

Proučavanje elektronske strukture biogenih amina fotoelektronskom spektroskopijom: histamin*

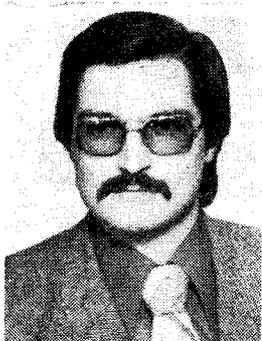
B. Ruščić i L. Klasinc

Institut »Ruđer Bošković«, Zagreb

Rad primljen 1. kolovoza 1978.

DK 547.781.02:543.42

Originalni rad



BRANKO RUŠČIĆ rođen je 1952. u Rijeci. Diplomirao je 1975. na Kemijskom odjelu Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu. Od tada radi kao asistent u Laboratoriju za kemijsku kinetiku Instituta »Ruđer Bošković«. Ovogodišnji je dobitnik nagrade »Sedam sekretara SKOJ-a« za znanstveni rad. Bavi se istraživanjem elektronske strukture organskih molekula metodama kvantne kemije i spektroskopije, kao i primjenom elektroničkih računala u kemiji, te izrađuje doktorsku disertaciju o elektronskoj strukturi klorbenzenâ.



LEO KLASINC znanstveni je savjetnik Instituta »Ruđer Bošković« i profesor Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu. Rođen je 1937. završio je studij na Tehnološkom fakultetu 1960. i doktorirao 1963. u Zagrebu. Od 1961. zaposlen je u Institutu »Ruđer Bošković«, gdje danas vodi Laboratorij za kemijsku kinetiku. Područje istraživanja: organske molekule

u elektronski pobuđenim stanjima, zavisnost svojstava molekula o elektronskoj strukturi metodama kvantne kemije i spektroskopije.

U V O D

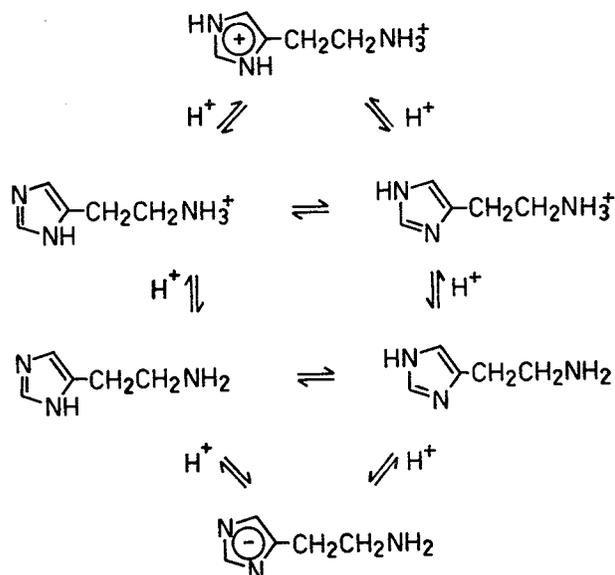
Histamin je, poput još nekih biogenih amina (npr. poput acetilkolina i katekolamina), po osnovnom skeletu 1,2-disupstituirani etan koji na jednoj strani ima baznu amino skupinu, a na drugoj delokalizirani π -sustav (tj. imidazolski prsten). Može prijeći iz jednog u drugi tautomerni oblik (tzv. $N^{\epsilon}-H$ odnosno $N^{\alpha}-H$ tautomer), a osim toga, u ovisnosti o pH medija, nalazi se u jednom od niza ionskih oblika (tablica 1^{1, 2} i slika 1²).

Uloga histamina u normalnoj fiziologiji još nije potpuno jasna³. U organizmu, u toku normalnih metaboličkih procesa, stvara se dekarboksilacijom histidina pod utjecajem histidinodekarboksilaze. Ubraja se u aglandularne hormone. Smatra se da je aktivni oblik histamina u organizmu monokation. On se slično drugim transmitterima veže na dvije vrste receptora koje je moguće blokirati specifičnim antagonistima. U organizmu se uglavnom čuva u neaktivnom obliku vezan na mukopolisaharid heparin u metakromatskim stanicama. One se nalaze posvuda u tijelu, ali su posebno česte na granici organizma i okoline: u koži, plućima, jetri, crijevnoj sluznici, slezeni, bubrezima. U krvi ima histamina u znatnim koncentracijama, no najveći

* Članak se dijelom temelji na radu »Fotoelektronska spektroskopija biogenih amina: efedrin i histamin«, B. Ruščić, nagrađenom 1978. I nagradom u okviru »Sklada Krkinih nagrad«, koje tradicionalno dodjeljuje »Krka«, farmaceutska industrija, Novo Mesto.

