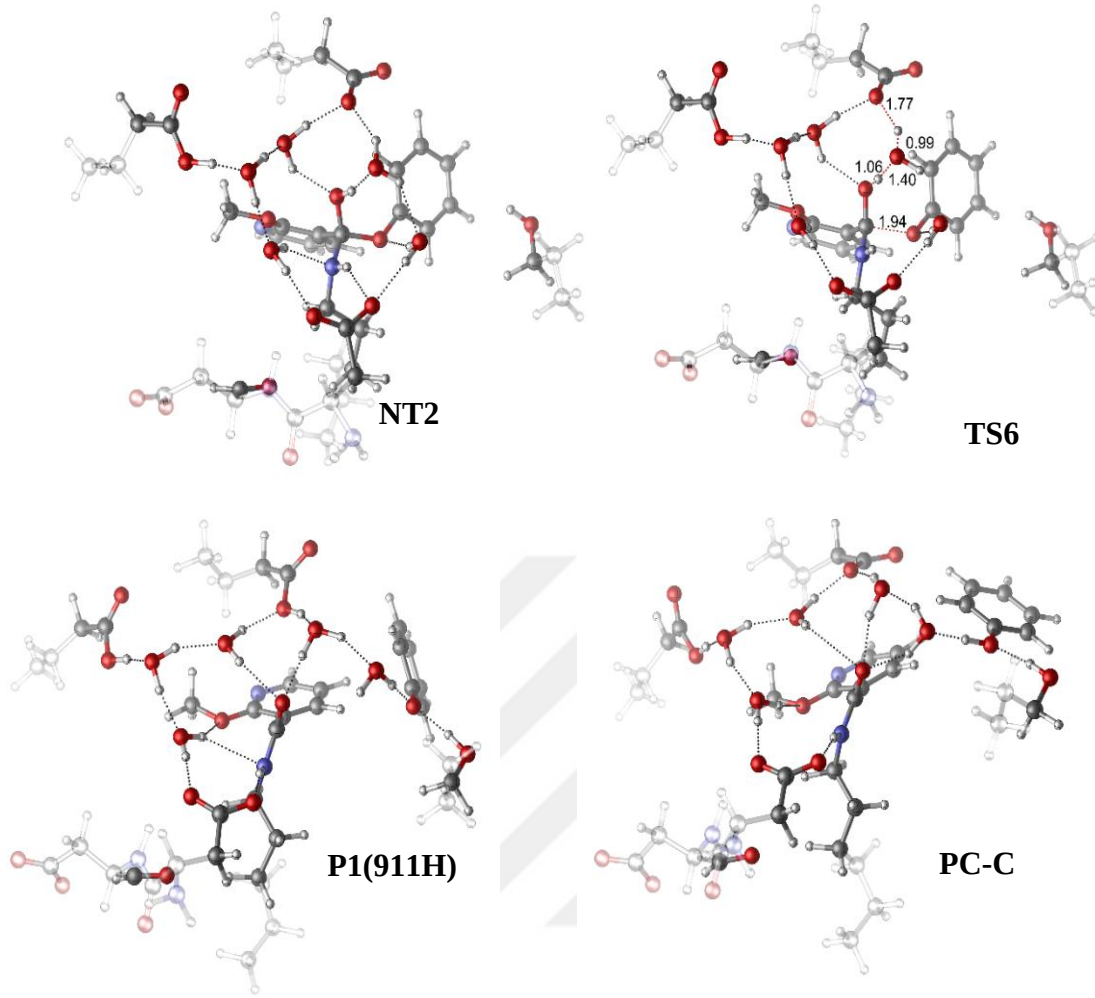
EK 1-Şekil 3. p-F fenil ester reaksiyonuna ait Yol-D'nin optimize olmuş yapılarının 3-boyutlu görüntüleri.



EK 1-Şekil 4. p-OCH₃ fenil ester reaksiyonuna ait mekanizma Yol-A'nın optimize olmuş yapılarının 3-boyutlu görüntüleri.



EK 1-Şekil 5. p-H fenil ester reaksiyonuna ait mekanizma Yol-C'nin optimize olmuş yapılarının 3-boyutlu görüntüleri.



EK 1-Şekil 5. p-H fenil ester reaksiyonuna ait mekanizma Yol-C'nin optimize olmuş yapılarının 3-boyutlu görüntüleri (devam).

EK2 Tablolar

EK 2-Tablo 1. p-F fenil ester reaksiyonuna ait optimize olmuş tüm yapıların kartezyen koordinasyonları ve geçiş konumları frekansları (i).

RC1

C	-5.24120100	-6.15385500	-2.28279400
C	-4.23082300	-7.31196400	-2.45124800
C	-5.16564100	-5.58394500	-0.84963400
O	-5.81741200	-4.34793800	-0.73410400
H	-5.01275000	-5.34268400	-3.00207800
H	-5.65337100	-6.28707100	-0.15194900
H	-4.10571300	-5.49328300	-0.54455500
H	-5.17464400	-3.63805300	-0.98122000
C	1.35474200	-3.87269200	4.85087400
C	2.79138100	-4.40129200	4.83588900
C	0.85539100	-3.34447000	3.49938400
C	0.76285600	-4.41713700	2.40448900
C	-0.28100200	-4.10167800	1.31610300
C	-0.20695600	-2.65543000	0.80903700
N	-1.07291200	-2.46572300	-0.35896600
H	0.67525800	-4.67210200	5.20503200
H	-0.14020100	-2.87994400	3.64867400
H	1.51543000	-2.52517000	3.15041200
H	1.75804600	-4.53361400	1.93077200
H	0.52296400	-5.39878800	2.85165100
H	-0.11778000	-4.77724300	0.45781900
H	-1.29978300	-4.30105200	1.68984000
H	-0.53589600	-1.96175700	1.59166600
H	0.83768200	-2.40685100	0.56791800
H	3.52017300	1.44522400	-1.99232000
N	5.34146800	-5.05336400	-2.76659800
C	4.82699100	-3.71153000	-2.35704300
C	5.63003900	-3.20268700	-1.12970100
O	6.35585000	-3.98888400	-0.51329400
C	3.33309300	-3.78890800	-2.03329700
C	2.58632100	-2.43467400	-2.18722200
O	3.29043500	-1.41824200	-2.45709000
O	1.35186000	-2.48122200	-2.02097500
H	5.12780600	-5.73138500	-2.03533500
H	4.97590000	-3.00410400	-3.21887400
H	2.83019400	-4.51563100	-2.69934200
H	3.15308000	-4.15849100	-1.00576900

N	5.50310900	-1.87431200	-0.81371600
C	6.21616000	-1.22301500	0.31994500
C	5.73188400	0.22924800	0.46859500
O	4.93668900	0.73246800	-0.28822900
C	7.73512000	-1.22611200	0.12406100
C	8.52843900	-0.59871900	1.30875000
O	7.87931100	0.06207900	2.15061700
O	9.75677500	-0.79763900	1.29767400
H	4.84387400	-1.26889500	-1.36598500
H	5.97864200	-1.77548100	1.27102700
H	8.08356200	-2.27220900	0.00264000
H	8.02663900	-0.70396900	-0.79949000
C	3.93690300	7.18420200	-0.06352900
C	4.26747100	8.01179000	1.18835300
C	2.88369200	6.12495900	0.24746300
C	2.32967300	5.46772500	-1.02091500
O	1.46977800	4.52522000	-0.70381500
O	2.64466000	5.79901800	-2.14926900
H	3.57782700	7.84199700	-0.88024900
H	3.29030000	5.31916100	0.88224600
H	2.02674300	6.54429700	0.79976000
C	-2.84322300	5.32938100	-1.13263300
C	-2.31201300	5.73546300	-2.50733400
C	-4.26329200	4.75393600	-1.21790200
C	-4.47071500	3.67604500	-0.12374700
O	-4.04199500	2.51212600	-0.40591800
O	-5.02580500	4.01614300	0.94193200
H	-2.15797200	4.57156900	-0.69346200
H	-5.01171400	5.55013100	-1.08469600
H	-4.42285000	4.27583000	-2.19804700
C	-0.49195500	1.52406900	1.12910100
N	0.44572800	2.41513700	1.41923700
O	-3.96374000	0.77825900	1.96366600
C	1.21392600	0.30955200	-0.00180200
O	-2.79751300	-0.12853300	0.26086500
O	-0.15204400	0.43165800	0.43867900
C	-2.88295000	0.68860500	1.14620900
C	-1.84812800	1.68394800	1.50918100
C	-2.20584400	2.86658000	2.14724500
C	-1.22882200	3.82315900	2.41330100
C	0.07893100	3.53852700	2.03533600
H	0.88064600	4.25411900	2.21257300
H	-3.25490400	3.04622700	2.36474600
H	1.22023400	-0.51560000	-0.71697100
H	1.54316700	1.23738000	-0.46909000
H	1.85943100	0.09153400	0.85679700
O	2.83876900	1.21076700	-2.63678900
H	2.85515300	0.21864800	-2.63607200

H	1.37570700	2.21463200	-2.59377600
O	-4.49104700	0.17114800	-2.07324000
H	-3.62967500	0.46156700	-2.40945500
H	-4.64166300	0.80069200	-1.34578600
O	-1.83322800	1.67683500	-1.84562100
H	-2.56122200	2.14937900	-1.37825000
H	-1.62695100	0.93157100	-1.26032700
O	-3.87629400	-2.57373000	-1.27941800
H	-4.07312900	-1.62666200	-1.41862000
H	-2.99386900	-2.62634600	-0.85367900
O	0.68029200	2.90092700	-2.46127000
H	1.14818600	3.93012600	-1.48892700
H	-0.17304400	2.46717900	-2.26331000
H	6.36125900	-5.02043000	-2.80390000
H	6.18440600	0.78573700	1.32898700
H	4.63299500	7.36827200	1.99671200
H	-3.20520700	-6.94970600	-2.30449800
H	2.89840200	-5.24468200	4.14463600
H	-1.47887200	4.76874200	2.87977500
H	4.85113400	6.69672300	-0.45660100
H	5.04390300	8.75087300	0.97341100
H	-6.26558800	-6.48589800	-2.50984900
H	-4.41419600	-8.10998500	-1.72866300
H	-4.28938400	-7.73428600	-3.45711600
H	3.49211900	-3.62818500	4.49247400
H	3.11076400	-4.72707700	5.82778000
H	1.27933900	-3.05585900	5.59627700
H	-2.82693900	6.18850900	-0.43905800
H	-1.30432400	6.15929300	-2.43044700
H	-2.23178700	4.85920700	-3.16553700
H	-2.95878600	6.46663600	-2.99583500
H	3.38514100	8.54222000	1.55830100
H	-1.23811500	-1.46311600	-0.44066200
H	-0.51933800	-2.71278900	-1.18156400
C	-5.16391500	0.22302300	1.53425800
C	-6.23185000	1.10645600	1.40880900
C	-5.30211700	-1.13768600	1.27966500
C	-7.48074700	0.60636500	1.04982700
H	-6.04078600	2.16998600	1.54284600
C	-6.54984500	-1.63950400	0.90348300
H	-4.44165900	-1.79579400	1.32678600
C	-7.60985200	-0.75392300	0.81185200
H	-8.33771800	1.25991700	0.92921900
H	-6.67790300	-2.68846200	0.65239200
F	-8.83617600	-1.23038100	0.45987200
RC2			
C	-1.55292700	-8.07487600	-2.46378200
C	-3.04786800	-7.88755900	-2.81049500

C	-0.63119100	-7.74772400	-3.64362100
O	0.70751800	-8.12347400	-3.37757600
H	-1.29973900	-7.42742800	-1.59677300
H	-0.92975500	-8.32272700	-4.53343700
H	-0.70003600	-6.67527500	-3.89807600
H	1.05101400	-7.63570300	-2.61538300
C	-1.43900800	1.24259000	-6.03592200
C	-2.69865900	2.11034400	-6.09668500
C	-0.92339700	1.04175500	-4.60332300
C	-1.86721700	0.20757000	-3.72475100
C	-1.14022300	-0.42706000	-2.52742400
C	-0.94498500	0.52623200	-1.34174700
N	-0.22145400	-0.19814100	-0.29008600
H	-1.64522100	0.25749400	-6.49638400
H	0.06782500	0.54855700	-4.64684500
H	-0.74461200	2.02100300	-4.11851900
H	-2.70537400	0.83495700	-3.36613700
H	-2.33051300	-0.59732900	-4.32493100
H	-1.70985400	-1.29868400	-2.16111800
H	-0.14322800	-0.78871500	-2.83499600
H	-0.35671300	1.40346400	-1.64801900
H	-1.91701200	0.90590200	-0.98756200
H	-1.25400100	2.31542500	1.81423400
N	-7.43245000	0.37571200	0.17627800
C	-6.00763700	0.74835800	0.42905800
C	-5.74683600	2.17764000	-0.11462200
O	-6.58228800	2.71748800	-0.84506700
C	-5.06670100	-0.26993300	-0.21963700
C	-3.69079800	-0.40112400	0.49005400
O	-3.39008300	0.48617800	1.33706600
O	-2.99691300	-1.37222700	0.12305100
H	-7.58207600	0.28113700	-0.82770000
H	-5.83986300	0.74103300	1.54165500
H	-5.52782900	-1.27515700	-0.23219400
H	-4.86478100	-0.02349600	-1.28006600
N	-4.58110400	2.79257600	0.28352800
C	-4.22044300	4.18466500	-0.10267700
C	-2.70897300	4.42794500	-0.01536100
O	-1.93782000	3.64657200	0.48791800
C	-4.92569700	5.22326000	0.77758600
C	-4.70020200	6.69175700	0.30063400
O	-3.75039000	6.89549300	-0.48846500
O	-5.48477300	7.53546000	0.76813200
H	-3.88662800	2.26160300	0.86107400
H	-4.54528400	4.35455100	-1.17004600
H	-6.01535700	5.03478000	0.77244100
H	-4.61097700	5.14901100	1.82937900
C	2.97081300	6.00041300	4.49922800

C	3.79865600	7.18708000	3.98208500
C	3.84548700	4.84726800	4.98576500
C	3.01501900	3.59074900	5.29210600
O	2.06918300	3.38329200	4.41110100
O	3.28081100	2.87651100	6.24413500
H	2.29835300	6.33337100	5.31242800
H	4.56715100	4.55704900	4.20293000
H	4.41675000	5.10814100	5.88680500
C	5.45103400	-0.55625500	3.31297100
C	4.91397300	-0.57898900	4.74435600
C	5.87143500	-1.93599500	2.80319400
C	4.76943800	-2.78607800	2.09666900
O	3.55404200	-2.54185000	2.34944400
O	5.21026000	-3.69236100	1.35415900
H	4.66067900	-0.14691400	2.64118300
H	6.70686800	-1.85421900	2.08919900
H	6.24687000	-2.56345400	3.63251400
C	2.14292200	1.98523500	-1.01614700
N	1.98419400	3.20623100	-1.51772500
O	2.28622500	-1.46896900	-2.15484600
C	1.67323300	2.93329800	1.10431400
O	2.98215400	-0.72657000	-0.13513100
O	2.07696400	1.81793800	0.29937800
C	2.55858100	-0.50684900	-1.23908200
C	2.35217600	0.84177900	-1.83099400
C	2.33189000	1.02811400	-3.20484800
C	2.15064700	2.30507200	-3.73743300
C	1.98491900	3.35426200	-2.84400900
H	1.83915100	4.37292500	-3.20323800
H	2.45007000	0.16215400	-3.84683700
H	1.61423900	2.54511000	2.11763200
H	2.41212900	3.73534300	1.03744300
H	0.69924700	3.30290600	0.76562800
O	-1.04997300	1.46826500	2.23401400
H	-1.83600200	0.91676800	2.00175100
H	0.08122700	1.33227900	3.62330500
O	0.97827500	-2.78196500	1.09851200
H	0.99419100	-1.90889300	0.67942800
H	1.87225900	-2.88538600	1.48344600
O	2.50908400	-0.05627700	2.57458800
H	2.89175100	-0.97019900	2.60727300
H	2.44469200	0.15086100	1.63065700
O	-1.41269000	-3.72336900	-0.32147300
H	-0.60481500	-3.55064100	0.19393700
H	-2.02434900	-3.00601200	-0.08670700
O	0.88243600	1.23239600	4.18286900
H	1.57062800	2.44158200	4.44193200
H	1.48249500	0.64168500	3.64862300

H	-8.03473000	1.14910500	0.46153900
H	-2.37217800	5.40812500	-0.43829400
H	4.41740100	6.89022800	3.12835800
H	-3.25384500	-6.84377500	-3.07981000
H	-3.52124700	1.64876600	-5.53538800
H	2.11911700	2.47657900	-4.80738100
H	2.29859900	5.63233500	3.69128700
H	3.14135100	7.99609800	3.64713100
H	-1.36815000	-9.11094500	-2.12606900
H	-3.35408900	-8.52663000	-3.64033700
H	-3.67073600	-8.12119800	-1.94113300
H	-2.52640000	3.09226700	-5.63955100
H	-3.03453700	2.26596200	-7.12362100
H	-0.64153300	1.70733400	-6.64577100
H	6.30562900	0.13994600	3.24492000
H	4.52004800	0.40141300	5.03688400
H	4.07332200	-1.28732500	4.81183200
H	5.67127300	-0.88181700	5.46744300
H	4.46013100	7.58186300	4.75735800
C	2.24137600	-2.80889900	-1.76251900
C	3.27030300	-3.42315000	-1.05619800
C	1.08907300	-3.49422100	-2.12303200
C	3.15822400	-4.77598000	-0.74049600
H	4.12614800	-2.87450700	-0.68152200
C	0.97391400	-4.84450900	-1.81387900
H	0.26223500	-2.96197300	-2.57913600
C	2.02498500	-5.45372600	-1.15354100
H	3.92610400	-5.23882200	-0.13056700
H	0.04842600	-5.37619100	-2.00618800
F	1.91052000	-6.79478800	-0.88698800
H	-0.05393500	0.43483200	0.49455600
H	-0.89265100	-0.87649700	0.08282700
TS1 i= -136.03 cm-1			
C	-0.80686700	9.95235100	8.65303500
C	-2.30180800	10.13966000	8.30631500
C	0.05973500	9.62770700	7.43362600
O	1.32843800	9.12591300	7.81433100
H	-0.42943500	10.88330800	9.14478800
H	-0.40606700	8.83559200	6.82789900
H	0.16695800	10.52325800	6.79453400
H	1.74791400	9.71395700	8.45880900
C	-0.69294800	19.26981100	5.08089000
C	-1.95259900	20.13756700	5.02012800
C	-0.23256000	18.99856800	6.51980700
C	-1.19481700	18.09167500	7.30314300
C	-0.47689000	17.31182200	8.41314300
C	-0.10169500	18.19050400	9.61375100
N	0.79848500	17.43753000	10.49144500

H	-0.87584100	18.31032900	4.56104800
H	0.77646600	18.54038100	6.49651500
H	-0.10433300	19.95379200	7.06578200
H	-2.01434400	18.69638600	7.73798800
H	-1.68290100	17.37153800	6.62074100
H	-1.12044100	16.49735500	8.78754000
H	0.44640700	16.85762200	8.01283600
H	0.41657400	19.10550600	9.29019900
H	-0.99970800	18.50365100	10.16062600
H	-0.28475900	20.06461900	12.28565000
N	-6.76736400	18.51144300	11.42557300
C	-5.31418000	18.81082100	11.60303100
C	-5.00078000	20.20486300	11.00219100
O	-5.80843300	20.73339600	10.23208300
C	-4.46411800	17.72776500	10.93748100
C	-3.04687600	17.57783000	11.55245100
O	-2.67227500	18.46538100	12.37026300
O	-2.40100200	16.58937100	11.14856800
H	-6.97429000	18.43283300	10.42991000
H	-5.09296500	18.82130100	12.70603900
H	-4.96115500	16.74232000	11.00999000
H	-4.33606300	17.91525900	9.85409800
N	-3.84266600	20.82458800	11.41422900
C	-3.47437900	22.21188500	11.01413600
C	-1.95625500	22.37336400	10.86425800
O	-1.16625800	21.50101700	11.13507100
C	-3.97703900	23.24272800	12.02995100
C	-3.79265800	24.71625000	11.54668800
O	-2.93317800	24.92063100	10.66075600
O	-4.51432600	25.55956700	12.10649400
H	-3.14274900	20.28795600	11.97478800
H	-3.95291900	22.43659400	10.01620400
H	-5.05317600	23.08663500	12.22393000
H	-3.47682700	23.13538500	13.00451000
C	3.71687200	24.02763600	15.61604100
C	4.54471700	25.21430100	15.09889800
C	4.56775200	22.78243500	15.85894200
C	3.69585500	21.54974200	16.14685100
O	2.69092800	21.43817300	15.31237000
O	3.97375100	20.77061000	17.04158300
H	3.18918200	24.31101000	16.54614000
H	5.15833900	22.54263400	14.95830400
H	5.26514600	22.91298000	16.69702500
C	6.19709600	17.47096900	14.42978400
C	5.66003200	17.44823100	15.86116800
C	6.55046900	16.07869600	13.90100600
C	5.34300300	15.16743300	13.52187200
O	4.24613300	15.35431500	14.13286000

O	5.58257700	14.28063400	12.67504300
H	5.42889400	17.92893000	13.76561100
H	7.19691400	16.14544100	13.01139600
H	7.12608200	15.51320500	14.65800000
C	2.93332900	19.65012700	10.00269900
N	3.13576100	20.83609300	9.44200500
O	2.61059000	16.12592200	9.03108800
C	2.49302100	20.80170700	12.02341500
O	3.28138000	16.86509200	11.08269000
O	2.64954600	19.57994300	11.30076300
C	2.77853300	17.11986100	9.99128400
C	2.97420900	18.42920400	9.28203900
C	3.19621700	18.50924900	7.91973800
C	3.39799200	19.75576100	7.31395700
C	3.36029500	20.87877500	8.12341700
H	3.51129100	21.87292300	7.70439900
H	3.20749300	17.59268100	7.34098400
H	2.25649800	20.50375600	13.04048000
H	3.41779900	21.38244400	11.99691700
H	1.68002100	21.39372300	11.58619800
O	-0.14245900	19.24425200	12.77997700
H	-1.02738000	18.80075200	12.72338200
H	0.76269500	19.34016300	14.38792000
O	1.92123900	14.87410700	12.72235100
H	2.32338800	15.48222700	12.08182200
H	2.65690300	14.77492900	13.36244500
O	3.26790700	17.90663800	13.72135400
H	3.58110100	17.01052200	13.98817200
H	3.15183300	17.85226300	12.75762000
O	-0.40467900	14.68364600	11.15004100
H	0.23628200	14.60829600	11.87993600
H	-1.11965100	15.28475100	11.42765700
O	1.48963700	19.28791300	15.04408200
H	2.17659100	20.50943800	15.31894100
H	2.14988900	18.67143600	14.61228200
H	-7.31438400	19.31034200	11.74744700
H	-1.63233100	23.37973100	10.49423600
H	5.01511100	24.97326400	14.13913200
H	-2.43762900	10.94149500	7.57282700
H	-2.79078600	19.65210600	5.53573000
H	3.56777300	19.84655900	6.24697300
H	2.91689600	23.78256100	14.88087400
H	3.90609800	26.08928500	14.94212600
H	-0.69537400	9.15511700	9.41233900
H	-2.74086900	9.22326700	7.90773400
H	-2.86044600	10.42901700	9.20470600
H	-1.79552000	21.09911900	5.52443700
H	-2.25718300	20.33866600	3.99132400

