

UNIVERZITET U NOVOM SADU  
PRIRODNO - MATEMATIČKI FAKULTET  
INSTITUT ZA FIZIKU

Природно-математички факултет  
Радна збирница за научне послове

- 8. VI. 1981

03 356/1

MR AGNEŠ KAPOR

STRUKTURNΑ, KONFORMACIJSKA I SPEKTRALNA  
ISTRAŽIVANJA NEKIH KRISTALA, DERIVATA  
2-ARILAMINOTIAZINA I KINAZOLINA

DOKTORSKA DISERTACIJA

NOVI SAD, 1981

Ova disertacija je radjena u Institutu za Fiziku Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, najvećim delom u okviru Laboratorije za strukturnu analizu kristala. Želim da ovde izrazim zahvalnost svim članovima kolektiva, a posebno Laboratorije, koji su pokazivali razumevanje i podršku za moj rad.

Isto tako zahvalnost dugujem i SIZ za naučni rad SAP Vojvodine bez čije materijalne podrške, ovako opsežan istraživački rad ne bi mogao biti uradjen.

Osećam potrebu da se posebno zahvalim onima čija mi je pomoć u radu bila dragocena i bez koje ne bih rad uspešno privela kraju.

Mentor izrade disertacije bio je profesor Bela dr Ribar, koji je predložio temu, rukovodio izradom i uvek bio spreman da mi pomogne savetom, na čemu mu naitoplije zahvaljujem.

Mnogo dugujem profesoru Slobodanu dr Cariću, koji je pokazao izuzetnu dobru volju da tekst pročita još u rukopisu i da mi svojim sugestijama pomogne u izboru i načinu izlaganja materijala.

Kolege sa Instituta za hemiju prof. Dušan dr Miljković i docent Vukadin dr Leovac su mi dali niz korisnih saveta u delovima koji se odnose na problematiku hemijskih veza i konformacija.

U okviru naučne saradnje sa Mađarskom akademijom nauka, imala sam mogućnost i zadovoljstvo da se konsultujem sa prof. Alajos dr Kálmánom po svim pitanjima iz oblasti disertacije, a isto tako korisna mi je bila pomoć i Gyule dr Argaya pri radu sa računskim programima.

Deo rada na disertaciji je obavljen u Laboratoriji za atomsku i molekulsku spektroskopiju Instituta za fiziku uz korisne savete i podršku prof. Ivana dr Janića i pomoć članova ove laboratorije.

U farmakološku problematiku, koja je za mene bila potpuno nova oblast, uputio me je sa mnogo strpljenja i razumevanja Milan dr Stanulović uz saradnju svojih kolega sa Medicinskog fakulteta u Novom Sadu.

Na kraju ne treba zaboraviti ni stručnu pomoć koju su mi ukazivali saradnici Dušan Lazar i Petar Ristić i tehnički saradnik Ljubomir Labus.

Što se tiče tehničke opreme rada, svi komplimenti upućeni su Miljanu Manojloviću, tehničkom saradniku Instituta za fiziku.

Autor

## S A D R Ž A J

U V O D	1
1. NEKI FIZIČKI ASPEKTI BIOLOŠKOG DELOVANJA MALIH MOLEKULA	7
1.1. POJAM RECEPTORA I FARMAKOLOŠKA MERENJA AKTIVNOSTI	9
1.2. BIOLOŠKA AKTIVNOST ISPITIVANIH MOLEKULA	12
1.3. PREGLED RELEVANTNIH NEUROTRANSMITERA I LEKOVA	15
1.4. RELACIJE STRUKTURA - AKTIVNOST ZA ADRENERGIČNE EFEKTE	22
2. REŠAVANJE KRISTALNE I MOLEKULSKE STRUKTURE DIFRAKCIJOM X-ZRACKA	26
2.1. METODI REŠAVANJA KRISTALNE STRUKTURE OPŠTI POJMOVI I INDIREKTNI METODI	27
2.2. DIREKTNI METODI	33
2.3. METODI UTAČNJAVANJA STRUKTURE	39
2.4. EKSPERIMENTALNI REZULTATI	44
I 2-(2,6-dihlorofenil)imino-3-metilperhidro-1,3-tiazin	47
II 2-(2,6-dimetilfenil)imino-3-metilperhidro-1,3-tiazin	58
III 2-[N-(2,6-dimetilfenil)-N-metilamino]-4,5-dihidro-(6H)-1,3-tiazin	68
IV 2-fenil-cis-4a,5,6,7,8,8a-heksahidrokinazolin-4(3H)-on	79
V 2-fenil-trans-4a,5,6,7,8,8a-heksahidrokinazolin-4(3H)-on	90