Tablica 1 — Relativna učestalost ionskih oblika histamina u vodenom mediju kod nekih pH vrijednosti

IONSKI OBLIK HISTAMINA	pH 7,4	pH 6,0	pH 5,4
DIKATION	0,025	0,387	0,715
MONOKATION	0,966	0,613	0,285
NEUTRALNA MOLEKULA	0,01	0,0004	0,0001
ANION	$2,5 \cdot 10^{-6}$	$1,0 \cdot 10^{-8}$	$2,5 \cdot 10^{-8}$



Slika 1 — Ionska i tautomerna ravnoteža histamina

se dio nalazi u bazofilnim leukocitima i pločicama vezan uz ATP i ADP umjesto uz heparin. Poznato je da patološka stanja, abnormalna zbivanja, traume, opekline i zaraze mijenjaju raspodjelu histamina. Iz toga se može razabrati da sudjeluje u upalnim procesima, anafilaksama, alergijama i medikamentoznim terapijama. Poznata je još i neuralna funkcija histamina, te djelovanje na središnji živčani sustav.

Sposobnost nekih tkiva da razaraju slobodni histamin temelji se na prisutnosti histaminaze (diaminooksidaze koja razara i druge diamine, npr. putrescin i kadaverin). Ona prevodi histamin u imidazolacetaldehid, a on se izlučuje iz tijela kao imidazolactena kiselina, uglavnom putem mokraćne. Tako npr. plućno i bubrežno tkivo, a osobito crijevna sluznica, imaju vrlo visoko histaminolitičko svojstvo. Time se objašnjava činjenica da uzimanje histamina *per os* ne povećava njegovu koncentraciju u tkivima. Međutim, ako se crijevna sluznica prethodno zasiti npr. putrescinom, toksičnost peroralnog histamina naglo poraste. Slobodni histamin se iz tijela uklanja metiliranjem (uz pomoć histamin metiltransferaze) i acetiliranjem (što obavljaju crijevne bakterije).

U tijelu histamin može prijeći iz vezanog u slobodno stanje uslijed nekoliko različitih uzroka:

- a) povredom stanića,

X—CH ₂ —CH ₂ —R	X	R	Relativna aktivnost (histamin = 100)	
			H1	H2
		—NH ₂	0,23	39
		—NH ₂	16,5	2,0
		—N(CH ₃) ₂	44	19
		—N ⁺ (CH ₃) ₃	0,09	slabo
		—NH ₂	12,7	13,7
		—NH ₂	5,6	0,2
		—NH ₂	0,001	0,4
		—NH ₂	26	0,3
		—NH ₂	0,01	0,1
		—NH ₂	0,12	0,5

Tablica 2 — Relativna aktivnost nekih H1 i H2 agonista

b) alergičnom reakcijom, posebno kod anafilaktičkog šoka i bronhijalne astme,

c) primarnim histaminoliberatorima, poglavito digvanidinima i alifatskim diaminima,

d) sekundarnim histaminoliberatorima, npr. morfinom, atropinom, adrenalinom, tubokurari-
nom, kininom itd.

Fiziološki efekti histamina su trojaki:

a) kontrakcija glatke muskulature,

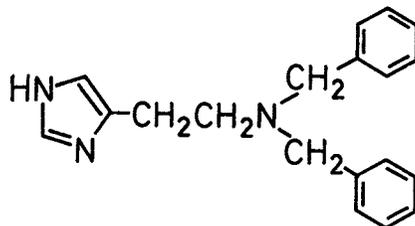
b) dilatacija kapilara (što izaziva nakupljanje krvi, osobito u području prugastog mišićja i kože, te opći pad krvnog tlaka) i povećana permeabilnost kapilarnih stijenki (što izaziva edeme i opći gubitak tekućine),

c) pojačanje sekrecija suznih žlijezda, slinovnica, pankreasa, mukoznih žlijezda bronhijalne i crijevne sluznice, a osobito želučanih žlijezda (gdje djeluje izravno, tj. mimo inervacije).