H	0.12507500	19.76906200	4.52751800
H	7.08634000	18.12352700	14.37044800
H	5.24020100	18.41947200	16.14746100
H	4.83631100	16.71343600	15.92557000
H	6.42077700	17.16355800	16.58672800
H	5.33548200	25.48734200	15.80222100
C	2.61662600	14.79518500	9.41336100
C	3.65663900	14.21816500	10.14352300
C	1.53625300	14.03416000	8.97753600
C	3.62921800	12.84928300	10.40605400
H	4.45818600	14.81205200	10.56882400
C	1.51150300	12.66658400	9.22437700
H	0.70416500	14.52773300	8.48813200
C	2.57123500	12.10670000	9.91493800
H	4.40432700	12.40896000	11.02326400
H	0.65405700	12.05761100	8.94048300
F	2.54344800	10.74900500	10.12317500
H	0.86800100	17.91428600	11.39619600
H	0.40968500	16.50235300	10.66763200
ZW1			
C	-1.55292700	-8.07487100	-2.46377800
C	-3.04786800	-7.88756200	-2.81049800
C	-0.70815100	-8.51993600	-3.66067900
O	0.56630700	-8.98569300	-3.25780500
H	-1.14898400	-7.11559700	-2.05717400
H	-1.18699700	-9.36534200	-4.17778500
H	-0.61308200	-7.69168000	-4.38721300
H	0.99969400	-8.34466500	-2.67533500
C	-1.43900800	1.24258900	-6.03592300
C	-2.69865900	2.11034500	-6.09668500
C	-0.96601000	0.98821700	-4.59871200
C	-1.93390400	0.11115000	-3.78803400
C	-1.20598400	-0.69074400	-2.70104700
C	-0.74545500	0.21937500	-1.55517500
N	0.12667300	-0.50247700	-0.59602700
H	-1.62634300	0.27711600	-6.54323900
H	0.03462100	0.51137300	-4.62762500
H	-0.81563900	1.95162500	-4.07328100
H	-2.72463800	0.73907300	-3.33289100
H	-2.46199400	-0.59526200	-4.45562600
H	-1.87387100	-1.45512100	-2.27151500
H	-0.33033800	-1.19543200	-3.13463100
H	-0.19205100	1.09366100	-1.91443600
H	-1.60469200	0.57695000	-0.98031500
H	-1.05911200	1.95879700	1.11390900
N	-7.54464600	0.51455000	0.31017100
C	-6.09672800	0.81000400	0.52536400
C	-5.74684000	2.17764100	-0.11462200

O	-6.50236500	2.66981900	-0.95735800
C	-5.23437200	-0.29698900	-0.08098800
C	-3.80579700	-0.36305400	0.51475300
O	-3.50846000	0.47105100	1.41529800
O	-3.06957000	-1.24890500	0.02931700
H	-7.72341300	0.42101400	-0.68994500
H	-5.90864600	0.85241500	1.63396600
H	-5.70372400	-1.28588600	0.08042300
H	-5.13810500	-0.19248300	-1.17781800
N	-4.61996100	2.82143400	0.34578700
C	-4.22043900	4.18466300	-0.10267700
C	-2.70362800	4.28743800	-0.31083400
O	-1.93972500	3.38168000	-0.07449700
C	-4.65239000	5.25319400	0.90520500
C	-4.45158300	6.70765600	0.36932400
O	-3.59703800	6.86563200	-0.53022000
O	-5.15639900	7.57915600	0.90560300
H	-3.95721400	2.31649500	0.97081600
H	-4.72541600	4.40084400	-1.09003400
H	-5.72164400	5.13188400	1.15229100
H	-4.11087900	5.16199500	1.85907800
C	2.97081200	6.00041400	4.49922800
C	3.79865700	7.18707900	3.98208500
C	3.82058700	4.75675100	4.75431100
C	2.94051200	3.52403400	5.02026000
O	1.97326100	3.40146400	4.14516200
O	3.18194800	2.75742600	5.93643600
H	2.43593200	6.28711100	5.42416400
H	4.42900200	4.52170300	3.86443400
H	4.49975000	4.88629400	5.60742200
C	5.45103600	-0.55625300	3.31297100
C	4.91397200	-0.57899100	4.74435500
C	5.80208900	-1.95142000	2.78793500
C	4.59611500	-2.89218200	2.47425800
O	3.52945200	-2.73090200	3.14371000
O	4.81162800	-3.77552000	1.61783000
H	4.68367200	-0.09962300	2.64671600
H	6.40843800	-1.88651300	1.87043800
H	6.41933300	-2.49612600	3.52769000
C	2.26221000	1.70685700	-0.93351100
N	2.86828900	2.79471800	-1.38666400
O	1.58977200	-1.77500900	-1.99516800
C	1.60548700	2.98753200	0.95003600
O	2.23841100	-1.13360000	0.14774500
O	1.60034100	1.75731800	0.22743800
C	1.65027600	-0.77433700	-0.92976400
C	2.24348400	0.46416300	-1.61491700
C	2.88987400	0.41759100	-2.83389600

C	3.53353500	1.55980400	-3.33341300
C	3.49299500	2.71229500	-2.56989400
H	3.97977800	3.62553700	-2.90877200
H	2.89414200	-0.51802200	-3.38069800
H	1.03178800	2.79249800	1.85222600
H	2.62544500	3.27112000	1.21434000
H	1.14242300	3.77965000	0.35051300
O	-0.93924400	1.13597600	1.61186800
H	-1.85820900	0.75655400	1.63865800
H	0.03905500	1.27857600	3.23337600
O	1.16384800	-3.16229600	1.77890500
H	1.53212000	-2.49069600	1.17231600
H	1.91845500	-3.30572600	2.38602500
O	2.52772000	-0.17621100	2.68123600
H	2.83592600	-1.04916300	3.01551300
H	2.36795300	-0.32908100	1.72651400
O	-0.99177800	-2.99072400	0.09532300
H	-0.42736000	-3.23980700	0.85378100
H	-1.78241100	-2.51997400	0.41643800
O	0.77377900	1.25813200	3.87747900
H	1.45275000	2.46966800	4.13783600
H	1.44836900	0.62741000	3.46054500
H	-8.09768900	1.31925000	0.60517000
H	-2.35450100	5.28137300	-0.69154700
H	4.27475600	6.94273100	3.02580700
H	-3.17736700	-7.14755600	-3.60688700
H	-3.53496500	1.63099000	-5.57280500
H	4.05002100	1.54515300	-4.28670200
H	2.17734300	5.75087300	3.75855500
H	3.15942000	8.06016800	3.81853300
H	-1.44746400	-8.80698900	-1.64049100
H	-3.50759500	-8.82565400	-3.12745900
H	-3.59123000	-7.51641600	-1.93316500
H	-2.53780300	3.07697000	-5.60321800
H	-3.00849800	2.30232400	-7.12586800
H	-0.62507900	1.73454300	-6.60225400
H	6.34106700	0.09459800	3.25201000
H	4.47692200	0.38615400	5.02412300
H	4.10441900	-1.32992700	4.81476700
H	5.67981000	-0.84561700	5.47135800
H	4.58548900	7.46391600	4.68831800
C	1.69147500	-3.11113900	-1.68675900
C	2.73646800	-3.65590300	-0.93327100
C	0.71392900	-3.94339700	-2.23485700
C	2.80233000	-5.03554400	-0.73459500
H	3.47082300	-3.02206000	-0.44980200
C	0.78799300	-5.32049000	-2.06338800
H	-0.12239300	-3.49401500	-2.75966500

C	1.83873600	-5.83317100	-1.32281500
H	3.57992700	-5.43922400	-0.09445400
H	0.01408200	-5.98167100	-2.45151700
F	1.89730800	-7.20028600	-1.17262200
H	0.12358000	0.02698600	0.29223500
H	-0.28053600	-1.44436500	-0.37544600
ZW2			
C	-1.53489900	0.68901000	-6.17293100
C	-2.79454900	1.55696100	-6.23334500
C	-0.88501800	0.67771000	-4.78162400
C	-1.48113200	-0.38474400	-3.84393100
C	-0.44535400	-0.89684100	-2.83416700
C	-0.40239500	-0.01740400	-1.57791600
N	0.66723900	-0.44804300	-0.63602800
H	-1.77943300	-0.34526400	-6.48207400
H	0.20359500	0.50166000	-4.89514800
H	-0.96639800	1.67475900	-4.30734200
H	-2.36814100	0.01955900	-3.31835300
H	-1.86001600	-1.24425700	-4.42902600
H	-0.68365100	-1.92566500	-2.52152200
H	0.55334200	-0.91229600	-3.29725600
H	-0.23971700	1.04033700	-1.81175100
H	-1.34239000	-0.10033800	-1.02415400
H	-1.09034700	1.60727300	0.95553200
N	-7.49527300	-0.20519100	0.07265200
C	-6.06299900	0.17513800	0.25979800
C	-5.84291200	1.62428800	-0.25150600
O	-6.70992800	2.17760900	-0.93224600
C	-5.15357600	-0.81337900	-0.47475700
C	-3.71628600	-0.91636500	0.10603500
O	-3.39384000	-0.09231200	1.00966200
O	-3.00429700	-1.80941600	-0.39896900
H	-7.70882900	-0.23137200	-0.92415300
H	-5.83139800	0.13160700	1.36014100
H	-5.58790200	-1.83053600	-0.44806000
H	-5.05937600	-0.56273100	-1.54806400
N	-4.66931100	2.23422900	0.12672200
C	-4.31613900	3.63096700	-0.23944500
C	-2.81045700	3.78208500	-0.49150200
O	-2.01650400	2.88924200	-0.30921700
C	-4.73053000	4.62496900	0.85015600
C	-4.55976800	6.11443900	0.41041500
O	-3.74389000	6.34182100	-0.51055700
O	-5.24550100	6.94145000	1.03432200
H	-3.94567600	1.68558000	0.64558100
H	-4.86133400	3.90343500	-1.19047100
H	-5.79217400	4.47345300	1.11481200
H	-4.16409900	4.47409100	1.78158000

C	2.87489300	5.44681100	4.36200700
C	3.70274900	6.63376500	3.84550500
C	3.74883500	4.23080600	4.66561100
C	2.90989700	2.95739300	4.84164500
O	1.93263100	2.87294900	3.97405400
O	3.19258100	2.12351400	5.68534100
H	2.30636700	5.74037600	5.26354500
H	4.43443500	4.03241800	3.82390900
H	4.35849800	4.36987300	5.56838600
C	5.35503900	-1.11006900	3.17608300
C	4.81810300	-1.13214700	4.60753000
C	5.84832100	-2.48338000	2.71565900
C	4.77094200	-3.59903700	2.55056900
O	3.54260100	-3.28908200	2.65427600
O	5.21929300	-4.73295300	2.29432600
H	4.54630200	-0.77017800	2.48909700
H	6.34448300	-2.40189300	1.73274000
H	6.60983800	-2.88614100	3.40476800
C	1.98434000	2.30373400	-1.08974200
N	2.21986300	3.50989700	-1.58479700
O	2.45932500	-1.24330000	-2.02284200
C	1.02974600	3.38579700	0.79100300
O	2.90597300	-0.31136200	0.07038200
O	1.35568100	2.19008400	0.08788200
C	2.19950200	-0.23778900	-0.99024100
C	2.33671700	1.09441200	-1.74220200
C	2.92362000	1.21221400	-2.98623400
C	3.16630300	2.48086200	-3.53407900
C	2.80356400	3.58832100	-2.78923900
H	2.97819100	4.59642000	-3.16259500
H	3.20023700	0.30761500	-3.51473500
H	0.56896100	3.05601600	1.72141900
H	1.93287700	3.95925400	1.00913800
H	0.33563000	3.99474700	0.19997900
O	-0.93374100	0.79351100	1.45813000
H	-1.80301200	0.31557500	1.37926400
H	0.01067400	0.83350300	3.02300500
O	0.76627900	-3.53843900	2.21991700
H	0.88070200	-2.58402600	2.37721100
H	1.69034700	-3.84447400	2.28678700
O	2.11605500	-1.05123100	2.49009100
H	2.77191400	-1.76552200	2.69937300
H	2.38542800	-0.70820700	1.59943700
O	-0.44801500	-2.94854200	-0.23278400
H	-0.10584800	-3.33039000	0.60074500
H	-1.36442100	-2.63665200	-0.08810900
O	0.68955700	0.75637000	3.72579700
H	1.42105800	1.94026000	3.95002500

H	1.30256800	0.04550400	3.38765800
H	-8.08847300	0.53378800	0.45151700
H	-2.49740300	4.79833300	-0.84487400
H	4.20432900	6.37898700	2.90485600
H	-3.53157100	1.22565500	-5.48948100
H	3.62517200	2.59712700	-4.50962100
H	2.11114200	5.16769600	3.60124500
H	3.05918800	7.49744300	3.65089700
H	-2.56866100	2.60432900	-6.00282800
H	-3.26661100	1.51773400	-7.21698800
H	-0.80065700	1.06110900	-6.91289300
H	6.17055000	-0.37185800	3.08406400
H	4.37088800	-0.16808800	4.88229800
H	4.02247400	-1.88963700	4.69344300
H	5.59248600	-1.37695200	5.33464300
H	4.46890500	6.93160400	4.56565900
C	2.43385300	-2.57975900	-1.72076000
C	2.86747800	-3.14159200	-0.51403600
C	1.96768700	-3.41080000	-2.74552300
C	2.79686600	-4.52326300	-0.32241100
H	3.25071400	-2.51533200	0.28066200
C	1.89987100	-4.78761800	-2.56730600
H	1.63944600	-2.95809700	-3.67624900
C	2.30269000	-5.30667300	-1.34816800
H	3.15168800	-4.95148100	0.61308200
H	1.53372100	-5.44763200	-3.34760400
H	0.51144200	0.06119900	0.24761400
H	0.48887200	-1.45890100	-0.41906500
C	-1.63881300	-8.60847200	-2.61285800
C	-3.14805800	-8.48997200	-2.90543900
C	-0.83015600	-7.51081800	-3.32385500
O	0.55135000	-7.82149300	-3.33647500
H	-1.46319600	-8.55241800	-1.52137000
H	-1.13742300	-7.44370100	-4.37912100
H	-1.01328400	-6.52965100	-2.85398000
H	0.96403600	-7.56979700	-2.49842500
H	-1.26284000	-9.59837700	-2.93058900
H	-3.35877700	-8.59911400	-3.97244500
H	-3.70930600	-9.25520700	-2.36305100
H	-3.52939800	-7.51125700	-2.58615000
F	2.20282800	-6.66794800	-1.17455300
TS2	i= -181.97 cm-1		
C	-0.69292700	19.26966000	5.08072400
C	-1.95257900	20.13760900	5.02031200
C	0.01094900	19.34745200	6.44145200
C	-0.72122600	18.56197100	7.54122500
C	0.26037100	18.02857500	8.59577400
C	0.35924700	18.94605800	9.82528500

N	1.40365500	18.47489900	10.75058900
H	-0.95171900	18.21747900	4.85437600
H	1.04371500	18.95434200	6.33543800
H	0.13340500	20.40034000	6.75713300
H	-1.49848200	19.19304500	8.00915900
H	-1.26434800	17.70547800	7.09873300
H	-0.05490500	17.02647800	8.92884500
H	1.27045000	17.92145600	8.17132200
H	0.52712200	19.99156400	9.52723000
H	-0.57888300	18.93414700	10.39370300
H	-0.13976600	20.29961300	12.62473100
N	-6.56324200	18.27799700	11.22035100
C	-5.16526200	18.73197900	11.47910600
C	-5.00093800	20.20493800	11.00215000
O	-5.89165800	20.74702000	10.34927200
C	-4.17680300	17.79559700	10.77525400
C	-2.80563300	17.66683500	11.47889600
O	-2.49736100	18.49137800	12.36582900
O	-2.09541700	16.71071700	11.04459600
H	-6.74053300	18.28420400	10.21582900
H	-4.98559900	18.68592400	12.58894100
H	-4.59737300	16.77706900	10.69012300
H	-3.97488400	18.11952500	9.73731400
N	-3.82462900	20.81199700	11.36797900
C	-3.47417000	22.21161400	11.01421100
C	-1.95244800	22.41038400	11.05002800
O	-1.19519000	21.54094800	11.40978400
C	-4.12832800	23.21766000	11.96581300
C	-3.88583400	24.70572000	11.55430300
O	-2.91003200	24.93290200	10.80550200
O	-4.68356100	25.52941700	12.03118700
H	-3.10778900	20.28255000	11.91153500
H	-3.83726300	22.42650400	9.96856000
H	-5.22137100	23.05305600	11.98964200
H	-3.77923700	23.08943600	13.00139400
C	3.71686400	24.02746000	15.61566200
C	4.54472000	25.21441400	15.09916100
C	4.60470700	22.86867300	16.06229700
C	3.79794600	21.59304500	16.33281400
O	2.74378900	21.48064700	15.56272200
O	4.16946300	20.77658300	17.15890700
H	3.06402100	24.34919500	16.44806000
H	5.32594500	22.60745900	15.26907900
H	5.18273200	23.10637400	16.96566300
C	6.19700600	17.47057800	14.42973800
C	5.66007700	17.44850300	15.86118700
C	6.55777400	16.07234300	13.92046500
C	5.43062500	14.99422000	13.94642000

O	4.21365200	15.37786400	13.90312800
O	5.81734200	13.81464500	13.95163900
H	5.42509900	17.91106700	13.75923300
H	6.88221900	16.13047100	12.86576600
H	7.40593000	15.65040700	14.48271600
C	2.68290300	21.30597000	10.15933900
N	2.94748200	22.45966400	9.56495300
O	3.23890700	17.47531800	9.10877100
C	1.70047400	22.56965100	11.90223600
O	3.55783100	18.67246600	11.48601900
O	2.02444900	21.30975300	11.33286800
C	2.77100500	18.84876900	10.55107100
C	3.04195600	20.03545700	9.64048600
C	3.69913400	20.02447700	8.42624900
C	3.97659600	21.23727800	7.77718300
C	3.58485000	22.41535100	8.38559800
H	3.78155000	23.38067800	7.92134900
H	3.98318200	19.06507700	8.01394700
H	1.18520800	22.34330200	12.83566100
H	2.60673400	23.14824000	12.09776800
H	1.04518200	23.14050400	11.23322200
O	-0.06358600	19.46605800	13.11327000
H	-0.91995700	19.01378000	12.94305500
H	0.88232000	19.40628900	14.69117700
O	1.39780400	15.49967600	13.50136300
H	1.77259200	16.38085400	13.75345200
H	2.21710100	14.97334700	13.43389600
O	2.99133400	17.61026800	13.93346500
H	3.63583100	16.82902400	13.99748800
H	3.16736800	18.02965100	13.06130600
O	0.26508000	16.11303300	11.36181300
H	0.68250700	15.77543900	12.25787000
H	-0.76703900	16.41367300	11.34609600
O	1.56460800	19.30228700	15.38550600
H	2.27561500	20.53846700	15.58273200
H	2.18989200	18.63999500	14.99429200
H	-7.21300600	18.96266600	11.60915500
H	-1.60230600	23.42734800	10.73441000
H	5.13633200	24.92574300	14.22286600
H	-2.67099700	19.83712500	5.79386800
H	4.48756500	21.25591700	6.82095800
H	3.02862800	23.67370000	14.81515800
H	3.89063900	26.03831400	14.79645700
H	-1.71737700	21.19194200	5.20478400
H	-2.44921200	20.06261100	4.05086000
H	0.01127300	19.58754000	4.28842100
H	7.08067400	18.12843600	14.36034200
H	5.35172100	18.44820200	16.19015100

H	4.76683900	16.80584400	15.91751900
H	6.39314900	17.05769600	16.56798700
H	5.23283200	25.58599400	15.86252200
C	3.06186800	16.21609100	9.40615300
C	3.46481600	15.63878100	10.64238000
C	2.46201400	15.33944400	8.46165600
C	3.28315400	14.28259700	10.91333600
H	3.93852400	16.26890000	11.38887600
C	2.28390300	13.98520500	8.72140100
H	2.14700000	15.75974700	7.50973500
C	2.69242800	13.48591400	9.94637100
H	3.62914900	13.86439100	11.85690300
H	1.84900800	13.31981600	7.98029000
H	1.16875800	18.76925900	11.70452000
H	0.85424600	16.87059600	11.04141800
C	-0.79684200	9.97218300	8.64079900
C	-2.30608700	10.09067300	8.34821600
C	0.01670100	11.01971100	7.86193700
O	1.39800100	10.72728300	7.90282400
H	-0.61233900	10.09137700	9.72577400
H	-0.27424900	11.00439000	6.79958100
H	-0.18880900	12.03104800	8.25431800
H	1.78760800	11.08116300	8.71627100
H	-0.43163600	8.96202700	8.38095900
H	-2.52176600	9.92681500	7.28924400
H	-2.87235500	9.36057500	8.93220500
H	-2.67588300	11.08837400	8.61649400
F	2.50893700	12.13301000	10.18872400
P1(782H)			
C	-1.53475600	0.68919200	-6.17294000
C	-2.79465600	1.55680600	-6.23332900
C	-0.85399200	0.70695900	-4.80014900
C	-1.35879800	-0.39948700	-3.85948900
C	-0.27579900	-0.78157400	-2.84037900
C	-0.18139100	0.26135000	-1.70982700
N	1.09007300	0.20252200	-0.99709500
H	-1.78326200	-0.35156300	-6.45690800
H	0.24271700	0.59004700	-4.94105200
H	-0.97702500	1.69394600	-4.31419100
H	-2.28274000	-0.07583800	-3.34811700
H	-1.62820000	-1.30156800	-4.44096600
H	-0.48622300	-1.77514700	-2.41187500
H	0.70671900	-0.85038300	-3.33767400
H	-0.32374600	1.27523000	-2.09667100
H	-0.97206300	0.10963400	-0.97023300
H	-0.12521400	1.93180700	0.32490700
N	-7.21749200	-0.46214000	-0.20477700
C	-5.87327200	0.10402300	0.10391600

C	-5.84294700	1.62424600	-0.25144900
O	-6.78152300	2.15049700	-0.84097600
C	-4.80614700	-0.67029400	-0.68285800
C	-3.43857400	-0.76256900	0.00940900
O	-3.02924000	0.06278000	0.81599900
O	-2.75830700	-1.80338800	-0.40111700
H	-7.41905200	-0.33854900	-1.19784900
H	-5.69180100	-0.02135700	1.20570500
H	-5.14408100	-1.70046200	-0.88907700
H	-4.61476300	-0.20780400	-1.66898200
N	-4.69750500	2.25861000	0.16021600
C	-4.31613400	3.63100300	-0.23951900
C	-2.97941000	3.64509700	-0.99780000
O	-2.37739900	2.64313300	-1.29294100
C	-4.21709800	4.55627500	0.97361000
C	-4.10011800	6.06116900	0.55441100
O	-3.45175500	6.29852600	-0.48864500
O	-4.65598200	6.87530400	1.30724400
H	-3.94987700	1.72824400	0.64744000
H	-5.10525200	4.04033600	-0.93840100
H	-5.10736900	4.45240000	1.61671200
H	-3.35124400	4.31382900	1.61035900
C	2.87491000	5.44685800	4.36209300
C	3.70273800	6.63374800	3.84544700
C	3.76079900	4.28286400	4.81157400
C	2.99358100	2.95211300	4.80178700
O	2.43002100	2.72304700	3.63927600
O	2.97187600	2.21174800	5.76850700
H	2.21787800	5.76775600	5.19049500
H	4.60740700	4.16049200	4.11575100
H	4.16250100	4.43782100	5.82124700
C	5.35502000	-1.11022800	3.17605100
C	4.81811700	-1.13205000	4.60753700
C	5.47941800	-2.52274300	2.58639200
C	4.24023100	-3.41364600	2.89840300
O	3.13456400	-3.04080200	2.36479300
O	4.40670000	-4.41666200	3.60226700
H	4.66527600	-0.51127300	2.54189500
H	5.58498700	-2.45689900	1.48951500
H	6.36531300	-3.03589500	2.98959400
C	1.52964700	2.99758800	-2.41026800
N	1.50954200	3.93251200	-3.34798800
O	2.85814600	-1.52428700	-3.60023500
C	0.26056300	4.47795700	-1.06389500
O	3.33184000	0.60947600	-0.87832000
O	0.93508800	3.23641000	-1.22191400
C	2.23127800	0.77906200	-1.41325100
C	2.14034200	1.73774900	-2.56899300