3.	ANALIZA HEMIJSKIH VEZA U ORGANSKIM MOLEKULIMA	101
3.1.	KOVALENTNE VEZE I HIBRIDIZACIJA	102
3.2.	MOGUĆE KOVALENTNE VEZE UGLJENIKA U ISPITIVANIM JEDINJENJIMA	106
3.3.	HEMIJSKE VEZE MEDJU MOLEKULIMA U MOLEKULSKIM KRISTALIMA	109
3.4.	TORZIONI UGAO I NEWMANOVA PROJEKCIJA	110
3.5.	HEMIJSKE VEZE U JEDINJENJIMA SA TIAZINSKIM PRSTENOM	111
3.6.	HEMIJSKE VEZE U JEDINJENJIMA SA KINAZOLINSKIM PRSTENOM	120
4.	ANALIZA KONFORMACIJE ŠESTOČLANIH PRSTENOVA U ČVRSTOM STANJU	125
4.1.	DEFINISANJE KONFORMACIJE POMOĆU TORZIONIH UGOLOVA	125
4.2.	DEFINISANJE KONFORMACIJE POMOĆU KOORDINATA NABIRANJA	133
4.3.	ANALIZA KONFORMACIJE TIAZINSKIH PRSTENOVA	137
4.4.	ANALIZA KONFORMACIJE ŠESTOČLANIH PRSTENOVA U ISPITIVANIM KINAZOLINIMA	146
5.	MOLEKULSKI SPEKTRI U RASTVORIMA	153
5.1.	FOTOFIZIČKI PROCESI U IZLOOVANIM MOLEKULIMA I RASTVORIMA MALE KONCENTRACIJE	154
5.2.	APSORPCIONI SPEKTRI ISPITIVANIH JEDINJENJA	164
5.3.	FOSFORESCENTNI SPEKTRI ISPITIVANIH JEDINJENJA	171
5.4.	ANALIZA SPEKTROSKOPSKIH REZULTATA	176
	ZAKLJUČAK	180
	LITERATURA	183
	REZIME	192

## U V O D

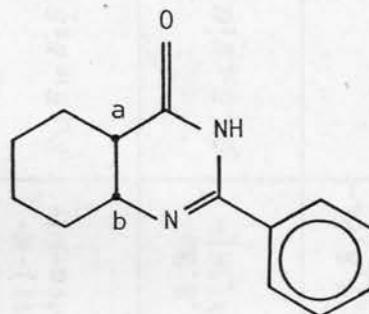
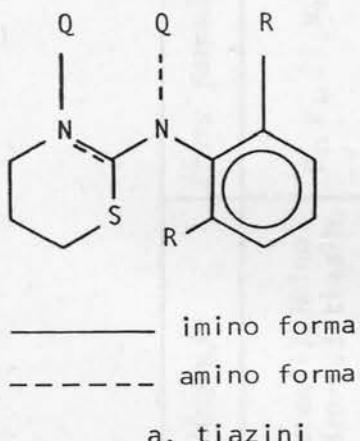
U današnje vreme razvoja nauke, nijedna nauka ne ostaje u uskim granicama koje bi podrazumevala njena striktna definicija, već se širi, prodire u druge oblasti i u takvim interakcijama upravo nastaju izuzetna otkrića i neočekivani rezultati. Fizika nije izuzetak. Ona se danas može sresti i u mnogim granama gde je ne bismo očekivali, a najčešće je zastupljena preko svojih, veoma moćnih metoda. Jedan takav primer je i primena fizičkih metoda u farmakologiji.