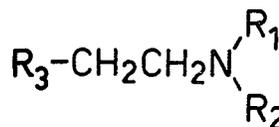
Kod histamina možemo razlučiti dvije vrste djelovanja, s obzirom da se može vezati na dva tipa receptora u stanicama: H1⁴ i H2⁵. H1 receptori reguliraju kontrakciju glatke muskulature i bronhija, a H2 receptori reguliraju sekrecije, a nađeni su i u centralnom nervnom sustavu. Te se dvije vrste djelovanja mogu međusobno farmakološki razlučiti upotrebom antagonista koji selektivno blokiraju djelovanje histamina i njemu sličnih agonista (tablica 2^a) na odgovarajući tip receptora. Zanimljivo je da se 2-metilhistaminom mogu izazvati H1 efekti, a da su pri tome H2 efekti bitno umanjeni. Naprotiv, upotrebom 4-metilhistamina, mogu se izazvati H2 efekti histamina, bez vidljive popratne pojave H1 efekata⁶. Ta je činjenica potakla na niz kvantnokemijskih studija konformera histamina i njemu sličnih spojeva^{1, 5, 7-12}. Na temelju tih studija došlo se do zaključka da je za

H1 aktivnost, osim kationskog oblika amino skupine, bitno da imidazolski prsten i amino skupina budu udaljeni jedan od drugoga što je više moguće (tj. da s obzirom na centralni etilenski skelet zauzmu *trans* konformaciju). Sam mehanizam vezanja na receptor još nije jasan, ali je očito da pri tome važnu ulogu igra i raspodjela naboja na monokationu histamina. Nedavna studija pokazuje da je taj naboj delokaliziran¹³.

Traganje za podesnim antagonistima već je dugo vremena ozbiljna zadaća farmakologije. Do nedavno su bili poznati isključivo H1 antagonisti, i obično su nazivani antihistaminicima. Prvi takav antagonist, 929F, otkrili su Bovet i Staub (1937.):



gdje je gomilanjem velikih skupina na dušiku u bočnom lancu blokirana H1 aktivnost histamina. Danas je, međutim, poznato da je zajednički dio u skeletu H1 antagonista etilamin:



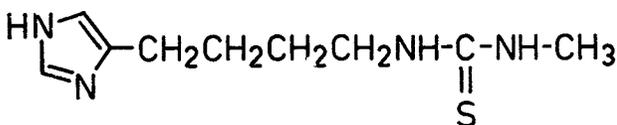
što govori da je vjerojatno upravo to dio molekule koji se natječe s histaminom za H1 receptor u stanicama. Danas su u upotrebi poglavito ovi tipovi spojeva: etilendiamini, fenotiazini, piperazini, azafluoreni i propilamini (tablica 3).

Tablica 3 — Neki H1 antagonisti

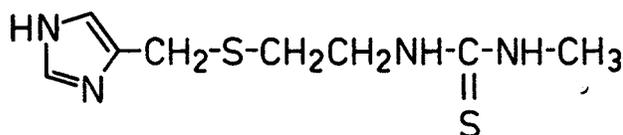
ETILEN DIAMINI		R: -CH2- TRIPELENAMIN R: -CH2- MEPIRAMIN
FENOTIAZINI		X: -Cl R: -(CH2)3N(CH3)2 KLORPROMAZIN X: -H R: -CH2CH(CH3)N(CH3)2 FENERGAN
PIPERAZINI		R: CIKLIZIN
AZAFLUORENI		X: -CH3 R: FENINDAMIN
PROPILAMINI		R: FENIRAMIN

U terapiji su najvažnija njihova antialergična svojstva, iako uglavnom svladavaju samo histaminske učinke, a vrlo slabo sprečavaju pojavu simptoma koji nastaju spajanjem antigena i antitijela. Primjenjuju se kod anafilaktičkog šoka, alergičnog i vazomotornog rinitisa, urtikarije, te medikamentoznih alergičnih reakcija. Protiv bronhijalne astme su nemoćni, iako su vrlo aktivni protiv histaminskog bronhospazma. Razlog treba tražiti u činjenici da ti antagonisti teško blokiraju histamin koji se oslobađa u onoj istoj stanici gdje i djeluje. H1 antagonisti pokazuju i djelovanje na centralni nervni sustav: u malim dozama djeluju sedativno, u velikim dozama stimuliraju. Neki su se antagonisti pokazali djelotvornima kod bolesti uzrokovanoj lokomocijom (»motion sickness«).