C	2.74066200	1.45287900	-3.78194300
C	2.70794300	2.42580700	-4.78996800
C	2.09172500	3.63645900	-4.51977100
H	2.04915200	4.42151900	-5.27300800
H	3.17957200	0.46604000	-3.91635500
H	-0.23803000	4.41385800	-0.09361800
H	0.96889300	5.31037900	-1.08245700
H	-0.47440900	4.62053800	-1.86315400
O	-0.61082500	1.79645800	1.15429900
H	-1.38352700	1.25392000	0.92871800
H	0.49847100	1.00167600	2.38896600
O	0.53249600	-2.32860300	2.84831000
H	0.68978300	-1.41924000	3.15237000
H	1.42418200	-2.74633600	2.80479100
O	2.59423400	-0.79581800	1.31267400
H	2.94714000	-1.68023000	1.66239800
H	3.16257700	-0.40227700	0.62460000
O	-0.35473800	-2.04129200	0.37720300
H	-0.03345400	-2.16577700	1.32135100
H	-1.79965200	-1.86449600	-0.01482200
O	1.20256600	0.62203300	2.95644600
H	1.94769500	1.81569400	3.51874200
H	1.81664300	0.13812700	2.32094000
H	-7.92864300	0.08394000	0.28286900
H	-2.61396100	4.67581400	-1.25002500
H	4.28066800	6.34762300	2.95873600
H	-3.51852200	1.24393900	-5.47072300
H	3.15008500	2.24019600	-5.76168400
H	2.19558000	5.09721500	3.55022600
H	3.04790200	7.46180400	3.55507000
H	-2.55983200	2.60807600	-6.02990800
H	-3.27982200	1.49713200	-7.20930200
H	-0.81447600	1.04247700	-6.93654700
H	6.33554500	-0.60551200	3.13762600
H	4.77669300	-0.12775900	5.03966600
H	3.79192200	-1.52933200	4.62904600
H	5.42024100	-1.77412400	5.25551900
H	4.40141000	6.99744500	4.60264100
C	2.47297800	-2.64072200	-3.11398600
C	2.46831700	-2.91796900	-1.70135200
C	1.99134800	-3.71037900	-3.94058500
C	2.04552600	-4.13721800	-1.17449000
H	2.84261400	-2.14269000	-1.03571800
C	1.56389400	-4.92651200	-3.41787100
H	1.97002000	-3.53685800	-5.01363200
C	1.59538300	-5.12049700	-2.04638800
H	2.09575900	-4.32629200	-0.10329600
H	1.22178400	-5.72887200	-4.06827600

H	1.16904100	-0.43114500	-0.20130800
H	0.23407500	-2.55755000	-0.19602000
C	-1.63881700	-8.60842800	-2.61285000
C	-3.14806100	-8.49000600	-2.90544100
C	-0.79279400	-7.93977800	-3.70854500
O	0.57355400	-8.26774700	-3.57277600
H	-1.40822900	-8.14489800	-1.63287900
H	-1.10302300	-8.30629800	-4.69997900
H	-0.94131500	-6.84531300	-3.68758800
H	0.94619900	-7.74659400	-2.84565300
H	-1.34546400	-9.66958400	-2.52011700
H	-3.41300900	-8.97950900	-3.84574300
H	-3.73312300	-8.94656800	-2.10223700
H	-3.44785500	-7.43721200	-2.97400300
F	1.18325200	-6.35086600	-1.54477700
PC-A			
C	-1.53477300	0.68917300	-6.17293900
C	-2.79464300	1.55682400	-6.23333300
C	-0.91711200	0.64669000	-4.76906900
C	-1.76587800	-0.13984500	-3.75664700
C	-0.91303500	-0.66014600	-2.59345500
C	-0.67063000	0.44397200	-1.53516100
N	0.61507200	0.23645000	-0.86746700
H	-1.77420500	-0.33883800	-6.50556000
H	0.09417300	0.19989400	-4.83567000
H	-0.76354400	1.67655000	-4.38953900
H	-2.58189200	0.50730500	-3.36480100
H	-2.26540100	-0.99287600	-4.24966400
H	-1.39517000	-1.51794700	-2.10405600
H	0.06796000	-1.00245100	-2.97087000
H	-0.68308400	1.43878500	-1.98686300
H	-1.46116600	0.42687600	-0.78135000
H	-0.45025400	1.69453100	0.79974200
N	-7.34746800	-0.35580500	-0.12833600
C	-5.97527100	0.14278800	0.19312800
C	-5.84294500	1.62424000	-0.25145000
O	-6.72773300	2.15789400	-0.92716600
C	-4.91586700	-0.72596100	-0.49423100
C	-3.52616500	-0.77345000	0.20399600
O	-3.22219600	0.16208100	0.99884300
O	-2.80618600	-1.73763200	-0.13286800
H	-7.44217000	-0.45170500	-1.13852800
H	-5.83949100	0.07640400	1.30657200
H	-5.26891900	-1.76943700	-0.58499800
H	-4.72607400	-0.37892200	-1.52904300
N	-4.73802600	2.28802900	0.23138800
C	-4.31613300	3.63100800	-0.23951800
C	-3.34543900	3.51505500	-1.43179900

O	-3.06928500	2.46457400	-1.95749700
C	-3.66851900	4.42053500	0.89530600
C	-3.34435500	5.88882600	0.47713800
O	-2.61666900	6.02731400	-0.53527300
O	-3.81946800	6.78875400	1.18670200
H	-3.99135500	1.72686600	0.72307800
H	-5.22874400	4.18260000	-0.60859600
H	-4.33958700	4.44930100	1.77255400
H	-2.73665000	3.94133300	1.24500400
C	2.87490700	5.44686100	4.36209700
C	3.70273900	6.63374600	3.84544500
C	3.76947700	4.28785400	4.80594100
C	3.03050900	2.94073800	4.84033500
O	2.27203800	2.75451700	3.79001500
O	3.21293000	2.14439800	5.74582800
H	2.22019800	5.76472000	5.19317500
H	4.60018200	4.15532700	4.09126400
H	4.20723300	4.45954100	5.79813100
C	5.35502000	-1.11023000	3.17605100
C	4.81811700	-1.13204900	4.60753700
C	5.66110700	-2.51292300	2.64434900
C	4.46735000	-3.50089500	2.79476100
O	3.34030200	-3.10198000	2.34109000
O	4.70380200	-4.60771500	3.30020800
H	4.59368400	-0.62694600	2.51996600
H	5.90252600	-2.45542100	1.56705900
H	6.52788600	-2.95575300	3.15831400
C	1.11973100	3.20749600	-1.74920600
N	1.20484900	4.32322900	-2.46287600
O	3.81526900	-1.40013400	-2.80678400
C	-0.12846600	4.43371700	-0.13231700
O	2.88831100	0.33391400	-0.94234600
O	0.45239200	3.20814800	-0.59287700
C	1.75768400	0.77939600	-1.25977400
C	1.73158000	1.99209800	-2.14094700
C	2.44200500	1.98395400	-3.32772200
C	2.50341100	3.14251800	-4.10597700
C	1.87047000	4.27829200	-3.62038000
H	1.89884900	5.21134200	-4.17985300
H	2.94503500	1.06917400	-3.62840400
H	-0.65089100	4.16817300	0.78571500
H	0.64599900	5.17882200	0.05329800
H	-0.84107100	4.84417300	-0.86683200
O	-0.89475000	1.51715400	1.64095900
H	-1.67127000	0.95004600	1.43408500
H	0.36466200	0.84350000	2.73582700
O	0.73255700	-2.52441900	3.13916800
H	0.88059900	-1.61907000	3.44983800

H	1.62375200	-2.89406000	2.96803000
O	2.69977000	-0.72647200	1.61533400
H	3.03530000	-1.65801000	1.82762800
H	2.95303800	-0.44419500	0.72426200
O	-0.11591600	-2.06505900	0.47895100
H	0.12306500	-2.21851300	1.41662600
H	-1.09141900	-1.96225000	0.42505800
O	1.16523800	0.57898300	3.24240500
H	1.83254800	1.80645100	3.68655100
H	1.77051100	0.11837100	2.58867600
H	-8.02881800	0.35859500	0.13391600
H	-2.91668000	4.48682300	-1.78565600
H	4.28083000	6.34865800	2.95920600
H	-3.55844700	1.18540800	-5.53661900
H	3.03394600	3.16503300	-5.04923400
H	2.19095300	5.09337200	3.55600400
H	3.04663700	7.46103200	3.55480200
H	-2.57993000	2.58731300	-5.92504200
H	-3.22651700	1.57842000	-7.23485800
H	-0.78492300	1.07766900	-6.88776400
H	6.26217400	-0.48427600	3.11691000
H	4.56530900	-0.12337400	4.95677300
H	3.89033200	-1.72160800	4.65874500
H	5.52796600	-1.58019600	5.30472800
H	4.39975400	6.99828600	4.60358700
C	2.99077100	-2.47872200	-2.77678300
C	2.13130200	-2.74332800	-1.70350800
C	3.01907400	-3.34666700	-3.87271500
C	1.28527900	-3.84804900	-1.73211600
H	2.10940200	-2.09541100	-0.83209000
C	2.19037500	-4.46690000	-3.90102900
H	3.69106500	-3.12721500	-4.69594900
C	1.34234500	-4.68809300	-2.82951600
H	0.59861600	-4.01155400	-0.90763400
H	2.19324900	-5.15446200	-4.74022700
H	0.63060200	-0.58335400	-0.23113100
H	3.60937900	-0.80367700	-2.05295200
C	-1.63881400	-8.60843000	-2.61285000
C	-3.14806100	-8.49000200	-2.90544100
C	-0.81971300	-8.44698200	-3.90122200
O	0.56987600	-8.55069000	-3.66049200
H	-1.34046300	-7.83630700	-1.87431600
H	-1.06596400	-9.25226600	-4.61038500
H	-1.05942600	-7.48266400	-4.38283900
H	0.86008900	-7.75278500	-3.19924800
H	-1.40820600	-9.57795400	-2.13719100
H	-3.48411200	-9.24946000	-3.61442300
H	-3.72624700	-8.60230300	-1.98188500

H	-3.39018900	-7.50203800	-3.31596600
F	0.52669700	-5.79223600	-2.86979200
ZW3			
C	-1.68342500	-8.08880400	-2.47233600
C	-3.17849000	-7.90235600	-2.81893200
C	-0.85592300	-8.43321000	-3.71761500
O	0.41107500	-8.96525600	-3.38625800
H	-1.28995100	-7.15831000	-1.99655400
H	-1.36141800	-9.21458600	-4.30535000
H	-0.75384300	-7.54021300	-4.36094300
H	0.93169800	-8.32151700	-2.88539900
C	-1.56951800	1.22812200	-6.04445000
C	-2.82924400	2.09587700	-6.10512200
C	-1.15845600	0.89767300	-4.60419000
C	-2.26389200	0.19846500	-3.79467600
C	-1.68045900	-0.65802500	-2.66312200
C	-0.99852000	0.22151500	-1.60070900
N	0.00308700	-0.52560000	-0.79680200
H	-1.73631200	0.29105600	-6.60875300
H	-0.25033700	0.26050000	-4.62305400
H	-0.85423400	1.82518500	-4.07954100
H	-2.96334500	0.95075100	-3.38119200
H	-2.87038600	-0.44952500	-4.45441300
H	-2.46825600	-1.24316400	-2.16288600
H	-0.94328300	-1.35461400	-3.08375500
H	-0.48057700	1.08165800	-2.04005300
H	-1.73492600	0.61220100	-0.89343300
H	-1.03392700	1.97871600	1.04000300
N	-7.59464800	0.40056300	0.23271500
C	-6.16973900	0.76808600	0.48971800
C	-5.87727700	2.16309800	-0.12309700
O	-6.66871700	2.66126500	-0.92793900
C	-5.23603700	-0.29287500	-0.09600400
C	-3.84187000	-0.36720300	0.58119500
O	-3.52966900	0.54398700	1.39848900
O	-3.13383400	-1.33222600	0.22070300
H	-7.73713300	0.28796500	-0.77084400
H	-6.01798400	0.81224400	1.60336500
H	-5.69206900	-1.29734700	-0.01684400
H	-5.06459900	-0.13260900	-1.17801800
N	-4.74335000	2.80245200	0.32030700
C	-4.35099000	4.17024200	-0.11116700
C	-2.83468500	4.27385100	-0.32700200
O	-2.07369800	3.35758100	-0.12342000
C	-4.77637000	5.22641300	0.91281200
C	-4.57360500	6.68753200	0.39726400
O	-3.72607800	6.85576500	-0.50736200
O	-5.26956200	7.55431400	0.95245900

H	-4.06271700	2.28633100	0.92537500
H	-4.86074700	4.40154800	-1.09238000
H	-5.84520500	5.10402900	1.16168900
H	-4.23222400	5.11971100	1.86358500
C	2.84031500	5.98594600	4.49066600
C	3.66805800	7.17268000	3.97364200
C	3.71753200	4.79069200	4.86655500
C	2.88298800	3.50563200	5.00255600
O	2.19452800	3.24238600	3.91995600
O	2.91979200	2.82745600	6.01472100
H	2.23006300	6.29571200	5.35916400
H	4.46443800	4.60532700	4.07663600
H	4.24748300	4.95577700	5.81392700
C	5.31991400	-0.57091700	3.30435600
C	4.78374500	-0.59327400	4.73599400
C	5.77194100	-1.95448800	2.83437100
C	4.71478200	-3.09460400	2.96650200
O	3.48480600	-2.77809300	2.87691700
O	5.17621800	-4.24115500	3.10777900
H	4.51909900	-0.19554000	2.62477800
H	6.04380600	-1.91571700	1.76329400
H	6.67246500	-2.28836500	3.37472200
C	2.09438300	1.66695000	-1.35341600
N	2.66811600	2.76323900	-1.82640200
O	1.15839600	-1.74412200	-2.48943700
C	1.73046500	2.84832200	0.67301900
O	2.20090000	-1.25294000	-0.46530300
O	1.58919000	1.66686700	-0.11551300
C	1.43942200	-0.80195300	-1.38709800
C	1.95216900	0.46278000	-2.08767900
C	2.42673500	0.46849300	-3.38397900
C	3.02908800	1.62271300	-3.90721100
C	3.12612600	2.73157700	-3.08618700
H	3.58950700	3.65092700	-3.44067900
H	2.33029400	-0.43577700	-3.97446000
H	1.25008700	2.61970500	1.62071900
H	2.78578700	3.07332500	0.83500100
H	1.24240700	3.69329800	0.17491100
O	-0.91006700	1.13575100	1.50149200
H	-1.83598600	0.78674800	1.57723400
H	0.20741300	1.16772000	3.02357900
O	1.49788800	-3.54124700	1.08223700
H	1.82014400	-2.82552300	0.50210400
H	2.11368600	-3.50835500	1.84298000
O	2.53999600	-0.40270100	2.16015800
H	2.90629300	-1.27177500	2.49412600
H	2.38363700	-0.53241500	1.20537200
O	-0.98138300	-2.97779900	0.07795900

H	-0.27870700	-3.24713700	0.70693000
H	-1.72037600	-2.53782800	0.53457000
O	1.01268600	1.10315000	3.57225300
H	1.68294200	2.30514700	3.88385800
H	1.61317300	0.46853000	3.05858100
H	-8.19389600	1.18242100	0.49933700
H	-2.48428400	5.27718700	-0.68142400
H	4.21110800	6.90142500	3.06135800
H	-3.31437700	-7.10970500	-3.56213100
H	-3.70295300	1.56112700	-5.71500500
H	3.40772600	1.65144700	-4.92289200
H	2.11525900	5.67280200	3.70576100
H	3.01758100	8.01876800	3.73013300
H	-1.56364000	-8.88228300	-1.71156200
H	-3.61902900	-8.82327400	-3.20628800
H	-3.73796000	-7.60440000	-1.92420800
H	-2.71620700	2.99830700	-5.49035600
H	-3.05395700	2.41040200	-7.12658900
H	-0.73356900	1.74870400	-6.54894800
H	6.15912000	0.14127600	3.22050100
H	4.41883000	0.39155500	5.04469800
H	3.92588600	-1.28440500	4.79869600
H	5.53386600	-0.93390600	5.45051200
H	4.39915300	7.50418900	4.71538200
C	1.42595900	-3.06921700	-2.27161400
C	2.73317400	-3.52767700	-2.08563500
C	0.36324100	-3.97057600	-2.29400500
C	2.98049300	-4.89071300	-1.93962100
H	3.53568000	-2.80268700	-2.01158000
C	0.60190200	-5.33392800	-2.15492400
H	-0.64979300	-3.59171800	-2.36259900
C	1.90565700	-5.75979900	-1.98930300
H	3.97854000	-5.27204900	-1.75820000
H	-0.22095400	-6.04834200	-2.12401100
F	2.13596900	-7.10627400	-1.86312400
H	0.14781900	0.00074800	0.07972700
H	-0.37155300	-1.46693000	-0.51421600

TS3 i= -209.60 cm-1

C	-0.80680300	9.95284700	8.65297100
C	-2.30186300	10.13932000	8.30636800
C	0.05769700	9.82592000	7.39118400
O	1.31545700	9.24426600	7.67082400
H	-0.45766600	10.81755900	9.26741100
H	-0.42603200	9.15656800	6.66313200
H	0.17712700	10.81619300	6.91603300
H	1.79194400	9.78606000	8.31556500
C	-0.69289100	19.26978600	5.08084300

C	-1.95261900	20.13754300	5.02019200
C	-0.15527000	19.11721300	6.50773000
C	-1.18180100	18.52070900	7.48489300
C	-0.50171900	17.68755200	8.58103300
C	0.39415800	18.55637300	9.48189600
N	1.19622400	17.74552000	10.40430200
H	-0.90990000	18.27045700	4.65711300
H	0.75227100	18.47825300	6.48489400
H	0.18671200	20.09822900	6.89024700
H	-1.78346000	19.33038400	7.93892800
H	-1.89750200	17.87514300	6.94295200
H	-1.26425400	17.18790400	9.20411100
H	0.11397000	16.90306300	8.12116100
H	1.04076000	19.20576200	8.87184200
H	-0.22913900	19.21842000	10.09482800
H	-0.06963700	20.23257200	12.34515700
N	-6.68623600	18.43158600	11.45222200
C	-5.24124400	18.78138000	11.58523600
C	-5.00074700	20.20478400	11.00219500
O	-5.87174900	20.73761600	10.31704700
C	-4.39665500	17.71845500	10.87712700
C	-3.02150200	17.48492700	11.52487200
O	-2.44108100	18.39209900	12.12864200
O	-2.56633400	16.29670000	11.31793100
H	-6.95370300	18.46938900	10.46742300
H	-4.98774900	18.78790200	12.68073200
H	-4.92678700	16.75026800	10.85145200
H	-4.20406600	17.99000000	9.82239500
N	-3.81182900	20.80044700	11.34930500
C	-3.47430600	22.21188800	11.01414700
C	-1.95896300	22.44620500	11.05152500
O	-1.17482800	21.57790500	11.34754900
C	-4.15548800	23.19462500	11.96989600
C	-3.98024200	24.68658900	11.53222200
O	-3.04435400	24.93347700	10.74073000
O	-4.78708200	25.48752800	12.03088800
H	-3.07557000	20.25809100	11.84628500
H	-3.83564400	22.43232000	9.96748000
H	-5.24037600	22.98940800	12.01396000
H	-3.78301700	23.09455500	12.99999100
C	3.71693000	24.02760800	15.61596000
C	4.54468800	25.21434500	15.09895200
C	4.58217800	22.92628300	16.22845900
C	3.77330500	21.62437500	16.37550800
O	3.19640500	21.27910600	15.25656300
O	3.73568100	21.01531000	17.43254100
H	2.97295400	24.37774800	16.35571500
H	5.43586600	22.70105400	15.56743200

H	4.97290500	23.20904000	17.21526100
C	6.19663700	17.47077700	14.42968300
C	5.66031200	17.44837600	15.86127500
C	6.44224300	16.06322800	13.87304300
C	5.39281100	14.97235600	14.26331500
O	4.16256900	15.30688700	14.26253400
O	5.84774800	13.83934900	14.50043400
H	5.45962800	17.99798200	13.77994100
H	6.44312000	16.10222200	12.76809800
H	7.42561500	15.67802700	14.18611900
C	3.73443300	19.48823800	9.95724500
N	4.56578100	20.41609700	9.50545200
O	2.16400900	16.28751200	8.82035200
C	3.63092800	20.69520600	12.00291500
O	3.18178500	16.68421200	10.90592900
O	3.19391200	19.62487900	11.17403900
C	2.52142400	17.24347800	9.94302500
C	3.35283800	18.32935000	9.23008400
C	3.87430500	18.20559300	7.95896400
C	4.74954600	19.18279200	7.45440000
C	5.06306800	20.25456300	8.26803900
H	5.74405500	21.03393800	7.92960100
H	3.60119700	17.33427200	7.37372300
H	3.08224800	20.58339400	12.93532200
H	4.70472700	20.61673600	12.18840700
H	3.41171400	21.65872700	11.53020100
O	0.14641900	19.37419400	12.73494900
H	-0.67443900	18.85809300	12.64368300
H	1.22222500	19.33787500	14.26960500
O	1.99939800	14.75315000	12.50319600
H	2.46045700	15.36786200	11.88786200
H	2.60174600	14.72241300	13.27121400
O	3.45185900	17.67993200	13.44967300
H	3.72848000	16.78384300	13.82095900
H	3.31445200	17.52233000	12.49159600
O	-0.22400200	15.85217100	11.48207500
H	0.36415500	15.37600400	12.11579800
H	-1.43656600	16.10255000	11.53021800
O	1.99988700	19.19746300	14.84126600
H	2.66269900	20.33004400	15.19500600
H	2.58686000	18.54643400	14.30035800
H	-7.24777700	19.15050000	11.90917900
H	-1.64190600	23.48801300	10.78964900
H	5.22605200	24.89644400	14.30205500
H	-2.45214300	11.03155500	7.68889300
H	-2.78482500	19.67039900	5.55967100
H	5.17361000	19.10080000	6.45911300
H	3.12648600	23.59854300	14.77399000