Farmakologija se od empirijske nauke podigla na nivo kada osobine lekova proučava na bazi njihove molekularne gradje i interakcija medju molekulima [1,2]. Tu više nisu dovoljni klasični farmakološki testovi, već se pomoć traži od drugih nauka, u velikoj meri od fizike, koja je u stanju da svojim metodama razreši mnoge probleme vezane upravo za strukturu i delovanje jedinjenja [3].

Razlog leži u tome što je danas sasvim jasno da su interakcije izmedju molekula leka i određenog mesta u organizmu koji ga prima, vrlo zavisne od strukture kako molekula tako i aktivnog mesta. Stoga je za stvaranje novih lekova bitno poznavanje ovih mikroskopskih detalja, jer se time smanjuje lutanje pri sintetizovanju i štede ogromna sredstva. Hemičari koji rade na sintezi jedinjenja često nisu u stanju da daju pouzdane podatke o strukturi (npr. položaju višestruke veze u molekulu), a još manje o konformaciji. Tu donekle pomažu različiti rezonantni metodi (ponajvi-

še NMR) [4,5], ali je difrakcija x-zraka još uvek najefikasniji metod za utvrđivanje tačne molekulske strukture [6]. S druge strane, praćenje kretanja molekula leka u organizmu i identifikacija mesta na kojima se oni vezuju se izuzetno uspešno postiže nuklearnim metodama praćenja obeleženih radioaktivnih molekula [7]. Pored toga, promene konformacije se neki put mogu identifikovati na bazi promena energije usled naprezanja u konformaciji i tada stupaju na scenu različiti spektroskopski metodi [8].

U ovom radu je sa aspekta strukture i konformacije ispitivana jedna grupa novosintetizovanih jedinjenja. To su derivati 2-arylarnino (imino)-1,3 tiazina i 2-fenil-cis(trans)-4a,5,6,7,8,8a-heksahidrokinazolin-4(3H)-ona. Opšta strukturalna formula ovih jedinjenja predstavljena je na slici U.1.



sl. U.1.

Tačan naziv jedinjenja i tip supstituenta su dati u tabeli U.1. Svako jedinjenje je označeno rimskim brojem (I – V) i ovu oznaku ćemo koristiti nadalje u celom radu, radi sažetosti.

U ovom uvodu ćemo obrazložiti koji su nas razlozi motivisali da ispitujemo navedena jedinjenja i koje smo probleme želeli da razrešimo fizičkim metodima.

TABELA U.1.

Oznaka	Naziv jedinjenja	Bruto formula	Izomer	Q	R
I	2-(2,6-dihlorofenil) imino -3-metilperhidro-1,3-tiazin	$C_{11}H_{12}Cl_2N_2S$	imino	$CH_3$	Cl
II	2-(2,6-dimetilfenil) imino -3-metilperhidro-1,3-tiazin	$C_{13}H_{18}N_2S$	imino	$CH_3$	$CH_3$
III	2-[N-(2,6-dimetilfenil)-N- metilamino]-4,5-dihidro-6H- -1,3-tiazin	$C_{13}H_{18}N_2S$	amino	$CH_3$	$CH_3$
IV	2-fenil-cis-4a,5,6,7,8,8a- heksahidrokinaazonin-4(3H)- on	$C_{14}H_{16}N_2O$	cis	-	-
V	2-fenil-trans-4a,5,6,7,8,8a- -heksahidrokinaazonin-4(3H)- on	$C_{14}H_{16}N_2O$	trans	-	-

Toldy sa saradnicima [9,10] je sintetizovao čitav niz 2-aryl amino(imino)-tiazoli(di)-na sa tiazolidinskim (petočlanim) i analognim šestočlanim tiazinskim prstenom. Postavljeni cilj je bio da se dobije nova grupa biološki aktivnih jedinjenja. Već prvi farmakološki testovi pokazali su, da su 2-arylmino-3-alkil tiazolidini potencijalni narkotici i diuretici kada se daju intravenozno [10] što je opravdalo njihovo dalje proučavanje.