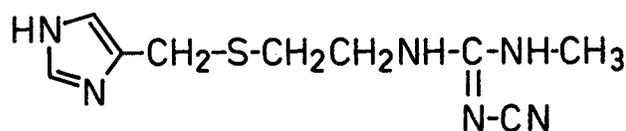
H2 antagonisti su otkriveni tek nedavno (1972.) radom Blacka i suradnika. Prvi su spojevi bili burimamid:



i metiamid:



Metiamid ima jače djelovanje, ali je napušten zbog neugodnih nusfekata. Pokazalo se da se ti efekti mogu izbjeći zamjenjivanjem ostatka tiouree s cijangvanidinskim ostatkom. Tako je dobiven vrlo djelotvoran lijek za ulkus, cimetidin:



ODREĐIVANJE ELEKTRONSKE STRUKTURE BIOLOŠKI AKTIVNIH MOLEKULA

Prije dvadesetak godina zamijećeno je da kvantnokemijski računi daju neuobičajeno visoke energije najviših popunjenih orbitala (HOMO energije) za biogene amine¹⁴. Od tada se u literaturi pojavljivao niz korelacija računskih HOMO energija s biološkom aktivnosti¹⁵. U većini slučajeva je pozitivni ishod takvih korelacija primjenjivan za dokazivanje povezanosti biološke aktivnosti i elektronske strukture. Međutim, iako većina kvantnokemijskih računa dobro reproducira trend promjena u elektronskoj strukturi unutar niza sličnih molekula (koji nastaje npr. dodavanjem, zamjenom ili oduzimanjem nekog supstituenta), rezultate treba, u kvantitativnom smislu, uzeti s priličnom dozom rezerve.

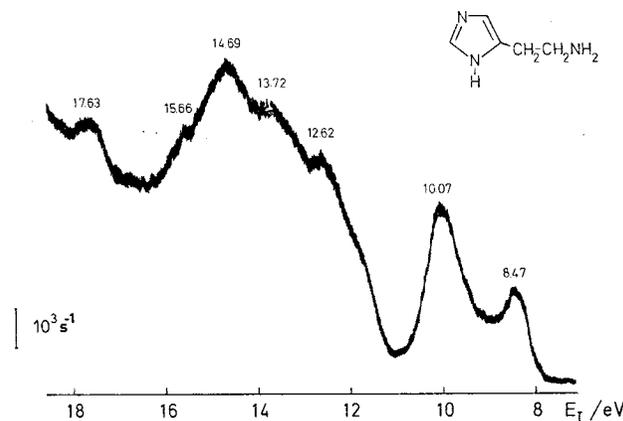
Ultraljubičasta fotoelektronska spektroskopija, kao metoda eksperimentalnog određivanja energija ionizacije, pokazala se snažnim oruđem za određivanje elektronske strukture. Energija ionizacije je razlika između energije osnovnog stanja neutralne molekule i energije jednog od stanja molekularnog iona. Uz pomoć Koopmansovog teorema, možemo tako definirane energije ionizacije (E_i) povezati s energijama diskretnih molekularnih orbitala (ϵ^{SCF}):

$$E_{ik} = -\epsilon_k^{SCF} \quad k = 1, 2, 3, \dots, n$$

Unatoč tome što ovaj teorem podliježe ostrim ograničenjima, uobičajena je praksa da se, barem u prvoj aproksimaciji, prihvati njegovo važenje. Na taj način se dobije eksperimentalna slika elektronske strukture ispitivane molekule. Stoga su još 1974. na Institutu »Ruđer Bošković« započela istraživanja elektronske strukture biološki aktivnih molekula i njihovih sastavnih dijelova pomoću fotoelektronske spektroskopije, a rezultati su publicirani u odgovarajućoj seriji članaka¹⁶.

REZULTATI I DISKUSIJA

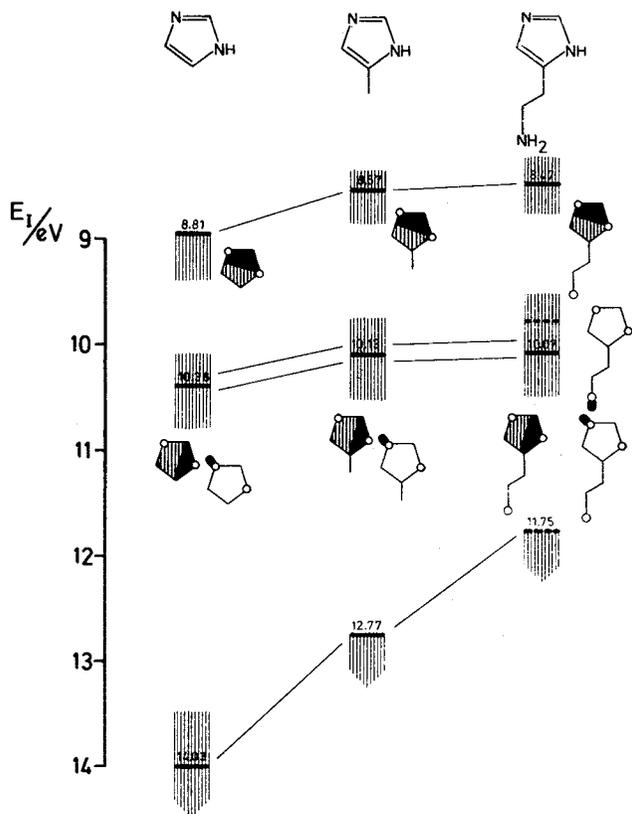
Fotoelektronski spektar histamina uz He(I) pobudu prikazan je na slici 2. Vertikalne energije ionizacije, odabrane kao maksimumi u sustavu, navedene su iznad pridruženih mjesta u spektru (u eV, s apsolutnom pogreškom $\pm 0,02$ eV).