H	3.89029400	25.98780500	14.68465000
H	-0.67060800	9.05976200	9.29000900
H	-2.70007800	9.27528300	7.77028400
H	-2.88822600	10.27585000	9.22167500
H	-1.78222300	21.11284600	5.49277100
H	-2.27319400	20.31156800	3.99074600
H	0.09461300	19.71101300	4.44092000
H	7.13262700	18.05319800	14.37920100
H	5.49119700	18.45729200	16.24561800
H	4.68668400	16.92709100	15.88706500
H	6.32896000	16.91436800	16.53854200
H	5.14345000	25.66202600	15.89609400
C	2.27609200	14.96475500	9.10230600
C	3.52535600	14.37838600	9.34435100
C	1.12670300	14.17097700	9.10876000
C	3.62926600	13.00794400	9.56370000
H	4.39623900	15.02132200	9.39833300
C	1.22134300	12.79684600	9.31756900
H	0.16015300	14.64941900	8.98901400
C	2.47207400	12.25065500	9.53162000
H	4.58026900	12.53631200	9.78311300
H	0.33504300	12.16242200	9.35151100
F	2.56576500	10.89181500	9.72544100
H	1.38485900	18.30323400	11.24089800
H	0.35836800	16.59178100	11.03591200
IO(782H)			
C	-1.68342800	-8.08881600	-2.47233100
C	-3.17848800	-7.90234800	-2.81893500
C	-0.81708300	-8.20100200	-3.73419100
O	0.44070700	-8.78488900	-3.45883400
H	-1.34108200	-7.22787100	-1.85119200
H	-1.29946700	-8.86170200	-4.47106300
H	-0.69708500	-7.20531800	-4.19788100
H	0.90215900	-8.25422600	-2.79451700
C	-1.56951500	1.22811800	-6.04446700
C	-2.82924400	2.09587800	-6.10510500
C	-0.95040500	1.18780600	-4.64233500
C	-1.91778900	0.67300200	-3.56359700
C	-1.19708200	-0.16940800	-2.50005100
C	-0.18213100	0.66231700	-1.69922900
N	0.56475200	-0.15996600	-0.74391300
H	-1.81226500	0.19859000	-6.37120800
H	-0.04516900	0.54580200	-4.66873900
H	-0.58851800	2.19442400	-4.35893600
H	-2.43603300	1.52610800	-3.08675200
H	-2.71121700	0.05428800	-4.02273800
H	-1.93450700	-0.60154800	-1.80105100
H	-0.67016800	-1.00359300	-2.98275400

H	0.50144300	1.19228300	-2.38089200
H	-0.70839400	1.42913200	-1.11690500
H	-1.30482200	1.88243000	1.39079900
N	-7.53363800	0.33751500	0.23094600
C	-6.10383600	0.72008800	0.42000600
C	-5.87737100	2.16311800	-0.12311700
O	-6.74564600	2.68729000	-0.81824800
C	-5.21252800	-0.30440800	-0.28918000
C	-3.85603700	-0.49379900	0.39949400
O	-3.35189100	0.37459100	1.10115900
O	-3.30691300	-1.64553000	0.11921500
H	-7.77648100	0.41758800	-0.75823100
H	-5.88429700	0.70492100	1.52273500
H	-5.71054100	-1.28858600	-0.34293300
H	-5.00348200	-0.01128900	-1.33454800
N	-4.70332300	2.76734100	0.24783100
C	-4.35092800	4.17022000	-0.11114300
C	-2.85872300	4.42806900	0.14492000
O	-2.12295400	3.58187600	0.58992800
C	-5.18465200	5.18226200	0.67641500
C	-4.95152400	6.65750300	0.21130200
O	-3.92736100	6.87665600	-0.47072800
O	-5.80922300	7.47505900	0.58286100
H	-3.98666600	2.24539900	0.79345000
H	-4.55007400	4.32730700	-1.20986600
H	-6.26128700	4.96313200	0.54857800
H	-4.98639900	5.12950800	1.75677500
C	2.84030600	5.98594100	4.49064800
C	3.66806300	7.17268200	3.97365500
C	3.69790700	4.93113200	5.19057700
C	2.91247400	3.61228500	5.31222800
O	2.47673500	3.20118900	4.15405300
O	2.76526700	3.05594800	6.38940200
H	2.04868100	6.34389500	5.17493000
H	4.60167800	4.71916600	4.59536000
H	4.00774900	5.25136200	6.19455200
C	5.32000700	-0.57089300	3.30437900
C	4.78368700	-0.59328400	4.73597200
C	5.56768100	-1.97682000	2.74311700
C	4.54833400	-3.08545000	3.16331300
O	3.30936100	-2.78234700	3.16746200
O	5.03155100	-4.20337300	3.41510700
H	4.58229900	-0.04342700	2.65566200
H	5.53439100	-1.93804700	1.63863500
H	6.56546600	-2.34693300	3.02733800
C	3.26733100	1.33393900	-1.14551800
N	4.17466900	2.19101700	-1.59106500
O	1.40555200	-1.70651400	-2.31191500

C	3.31661500	2.49052300	0.93169200
O	2.44119000	-1.39127000	-0.21640700
O	2.76006000	1.49402500	0.08247100
C	1.83920100	-0.77840700	-1.18509300
C	2.77286000	0.22879200	-1.89002000
C	3.27194900	0.07988200	-3.16740300
C	4.22838000	0.98285900	-3.66428500
C	4.64318400	2.00817500	-2.83673000
H	5.38764100	2.72957900	-3.17006000
H	2.91843900	-0.75401000	-3.76449400
H	2.78656500	2.39836400	1.87718200
H	4.38443900	2.30799200	1.07600600
H	3.17264300	3.48559200	0.49831500
O	-0.64574800	1.22215800	1.64680100
H	-1.12053000	0.37526400	1.63368100
H	0.45094900	1.35790800	3.13675500
O	1.15912000	-3.27830500	1.34877200
H	1.64692800	-2.68828200	0.72895900
H	1.75714700	-3.32194300	2.11969700
O	2.57620100	-0.42991100	2.35380500
H	2.85727200	-1.32398600	2.72988400
H	2.49634900	-0.57673600	1.38781200
O	-0.96298000	-1.66112200	0.83983800
H	-0.36840700	-2.35759700	1.21435800
H	-2.29235200	-1.71171000	0.48256600
O	1.20751700	1.17702300	3.72709900
H	1.90326200	2.26789400	4.07967100
H	1.76399700	0.49403500	3.19702800
H	-8.12699100	1.01767500	0.70667800
H	-2.51339400	5.46187300	-0.11017100
H	4.39762600	6.84238400	3.22610000
H	-3.33003900	-7.00486200	-3.42827900
H	-3.62757200	1.68394500	-5.47637500
H	4.63578300	0.88008900	-4.66466400
H	2.30780400	5.51144400	3.63415500
H	3.01953800	7.91434900	3.49655600
H	-1.54519800	-8.98703400	-1.84318400
H	-3.57379100	-8.76194800	-3.36453400
H	-3.76671600	-7.77747500	-1.90335600
H	-2.62950400	3.10788100	-5.73217100
H	-3.21251100	2.17948700	-7.12438500
H	-0.81921300	1.60987500	-6.76236900
H	6.25573900	0.01215700	3.25448800
H	4.61684500	0.41557500	5.12077800
H	3.80942800	-1.11350900	4.76116700
H	5.45148300	-1.12948700	5.41252700
H	4.21293800	7.66367800	4.78375400
C	1.42189500	-3.02974300	-2.01774400

C	2.63091300	-3.69853000	-1.77879400
C	0.22075500	-3.74355400	-1.98513900
C	2.64311600	-5.06767100	-1.53592800
H	3.54425900	-3.11610500	-1.74570600
C	0.22333800	-5.11996700	-1.75761400
H	-0.71352200	-3.20535300	-2.11543600
C	1.43675500	-5.74462100	-1.54462900
H	3.56157700	-5.59948500	-1.31553300
H	-0.69883800	-5.69910600	-1.71560000
F	1.44538000	-7.10365000	-1.32794900
H	0.80528100	0.42312900	0.05997700
H	-0.38093600	-1.16944900	0.16388400
TS4 i=151.55 cm-1			
C	-1.68335300	-8.08835700	-2.47237800
C	-3.17853800	-7.90263900	-2.81887800
C	-0.90692900	-8.65143400	-3.67077700
O	0.34606600	-9.18338400	-3.29552200
H	-1.24776700	-7.10689700	-2.16238600
H	-1.46330700	-9.48606200	-4.12589900
H	-0.78745900	-7.86727300	-4.44070600
H	0.87941300	-8.48292900	-2.89316800
C	-1.56959800	1.22796500	-6.04450700
C	-2.82918400	2.09596700	-6.10508500
C	-0.84855900	1.29662400	-4.69151900
C	-1.77746500	1.16333200	-3.47309200
C	-1.14090300	0.35384800	-2.33284100
C	0.20206000	0.93891800	-1.87164000
N	0.84901600	0.02136000	-0.93400900
H	-1.84257900	0.17476600	-6.25523200
H	-0.08484000	0.48604200	-4.65759800
H	-0.28367100	2.24365600	-4.61489000
H	-2.06170500	2.16784200	-3.10776500
H	-2.72147300	0.66442600	-3.76359900
H	-1.83018000	0.32888900	-1.46863000
H	-0.94964000	-0.67968500	-2.65639900
H	0.85969800	1.08886400	-2.73307400
H	0.05745500	1.91379000	-1.38799700
H	-1.18003500	1.94618300	0.91506300
N	-7.51326800	0.31779900	0.22840900
C	-6.07740100	0.69725800	0.36428300
C	-5.87774300	2.16296000	-0.12326400
O	-6.77225500	2.71730500	-0.75820100
C	-5.22049700	-0.28716200	-0.43790800
C	-3.83865500	-0.51066200	0.18159000
O	-3.32434100	0.29499200	0.94763100
O	-3.27895800	-1.61812800	-0.22943600
H	-7.80794200	0.44802600	-0.74118800
H	-5.80224000	0.63074100	1.45302700

H	-5.72015800	-1.26807300	-0.52414300
H	-5.05329900	0.06123300	-1.47364800
N	-4.68850700	2.75768400	0.22226800
C	-4.35052000	4.17028200	-0.11095400
C	-2.83347500	4.34925200	-0.26022100
O	-2.04744300	3.45932100	-0.04347300
C	-4.86402000	5.14202800	0.95247600
C	-4.71177500	6.63838800	0.51478900
O	-3.87346300	6.87432700	-0.38169600
O	-5.43625000	7.44664700	1.11603200
H	-3.94939100	2.21797700	0.70939600
H	-4.83611500	4.43509500	-1.09529900
H	-5.93516000	4.96231100	1.15059400
H	-4.34908800	5.01417500	1.91608200
C	2.84029300	5.98590900	4.49047300
C	3.66807400	7.17272400	3.97376900
C	3.71880800	4.85354900	5.02516400
C	2.90476100	3.55049900	5.08840500
O	2.43632900	3.21775500	3.91378800
O	2.75687900	2.93551600	6.13098400
H	2.13800900	6.32320600	5.27512200
H	4.56881300	4.67803400	4.34526300
H	4.10868300	5.07448400	6.02750900
C	5.31993600	-0.57097900	3.30439300
C	4.78372100	-0.59321500	4.73598600
C	5.51310500	-1.97842000	2.72398700
C	4.45734700	-3.03799500	3.17231300
O	3.22332800	-2.72946400	3.02703000
O	4.89213100	-4.11889800	3.59540000
H	4.60311000	-0.00634800	2.66521400
H	5.45890600	-1.92713900	1.62121500
H	6.50066900	-2.38391200	2.99267700
C	3.68026000	1.37006700	-1.29402200
N	4.61541800	2.18825000	-1.75063500
O	1.33444800	-1.54621800	-2.95062000
C	3.87625400	2.42845800	0.82907400
O	2.59597200	-1.39390800	-0.53475500
O	3.24482700	1.48732800	-0.03032700
C	2.10505400	-0.53755400	-1.27461900
C	3.07562900	0.33487200	-2.05473400
C	3.49394600	0.19008100	-3.36040700
C	4.48232900	1.05274600	-3.86482800
C	5.00182300	2.02169200	-3.02671900
H	5.76947600	2.70919900	-3.37773000
H	3.02992700	-0.58941400	-3.95453000
H	3.38371500	2.31831400	1.79417200
H	4.94384700	2.20692800	0.91101300
H	3.74702600	3.44396700	0.44091500

O	-0.64229000	1.23305500	1.28900000
H	-1.23627300	0.46500800	1.31413000
H	0.38861200	1.39198100	2.83801200
O	1.17733400	-3.29531900	1.13264000
H	1.70751600	-2.86889000	0.43619400
H	1.76100600	-3.26123400	1.91646000
O	2.61065200	-0.40308800	2.20800500
H	2.85594200	-1.32386300	2.58192200
H	2.62070700	-0.51238500	1.24582700
O	-0.88934300	-1.68754100	0.43084500
H	-0.30449200	-2.36606400	0.85086700
H	-2.27464600	-1.70079800	0.08879000
O	1.10741200	1.21549800	3.47360700
H	1.84407000	2.31845600	3.83048700
H	1.68933900	0.53283400	2.99727300
H	-8.08406200	0.96576600	0.77142500
H	-2.51519500	5.37525200	-0.57471400
H	4.30204100	6.86956900	3.13315000
H	-3.30179300	-7.22709100	-3.67150400
H	-3.60184300	1.72154400	-5.42271200
H	4.83126700	0.96720000	-4.88834200
H	2.20612200	5.59659800	3.66110400
H	3.01186500	7.97393400	3.61884900
H	-1.56681700	-8.75452200	-1.59900700
H	-3.65682200	-8.85512700	-3.05580800
H	-3.70847700	-7.45513700	-1.97033200
H	-2.61223000	3.12638300	-5.80002400
H	-3.25248800	2.11970400	-7.11155400
H	-0.86757500	1.52876600	-6.84408100
H	6.27815500	-0.02468400	3.26262600
H	4.68462200	0.41393400	5.14779200
H	3.77805300	-1.04796100	4.75398800
H	5.41600900	-1.18982700	5.39717900
H	4.31489400	7.58022000	4.75484800
C	1.40779900	-2.82694000	-2.73399900
C	2.65497300	-3.48326200	-2.53093600
C	0.24716400	-3.64722600	-2.66783400
C	2.74063200	-4.85433100	-2.31292100
H	3.55330300	-2.87413300	-2.51817300
C	0.32744800	-5.02054600	-2.45489200
H	-0.72162900	-3.16599800	-2.77670600
C	1.57455000	-5.59758300	-2.28958900
H	3.69389100	-5.34207400	-2.13579300
H	-0.56680500	-5.64301500	-2.38854200
F	1.65825900	-6.96019600	-2.06469100
H	0.88670800	0.41100700	0.01077500
H	-0.29797100	-1.21097300	-0.20412300

P2(782H)

C	-1.83642100	-8.13302800	-2.32100600
C	-3.33160700	-7.94730500	-2.66750600
C	-0.95579000	-7.90916200	-3.56079200
O	0.41731000	-7.99494000	-3.24881400
H	-1.54833400	-7.42246000	-1.52054700
H	-1.15279200	-8.69385300	-4.30852400
H	-1.19147200	-6.93312700	-4.02022300
H	0.66880900	-7.18362400	-2.78540800
C	-1.72267200	1.18329200	-5.89312900
C	-2.98224900	2.05130400	-5.95371800
C	-0.81615300	1.55699700	-4.71227800
C	-1.55092900	1.64195400	-3.36327000
C	-0.94024800	0.72669900	-2.29723500
C	0.45523300	1.21466200	-1.88808500
N	1.10300100	0.16972800	-1.10889300
H	-2.00822500	0.11631200	-5.80738500
H	0.01155500	0.79232600	-4.65173300
H	-0.30626300	2.51323700	-4.91687000
H	-1.55578900	2.68707600	-2.99781500
H	-2.61778400	1.36962100	-3.48585100
H	-1.58880300	0.69844700	-1.40307600
H	-0.85466500	-0.29945800	-2.68529200
H	1.04711700	1.39823800	-2.78560500
H	0.38845400	2.14349400	-1.30242100
H	-1.02841100	2.10525100	0.63392100
N	-7.56302700	0.16586100	0.27544700
C	-6.14076400	0.60136400	0.37060400
C	-6.03081200	2.11829400	0.02810900
O	-6.99047500	2.70651100	-0.46101100
C	-5.29342100	-0.25068000	-0.58060900
C	-3.88028300	-0.50924300	-0.05542400
O	-3.36449600	0.16164000	0.82614400
O	-3.30380600	-1.50871000	-0.67942500
H	-7.93043900	0.40330500	-0.64803500
H	-5.79560100	0.43660900	1.42894000
H	-5.76843200	-1.23048300	-0.76327100
H	-5.18305600	0.22117600	-1.57346200
N	-4.81764400	2.69694200	0.31301400
C	-4.50359000	4.12561200	0.04041700
C	-3.02740000	4.29695800	-0.34466200
O	-2.25336200	3.37049400	-0.36888900
C	-4.81471100	5.01875300	1.24113600
C	-4.73491700	6.54093900	0.87300300
O	-4.02736900	6.83383200	-0.11474000
O	-5.37841900	7.30379200	1.60883800
H	-4.04327000	2.13565600	0.70461900
H	-5.13464000	4.47381000	-0.83016900
H	-5.83288700	4.82063000	1.61764300

H	-4.13520400	4.83600800	2.08668000
C	2.68722500	5.94123900	4.64184200
C	3.51500400	7.12805800	4.12514400
C	3.56075800	4.72626300	4.94565900
C	2.76357600	3.41269800	4.93942400
O	1.75231100	3.42558300	4.11392300
O	3.12805100	2.46498700	5.61833900
H	2.11546300	6.23314200	5.54112500
H	4.33928200	4.60550400	4.17149600
H	4.07893100	4.81054500	5.91068300
C	5.16686900	-0.61564500	3.45576500
C	4.63065000	-0.63788400	4.88735700
C	5.35465100	-2.02079000	2.87176400
C	4.22027500	-3.05058300	3.16868700
O	3.00846300	-2.65624300	3.04621900
O	4.58097800	-4.20342500	3.45066400
H	4.45619400	-0.04727700	2.81523500
H	5.42122700	-1.95187200	1.77048600
H	6.29142400	-2.47521400	3.22951500
C	3.98924100	1.88983100	-0.51961500
N	4.88767000	2.80774200	-0.83912600
O	1.54534100	-0.53553900	-4.40425400
C	4.20937300	2.50309800	1.77408800
O	2.89834500	-0.92747200	-0.26728700
O	3.62702600	1.70126200	0.75620400
C	2.40892700	0.01190200	-0.91516700
C	3.34023300	1.05896700	-1.46063700
C	3.64514000	1.21553600	-2.79852200
C	4.60172500	2.18279000	-3.15006200
C	5.18089100	2.93782800	-2.14529400
H	5.92279200	3.69882700	-2.38148500
H	3.12775100	0.59859100	-3.54023000
H	3.82696400	2.08428400	2.70639400
H	5.30011900	2.44086300	1.73275800
H	3.89778000	3.54704400	1.65883200
O	-0.78209600	1.32039800	1.14225500
H	-1.58074800	0.77052300	1.14357500
H	0.05421600	1.45108200	2.77950500
O	1.30614700	-2.93718200	0.85592900
H	1.92371600	-2.31529600	0.42044600
H	1.69952800	-3.05070800	1.74529900
O	2.38367600	-0.21986300	2.59333600
H	2.64300700	-1.17792200	2.82019600
H	2.56257300	-0.10855300	1.64899100
O	-0.81288400	-2.09518300	-0.43027400
H	-0.16268400	-2.45098900	0.24299200
H	-2.32856200	-1.67231900	-0.42813600
O	0.62547500	1.32683000	3.56288500

H	1.26778100	2.46902700	3.93950100
H	1.31655300	0.65234300	3.24456600
H	-8.12384400	0.70498500	0.93516100
H	-2.73021400	5.34778500	-0.59139000
H	4.00779800	6.87721100	3.17893100
H	-3.52287900	-6.92477600	-3.01449900
H	-3.60438100	1.89869200	-5.06199400
H	4.87374600	2.34636400	-4.18693300
H	1.92347200	5.66423700	3.87836700
H	2.87254800	7.99461200	3.93980000
H	-1.65473000	-9.13868400	-1.90528100
H	-3.65133000	-8.63987900	-3.44872400
H	-3.95291000	-8.11288100	-1.78260800
H	-2.72572800	3.11542700	-5.98440900
H	-3.58928000	1.81883200	-6.83113400
H	-1.14939600	1.27126100	-6.83367800
H	6.12766600	-0.07313000	3.41535700
H	4.42161700	0.37589800	5.25256000
H	3.66986000	-1.17836000	4.92115800
H	5.31441300	-1.13622700	5.57460300
H	4.28756700	7.42050900	4.84058900
C	1.22223300	-1.67296000	-3.91200500
C	2.09044000	-2.40882700	-3.03489600
C	-0.04288900	-2.30294200	-4.16943400
C	1.73161500	-3.61748700	-2.45494900
H	3.04828900	-1.96298400	-2.78017900
C	-0.40128900	-3.52556900	-3.60201200
H	-0.74385800	-1.77372900	-4.81199800
C	0.49271000	-4.16726900	-2.75766200
H	2.38598700	-4.11903900	-1.74803300
H	-1.37110600	-3.97743500	-3.79913000
F	0.13770000	-5.38250100	-2.19889100
H	0.49454000	-0.50957600	-0.65425900
H	-0.57361000	-2.53736200	-1.26196000

PC-B

C	-1.80841600	1.22278600	-6.14379900
C	-3.06877900	2.08987100	-6.20390700
C	-1.20733800	1.16793100	-4.72910200
C	-2.10883700	0.43816400	-3.72207600
C	-1.42314300	0.22992400	-2.36391700
C	-1.58864200	1.46524800	-1.45607000
N	-0.83293900	1.34702100	-0.21917800
H	-2.04344700	0.19842700	-6.48826600
H	-0.21851000	0.67287200	-4.77000000
H	-1.01314000	2.19598500	-4.36254600
H	-3.04927600	1.01332500	-3.58048400
H	-2.41057500	-0.54390200	-4.12941600
H	-1.85925100	-0.63529200	-1.84143900

H	-0.34597200	0.02517100	-2.49375000
H	-1.29552800	2.38110300	-1.98048000
H	-2.63466300	1.59939800	-1.17419700
H	-2.27563500	0.61544300	2.66728100
N	-7.55794700	0.12984800	-0.26162600
C	-6.21508300	0.64852400	0.14058000
C	-6.11722400	2.15795300	-0.22186400
O	-7.06468000	2.73691700	-0.75711400
C	-5.10535800	-0.17684600	-0.52331200
C	-3.80689200	-0.33825700	0.31800400
O	-3.47715100	0.60353400	1.09287000
O	-3.15223800	-1.38639200	0.09748200
H	-7.61041100	0.08207200	-1.27804000
H	-6.13163100	0.54610500	1.25714700
H	-5.46554800	-1.19395400	-0.76083400
H	-4.79931800	0.27407000	-1.48890700
N	-4.94857200	2.77563100	0.16655300
C	-4.58973400	4.16406400	-0.21052500
C	-3.93114500	4.22331100	-1.60339700
O	-3.98783200	3.32028900	-2.40225600
C	-3.69065400	4.82383200	0.82966800
C	-3.54469700	6.35245400	0.54696300
O	-2.98550300	6.65948800	-0.53781900
O	-3.98798000	7.13321000	1.40001500
H	-4.19339000	2.20782600	0.62735400
H	-5.54993600	4.75797700	-0.29859000
H	-4.10674400	4.69485400	1.84512200
H	-2.68361900	4.37162800	0.85351300
C	2.60036600	5.98046500	4.39157800
C	3.42913800	7.16675000	3.87457100
C	3.33956600	5.14954900	5.43522300
C	2.54438400	3.89773700	5.84023200
O	1.76977600	3.45845800	4.88432000
O	2.69639100	3.38877900	6.94033000
H	1.63991100	6.34290000	4.80734800
H	4.30192600	4.78863400	5.03487800
H	3.56104000	5.71953900	6.34867200
C	5.08059600	-0.57649400	3.20498200
C	4.54459000	-0.59896500	4.63694700
C	5.45494100	-1.96838200	2.69389200
C	4.26643200	-2.86748700	2.24430300
O	3.09979200	-2.55734600	2.63532800
O	4.57693900	-3.85248900	1.54358600
H	4.30128200	-0.14425100	2.53928400
H	6.14424900	-1.90362700	1.83621400
H	5.99439300	-2.54036200	3.47027000
C	0.93264700	3.56935300	-1.67068800
N	1.60432300	4.16677400	-2.64871500

O	1.17602400	-1.21998600	-0.57450600
C	-0.36914400	5.53885400	-1.48371600
O	1.11574800	1.39283800	0.95394200
O	-0.04880400	4.22889800	-1.04161200
C	0.47068500	1.62951400	-0.06679900
C	1.19052500	2.24917400	-1.23809900
C	2.21456400	1.55830100	-1.85732800
C	2.92561400	2.17205300	-2.89625500
C	2.57794000	3.46609000	-3.24699300
H	3.10170200	3.98357300	-4.04759400
H	2.42632100	0.54709500	-1.52237300
H	-1.23093300	5.85929500	-0.86474200
H	0.46926600	6.22252800	-1.34145900
H	-0.65982400	5.53705000	-2.53746300
O	-1.51479500	0.53202400	3.26765000
H	-0.93278900	-0.10223900	2.81347000
H	-0.31763500	1.30814500	4.54598200
O	0.68594600	-3.62374100	2.12983700
H	0.79375900	-4.15818300	1.33471000
H	1.60563100	-3.29781800	2.32518000
O	1.52360300	-0.34935000	3.15008200
H	2.16784200	-1.06947700	2.99369900
H	1.41711800	0.14720800	2.32001500
O	-0.68766700	-1.32411200	1.22951600
H	-0.35590000	-2.14015800	1.66285800
H	-1.61057100	-1.45824100	0.89706100
O	0.54542300	1.28748100	5.00488900
H	1.26715800	2.55113900	5.04133500
H	1.04896800	0.63644300	4.45481300
H	-8.26984900	0.81224000	0.00878600
H	-3.40810100	5.18675700	-1.83254100
H	4.34724000	6.82235600	3.38855600
H	-3.84745500	1.70179400	-5.53288400
H	3.72560800	1.65644300	-3.41222800
H	2.31111800	5.32327400	3.53834700
H	2.85478000	7.73273800	3.13234900
H	-2.86285800	3.11128700	-5.85891900
H	-3.48023200	2.14212900	-7.21263900
H	-1.05027200	1.62062200	-6.84368800
H	5.95656700	0.09283300	3.13803300
H	4.18700300	0.38841700	4.94542300
H	3.67677100	-1.28092700	4.68896300
H	5.28800900	-0.94484500	5.35479600
H	3.70407700	7.84713000	4.68382100
C	1.20969900	-2.54535400	-0.84514500
C	2.41108200	-3.24192500	-0.67838800
C	0.05594100	-3.23849800	-1.24030500
C	2.47457900	-4.61539100	-0.90020400

H	3.27616400	-2.72475000	-0.27932100
C	0.11031400	-4.61250700	-1.47246700
H	-0.88592200	-2.70157500	-1.31895200
C	1.32096800	-5.26445200	-1.30427500
H	3.38711900	-5.16023600	-0.68689700
H	-0.77650200	-5.17092200	-1.75597000
H	-1.31979300	0.97110200	0.59270900
H	0.42312100	-1.06925800	0.07833600
C	-1.91270300	-8.07697000	-2.58376200
C	-3.42192000	-7.95528900	-2.87608700
C	-1.07635100	-7.76823900	-3.83458100
O	0.26346700	-8.19363700	-3.69274200
H	-1.63389500	-7.39347800	-1.75732500
H	-1.47577500	-8.31634100	-4.70167100
H	-1.12698200	-6.68958200	-4.06840600
H	0.69565500	-7.67805900	-2.99784000
H	-1.67289800	-9.09417600	-2.22189800
H	-3.74299400	-8.66548300	-3.64155500
H	-4.00413900	-8.14432500	-1.96783400
H	-3.67577200	-6.94429300	-3.21655700
F	1.36320600	-6.62569900	-1.51720500
ZW4			
C	-7.70645400	-3.21584500	-1.92701500
C	-7.24130900	-4.64458500	-2.29091900
C	-8.58953100	-3.21019400	-0.67266900
O	-9.31226500	-2.00304300	-0.53526600
H	-6.81543200	-2.56089400	-1.77039700
H	-9.34857100	-4.00462400	-0.73861900
H	-7.97308400	-3.40638300	0.22356200
H	-8.70996100	-1.24987300	-0.45530500
C	-0.12444400	-4.33722300	4.46289300
C	0.98903500	-5.36356800	4.23841700
C	-0.13569400	-3.24505700	3.38631300
C	-0.28490000	-3.79288000	1.95667300
C	-0.91510800	-2.75573000	1.01789400
C	0.02352500	-1.55460000	0.81223500
N	-0.70141000	-0.33582400	0.36798800
H	-1.10446100	-4.85052800	4.48363300
H	-0.95910200	-2.53302100	3.60074700
H	0.79393000	-2.64528600	3.45144100
H	0.70246100	-4.10892200	1.56761600
H	-0.91544800	-4.70131600	1.95801500
H	-1.12726100	-3.19294800	0.02918500
H	-1.86000900	-2.40477100	1.45376000
H	0.56906600	-1.29035900	1.72489300
H	0.76664700	-1.77208600	0.04076300
H	2.39894700	-0.03661400	-0.62692300
N	2.44098200	-6.09651700	-3.71055900

C	2.47835300	-4.73385400	-3.09966000
C	3.51716000	-4.71228300	-1.94744200
O	3.95842300	-5.77199300	-1.49511200
C	1.08925400	-4.34433700	-2.59064300
C	0.84702400	-2.81516300	-2.48948500
O	1.83619700	-2.04524800	-2.64829400
O	-0.32942300	-2.48626700	-2.22515800
H	2.09272700	-6.76402200	-3.02260100
H	2.79218800	-4.00460100	-3.89643900
H	0.30401900	-4.75727000	-3.25108300
H	0.88670300	-4.77294000	-1.59007800
N	3.93504100	-3.47323400	-1.52128400
C	4.97722700	-3.27215500	-0.48025100
C	4.61691000	-2.11183800	0.45824900
O	3.62623700	-1.43331000	0.32381100
C	6.34766200	-2.99290000	-1.10416000
C	7.50422200	-2.99380800	-0.05336800
O	7.18943200	-2.76029800	1.13464800
O	8.64060300	-3.21278400	-0.50567700
H	3.45021300	-2.61523100	-1.87386100
H	5.05515500	-4.21241700	0.14121600
H	6.58272100	-3.76087800	-1.86195800
H	6.36849600	-2.02954800	-1.63609900
C	6.06587600	5.37760000	-0.05099600
C	6.80221700	5.88518900	1.19842500
C	4.82984000	6.21844100	-0.37379700
C	3.90127500	5.49632400	-1.36495800
O	3.56827700	4.29843600	-0.95331900
O	3.51901300	6.03800600	-2.38771600
H	6.75127200	5.36346900	-0.91855100
H	4.24127700	6.39467500	0.54227000
H	5.09903900	7.19205500	-0.80430200
C	-0.97135200	6.33420800	-0.38587700
C	-0.45219100	6.64916500	-1.78908000
C	-2.49855800	6.36709700	-0.31491700
C	-3.24780500	5.43350100	-1.31596800
O	-2.64333000	4.39185600	-1.72821200
O	-4.41016700	5.77615600	-1.59826100
H	-0.61154500	5.32190000	-0.08619300
H	-2.83509500	6.06203200	0.69308900
H	-2.88736700	7.38551000	-0.47729200
C	0.64462000	1.28080700	2.62859800
N	1.38659000	1.56563500	3.68866100
O	-2.59844500	-0.33824100	1.81513800
C	2.40252000	2.14286200	1.28794500
O	-1.82635300	1.65033600	0.87867500
O	1.11158400	1.54553600	1.40434200
C	-1.48229000	0.54559600	1.42018400

C	-0.63760400	0.67962400	2.69327100
C	-1.10934300	0.36026500	3.95058400
C	-0.33580600	0.64724900	5.08559000
C	0.89459400	1.24979900	4.89542400
H	1.53212400	1.49810900	5.74237200
H	-2.08488700	-0.10525000	4.03431600
H	2.56042400	2.27641600	0.22108500
H	2.42316500	3.10913300	1.79458200
H	3.16150400	1.48171500	1.72204100
O	1.71815400	0.24727300	-1.25533200
H	1.66595900	-0.51728300	-1.88691600
H	1.89916800	1.99730300	-1.93983800
O	-3.32514000	1.70299500	-1.54861600
H	-2.90509000	1.71768700	-0.66775700
H	-3.24955000	2.63346200	-1.84574700
O	-0.38561200	3.39555400	-0.73275800
H	-1.19288300	3.81666200	-1.14539800
H	-0.72770200	2.74548100	-0.08961900
O	-2.46589100	-0.88702500	-1.71928800
H	-2.71971900	0.02276500	-1.98348600
H	-1.73185700	-1.22370900	-2.26308300
O	1.79047000	2.96398200	-2.02846400
H	2.82011000	3.78210800	-1.51369100
H	0.90705300	3.15567300	-1.57082300
H	3.39494200	-6.39758500	-3.91256700
H	5.35787300	-1.93538400	1.28009300
H	6.15822100	5.82312800	2.08282200
H	-6.68140500	-5.09815400	-1.46635000
H	0.83330400	-5.92648600	3.31081600
H	-0.68486000	0.40439300	6.08310100
H	5.75522700	4.32018600	0.10802800
H	7.69091100	5.27711700	1.39517900
H	-8.25684000	-2.76636000	-2.77436700
H	-8.08570300	-5.29161900	-2.53692100
H	-6.56980500	-4.61245700	-3.15713600
H	1.96564100	-4.87128300	4.14368900
H	1.05089300	-6.07874000	5.06150300
H	-0.00126000	-3.86509000	5.45604000
H	-0.55048800	7.04441000	0.34689300
H	0.63832200	6.56646800	-1.84272100
H	-0.86222000	5.91803800	-2.50657200
H	-0.74924600	7.64331500	-2.12423600
H	7.11681000	6.92547700	1.08268900
C	-3.82480600	-0.09725000	1.25552900
C	-4.53075500	1.07917100	1.52220900
C	-4.38708100	-1.08447300	0.44822200
C	-5.80643700	1.26290600	0.99335300
H	-4.04990700	1.85722000	2.10373200

C	-5.66309500	-0.91211900	-0.07793800
H	-3.79847300	-1.95716700	0.19078100
C	-6.34318600	0.25426000	0.21420800
H	-6.35931500	2.18140800	1.15126700
H	-6.09938200	-1.65261500	-0.74855200
F	-7.60560900	0.41117300	-0.29946300
H	-0.00981900	0.28776100	-0.07892900
H	-1.40221900	-0.57292700	-0.37884900
TS5 i= -402.34 cm-1			
C	-0.80679900	9.95293700	8.65296500
C	-2.30187200	10.13925700	8.30637400
C	0.04277500	9.72561300	7.39543500
O	1.30654500	9.17193500	7.70422600
H	-0.43784100	10.85130800	9.20369900
H	-0.44754000	8.99836100	6.73043400
H	0.15215800	10.67384400	6.83858200
H	1.79646400	9.76641400	8.28958400
C	-0.69292700	19.26972600	5.08085000
C	-1.95259000	20.13758500	5.02019500
C	-0.26707900	18.96064700	6.51992400
C	-1.35377400	18.25296300	7.34765000
C	-0.73254200	17.40993400	8.47105000
C	-0.00882000	18.29370100	9.50451500
N	0.97712400	17.54406800	10.30060600
H	-0.86620500	18.32463100	4.53206200
H	0.65072800	18.33669000	6.50073700
H	0.02927300	19.89656800	7.03445200
H	-2.05155200	18.99962600	7.77225600
H	-1.96356600	17.59634900	6.70109900
H	-1.50699400	16.82164100	8.99236700
H	-0.00884400	16.71015700	8.03205600
H	0.47404900	19.15694200	9.02131200
H	-0.73415300	18.70459500	10.21505100
H	-0.10225600	20.08810000	12.14645800
N	-6.65604900	18.36884100	11.26517700
C	-5.25191200	18.78039200	11.56866800
C	-5.00079400	20.20484200	11.00220700
O	-5.83690500	20.72679100	10.26012900
C	-4.26545700	17.76027500	10.99196200
C	-2.94567600	17.62005500	11.79865900
O	-2.59427500	18.59320300	12.51936400
O	-2.32790500	16.54518000	11.61921100
H	-6.76336100	18.25700000	10.25748700
H	-5.13666600	18.80946800	12.68694400
H	-4.72807800	16.75807900	10.93482900
H	-3.97950000	18.01923000	9.95368200
N	-3.84402300	20.82609600	11.40660100
C	-3.47431700	22.21184600	11.01412200

C	-1.95784400	22.35374600	10.82460900
O	-1.18098000	21.44967600	11.01775300
C	-3.93949000	23.23595700	12.05391700
C	-3.76226400	24.71224900	11.57507400
O	-2.92018900	24.91844300	10.67329100
O	-4.47155600	25.55333600	12.15333600
H	-3.14205300	20.29475700	11.97647300
H	-3.97368900	22.45544900	10.03082500
H	-5.00953000	23.08428700	12.28143400
H	-3.40861900	23.11920500	13.01097400
C	3.71688000	24.02761900	15.61598100
C	4.54471600	25.21431900	15.09893700
C	4.59826800	22.85042200	16.03148800
C	3.79795600	21.54265500	16.14643700
O	2.94589700	21.38539600	15.16701300
O	4.01187400	20.75208900	17.05058300
H	3.08199800	24.34419200	16.46374500
H	5.37491300	22.66756500	15.26887700
H	5.10534200	23.02840500	16.98936600
C	6.19689500	17.47078100	14.42974100
C	5.66014700	17.44836200	15.86121300
C	6.49144100	16.06604900	13.90012700
C	5.32941400	15.03304900	14.00585100
O	4.13218200	15.48016000	13.97758000
O	5.66571800	13.84008500	14.06614600
H	5.44546300	17.96385400	13.76915400
H	6.74731100	16.11710200	12.82598600
H	7.35987000	15.61764700	14.40852700
C	3.10165200	19.73492300	9.73826400
N	3.66872100	20.82580700	9.24449600
O	2.11828700	16.32727000	8.60955500
C	2.85258700	20.91314800	11.78441100
O	3.15608800	16.85174600	10.64653300
O	2.67120600	19.73470600	11.00516800
C	2.34037500	17.30037800	9.72934500
C	2.90088600	18.53569400	9.00628400
C	3.31240400	18.54631700	7.68895900
C	3.90761500	19.69494700	7.14262000
C	4.06189500	20.79716200	7.96206700
H	4.51869500	21.71296600	7.58965400
H	3.16979900	17.64971800	7.09650400
H	2.44304800	20.67794100	12.76381700
H	3.91390700	21.15643400	11.86820500
H	2.32004000	21.75412600	11.32561300
O	0.01192900	19.26488000	12.64309300
H	-0.90750100	18.90553800	12.70675000
H	1.05754600	19.32278600	14.13841300
O	2.29583400	14.93511600	12.15756200

H	2.70063000	15.64251100	11.54828500
H	2.84967200	14.95955800	12.98272200
O	3.48533300	17.93777900	13.20533500
H	3.76433300	17.04738700	13.55818200
H	3.32966900	17.79989500	12.25025300
O	0.08198800	15.46357600	11.47509700
H	1.03838800	15.17031900	12.02092600
H	-0.74442700	15.78843800	11.90465600
O	1.84847300	19.23710100	14.70979600
H	2.46978400	20.42560700	15.07983300
H	2.48275100	18.68205400	14.15137200
H	-7.28706300	19.13222200	11.51445900
H	-1.62544100	23.37290900	10.49935200
H	5.10992900	24.93454700	14.20293300
H	-2.44528600	10.98802200	7.62896000
H	-2.81947200	19.61211100	5.43727600
H	4.23494500	19.72380000	6.10877100
H	3.01192200	23.69335400	14.82062700
H	3.89141700	26.04973900	14.82750300
H	-0.67929200	9.10332900	9.34879100
H	-2.71968300	9.24605300	7.83721200
H	-2.87731900	10.35051700	9.21492100
H	-1.82852600	21.05265600	5.61365200
H	-2.19358200	20.42941900	3.99594600
H	0.13773600	19.78223900	4.55945600
H	7.11156300	18.08612500	14.37247400
H	5.38815400	18.45313000	16.20465500
H	4.73906400	16.84254200	15.90365100
H	6.37396000	17.01511300	16.56213900
H	5.25569700	25.56501100	15.85109200
C	2.28179500	15.00777100	8.90097300
C	3.55440200	14.47318600	9.13608600
C	1.16408800	14.17121800	8.91855400
C	3.71207100	13.10948200	9.36626400
H	4.39873900	15.15149000	9.17670400
C	1.31188200	12.80414500	9.14030500
H	0.17842200	14.60596400	8.79275300
C	2.58410500	12.30803100	9.34981800
H	4.68164800	12.67649700	9.58396500
H	0.44898200	12.13896600	9.18535200
F	2.72977100	10.95737300	9.55279100
H	1.13329600	18.08519600	11.15840600
H	0.41624100	16.30915700	10.89817800
NT1			
C	-1.60824300	-8.12255900	-2.36922700
C	-3.10331600	-7.93624100	-2.71581800
C	-0.74529400	-8.25686800	-3.63054900
O	0.49382900	-8.88481400	-3.35792900

H	-1.25889000	-7.25701100	-1.75730000
H	-1.24696700	-8.89867800	-4.37089600
H	-0.59131000	-7.26404900	-4.08934300
H	0.98868000	-8.36789700	-2.70761800
C	-1.49437200	1.19422800	-5.94134200
C	-2.75403400	2.06208800	-6.00199700
C	-1.06998400	0.87864500	-4.50289200
C	-2.06455700	-0.02430000	-3.75330700
C	-1.34519500	-0.94928600	-2.75926400
C	-0.74008600	-0.15294600	-1.58926700
N	0.29752900	-0.90069500	-0.86486700
H	-1.66342700	0.25181200	-6.49607500
H	-0.07042900	0.39805200	-4.52105100
H	-0.93007400	1.81915400	-3.93437800
H	-2.81211900	0.59540200	-3.22135700
H	-2.63943800	-0.64298500	-4.46580800
H	-2.05203100	-1.68523900	-2.34068600
H	-0.54926900	-1.49344800	-3.29048100
H	-0.35222300	0.82197400	-1.93033900
H	-1.52444000	0.05866700	-0.85803500
H	-0.94579400	1.80472600	0.94854500
N	-7.56487800	0.44681300	0.45212500
C	-6.09973700	0.72252600	0.55855000
C	-5.80222200	2.12931700	-0.01998300
O	-6.64134000	2.68246700	-0.73793000
C	-5.30314000	-0.35317600	-0.18098400
C	-3.87664500	-0.57751000	0.38817900
O	-3.40650700	0.31644300	1.14635800
O	-3.31825300	-1.62889900	0.00834600
H	-7.82770300	0.40904100	-0.53278200
H	-5.82028000	0.70015300	1.64782400
H	-5.83066500	-1.32436500	-0.14437900
H	-5.19548500	-0.11346900	-1.25644300
N	-4.62733900	2.73494700	0.36161600
C	-4.27577200	4.13638200	-0.00807200
C	-2.76045100	4.29352300	-0.19927100
O	-1.97368100	3.39477900	-0.02060400
C	-4.74666800	5.13264200	1.05519600
C	-4.56869200	6.62163900	0.61995800
O	-3.72796000	6.85620900	-0.27649600
O	-5.27557000	7.44631200	1.22487700
H	-3.89583700	2.17246500	0.85356500
H	-4.78304500	4.39109500	-0.98357300
H	-5.81803100	4.97333100	1.27224400
H	-4.22120000	4.98947500	2.01176200
C	2.91543700	5.95212200	4.59379000
C	3.74327100	7.13882200	4.07674400
C	3.76962100	4.69353900	4.75393900

C	2.91857000	3.42541600	4.92426500
O	1.98460200	3.31387200	4.00951500
O	3.15540800	2.61577600	5.80337700
H	2.43464800	6.20989500	5.55516200
H	4.38181000	4.53438400	3.84966900
H	4.44676400	4.76377000	5.61524000
C	5.39543900	-0.60473100	3.40754600
C	4.85871000	-0.62712500	4.83902400
C	5.89144200	-1.97603700	2.95277600
C	4.79538100	-3.07038500	2.81632400
O	3.58513100	-2.68225700	2.68975400
O	5.19701100	-4.24430200	2.80278900
H	4.58536400	-0.26157900	2.72236300
H	6.36351700	-1.89955400	1.95647900
H	6.66450100	-2.37427600	3.62968300
C	2.21810100	1.49683800	-1.37728800
N	2.64564900	2.65185000	-1.86790100
O	1.58140200	-1.94212300	-2.55716500
C	1.82459500	2.63183600	0.66940800
O	2.53435200	-1.34758500	-0.51482300
O	1.85172500	1.42617400	-0.09482600
C	1.62024100	-0.98287300	-1.46567200
C	2.11158600	0.30319000	-2.13477900
C	2.46297300	0.38479000	-3.46741600
C	2.91059900	1.59988300	-4.00647400
C	2.98117100	2.69440500	-3.16416700
H	3.32003000	3.66222900	-3.53082400
H	2.38544400	-0.50571900	-4.07965100
H	1.49241800	2.33369200	1.65990800
H	2.81950200	3.07914300	0.71586600
H	1.12327100	3.34386800	0.21871900
O	-0.81446400	0.98167300	1.44237400
H	-1.71860000	0.57820700	1.43532500
H	0.10360700	1.14153800	3.02766300
O	1.81241300	-3.37864800	0.89172800
H	2.19634600	-2.14854000	0.02681400
H	2.42867100	-3.30456200	1.67177700
O	2.60267900	-0.23543100	2.21950600
H	2.99807000	-1.11827900	2.45373600
H	2.50912900	-0.22479600	1.25498100
O	-1.00311700	-3.09314100	0.52611700
H	0.88975100	-3.37214500	1.19626100
H	-1.86952900	-2.64879100	0.60529600
O	0.85253800	1.12125500	3.66113200
H	1.49856600	2.37799500	3.97326100
H	1.51364600	0.52994300	3.20902900
H	-8.08205500	1.23908900	0.83389500
H	-2.43790900	5.32037900	-0.51032900

H	4.15608200	6.92390700	3.08457800
H	-3.25342400	-7.04773300	-3.33920900
H	-3.60233200	1.56039300	-5.52007400
H	3.18607900	1.68589700	-5.05178400
H	2.08351400	5.74037100	3.88476100
H	3.11920300	8.03349300	3.98561400
H	-1.47501100	-9.01442000	-1.72940600
H	-3.50549300	-8.80356900	-3.24294200
H	-3.68783100	-7.78762600	-1.80055200
H	-2.60850500	3.00730200	-5.46420000
H	-3.03634100	2.29593500	-7.03020100
H	-0.66440200	1.71187800	-6.45915500
H	6.21108400	0.13439200	3.31900600
H	4.43331400	0.34468400	5.12121200
H	4.04208700	-1.36219900	4.91708200
H	5.62580500	-0.89873900	5.56426900
H	4.57635500	7.36808600	4.74609500
C	1.63521700	-3.27002800	-2.21249900
C	2.88296100	-3.88563500	-2.09805400
C	0.46597500	-3.99951500	-2.00922200
C	2.97134800	-5.23940900	-1.79320600
H	3.77338500	-3.27715100	-2.21283500
C	0.54329100	-5.35519400	-1.69692200
H	-0.49602000	-3.50299200	-2.05525100
C	1.79195200	-5.93891000	-1.60811600
H	3.92514400	-5.73732900	-1.66426500
H	-0.35360300	-5.93999600	-1.49454300
F	1.86514200	-7.27956200	-1.32527700
H	0.40072200	-0.44796200	0.04756500
H	-0.51266800	-2.45875600	-0.03181600
NT2			
C	-0.40327100	-4.60352800	4.45202900
C	0.72403100	-5.62038200	4.25468000
C	-0.33434200	-3.45897500	3.42965000
C	-0.39396900	-3.94284600	1.97142000
C	-0.91878800	-2.85531600	1.02466800
C	0.15558800	-1.78274000	0.75081300
N	-0.28175400	-0.65080000	-0.05768000
H	-1.38204600	-5.11281400	4.37749600
H	-1.15621900	-2.74476900	3.62678300
H	0.60303800	-2.88344600	3.57381900
H	0.62287300	-4.25914800	1.64823700
H	-1.03661200	-4.83686900	1.88833200
H	-1.22180000	-3.29049800	0.05736500
H	-1.81325300	-2.37823000	1.45774200
H	0.56302200	-1.39847900	1.69435600
H	1.00585700	-2.22892300	0.22417400
H	1.45055900	0.47586800	-0.69974700