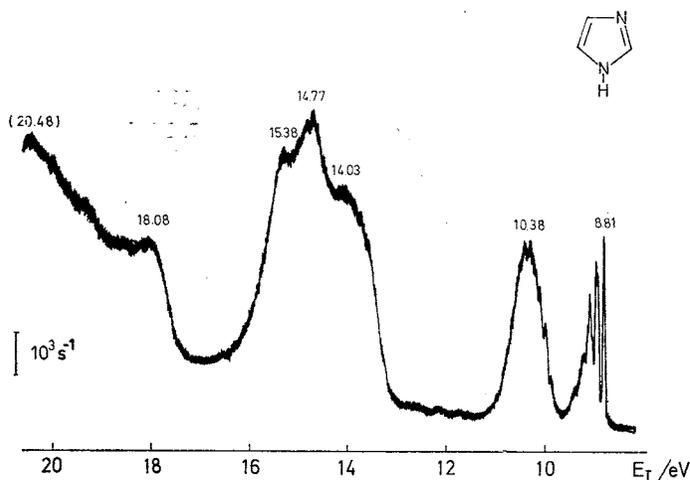
Slika 2 — He (I) fotoelektronski spektar histamina

U molekuli histamina, prve 4 orbitale mogu se pripisati π -molekularnim orbitalama, odnosno slobodnim elektronskim parovima na dušikovim atomima. U fotoelektronskom spektru, odgovarajuće ionizacije su slabo razlučene. Sva četiri sustava samo su djelomično razlučena i pokazuju dva maksimuma: 8,47 eV i 10,07 eV. Usporedbom površina tih sustava može se zaključiti, da maksimum kod 8,47 eV skriva jedan sustav, a maksimum kod 10,07 eV skriva tri nerazlučena sustava.

Pri interpretaciji fotoelektronskih spektara iole kompleksnijih molekula često se primjenjuje pristup s tzv. nizom modelnih spojeva. U našem slučaju su članovi takvog niza odabrani kao imidazol, 4(5)-metilimidazol i histamin (slika 3). U fotoelektronskom spektru imidazola¹⁷ (slika 4) prvi sustav



Slika 3 — Shema promjene energija molekularnih orbitala u nizu: imidazol, 4(5)-metilimidazol i histamin