N	2.30645400	-6.19275900	-3.46323200
C	2.41278000	-4.82363400	-2.87173700
C	3.52916100	-4.81663700	-1.79243600
O	4.06946300	-5.87743600	-1.46251300
C	1.06333100	-4.38904900	-2.29066000
C	0.80265700	-2.85900900	-2.35801700
O	1.80195700	-2.09727500	-2.39264800
O	-0.40819500	-2.52351300	-2.31043000
H	1.93786100	-6.83317300	-2.76102600
H	2.70233100	-4.11607400	-3.69636900
H	0.22988000	-4.89272500	-2.81361800
H	0.97408000	-4.67710700	-1.22418200
N	3.91284000	-3.58579100	-1.31309200
C	4.91365800	-3.40528200	-0.22658300
C	4.23325400	-3.10507700	1.12031800
O	3.07520300	-3.36106400	1.34645800
C	5.92852300	-2.31986100	-0.57166200
C	7.15858600	-2.35580500	0.39237200
O	6.92279500	-2.61529500	1.59409700
O	8.26433500	-2.11595800	-0.12167700
H	3.36684700	-2.73770400	-1.59087600
H	5.46185000	-4.38662500	-0.08647500
H	6.29754100	-2.44250100	-1.60472600
H	5.48739900	-1.31048900	-0.53010300
C	5.94186700	5.23503900	0.45147500
C	6.61821900	5.71689500	1.74431800
C	4.81906300	6.16081600	-0.00703400
C	4.04190700	5.55593000	-1.18597100
O	3.96677300	4.25212300	-1.12514700
O	3.53695900	6.26866500	-2.03849800
H	6.69522600	5.12890100	-0.35257700
H	4.08494900	6.31024400	0.80328600
H	5.18569800	7.15217600	-0.30684300
C	-1.07699300	6.17453700	-0.18321500
C	-0.49561900	6.52417900	-1.55344100
C	-2.59991500	6.04220900	-0.21543600
C	-3.19454200	4.80855200	-0.95870000
O	-2.42796600	4.04938700	-1.62682500
O	-4.42996900	4.67351900	-0.83122600
H	-0.63198600	5.21414100	0.16319600
H	-3.01051900	6.00385300	0.80734300
H	-3.06263700	6.92745100	-0.68670100
C	0.29765400	1.43117100	2.13648200
N	0.66703600	1.82662900	3.34643200
O	-2.55375100	-0.36931900	0.41759700
C	2.27027500	2.47508500	1.30648600
O	-1.25948100	1.43287700	-0.29015100
O	1.06828300	1.73679400	1.08760700

C	-1.21734700	0.28486600	0.44634700
C	-0.87859100	0.67556500	1.88083900
C	-1.63146900	0.30417600	2.97493300
C	-1.24661400	0.70448300	4.26263500
C	-0.09905800	1.46505300	4.38538600
H	0.24172800	1.80797400	5.36065400
H	-2.52255300	-0.29642500	2.82876200
H	2.73518800	2.56304300	0.32568000
H	2.03881000	3.46197400	1.71317600
H	2.92341200	1.93220200	1.99751500
O	2.15281100	0.49637900	-1.37276200
H	2.03302600	-0.35122400	-1.84851800
H	2.36633100	2.04979600	-2.21079000
O	-2.15073000	1.54546700	-2.68134500
H	-1.50609700	1.30747500	-1.26258200
H	-2.58788000	2.39984300	-2.46942700
O	0.22143900	3.62963700	-1.03970600
H	-0.68515900	3.87698200	-1.34123600
H	0.07279200	2.81625900	-0.53019900
O	-2.91373500	-1.20073700	-2.35690100
H	-2.78478200	0.81600800	-2.76524500
H	-2.07805600	-1.64352200	-2.59836200
O	2.33503500	2.99974900	-2.47468300
H	3.28698700	3.77588100	-1.79899400
H	1.46553500	3.30606400	-2.10253400
H	3.24629800	-6.53852500	-3.66625900
H	4.91175000	-2.66234100	1.89383100
H	5.89991200	5.76030200	2.56970000
H	0.61326600	-6.15951600	3.30644000
H	-1.82610100	0.42665600	5.13544100
H	5.53318600	4.20979800	0.60267900
H	7.41596100	5.02618800	2.03762600
H	1.70040800	-5.11768600	4.20324800
H	0.75883800	-6.35208900	5.06324300
H	-0.34860600	-4.18066500	5.47257800
H	-0.78705200	6.93863700	0.55930600
H	0.59903800	6.45339300	-1.55180100
H	-0.85423800	5.79803100	-2.30314000
H	-0.78396900	7.52105000	-1.88560000
H	7.05402100	6.71137700	1.62179200
C	-3.74281400	0.27492700	0.65627700
C	-4.04700200	1.60549200	0.33708400
C	-4.73769300	-0.54881900	1.20255700
C	-5.33254600	2.09755500	0.57448500
H	-3.31271100	2.26809800	-0.10695900
C	-6.02004200	-0.06193000	1.44469500
H	-4.48084400	-1.57979100	1.43328900
C	-6.28740400	1.26113100	1.12418400

H	-5.55024000	3.12425700	0.29261400
H	-6.79573900	-0.68870200	1.87296000
H	-0.46496800	-0.93175700	-1.02505900
H	-2.86125300	-1.14313500	-1.39073500
C	-7.68017600	-3.35796800	-2.22869700
C	-7.23215300	-4.76247400	-2.68055900
C	-7.48054500	-3.18306700	-0.71588100
O	-8.07982500	-1.98908400	-0.24450100
H	-7.10363500	-2.58624500	-2.77629300
H	-7.97598900	-4.00272800	-0.17337500
H	-6.40633500	-3.21003200	-0.46609100
H	-7.49928400	-1.23830800	-0.42174000
H	-8.74029700	-3.18558000	-2.48618000
H	-7.80085400	-5.54883600	-2.17892300
H	-7.36152300	-4.87965300	-3.76062000
H	-6.16736500	-4.91936900	-2.46348200
F	-7.54290000	1.73888300	1.35768300

TS6 i= -181.91 cm⁻¹

C	-0.27925400	-4.60934800	4.44609800
C	0.87218400	-5.59812500	4.24545400
C	-0.30405100	-3.51207300	3.37223200
C	-0.49149700	-4.05842800	1.94796900
C	-0.98773000	-2.98074000	0.97493800
C	0.10118100	-1.92266800	0.71724600
N	-0.37257600	-0.79509300	-0.07576900
H	-1.24212500	-5.15384100	4.44604400
H	-1.11014800	-2.79051600	3.60699700
H	0.64142300	-2.93185800	3.41039800
H	0.47122900	-4.47436700	1.58406200
H	-1.20983400	-4.89796100	1.95182100
H	-1.26668200	-3.42605100	0.00589500
H	-1.88539800	-2.47831600	1.36792300
H	0.50370600	-1.53567200	1.65974600
H	0.95350300	-2.35069400	0.18208400
H	1.59367700	0.55143100	-0.59422100
N	2.53402000	-6.07926700	-3.53274600
C	2.57817100	-4.72114800	-2.90977200
C	3.66139400	-4.70257500	-1.79613000
O	4.20023000	-5.75676200	-1.44570800
C	1.19697800	-4.34607300	-2.36356500
C	0.89494100	-2.82433000	-2.36654700
O	1.87078600	-2.03013300	-2.34480600
O	-0.32339800	-2.52009000	-2.32297600
H	2.18052300	-6.74981200	-2.85093500
H	2.86783900	-3.98651500	-3.71020800
H	0.39762700	-4.84570900	-2.94056700
H	1.07418100	-4.68714600	-1.31631900
N	4.02119300	-3.46566100	-1.31527000

C	5.01066400	-3.26497500	-0.22341100
C	4.32448300	-2.89450800	1.10214400
O	3.15237600	-3.08889800	1.31540400
C	6.04893400	-2.21144100	-0.60030400
C	7.26434100	-2.21585200	0.38316000
O	7.00922700	-2.42348700	1.59087000
O	8.37801900	-2.00246400	-0.12479700
H	3.46597900	-2.62673800	-1.59962200
H	5.53949700	-4.24939600	-0.03931300
H	6.43294300	-2.38898600	-1.61986500
H	5.62228200	-1.19541700	-0.61395300
C	5.83141800	5.39457200	0.49095500
C	6.49519900	5.88716200	1.78626900
C	4.67949100	6.29002300	0.04478800
C	3.91281300	5.66394500	-1.12854000
O	3.86739200	4.35768100	-1.06062800
O	3.39017100	6.35853300	-1.98432100
H	6.58561500	5.31952000	-0.31580300
H	3.94811900	6.41690400	0.86131300
H	5.01577000	7.29153300	-0.25622800
C	-1.20744700	6.16858200	-0.14533500
C	-0.63368600	6.53764600	-1.51366700
C	-2.70627100	5.86515400	-0.21001500
C	-3.17297500	4.69168800	-1.12463600
O	-2.30208100	3.94819500	-1.68305100
O	-4.40689100	4.56587100	-1.22365600
H	-0.66848400	5.27423000	0.24092900
H	-3.09389300	5.62500800	0.79540900
H	-3.27458300	6.74949300	-0.54379900
C	0.28951100	1.29106400	2.21688000
N	0.60009300	1.67546000	3.44347500
O	-2.85550000	-0.53855000	0.44169900
C	2.25145900	2.41868700	1.45440900
O	-1.25032200	1.31920000	-0.26447400
O	1.09949100	1.61291500	1.19447200
C	-1.07354700	0.22735700	0.43209700
C	-0.86451600	0.53282100	1.89229900
C	-1.68752600	0.15316100	2.93168500
C	-1.36379400	0.54221500	4.23908200
C	-0.22269000	1.29913600	4.43414600
H	0.06310600	1.62979000	5.43073100
H	-2.57380700	-0.42961600	2.71063200
H	2.73225800	2.55408300	0.48580800
H	1.94844600	3.38202900	1.86875400
H	2.91874000	1.90370900	2.15296900
O	2.18142000	0.53733100	-1.36265800
H	2.02758600	-0.33301000	-1.79004100
H	2.33320400	2.13284800	-2.21318700

O	-1.93011300	1.47528900	-2.60607300
H	-1.45057600	1.25520500	-1.30504900
H	-2.36727100	2.35350400	-2.47376700
O	0.21801500	3.62549300	-0.84036700
H	-0.68774500	3.84438500	-1.18844800
H	0.07802000	2.79999400	-0.35288500
O	-2.85479200	-1.12631300	-2.28973000
H	-2.56228900	0.74317100	-2.73382700
H	-2.05413900	-1.64482600	-2.48321500
O	2.25095700	3.08902400	-2.42230200
H	3.20404400	3.87494600	-1.73773400
H	1.39986700	3.34513700	-1.97318900
H	3.48862800	-6.38384700	-3.73091300
H	5.01127800	-2.45859300	1.87308400
H	5.77832800	5.90079100	2.61390200
H	0.74381700	-6.17661200	3.32321700
H	-1.99168000	0.26369900	5.07727800
H	5.45567000	4.35606100	0.63512700
H	7.31615100	5.22093600	2.07204200
H	1.82994700	-5.06871700	4.14161100
H	0.95787100	-6.29665200	5.07940600
H	-0.19068600	-4.13562900	5.44216600
H	-1.02667200	6.98207900	0.57859700
H	0.45860700	6.62056700	-1.48195500
H	-0.86655600	5.74074400	-2.24177500
H	-1.04832900	7.46941500	-1.89841400
H	6.89812100	6.89642100	1.67105400
C	-3.99441200	0.12047300	0.64056000
C	-4.24652900	1.42909300	0.16326000
C	-5.04430300	-0.52963700	1.33092500
C	-5.47576500	2.05242800	0.36791000
H	-3.47989100	1.97289300	-0.37826800
C	-6.28018500	0.08715900	1.53791700
H	-4.86625500	-1.54061600	1.69193900
C	-6.46991600	1.37105000	1.05309400
H	-5.62988700	3.05267700	-0.02897400
H	-7.08522400	-0.41926400	2.06245800
H	-0.40779200	-0.97099800	-1.08472900
H	-2.88929300	-1.06385400	-1.31229600
C	-7.57934900	-3.51065300	-2.23509900
C	-7.09752400	-4.90214200	-2.69239700
C	-7.24436900	-3.29108000	-0.74941600
O	-7.88761500	-2.13921300	-0.23568500
H	-7.10103700	-2.72187700	-2.84726600
H	-7.61230200	-4.14460100	-0.15655300
H	-6.15245400	-3.22780500	-0.61011800
H	-7.29857500	-1.37503300	-0.29184800
H	-8.66674200	-3.40060600	-2.39006100

H	-7.57800600	-5.70158100	-2.12348100
H	-7.31310400	-5.05667000	-3.75325700
H	-6.01148300	-4.99756900	-2.56292400
F	-7.68085400	1.97455400	1.26155400
P1(911H)			
C	0.14760200	-4.51533600	4.63413100
C	1.37907600	-5.41528000	4.50517100
C	0.15506400	-3.31588800	3.66421400
C	0.34944900	-3.70315200	2.19011000
C	-0.60090300	-3.01680000	1.20031500
C	-0.22269500	-1.54662000	0.90647000
N	-0.77705800	-1.13824700	-0.38054600
H	-0.76496200	-5.11678900	4.45819300
H	-0.78942000	-2.75339700	3.78772500
H	0.96257300	-2.61484400	3.95416900
H	1.40629200	-3.49256900	1.89482100
H	0.23509000	-4.79770300	2.06746100
H	-0.56037500	-3.55595900	0.24003900
H	-1.64407300	-3.06056000	1.55528200
H	-0.57586300	-0.87195800	1.68988300
H	0.86954800	-1.44358200	0.84791400
H	1.13456200	0.48572400	-0.67233100
N	3.74308300	-5.85706100	-3.37725000
C	3.43938600	-4.56961300	-2.68147100
C	4.34975300	-4.43049500	-1.43591800
O	4.93317800	-5.42643300	-0.99502400
C	1.96679200	-4.52146600	-2.28063700
C	1.40740100	-3.09052400	-2.11079200
O	2.21886200	-2.12929800	-2.04612000
O	0.15652600	-3.03345200	-2.02769600
H	3.49603500	-6.63482500	-2.76485400
H	3.65413700	-3.73013400	-3.39817300
H	1.33861000	-5.03333100	-3.03280000
H	1.78697200	-5.05462600	-1.32748900
N	4.57880000	-3.15737900	-0.96309400
C	5.51572200	-2.86143300	0.15749600
C	4.76731900	-2.53825400	1.46217500
O	3.59811000	-2.78127800	1.63366900
C	6.45854600	-1.71817800	-0.21017600
C	7.64447600	-1.58311800	0.79943100
O	7.38981000	-1.80836600	2.00358100
O	8.73727300	-1.24798300	0.31121800
H	3.93828300	-2.38818400	-1.25317900
H	6.12509000	-3.79234700	0.36330200
H	6.88427700	-1.87366100	-1.21679600
H	5.93532200	-0.74942900	-0.25211100
C	5.64486600	5.84680500	0.70239400
C	6.21317200	6.41666400	2.01229100

C	4.24382400	6.40166100	0.44180300
C	3.43058500	5.61147900	-0.59011900
O	3.70251000	4.33113900	-0.62281500
O	2.56870700	6.16565400	-1.25513800
H	6.31434400	6.07721100	-0.14552400
H	3.64305500	6.37272200	1.36810500
H	4.26652600	7.44879900	0.11201800
C	-1.40053100	6.06634400	-0.24231500
C	-0.79492100	6.44864700	-1.59337200
C	-2.92500100	6.15033200	-0.21463400
C	-3.61983600	5.11258700	-1.10027500
O	-3.07226200	3.91138700	-1.04264900
O	-4.61831900	5.38068700	-1.74206400
H	-1.08909200	5.02977400	0.02103900
H	-3.29511100	5.96602900	0.80866300
H	-3.29223100	7.13580600	-0.53003600
C	-1.16738800	1.71058200	1.04081800
N	-1.55360100	2.67175000	1.86233700
O	-6.58499700	-0.72363600	-0.40547000
C	1.03182400	2.61715400	1.07861200
O	-1.88954900	0.15437700	-1.85105300
O	0.14450300	1.54509600	0.76750600
C	-1.55307300	-0.10449300	-0.67160800
C	-2.05012100	0.81496000	0.40758700
C	-3.40447800	0.94176100	0.67538300
C	-3.82822100	1.92082600	1.57951300
C	-2.86823400	2.75938700	2.12343900
H	-3.15709000	3.55811400	2.80316900
H	-4.12813900	0.29642700	0.17808900
H	2.01134700	2.28691400	0.72880700
H	0.72645400	3.52022000	0.54231600
H	1.04345700	2.80592100	2.15526600
O	1.90314400	0.44808300	-1.25724200
H	1.96026900	-0.47743000	-1.59968200
H	2.25468300	1.99989800	-1.89213400
O	-3.74959000	2.02537100	-2.50397600
H	-3.03504400	1.37965900	-2.29592000
H	-3.53721500	3.19691000	-1.64227000
O	-0.50383600	2.87291000	-1.89374100
H	-1.29024300	3.33991900	-1.57037800
H	-0.78832800	1.96742900	-2.09471800
O	-5.36374100	-0.14846900	-2.57548400
H	-4.54712500	1.45172900	-2.52809200
H	-4.58271100	-0.71457900	-2.60303300
O	2.25575600	2.96168600	-2.12536700
H	3.07558400	3.79838200	-1.27591900
H	1.30839900	3.19602300	-2.12702400
H	4.75194600	-5.93425500	-3.50872600

H	5.40862600	-2.07900600	2.25885900
H	5.60051000	6.11704400	2.86959200
H	1.41839500	-5.89582100	3.51927600
H	-4.87934600	2.04211000	1.81646700
H	5.60157100	4.73593500	0.75777700
H	7.22569500	6.03736000	2.18834500
H	2.30416100	-4.82984000	4.59208400
H	1.39192300	-6.19579700	5.26737700
H	0.07410200	-4.13407800	5.66966900
H	-0.98488500	6.71752500	0.55020800
H	0.30652400	6.37345500	-1.56214900
H	-1.12822900	5.76892700	-2.38770800
H	-1.05328800	7.46643200	-1.89035800
H	6.25717500	7.50837500	1.99048000
C	-6.92010400	0.31306800	0.31698700
C	-6.88763800	1.63603600	-0.20257600
C	-7.32272600	0.17556800	1.67146700
C	-7.23878100	2.73997900	0.57040900
H	-6.56862200	1.77955600	-1.23104400
C	-7.67611800	1.27746200	2.44744000
H	-7.34521300	-0.82612000	2.09139400
C	-7.63246200	2.54402400	1.88519400
H	-7.19031900	3.74478600	0.16092200
H	-7.98052400	1.16309700	3.48407600
H	-0.45963200	-1.72824200	-1.18885300
H	-5.87129200	-0.40174900	-1.73074600
C	-6.91378500	-4.11186600	-2.36646600
C	-6.31947800	-5.47653700	-2.77132300
C	-7.03463700	-3.98630100	-0.83200400
O	-7.95411700	-3.00185600	-0.44718200
H	-6.29049000	-3.28628000	-2.75963100
H	-7.38909500	-4.94743400	-0.41626200
H	-6.03509400	-3.78863500	-0.40042800
H	-7.49882600	-2.11832700	-0.43576400
H	-7.91190600	-3.97214100	-2.81822200
H	-6.95426000	-6.30168300	-2.44113400
H	-6.20768100	-5.53953100	-3.85726400
H	-5.32476300	-5.61106700	-2.33074800
F	-7.98872000	3.62501700	2.65216200
PC-C			
C	0.14760000	-4.51532600	4.63411800
C	1.37907500	-5.41528200	4.50517400
C	0.27894500	-3.21200900	3.82098100
C	0.56793300	-3.44094800	2.32931700
C	-0.47586300	-2.86806000	1.36497700
C	-0.17711300	-1.40870800	0.95001200
N	-0.89211500	-1.10977700	-0.28392300
H	-0.74940400	-5.06720400	4.29386900

H	-0.64260500	-2.61378400	3.94446800
H	1.09427300	-2.59624200	4.24889600
H	1.57543600	-3.02669700	2.08003900
H	0.67255100	-4.52507800	2.12363200
H	-0.48193000	-3.47122500	0.44321300
H	-1.49062300	-2.92322400	1.79519300
H	-0.46818400	-0.69874500	1.72703900
H	0.89782600	-1.27927100	0.76650200
H	0.91952400	0.58773500	-0.94309500
N	3.61628400	-5.85240600	-3.33532400
C	3.34933600	-4.57326600	-2.60984300
C	4.34978000	-4.43050300	-1.43591500
O	5.01958300	-5.40678800	-1.08150200
C	1.90731700	-4.54229900	-2.10460800
C	1.31130000	-3.11895300	-1.96772600
O	2.10273900	-2.13939800	-1.92456000
O	0.05994600	-3.09127500	-1.88064000
H	3.42558100	-6.63700900	-2.71220300
H	3.50351100	-3.72631600	-3.33385600
H	1.24356400	-5.11083500	-2.78176800
H	1.81340300	-5.02879200	-1.11458200
N	4.52066100	-3.17132700	-0.90717900
C	5.51570600	-2.86143700	0.15749100
C	4.84182600	-2.45782000	1.47814200
O	3.66709000	-2.61888600	1.70006500
C	6.47969600	-1.76537700	-0.29453200
C	7.70685700	-1.62209700	0.66298800
O	7.49961300	-1.81887400	1.88168300
O	8.78190100	-1.30887300	0.12429000
H	3.83160000	-2.42379100	-1.14269200
H	6.10764500	-3.80211000	0.37260500
H	6.86239800	-1.98030700	-1.30764100
H	5.98473700	-0.78391200	-0.36404100
C	5.64488600	5.84681500	0.70238300
C	6.21315800	6.41665700	2.01230000
C	4.29532300	6.48520600	0.36537100
C	3.59744900	5.77731900	-0.80366100
O	3.36399900	4.50608200	-0.56111000
O	3.27300000	6.37415000	-1.81428600
H	6.35980300	6.00329500	-0.12646600
H	3.61877400	6.41560500	1.23327500
H	4.40622700	7.54312500	0.09441900
C	-1.40052400	6.06641600	-0.24228000
C	-0.79492500	6.44859100	-1.59339000
C	-2.91698000	6.24595300	-0.18356200
C	-3.74086200	5.05223600	-0.73126300
O	-3.16040700	4.24715300	-1.52633600
O	-4.93402700	4.99842000	-0.37662400

H	-1.15264600	5.00134100	-0.02913100
H	-3.25849800	6.42718100	0.84830100
H	-3.23340200	7.13008500	-0.76564400
C	-1.09044100	1.80853700	0.95108600
N	-1.36627100	2.90012600	1.64849700
O	-6.97856600	-0.76165200	-0.81088300
C	1.16904800	2.52421700	0.93296300
O	-2.39985600	-0.12681300	-1.63322300
O	0.19585100	1.50534100	0.69218600
C	-1.77749000	-0.15708200	-0.54622200
C	-2.07475900	0.94355200	0.43165400
C	-3.40105100	1.29395300	0.64660400
C	-3.71257900	2.43635500	1.38092000
C	-2.65578500	3.20108600	1.85008100
H	-2.84460500	4.12185500	2.39754000
H	-4.18443700	0.68595600	0.20166800
H	2.10563700	2.12367700	0.54175200
H	0.89337700	3.43392100	0.39687300
H	1.25032100	2.72925600	2.00395400
O	1.51961400	0.54683200	-1.70013800
H	1.70610100	-0.40999900	-1.84682900
H	2.04424400	2.22456500	-2.11477800
O	-4.05861500	1.97984600	-2.51227700
H	-3.30953600	1.45617300	-2.17634700
H	-3.90535800	2.89844400	-2.16044000
O	-0.71749400	3.09643800	-1.74054400
H	-1.54975200	3.62398400	-1.65749600
H	-0.96763900	2.25356200	-2.14056400
O	-5.06363800	-0.49962900	-2.48678100
H	-4.94174000	0.45109100	-2.70510600
H	-4.17026200	-0.74924400	-2.18536400
O	1.99453100	3.19968400	-2.22572300
H	2.82594200	4.02144100	-1.30709500
H	1.03583100	3.38470400	-2.14575600
H	4.61374800	-5.91529900	-3.54183000
H	5.54249700	-2.01844000	2.23642600
H	5.54498100	6.20560600	2.85436200
H	1.53625300	-5.71712600	3.45960400
H	-4.73738600	2.75677000	1.52201200
H	5.51996500	4.74527500	0.79337600
H	7.18226600	5.96024500	2.24069300
H	2.29031300	-4.88441500	4.80699100
H	1.28778200	-6.31825900	5.11067800
H	-0.02364400	-4.26391800	5.69655600
H	-0.92647700	6.65900400	0.56119400
H	0.28100000	6.24171400	-1.62265600
H	-1.26042700	5.84787700	-2.39104800
H	-0.94847700	7.50158800	-1.83308400

H	6.35106400	7.49923400	1.95206900
C	-7.38189700	0.39151600	-0.22034300
C	-6.74206100	1.62044500	-0.43436400
C	-8.48670200	0.32582600	0.63567000
C	-7.19445300	2.77535700	0.20719200
H	-5.88001500	1.69775000	-1.09662900
C	-8.94695800	1.47490900	1.27384400
H	-8.97119000	-0.63372200	0.79121200
C	-8.29192300	2.67546000	1.04692500
H	-6.67005100	3.71819300	0.04824300
H	-9.80171700	1.44689800	1.94172900
H	-0.66017300	-1.75789100	-1.06860000
H	-6.20129100	-0.63472600	-1.44926900
C	-6.91383900	-4.11189600	-2.36647300
C	-6.31944200	-5.47652200	-2.77131900
C	-7.63037600	-4.18570200	-1.00957200
O	-8.52110100	-3.10885200	-0.82051000
H	-6.11306700	-3.34427300	-2.33602600
H	-8.23987200	-5.10216600	-0.95224900
H	-6.88358000	-4.23108600	-0.19481700
H	-8.02184400	-2.27156300	-0.84707300
H	-7.62389900	-3.76062700	-3.13876800
H	-7.09621000	-6.23435600	-2.89181700
H	-5.77633900	-5.38658600	-3.71879900
H	-5.60189600	-5.82915100	-2.02217900
F	-8.75818500	3.78972200	1.68016900
NT3			
C	-7.61501100	-3.41545300	-1.82109700
C	-7.12274500	-4.84599500	-2.13932300
C	-8.28422100	-3.33526600	-0.44313900
O	-9.14889800	-2.21878300	-0.34073100
H	-6.75149600	-2.71017000	-1.86979500
H	-8.91809500	-4.21901500	-0.27271400
H	-7.51474400	-3.31047700	0.34891900
H	-8.64894200	-1.40574100	-0.49503700
C	-0.01210100	-4.18098200	4.59569300
C	1.12127300	-5.19206900	4.40366000
C	-0.02700600	-3.10045100	3.50875100
C	-0.40001900	-3.63784400	2.11674700
C	-1.18644900	-2.59981200	1.30106800
C	-0.30034800	-1.40089600	0.92038100
N	-1.07387700	-0.23049700	0.48186700
H	-0.98447800	-4.70907700	4.61012300
H	-0.73916800	-2.30319000	3.80459400
H	0.96122500	-2.60257800	3.45591000
H	0.51498100	-3.93504800	1.56836100
H	-1.00751000	-4.55658600	2.20591700
H	-1.56090200	-3.05399500	0.36811000

H	-2.04927700	-2.25648500	1.89294500
H	0.37926900	-1.13295200	1.74714400
H	0.32966800	-1.68113500	0.07224300
H	2.24196200	-0.07191200	-0.51239600
N	2.68004900	-6.12006300	-3.59413700
C	2.56568300	-4.79121500	-2.91951000
C	3.63514700	-4.69201600	-1.80199800
O	4.19008100	-5.71855300	-1.39719700
C	1.15986500	-4.60682200	-2.34670500
C	0.71369500	-3.12391500	-2.24280400
O	1.61295400	-2.23938000	-2.30863200
O	-0.51288200	-2.95481700	-2.07486900
H	2.45763400	-6.85603100	-2.92374000
H	2.75480100	-3.99357500	-3.68938500
H	0.41268600	-5.13391500	-2.96857600
H	1.07101800	-5.04991400	-1.33604500
N	3.97021000	-3.43354900	-1.35987300
C	5.06720900	-3.17694400	-0.38320900
C	4.74448600	-1.96198600	0.49855200
O	3.74353100	-1.29887800	0.36954700
C	6.40426400	-2.93630100	-1.08976700
C	7.61091800	-2.84789400	-0.10292400
O	7.35351200	-2.56015100	1.08729200
O	8.73003400	-3.05755200	-0.60234500
H	3.37467100	-2.61723200	-1.63383300
H	5.17608200	-4.07952200	0.28536100
H	6.60972900	-3.76000000	-1.79669200
H	6.38765100	-2.01706200	-1.69504400
C	5.98636800	5.50166400	-0.23496800
C	6.71280100	6.06395700	0.99669200
C	4.63560200	6.18362100	-0.45636500
C	3.74647400	5.41691800	-1.44777200
O	3.66528500	4.13646100	-1.17379600
O	3.16192500	5.99189300	-2.34904500
H	6.61852900	5.60971300	-1.13531400
H	4.07304500	6.22690900	0.49203500
H	4.74988400	7.20958100	-0.83015200
C	-1.06843800	6.30890800	-0.59546600
C	-0.55547200	6.58899400	-2.00825300
C	-2.59348700	6.33894800	-0.51471100
C	-3.32992400	5.23676000	-1.32760300
O	-2.66114100	4.20314500	-1.66710200
O	-4.53345900	5.44084800	-1.55113900
H	-0.70234400	5.30770700	-0.26928300
H	-2.92295300	6.20876100	0.53207700
H	-2.99897000	7.30885100	-0.84572800
C	0.42525300	1.44045500	2.64546400
N	1.22301000	1.68774300	3.67483200

O	-2.87371300	-0.08895300	2.01229200
C	2.14888600	2.27436200	1.24410200
O	-2.02115700	1.81576300	0.97508700
O	0.82482000	1.76909300	1.41399200
C	-1.69680100	0.59641300	1.50466800
C	-0.84807000	0.82680300	2.75723700
C	-1.24383000	0.45295900	4.02610000
C	-0.40996800	0.69931300	5.12661500
C	0.80477500	1.31712700	4.89246500
H	1.49169400	1.52991900	5.71036600
H	-2.20573600	-0.03059900	4.14717600
H	2.25637500	2.44297600	0.17601600
H	2.27626900	3.20884100	1.79448800
H	2.87818300	1.53765500	1.60045100
O	1.57933400	0.19874600	-1.16522100
H	1.46070900	-0.62279300	-1.70537400
H	1.91707700	1.80160100	-2.00867700
O	-3.28646200	1.68993700	-1.25772500
H	-2.50852500	1.71099600	0.07927600
H	-3.18029200	2.62153700	-1.59443700
O	-0.26709500	3.37917600	-0.79141100
H	-1.12491500	3.74067100	-1.14332300
H	-0.49636400	2.81062500	-0.04070600
O	-2.32401700	-0.84437500	-2.06678300
H	-2.93331900	1.05789400	-1.90611300
H	-1.66016300	-1.50898100	-2.33523700
O	1.86543300	2.76027200	-2.20953700
H	2.92623900	3.60491300	-1.70823300
H	1.01116400	3.03356300	-1.77551600
H	3.65446000	-6.28116600	-3.85021200
H	5.52249100	-1.73185600	1.27127900
H	6.13052900	5.88668300	1.90799800
H	-6.40792300	-5.19138200	-1.38403800
H	1.03307900	-5.70398500	3.43724700
H	-0.69975400	0.40868900	6.13036200
H	5.82562600	4.40742200	-0.10626900
H	7.68376600	5.57579900	1.12761300
H	-8.32318200	-3.07598000	-2.59948700
H	-7.95091000	-5.55594500	-2.18484800
H	-6.60239400	-4.86113800	-3.10377000
H	2.09879800	-4.69398000	4.40079800
H	1.12728800	-5.94876500	5.19036800
H	0.08992800	-3.69739800	5.58607400
H	-0.64432900	7.04067600	0.11475700
H	0.53547500	6.48246900	-2.06565900
H	-0.98060700	5.85245100	-2.70893600
H	-0.83084800	7.58365400	-2.35877500
H	6.87916100	7.14047300	0.90693100

C	-4.00121400	-0.03674800	1.23023200
C	-4.89936800	1.01826700	1.40323300
C	-4.25924300	-1.03726800	0.29631300
C	-6.07002100	1.07159600	0.65439800
H	-4.64352400	1.80820500	2.10087300
C	-5.42554900	-0.99048300	-0.46351200
H	-3.53240700	-1.82362800	0.13320300
C	-6.30272900	0.05583200	-0.25578900
H	-6.76891400	1.89510000	0.74133700
H	-5.63361200	-1.73927300	-1.22704000
F	-7.46433300	0.08661700	-0.98665600
H	-0.43006700	0.36347400	-0.04899500
H	-2.04004100	-0.65024100	-1.15242500
TS7 i= -179.21 cm-1			
C	-7.61505000	-3.41318500	-1.83024200
C	-7.12274800	-4.84371900	-2.14844500
C	-8.25107600	-3.31642800	-0.43799300
O	-9.07059900	-2.16873900	-0.31555400
H	-6.75487400	-2.70406200	-1.90298000
H	-8.91400600	-4.17684900	-0.25851600
H	-7.46437700	-3.32345800	0.33725900
H	-8.54631300	-1.37209200	-0.47857300
C	-0.01211900	-4.17870900	4.58655400
C	1.12125700	-5.18979600	4.39453300
C	-0.03572200	-3.10746700	3.49068500
C	-0.38371500	-3.66075000	2.09847000
C	-1.12967000	-2.61664000	1.25146200
C	-0.21775500	-1.43656100	0.87161700
N	-0.97081900	-0.26696900	0.40928500
H	-0.98367700	-4.70751600	4.61188900
H	-0.76543300	-2.31948700	3.77103000
H	0.94258700	-2.58957300	3.44406900
H	0.53884400	-3.98156500	1.57826000
H	-1.01216900	-4.56474000	2.18802300
H	-1.50282300	-3.07716700	0.32041400
H	-1.99593900	-2.24399300	1.81935100
H	0.45024600	-1.17480000	1.71046300
H	0.42784400	-1.73391100	0.03930800
H	2.27488200	-0.11252200	-0.53600600
N	2.61848700	-6.16867200	-3.52708300
C	2.57286600	-4.79650900	-2.93507900
C	3.63517300	-4.68978100	-1.81113200
O	4.17154600	-5.71851000	-1.38483300
C	1.17129800	-4.49228900	-2.40217300
C	0.80448500	-2.98408800	-2.44348600
O	1.76361500	-2.16061000	-2.50501800
O	-0.41461000	-2.73065800	-2.37886700
H	2.30739100	-6.84440400	-2.82961300

H	2.82346500	-4.06158600	-3.74862000
H	0.40366100	-5.03853300	-2.98066600
H	1.05405300	-4.82890900	-1.35372300
N	3.98153500	-3.43084700	-1.38168700
C	5.06715700	-3.17465200	-0.39234500
C	4.72317000	-1.98465700	0.51476400
O	3.71671300	-1.32943400	0.39417800
C	6.40262100	-2.89693700	-1.08919500
C	7.60774500	-2.82148600	-0.10002100
O	7.34910700	-2.56292300	1.09614100
O	8.72899300	-3.01063300	-0.60440700
H	3.41472100	-2.60652600	-1.69434900
H	5.18737700	-4.08965400	0.25739500
H	6.61918600	-3.69632700	-1.82006100
H	6.37447200	-1.96044200	-1.66726100
C	5.98634200	5.50392700	-0.24409500
C	6.71278700	6.06623500	0.98755700
C	4.63965800	6.19486800	-0.45935400
C	3.68858700	5.41265200	-1.37813000
O	3.76042700	4.11597400	-1.22172100
O	2.91950000	6.00317300	-2.12016800
H	6.61691900	5.60685900	-1.14532200
H	4.10426800	6.29273800	0.50153400
H	4.75320800	7.20563400	-0.87385600
C	-1.06842900	6.31126000	-0.60456200
C	-0.55551100	6.59121400	-2.01740200
C	-2.59174700	6.36396700	-0.51980000
C	-3.32598100	5.08797300	-0.97407600
O	-2.60698400	4.21573300	-1.62846600
O	-4.51817700	4.97046800	-0.71979300
H	-0.70561000	5.30978000	-0.26860500
H	-2.93161400	6.54943000	0.51034300
H	-3.00045000	7.18958400	-1.12789700
C	0.51719100	1.34758000	2.64135300
N	1.27042900	1.60630200	3.70107100
O	-2.81285900	-0.10211600	1.89864100
C	2.31436700	2.14010400	1.31506200
O	-1.89830600	1.78768300	0.86280400
O	0.99518200	1.61622300	1.42062800
C	-1.59880200	0.61502000	1.40258400
C	-0.78434600	0.78551200	2.69944800
C	-1.25315100	0.47024000	3.95957000
C	-0.46851900	0.72619300	5.09570200
C	0.77651400	1.29566800	4.90862700
H	1.42546500	1.51849200	5.75471400
H	-2.23795400	0.02736100	4.04754200
H	2.48404100	2.28395200	0.25029500
H	2.39399600	3.09256000	1.84432100

H	3.03713600	1.42945600	1.73277000
O	1.67971600	0.18191100	-1.24098300
H	1.60077400	-0.61914800	-1.82248600
H	1.98563300	1.76882000	-1.95004800
O	-3.12909600	1.90122200	-1.30085300
H	-2.62560300	1.77010500	-0.37832500
H	-2.95922400	3.12413600	-1.57902200
O	-0.11689900	3.36823500	-0.55045800
H	-0.87314900	3.75278700	-1.03007000
H	-0.52439300	2.72284900	0.06895400
O	-2.23892100	-0.62351800	-2.14432000
H	-2.80686300	1.20626300	-1.90646900
H	-1.57279500	-1.23016300	-2.51868200
O	1.91471200	2.73800900	-2.11427500
H	2.97602600	3.56028000	-1.68631600
H	1.10693400	2.98991300	-1.58934700
H	3.59060500	-6.41618400	-3.71737800
H	5.49265600	-1.76436600	1.29855700
H	6.13198000	5.88518900	1.89921100
H	-6.38515500	-5.17620600	-1.40904200
H	1.02092400	-5.71683400	3.43779600
H	-0.82190600	0.48210800	6.09203200
H	5.82033300	4.41013600	-0.11477900
H	7.68455300	5.57919200	1.11748900
H	-8.34133900	-3.08250100	-2.59509200
H	-7.94696200	-5.55934600	-2.16257700
H	-6.62904100	-4.86527300	-3.12629600
H	2.09646000	-4.68748200	4.36927300
H	1.14159300	-5.93313200	5.19339600
H	0.09618100	-3.68577300	5.57160700
H	-0.63198600	7.03748000	0.10530300
H	0.53575300	6.44056700	-2.07401100
H	-1.00200400	5.88252800	-2.73008400
H	-0.77978500	7.60395700	-2.35050400
H	6.87750900	7.14292800	0.89985300
C	-3.92626200	-0.00471500	1.12285900
C	-4.77678800	1.09881000	1.25464200
C	-4.24169900	-1.02201300	0.22078500
C	-5.95590400	1.17244100	0.52010200
H	-4.47049900	1.90817800	1.90805300
C	-5.41911100	-0.95897100	-0.52125600
H	-3.54564900	-1.84123100	0.08176500
C	-6.25105900	0.12876100	-0.33916200
H	-6.61194500	2.03320400	0.57879500
H	-5.67281200	-1.72758300	-1.25154100
F	-7.43161900	0.16991500	-1.04626400
H	-0.31821500	0.31425100	-0.12279500
H	-1.95076700	-0.58565900	-1.20686000

IO(911H)

C	-7.61503300	-3.41545800	-1.82111100
C	-7.12273100	-4.84599200	-2.13931400
C	-8.27311300	-3.32359800	-0.43894400
O	-9.08325000	-2.16896200	-0.32034400
H	-6.75112000	-2.70876900	-1.87568000
H	-8.94746600	-4.17878500	-0.27770700
H	-7.49959600	-3.34519800	0.34920300
H	-8.55008500	-1.37556800	-0.47035000
C	-0.01210200	-4.18098200	4.59568500
C	1.12127400	-5.19206900	4.40366400
C	-0.02951500	-3.10261000	3.50642100
C	-0.38324700	-3.64482700	2.11130400
C	-1.13045000	-2.59384500	1.27363800
C	-0.21677000	-1.41584500	0.89243500
N	-0.96804000	-0.24927000	0.42052500
H	-0.98431700	-4.70893600	4.61276000
H	-0.75345200	-2.31130900	3.79245100
H	0.95213000	-2.59108200	3.46171200
H	0.53694500	-3.96351100	1.58565100
H	-1.01290900	-4.54842100	2.19633300
H	-1.51081000	-3.04914100	0.34289800
H	-1.99187800	-2.21974900	1.84797900
H	0.44724700	-1.15082000	1.73351300
H	0.43304700	-1.71784300	0.06496500
H	2.27941700	-0.11341200	-0.53018000
N	2.62048100	-6.17104900	-3.51903000
C	2.57376200	-4.79903300	-2.92663200
C	3.63519000	-4.69205400	-1.80200100
O	4.17227900	-5.72069100	-1.37619300
C	1.17186800	-4.49537300	-2.39440300
C	0.80494400	-2.98702600	-2.43462400
O	1.76412800	-2.16351200	-2.49657800
O	-0.41409400	-2.73448000	-2.36950800
H	2.30644900	-6.84678900	-2.82290800
H	2.82461400	-4.06383700	-3.73983900
H	0.40464000	-5.04096600	-2.97408000
H	1.05380000	-4.83318000	-1.34645500
N	3.98074400	-3.43318800	-1.37170200
C	5.06717400	-3.17692500	-0.38321400
C	4.72534400	-1.98538400	0.52261700
O	3.72083400	-1.32755100	0.40055300
C	6.40241600	-2.90142500	-1.08154800
C	7.60864400	-2.82493500	-0.09395500
O	7.35168400	-2.56595200	1.10245200
O	8.72939300	-3.01372600	-0.59978100
H	3.41324400	-2.60895100	-1.68380700
H	5.18689600	-4.09128700	0.26745100

H	6.61767400	-3.70236100	-1.81113200
H	6.37428200	-1.96600700	-1.66137800
C	5.98635900	5.50165400	-0.23496400
C	6.71280400	6.06396200	0.99668800
C	4.64195100	6.19648100	-0.45219500
C	3.68431900	5.41499000	-1.36491500
O	3.76025400	4.11812000	-1.21555100
O	2.90616000	6.00770800	-2.09610500
H	6.61806200	5.60129300	-1.13571000
H	4.10835200	6.30182500	0.50894400
H	4.75874300	7.20499600	-0.87139200
C	-1.06841200	6.30898700	-0.59543100
C	-0.55549400	6.58894100	-2.00827100
C	-2.59142800	6.37662600	-0.50834000
C	-3.32879100	5.07896600	-0.88033300
O	-2.65609000	4.24478800	-1.63665400
O	-4.47592000	4.90651700	-0.49604300
H	-0.71161200	5.30439800	-0.26118600
H	-2.92988300	6.63215600	0.50601700
H	-2.99444600	7.16020000	-1.17410700
C	0.52159300	1.37804300	2.64327500
N	1.27281100	1.64554700	3.70236900
O	-2.81009600	-0.07392300	1.90842800
C	2.32833300	2.14364400	1.31603900
O	-1.89569100	1.80879200	0.85738200
O	1.00462500	1.63231200	1.42117600
C	-1.59554700	0.64294900	1.40589800
C	-0.78201900	0.82086700	2.70335000
C	-1.25501700	0.52064000	3.96565100
C	-0.47298500	0.78666000	5.10140600
C	0.77437100	1.34998900	4.91193600
H	1.42155300	1.58000600	5.75748000
H	-2.24127900	0.08140900	4.05530100
H	2.50611500	2.27053000	0.25048800
H	2.41356800	3.10303300	1.83189500
H	3.04334900	1.43353500	1.74789100
O	1.68706900	0.18233100	-1.23693800
H	1.60466300	-0.61956300	-1.81667600
H	1.98598700	1.76998800	-1.93846000
O	-3.16172600	1.90282000	-1.32348700
H	-2.66504900	1.77872600	-0.41666900
H	-2.99746400	3.19412400	-1.59508200
O	-0.14307900	3.36393300	-0.56747400
H	-0.88698000	3.73704600	-1.07092500
H	-0.56555700	2.72509900	0.05345500
O	-2.25269000	-0.63984600	-2.12425100
H	-2.83929600	1.19795300	-1.91627100
H	-1.58414200	-1.24728300	-2.49302500

O	1.91255100	2.73977600	-2.09994600
H	2.97164100	3.56201800	-1.67512600
H	1.10121400	2.98774200	-1.57803900
H	3.59314200	-6.41920500	-3.70584800
H	5.49470400	-1.76638100	1.30686200
H	6.13068200	5.88536400	1.90800500
H	-6.39859800	-5.18538100	-1.38986700
H	1.02740000	-5.71015200	3.44131800
H	-0.83033200	0.55491800	6.09933600
H	5.81697100	4.40854300	-0.10421600
H	7.68326800	5.57473400	1.12833600
H	-8.32721300	-3.07760400	-2.59598100
H	-7.94916700	-5.55844100	-2.17136700
H	-6.61283200	-4.86353300	-3.10895400
H	2.09734900	-4.69112100	4.39031900
H	1.13411100	-5.94260600	5.19586600
H	0.09151600	-3.69427700	5.58433600
H	-0.62392400	7.02939100	0.11558700
H	0.53460600	6.42653200	-2.06639300
H	-1.00998200	5.88887000	-2.72393100
H	-0.76716500	7.60605800	-2.33633900
H	6.88024600	7.14011300	0.90777200
C	-3.92640100	0.02110800	1.13759900
C	-4.76946900	1.13208500	1.25668700
C	-4.25321200	-1.00731200	0.25211200
C	-5.95234700	1.20128000	0.52764300
H	-4.45425000	1.95158100	1.89300800
C	-5.43455500	-0.94891100	-0.48395400
H	-3.56226400	-1.83215200	0.12134400
C	-6.25900700	0.14639900	-0.31360100
H	-6.60076900	2.06851900	0.57585300
H	-5.69592100	-1.72643300	-1.20214800
F	-7.44333500	0.18362200	-1.01564600
H	-0.31630000	0.32689900	-0.11773600
H	-1.95915800	-0.58223400	-1.18948200