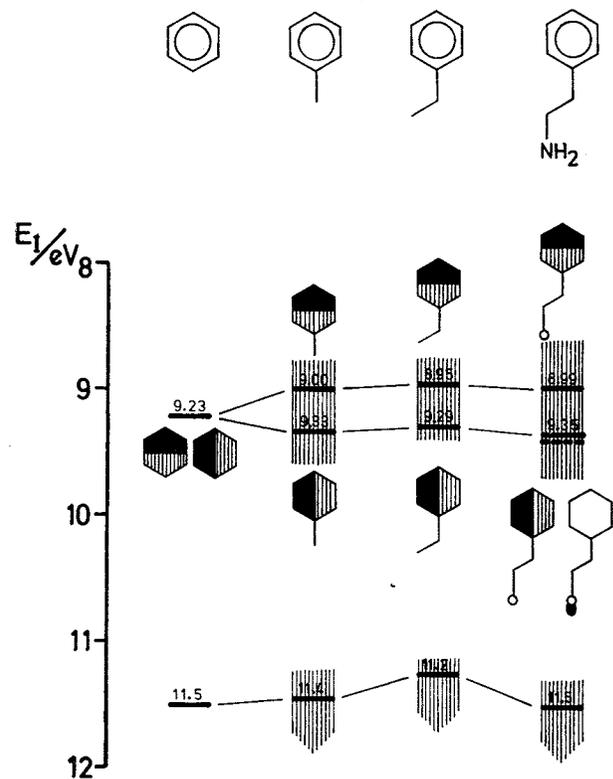


Slika 4 — He(I) fotoelektronski spektar imidazola

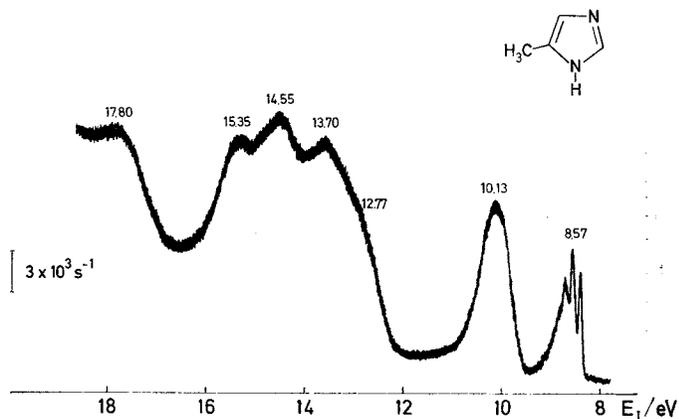
se nalazi kod 8,81 eV i pripisuje se ionizaciji iz π_3 -orbitale, a iduća su dva sustava, koji nastaju ionizacijom iz π_2 -orbitale odnosno slobodnog elektronskog para na dušiku, nerazlučena i daju zajednički maksimum kod 10,38 eV. Već naredni sustav, kod 14,03 eV pripada σ -ionizaciji. Iz oblika tih sustava, kao i iz *ab initio* računa za imidazol¹⁸, može se zaključiti da je najvjerojatniji redosljed orbitala π_3 , π_2 i n_N (slika 3). Kod 4(5)-metilimidazola, uslijed utjecaja bočnog supstituenta, može se očekivati destabilizacija π_3 -, π_2 - i n_N -orbitala za 0,3—0,4 eV. Sličnu situaciju susrećemo kad uspoređujemo benzen i toluen. U fotoelektronskom spektru benzena¹⁹ sustav kod 9,23 eV pripisuje se ionizaciji

iz dvostruko degenerirane e_{2g} π -orbitale. U molekuli toluena prva dva nivoa također pripadaju π -orbitalama, koje su po svome obliku vrlo slične π -orbitalama, koje su po svome obliku vrlo slične π -orbitalama benzena, no zbog utjecaja bočnog supstituenta degeneracija se razbija i π_3 -molekularna orbitala (b_1) će biti nešto destabilizirana, dok će π_2 -orbitala (a_2) ostati gotovo kod iste energije (jer se supstituent nalazi u čvrnoj ravnini molekularne orbitale) (slika 5). U fotoelektronskom spektru toluena²⁰ pripadni sustavi su dosta dobro razlučeni i nalaze se kod 9,00 i 9,33 eV²¹. U fotoelektronskom spektru 4(5)-metilimidazola²² (slika 6) prvi sustav kod 8,57 eV se pripisuje π_3 -ionizaciji, a π_2 - i n_N -ionizacija tvore dvostruki, nerazlučeni, sustav kod 10,13 eV (slika 3).

Skok iz 4(5)-metilimidazola u histamin može se usporediti sa skokom iz toluena u fenetilamin (preko etilbenzena) (slika 5). Usporedba fotoelektron-



Slika 5 — Shema promjene energija molekularnih orbitala u nizu: benzen, toluen, etilbenzen i fenetilamin



Slika 6 — He(I) fotoelektronski spektar 4(5)-metilimidazola

skih spektara etilbenzena i toluena, dovodi do zaključka da produljenje bočnog lanca za jedan ugljikov atom gotovo ne mijenja energije π -orbitala (kod etilbenzena su pripadni sustavi kod 8,95 i 9,29 eV)²¹. Kod fenetilamina, može se očekivati da dodatno produljenje bočnog lanca za jednu amino skupinu također neće unijeti znatne promjene u π -orbitalama aromatskog prstena, odnosno da će interakcija kroz prostor između slobodnog elektronskog para na dušiku i benzenske jezgre biti zanemarivo mala. U fotoelektronskom spektru fenetilamina²³, ionizacije iz π -orbitala (8,99 i 9,35 eV) vrlo su slabo razlučene, jer u isto područje pada i ionizacija iz slobodnog para na dušiku (9,4 eV, u dobroj usporedbi s ionizacijom iz slobodnog para na dušiku u metilaminu: 9,64 eV).