TS8 i= -224.07 cm⁻¹

C	-7.72246900	-3.14031200	-1.86185200
C	-7.26013700	-4.57327200	-2.21362200
C	-8.30111800	-3.04058100	-0.44464800
O	-9.05305100	-1.85362000	-0.27472100
H	-6.85638200	-2.43927600	-1.95915500
H	-9.00407700	-3.86773400	-0.25920300
H	-7.48865400	-3.10429800	0.30029800
H	-8.48548000	-1.07894100	-0.39861700
C	-0.10733400	-4.21107800	4.49832000
C	1.00333000	-5.24128500	4.27820000
C	-0.17130300	-3.17241300	3.37438700
C	-0.40211100	-3.77953600	1.98037000

C	-1.09599400	-2.76846600	1.05456900
C	-0.18004000	-1.57562500	0.71030500
N	-0.95316100	-0.38298300	0.36956900
H	-1.08232300	-4.72760100	4.58273200
H	-0.98563300	-2.44962700	3.59684700
H	0.75747600	-2.56913600	3.36112400
H	0.55964400	-4.10462200	1.54234200
H	-1.02984400	-4.68553600	2.05515100
H	-1.40358000	-3.25474700	0.11269100
H	-1.99559100	-2.37537900	1.55071800
H	0.52238900	-1.36655400	1.53299200
H	0.42863900	-1.81110200	-0.16612100
H	2.06924000	-0.07896800	-0.59411300
N	2.42243000	-6.09795300	-3.63881700
C	2.45908800	-4.71351400	-3.07624200
C	3.49904900	-4.65482000	-1.92732500
O	3.95923000	-5.70620800	-1.46955500
C	1.06920900	-4.29985200	-2.58795400
C	0.81019700	-2.77216300	-2.65835700
O	1.82043700	-2.01511500	-2.74783600
O	-0.38757200	-2.43172300	-2.57933600
H	2.02904700	-6.73203900	-2.94386400
H	2.78118600	-4.01670300	-3.89829400
H	0.27938200	-4.79926400	-3.17870000
H	0.89776000	-4.60818800	-1.53817100
N	3.91513000	-3.41206400	-1.51466000
C	4.96953700	-3.20270300	-0.48210100
C	4.59327500	-2.03866900	0.44882300
O	3.58838600	-1.38330200	0.31289200
C	6.32620700	-2.90783900	-1.12709700
C	7.49982000	-2.86028200	-0.09849200
O	7.20642500	-2.60734000	1.09047400
O	8.63337600	-3.06244100	-0.56903900
H	3.41351400	-2.56072000	-1.86031400
H	5.06108200	-4.13904100	0.14037500
H	6.56596500	-3.68559100	-1.87363400
H	6.31738800	-1.95480600	-1.67845000
C	6.07348600	5.44897500	-0.14373900
C	6.81756800	5.96783800	1.09646800
C	4.74672600	6.18156500	-0.33932500
C	3.75369500	5.43442700	-1.24067000
O	3.85731600	4.13185500	-1.17439700
O	2.92662700	6.05372500	-1.89152300
H	6.70404900	5.55178700	-1.04499100
H	4.22746700	6.29790600	0.62836300
H	4.88391100	7.18989600	-0.75289400
C	-0.96423600	6.41254200	-0.45100100
C	-0.45108700	6.71455600	-1.85915500

C	-2.48682400	6.44701800	-0.36615100
C	-3.20464400	5.27032100	-1.04242900
O	-2.42473300	4.25723700	-1.35540200
O	-4.40867400	5.30480600	-1.22338100
H	-0.59238700	5.40979600	-0.12916600
H	-2.82011300	6.41635300	0.68447500
H	-2.90727200	7.36715700	-0.79878000
C	0.69563300	1.02766500	2.66352500
N	1.46418400	1.18778200	3.72961300
O	-2.93017700	-0.45975800	2.05561800
C	2.49886000	1.87577300	1.37183100
O	-1.81112500	1.63433100	0.97812100
O	1.17088900	1.36542900	1.45307500
C	-1.37450100	0.51775200	1.36302600
C	-0.62836900	0.51875400	2.69245100
C	-1.12417300	0.16759500	3.93248000
C	-0.32157000	0.32061300	5.07383800
C	0.95439400	0.82934500	4.91735800
H	1.61508100	0.96466900	5.77283300
H	-2.13340900	-0.22021900	3.98269600
H	2.65939900	2.09758900	0.31796400
H	2.59833300	2.78426000	1.97008500
H	3.21356600	1.12249700	1.72298500
O	1.57978900	0.23751100	-1.36812900
H	1.61067800	-0.53236600	-1.99857700
H	1.95700600	1.85150200	-1.92734900
O	-3.20961400	1.93519300	-1.32570400
H	-2.78952400	1.71803000	-0.45346600
H	-2.88294900	3.31172000	-1.48872400
O	0.05019300	3.43769200	-0.22838300
H	-0.75980800	3.79437700	-0.63565100
H	-0.26454000	2.69331500	0.31585000
O	-2.41972900	-0.56318500	-2.28028500
H	-2.92366900	1.22325100	-1.93193800
H	-1.63217300	-1.04764800	-2.59943600
O	1.93208700	2.83360800	-2.02090800
H	3.04691000	3.60301300	-1.61657200
H	1.18241000	3.09239100	-1.42696900
H	3.37940900	-6.42459100	-3.78109800
H	5.33684500	-1.83829700	1.26249200
H	6.23571500	5.78359200	2.00671300
H	-6.49352700	-4.91695400	-1.50932400
H	0.81970300	-5.83592400	3.37585900
H	-0.68663400	0.04186300	6.05662400
H	5.87952900	4.35750200	-0.03551900
H	7.77694300	5.45326000	1.21335600
H	-8.47283800	-2.79192600	-2.59420900
H	-8.09137400	-5.28027900	-2.19342800

H	-6.81174300	-4.59166800	-3.21241100
H	1.97259000	-4.74721800	4.13245300
H	1.09500400	-5.92512900	5.12407800
H	0.05195800	-3.69176100	5.46229400
H	-0.53608300	7.13373800	0.26951400
H	0.64535100	6.59028400	-1.90764000
H	-0.86869100	6.00272400	-2.58425400
H	-0.69687000	7.72462400	-2.18597800
H	7.01068100	7.04131300	1.02960100
C	-3.98157600	-0.19372800	1.32701300
C	-4.74108700	0.98645900	1.53635300
C	-4.40308400	-1.05467800	0.28460300
C	-5.88795100	1.25891400	0.79951200
H	-4.38624300	1.68113100	2.29137500
C	-5.54262800	-0.78069700	-0.46700400
H	-3.81478500	-1.94504200	0.08033000
C	-6.27315600	0.35710200	-0.17838200
H	-6.46449900	2.16528800	0.95406400
H	-5.85022000	-1.43297600	-1.28627700
F	-7.43579100	0.58872000	-0.88555000
H	-0.51300400	0.13687100	-0.39112300
H	-2.38801000	-0.73553100	-1.32483200
P2(911H)			
C	0.14760200	-4.51533600	4.63413100
C	1.37907600	-5.41528000	4.50517100
C	0.15506400	-3.31588800	3.66421400
C	0.34944900	-3.70315200	2.19011000
C	-0.60090300	-3.01680000	1.20031500
C	-0.22269500	-1.54662000	0.90647000
N	-0.77705800	-1.13824700	-0.38054600
H	-0.76496200	-5.11678900	4.45819300
H	-0.78942000	-2.75339700	3.78772500
H	0.96257300	-2.61484400	3.95416900
H	1.40629200	-3.49256900	1.89482100
H	0.23509000	-4.79770300	2.06746100
H	-0.56037500	-3.55595900	0.24003900
H	-1.64407300	-3.06056000	1.55528200
H	-0.57586300	-0.87195800	1.68988300
H	0.86954800	-1.44358200	0.84791400
H	1.13456200	0.48572400	-0.67233100
N	3.74308300	-5.85706100	-3.37725000
C	3.43938600	-4.56961300	-2.68147100
C	4.34975300	-4.43049500	-1.43591800
O	4.93317800	-5.42643300	-0.99502400
C	1.96679200	-4.52146600	-2.28063700
C	1.40740100	-3.09052400	-2.11079200
O	2.21886200	-2.12929800	-2.04612000
O	0.15652600	-3.03345200	-2.02769600

H	3.49603500	-6.63482500	-2.76485400
H	3.65413700	-3.73013400	-3.39817300
H	1.33861000	-5.03333100	-3.03280000
H	1.78697200	-5.05462600	-1.32748900
N	4.57880000	-3.15737900	-0.96309400
C	5.51572200	-2.86143300	0.15749600
C	4.76731900	-2.53825400	1.46217500
O	3.59811000	-2.78127800	1.63366900
C	6.45854600	-1.71817800	-0.21017600
C	7.64447600	-1.58311800	0.79943100
O	7.38981000	-1.80836600	2.00358100
O	8.73727300	-1.24798300	0.31121800
H	3.93828300	-2.38818400	-1.25317900
H	6.12509000	-3.79234700	0.36330200
H	6.88427700	-1.87366100	-1.21679600
H	5.93532200	-0.74942900	-0.25211100
C	5.64486600	5.84680500	0.70239400
C	6.21317200	6.41666400	2.01229100
C	4.24382400	6.40166100	0.44180300
C	3.43058500	5.61147900	-0.59011900
O	3.70251000	4.33113900	-0.62281500
O	2.56870700	6.16565400	-1.25513800
H	6.31434400	6.07721100	-0.14552400
H	3.64305500	6.37272200	1.36810500
H	4.26652600	7.44879900	0.11201800
C	-1.40053100	6.06634400	-0.24231500
C	-0.79492100	6.44864700	-1.59337200
C	-2.92500100	6.15033200	-0.21463400
C	-3.61983600	5.11258700	-1.10027500
O	-3.07226200	3.91138700	-1.04264900
O	-4.61831900	5.38068700	-1.74206400
H	-1.08909200	5.02977400	0.02103900
H	-3.29511100	5.96602900	0.80866300
H	-3.29223100	7.13580600	-0.53003600
C	-1.16738800	1.71058200	1.04081800
N	-1.55360100	2.67175000	1.86233700
O	-6.58499700	-0.72363600	-0.40547000
C	1.03182400	2.61715400	1.07861200
O	-1.88954900	0.15437700	-1.85105300
O	0.14450300	1.54509600	0.76750600
C	-1.55307300	-0.10449300	-0.67160800
C	-2.05012100	0.81496000	0.40758700
C	-3.40447800	0.94176100	0.67538300
C	-3.82822100	1.92082600	1.57951300
C	-2.86823400	2.75938700	2.12343900
H	-3.15709000	3.55811400	2.80316900
H	-4.12813900	0.29642700	0.17808900
H	2.01134700	2.28691400	0.72880700

H	0.72645400	3.52022000	0.54231600
H	1.04345700	2.80592100	2.15526600
O	1.90314400	0.44808300	-1.25724200
H	1.96026900	-0.47743000	-1.59968200
H	2.25468300	1.99989800	-1.89213400
O	-3.74959000	2.02537100	-2.50397600
H	-3.03504400	1.37965900	-2.29592000
H	-3.53721500	3.19691000	-1.64227000
O	-0.50383600	2.87291000	-1.89374100
H	-1.29024300	3.33991900	-1.57037800
H	-0.78832800	1.96742900	-2.09471800
O	-5.36374100	-0.14846900	-2.57548400
H	-4.54712500	1.45172900	-2.52809200
H	-4.58271100	-0.71457900	-2.60303300
O	2.25575600	2.96168600	-2.12536700
H	3.07558400	3.79838200	-1.27591900
H	1.30839900	3.19602300	-2.12702400
H	4.75194600	-5.93425500	-3.50872600
H	5.40862600	-2.07900600	2.25885900
H	5.60051000	6.11704400	2.86959200
H	1.41839500	-5.89582100	3.51927600
H	-4.87934600	2.04211000	1.81646700
H	5.60157100	4.73593500	0.75777700
H	7.22569500	6.03736000	2.18834500
H	2.30416100	-4.82984000	4.59208400
H	1.39192300	-6.19579700	5.26737700
H	0.07410200	-4.13407800	5.66966900
H	-0.98488500	6.71752500	0.55020800
H	0.30652400	6.37345500	-1.56214900
H	-1.12822900	5.76892700	-2.38770800
H	-1.05328800	7.46643200	-1.89035800
H	6.25717500	7.50837500	1.99048000
C	-6.92010400	0.31306800	0.31698700
C	-6.88763800	1.63603600	-0.20257600
C	-7.32272600	0.17556800	1.67146700
C	-7.23878100	2.73997900	0.57040900
H	-6.56862200	1.77955600	-1.23104400
C	-7.67611800	1.27746200	2.44744000
H	-7.34521300	-0.82612000	2.09139400
C	-7.63246200	2.54402400	1.88519400
H	-7.19031900	3.74478600	0.16092200
H	-7.98052400	1.16309700	3.48407600
H	-0.45963200	-1.72824200	-1.18885300
H	-5.87129200	-0.40174900	-1.73074600
C	-6.91378500	-4.11186600	-2.36646600
C	-6.31947800	-5.47653700	-2.77132300
C	-7.03463700	-3.98630100	-0.83200400
O	-7.95411700	-3.00185600	-0.44718200

H	-6.29049000	-3.28628000	-2.75963100
H	-7.38909500	-4.94743400	-0.41626200
H	-6.03509400	-3.78863500	-0.40042800
H	-7.49882600	-2.11832700	-0.43576400
H	-7.91190600	-3.97214100	-2.81822200
H	-6.95426000	-6.30168300	-2.44113400
H	-6.20768100	-5.53953100	-3.85726400
H	-5.32476300	-5.61106700	-2.33074800
F	-7.98872000	3.62501700	2.65216200
PC-D			
C	0.14760000	-4.51532600	4.63411800
C	1.37907500	-5.41528200	4.50517400
C	0.27894500	-3.21200900	3.82098100
C	0.56793300	-3.44094800	2.32931700
C	-0.47586300	-2.86806000	1.36497700
C	-0.17711300	-1.40870800	0.95001200
N	-0.89211500	-1.10977700	-0.28392300
H	-0.74940400	-5.06720400	4.29386900
H	-0.64260500	-2.61378400	3.94446800
H	1.09427300	-2.59624200	4.24889600
H	1.57543600	-3.02669700	2.08003900
H	0.67255100	-4.52507800	2.12363200
H	-0.48193000	-3.47122500	0.44321300
H	-1.49062300	-2.92322400	1.79519300
H	-0.46818400	-0.69874500	1.72703900
H	0.89782600	-1.27927100	0.76650200
H	0.91952400	0.58773500	-0.94309500
N	3.61628400	-5.85240600	-3.33532400
C	3.34933600	-4.57326600	-2.60984300
C	4.34978000	-4.43050300	-1.43591500
O	5.01958300	-5.40678800	-1.08150200
C	1.90731700	-4.54229900	-2.10460800
C	1.31130000	-3.11895300	-1.96772600
O	2.10273900	-2.13939800	-1.92456000
O	0.05994600	-3.09127500	-1.88064000
H	3.42558100	-6.63700900	-2.71220300
H	3.50351100	-3.72631600	-3.33385600
H	1.24356400	-5.11083500	-2.78176800
H	1.81340300	-5.02879200	-1.11458200
N	4.52066100	-3.17132700	-0.90717900
C	5.51570600	-2.86143700	0.15749100
C	4.84182600	-2.45782000	1.47814200
O	3.66709000	-2.61888600	1.70006500
C	6.47969600	-1.76537700	-0.29453200
C	7.70685700	-1.62209700	0.66298800
O	7.49961300	-1.81887400	1.88168300
O	8.78190100	-1.30887300	0.12429000
H	3.83160000	-2.42379100	-1.14269200

H	6.10764500	-3.80211000	0.37260500
H	6.86239800	-1.98030700	-1.30764100
H	5.98473700	-0.78391200	-0.36404100
C	5.64488600	5.84681500	0.70238300
C	6.21315800	6.41665700	2.01230000
C	4.29532300	6.48520600	0.36537100
C	3.59744900	5.77731900	-0.80366100
O	3.36399900	4.50608200	-0.56111000
O	3.27300000	6.37415000	-1.81428600
H	6.35980300	6.00329500	-0.12646600
H	3.61877400	6.41560500	1.23327500
H	4.40622700	7.54312500	0.09441900
C	-1.40052400	6.06641600	-0.24228000
C	-0.79492500	6.44859100	-1.59339000
C	-2.91698000	6.24595300	-0.18356200
C	-3.74086200	5.05223600	-0.73126300
O	-3.16040700	4.24715300	-1.52633600
O	-4.93402700	4.99842000	-0.37662400
H	-1.15264600	5.00134100	-0.02913100
H	-3.25849800	6.42718100	0.84830100
H	-3.23340200	7.13008500	-0.76564400
C	-1.09044100	1.80853700	0.95108600
N	-1.36627100	2.90012600	1.64849700
O	-6.97856600	-0.76165200	-0.81088300
C	1.16904800	2.52421700	0.93296300
O	-2.39985600	-0.12681300	-1.63322300
O	0.19585100	1.50534100	0.69218600
C	-1.77749000	-0.15708200	-0.54622200
C	-2.07475900	0.94355200	0.43165400
C	-3.40105100	1.29395300	0.64660400
C	-3.71257900	2.43635500	1.38092000
C	-2.65578500	3.20108600	1.85008100
H	-2.84460500	4.12185500	2.39754000
H	-4.18443700	0.68595600	0.20166800
H	2.10563700	2.12367700	0.54175200
H	0.89337700	3.43392100	0.39687300
H	1.25032100	2.72925600	2.00395400
O	1.51961400	0.54683200	-1.70013800
H	1.70610100	-0.40999900	-1.84682900
H	2.04424400	2.22456500	-2.11477800
O	-4.05861500	1.97984600	-2.51227700
H	-3.30953600	1.45617300	-2.17634700
H	-3.90535800	2.89844400	-2.16044000
O	-0.71749400	3.09643800	-1.74054400
H	-1.54975200	3.62398400	-1.65749600
H	-0.96763900	2.25356200	-2.14056400
O	-5.06363800	-0.49962900	-2.48678100
H	-4.94174000	0.45109100	-2.70510600

H	-4.17026200	-0.74924400	-2.18536400
O	1.99453100	3.19968400	-2.22572300
H	2.82594200	4.02144100	-1.30709500
H	1.03583100	3.38470400	-2.14575600
H	4.61374800	-5.91529900	-3.54183000
H	5.54249700	-2.01844000	2.23642600
H	5.54498100	6.20560600	2.85436200
H	1.53625300	-5.71712600	3.45960400
H	-4.73738600	2.75677000	1.52201200
H	5.51996500	4.74527500	0.79337600
H	7.18226600	5.96024500	2.24069300
H	2.29031300	-4.88441500	4.80699100
H	1.28778200	-6.31825900	5.11067800
H	-0.02364400	-4.26391800	5.69655600
H	-0.92647700	6.65900400	0.56119400
H	0.28100000	6.24171400	-1.62265600
H	-1.26042700	5.84787700	-2.39104800
H	-0.94847700	7.50158800	-1.83308400
H	6.35106400	7.49923400	1.95206900
C	-7.38189700	0.39151600	-0.22034300
C	-6.74206100	1.62044500	-0.43436400
C	-8.48670200	0.32582600	0.63567000
C	-7.19445300	2.77535700	0.20719200
H	-5.88001500	1.69775000	-1.09662900
C	-8.94695800	1.47490900	1.27384400
H	-8.97119000	-0.63372200	0.79121200
C	-8.29192300	2.67546000	1.04692500
H	-6.67005100	3.71819300	0.04824300
H	-9.80171700	1.44689800	1.94172900
H	-0.66017300	-1.75789100	-1.06860000
H	-6.20129100	-0.63472600	-1.44926900
C	-6.91383900	-4.11189600	-2.36647300
C	-6.31944200	-5.47652200	-2.77131900
C	-7.63037600	-4.18570200	-1.00957200
O	-8.52110100	-3.10885200	-0.82051000
H	-6.11306700	-3.34427300	-2.33602600
H	-8.23987200	-5.10216600	-0.95224900
H	-6.88358000	-4.23108600	-0.19481700
H	-8.02184400	-2.27156300	-0.84707300
H	-7.62389900	-3.76062700	-3.13876800
H	-7.09621000	-6.23435600	-2.89181700
H	-5.77633900	-5.38658600	-3.71879900
H	-5.60189600	-5.82915100	-2.02217900
F	-8.75818500	3.78972200	1.680169000

ÖZGEÇMİŞ

Ad,Soyad : Betül Tuba (Varınca) Gerçik

EĞİTİM

Yüksek Lisans Marmara Üniversitesi	Organik Kimya Programı (2019-2023)
Lisans Marmara Üniversitesi	Kimya Bölümü (2015-2019)

Yayınlar :

Fındık V., Varınca B.T., Değirmenci İ., Erdem S. (2021) “Insight into the Thiol-yne Kinetics via a Computational ApproachInsight into the Thiol-yne Kinetics via a Computational Approach”, J. Phys. Chem. A, 125, 17, 3556–3568.

Fındık V., Varınca B.T., Sinek Ö., Erdem S., Ruiz-Lopez M.F. (2022) “Computations Mechanistic Investigation of Lysine-Targeted Covalent Inhibition of PI3K δ via ONIOM QM:QM Computations” Journal of Chemical Information and Modeling. Chem. Inf. Model. 62, 24, 6775–6787

Poster Bildirileri:

Gerçik (Varınca) B.T., Fındık V., Sinek Ö., Ruiz-Lopez M.F. (2022) "Computational Modeling on the Lysine-Targeted Covalent Inhibition of Phosphoinositid 3-Kinase (PI3K) Enzyme by P-flourophenyl Ester Inhibitor " 2.CADD Sempozyumu, Mayıs, Biruni Üniversitesi (En İyi Poster Ödülü)

Varınca B.T., Fındık V., Erdem S. (2018) “Theoretical Investigation of Thiol-yne Reaction Mechanisms” 30. Ulusal Kimya Kongresi, 5-8 Kasım, Gazimağusa, KKTC (Poster)

Turan (Sinek), Ö., Fındık, V., Gerçik (Varınca), B. T., Erdem, S.S., Ruiz-Lopez, M.F., (2022) “Fosfoinositid 3-Kinaz (P13k) Enziminin Kovalent Olmayan İnhibisyon Mekanizması Üzerine Kuvantum Kimya Hesaplamaları”, 34.Ulusal Kimya Kongresi, 1-6 Eylül, Yalova (Poster).

Proje :

Fındık V., Gerçik (Varınca) B.T., Turan (Sinek) Ö., Erdem S., Ruiz-Lopez M.F. “Unraveling the Lysine-Targeted Covalent Inhibition Mechanism of Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) by Advanced Atomistic Simulations” (Proje No: 119N133), Tübitak-Fransa PIA Bosphorus Programı, Bursiyer, 2020-2022.