U fotoelektronskom spektru histamina prvi sustav kod 8,47 eV može se pripisati bez poteškoća ionizaciji iz π_3 -orbitale. Činjenica da je ta energija gotovo jednaka kao i u metilimidazolu potvrđuje pretpostavku da produljenje bočnog lanca za jedan ugljikov atom i jednu amino skupinu ne perturbira u znatnoj mjeri imidazolски prsten. Kao i u fenetilaminu, ionizacija slobodnog elektronskog para na dušiku u bočnom lancu može se očekivati kod 9,5 eV. To znači da se tri nerazlučena sustava kod 10,07 eV mogu redom pridružiti ionizacijama: n_X (bočni lanac), π_2 te n_X (prsten), dok sustav kod 11,75 eV potječe iz σ -ionizacija (slika 3).

Ti rezultati nameću nekoliko zaključaka i smjernica za daljnja istraživanja. Eksperimentalna mjerenja pokazuju da molekula histamina u plinskoj fazi vrlo vjerojatno zauzima konfiguraciju u kojoj su aminska skupina i imidazolски prsten na relativno velikoj međusobnoj udaljenosti, slično konformaciji aktivnog oblika histamina u tijelu. Ta okolnost omogućuje izravnu usporedbu tako dobivene elektronske strukture i biološke aktivnosti mjerene *in vivo*, odnosno *in vitro*. Iako mjerenje potvrđuje ono što je predviđeno kvantnokemijskim računima, tj. visoku HOMO energiju, to nije jedini mjerodavni podatak pri razmatranju elektronske strukture. Iskustvo pokazuje da pri tome treba uzeti u obzir i druge visokoležeće molekularne orbitale. U slučaju histamina, one imaju π -, odnosno n -karakter, što znači da dodavanje različitih supstituenata histaminu neće radikalno promijeniti njihov izgled i energiju. To je vrlo važna činjenica, jer pokazuje zašto supstituirani histamini ne gube u potpunosti histaminski karakter. Jednako tako se može objasniti zašto se zamjenjivanjem imidazolskog prstena nekim drugim pogodnim π -sustavom dobiju spojevi koji, ako već ne pokazuju svojstva karakteristična za histamin, mogu barem blokirati histaminske receptore. Dodatne informacije koje bi mogle pomoći u rasvjetljavanju veze između biološke aktivnosti histamina i elektronske strukture, vjerojatno će se dobiti upravo proučavanjem elektronske strukture histaminskih antagonista i agonista, te supstituiranih histamina pomoću fotoelektronske spektroskopije.

EKSPERIMENTALNI DIO

Fotoelektronski spektri histamina, imidazola i 4(5)-metilimidazola snimljeni su na UV-G3 instru-

mentu²⁴, primjenom He(I) pobude. Zbog postizanja dovoljnog tlaka para, bilo je potrebno podignuti temperaturu ulaznog sustava na instrumentu (histamin 120 °C, imidazol i 4(5)-metilimidazol 80 °C). Spektri niskog razlučivanja (30–50 meV) kalibrirani su istodobnim dodavanjem argona, ksenona i dušika uzorcima. Svi su uzorci komercijalnog porijekla najviše čistoće.

Literatura

1. C. R. Ganellin, E. S. Pepper, G. N. J. Port i W. G. Richards, *J. Med. Chem.* **16** (1973) 610
2. G. J. Durant, C. R. Ganellin i M. E. Parsons, *J. Med. Chem.* **18** (1975) 905
3. a) L. S. Goodman i A. Gilman, Ed., »The Pharmacological Basis of Therapeutics«, Macmillan Co., New York 1970.
b) A. E. Jacobson, E. L. May i L. J. Sargent, »Medicinal Chemistry«, Wiley and Sons, New York 1970
c) W. G. Richards, »Quantum Pharmacology«, Butterworths, London 1977
4. A. S. F. Ash i H. O. Schield, *Brit. J. Pharmacol.* **27** (1966) 427
5. L. B. Kier, *J. Med. Chem.* **11** (1968) 441
6. J. W. Black, W. A. M. Duncan, G. J. Durant, C. R. Ganellin i M. E. Parsons, *Nature (London)* **236** (1972) 385
7. J. L. Coubeils, P. Courriere i B. Pullman, *C. R. Acad. Sci. Paris* **D272** (1971) 1813
8. S. Margolis, S. Kang i J. P. Green, *Int. Clin. Pharmacol. Theor. Tox.* **5** (1971) 279
9. C. R. Ganellin, G. N. J. Port i W. G. Richards, *J. Med. Chem.* **16** (1973) 616
10. B. Pullman, P. Courriere i H. Berthod, *Molec. Pharmacol.* **11** (1975) 268
11. M. Kumber, *J. Theor. Biol.* **53** (1975) 333
12. R. J. Abraham i D. Birch, *Molec. Pharmacol.* **11** (1975) 663
13. W. G. Richards i J. Wallis, *J. Med. Chem.* **19** (1976) 1250
14. G. Karreman, I. Isenberg i A. Szent-Györgi, *Science* **130** (1959) 1191
15. a) S. H. Snyder i C. R. Merrill, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **54** (1965) 258
b) »Molecular Orbital Studies in Chemical Pharmacology«, L. B. Kier, Ed., Springer-Verlag, W. Berlin, 1970.
16. Serija članaka »Application of Photoelectron Spectrometry to Biologically Active Molecules and Their Constituent Parts«:
a) H. Güsten, L. Klasinc, J. V. Knop i N. Trinajstić u »Excited States of Biological Molecules«, J. Birks Ed., Wiley and Sons, Chichester 1975, str 45 (I: Indoli)
b) F. Kajfež, L. Klasinc, V. Šunjić i T. Tóth, *J. Heterocycl. Chem.* **12** (1975) 1175 (II: 1,4-Benzodiazepini)
c) L. Klasinc, *J. Electron Spectrosc.* **8** (1976) 161 (III: Aminokiseline)
d) F. Kajfež, L. Klasinc i V. Šunjić, *J. Heterocycl. Chem.* u tisku (IV: Metilnitroimidazoli)
e) L. Klasinc, *Int. J. Quantum Chem.* **QBS5** (1978) u tisku (V: Metilesteri aminokiselina)
f) L. Klasinc, B. Ruščić, A. Sabljčić i N. Trinajstić, *J. Amer. Chem. Soc.* predano u tisak (VI: Opijatski narkotici)
17. L. Klasinc, Second International Congress of Quantum Chemistry, New Orleans, April 19–24, 1976
18. G. Berthier, L. Praud i J. Serre, *Quantum Aspects Heterocycl. Compounds Chem. Biochem., Proc. Int. Symp.*, 2nd 1969, str. 40–55, Ed. D. E. Bergmann, Israel Acad. Sci. Hum., Jerusalem, Israel

19. D. M. W. Van der Ham, M. Beerlage, D. Van der Meer i D. Feil. J. Electron Spectrosc. **7** (1975) 33
20. T. P. Debies i J. W. Rabalais, J. Electron Spectrosc. **1** (1972) 355
21. L. Klasinc, neobjavljeni rezultati
22. L. Klasinc, B. Ruščić, F. Kajfež i V. Šunjić, International Symposium on Atomic, Molecular, Solid State Theory, Collision Phenomena and Computational Methods, Florida, March 12—18, 1978
23. L. N. Domelsmith, L. L. Munchausen i K. N. Houk, J. Amer. Chem. Soc. **99** (1977) 4311
24. L. Klasinc, B. Kovač i B. Ruščić, Kem. Ind. (Zagreb) **23** (1974) 569

Sažetak

Snimljen je fotoelektronski spektar histamina uz He(I) pobudu. Razrješenje elektronske strukture histamina postignuto je razmatranjem promjena energija ionizacija u nizu imidazol, metilimidazol i histamin, te benzen, toluen, etilbenzen i fenetilamin. Pri tome je posebna pažnja posvećena π -ionizacijama i ionizacijama slobodnih elektronskih parova za koje se smatra da su važni za biološku aktivnost. U radu se izlažu fiziološke i kemijske karakteristike histamina i njegovih antagonista.

Bibliographic Information

Study of the electron structure of biogenic amines by photoelectron spectroscopy: histamine.

Ruscic, Branko; Klasinc, Leo. Inst. "Ruder Boskovic", Zagreb, Yugoslavia. *Kem. Ind.* (1978), 27(11), 551-7. CODEN: KJUIAR ISSN: 0022-9830. Journal written in SerboCroatian. CAN 91:56117 AN 1979:456117 CAPLUS

Abstract

The He(I) photoelectron spectrum of histamine (I) was used to solve its electron configuration by examg. the change in ionization energy in the series imidazole, 4(5)-methylimidazole, I and C₆H₆, PhMe, PhEt, PhCH₂CH₂NH₂, with sep. examn. of p-ionization and ionization of the free electron pairs which are important to biol. activity. The physiol. and chem. characteristics of I and antagonists were discussed.