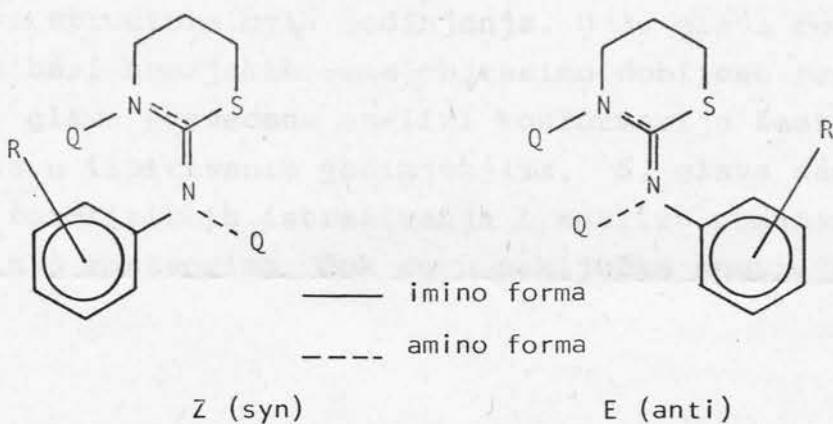
Osnovni strukturni problem jedinjenja predstavljenih na sl. U.1.a je tautomerija [11]. Produkt acilacije Q u procesu sintetizovanja može se vezati na endociklični azotov atom i u tom slučaju daje *imino* formu, ili za egzociklični azotov atom kada dobijamo *amino* formu.  $^{13}\text{C}$  NMR spektri ovih jedinjenja [12] pokazali su da je u kristalnom stanju dominantna imino forma, kao što su prepostavili i Jackman i Jen [13] za 2-arylmino-tetrahidro-1,3-tiazine na osnovu  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektara. Pokušaji da se ove forme razlikuju po NMR spektrima za pojedine kristale nisu uvek davali tačne rezultate [12]. Kao pouzdan metod za određivanje položaja supstituenta Q preostalo je rešavanje kristalne i molekulske strukture difrakcijom x-zraka.

Ova grupa jedinjenja sadrži dvostruku C = N vezu u kojoj je atom azota u  $\text{sp}^2$  hibridizovanom stanju [14,15], što omogućava formiranje i dva tipa geometrijskih izomera: Z (syn) i E (anti) (sl. U.2). Spektroskopska istraživanja su uglavnom pokušavala da utvrde postojanje i odnos Z/E izomera, da bi odredili tautomernu formu [14]. Kako odgovori nisu bili jednoznačni, konačno rešenje se moglo dobiti samo na osnovu analize difrakcijom x-zraka.

Kao interesantan problem javlja se i dužina S - C veze u tiazinskom prstenu. Kálmán [16,17] je prepostavio dužinu S - C veza u zavisnosti od valentnog stanja sumpora i vrste jednostrukе veze. Izvršena je detaljna analiza za petočlane (tiazolidinske) prstenove [18], a u ovom radu ćemo takvu analizu izvršiti za tiazinske prstenove.

Druga grupa jedinjenja 2-fenil-cis(trans)-4a,5,6,7,8,8a-heksahidrokinazolin-3(4H)-oni je samo mali deo čita-

vog niza analognih jedinjenja sa kinazolinskim (kondenzo-vanim pirimidinskim) prstenom koji su sintetizovali Bernáth i saradnici [19]. Osnovna razlika u strukturi jedinje-



sl. U.2.

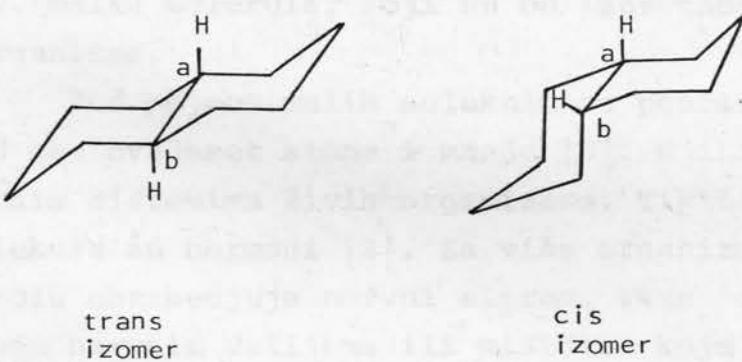
nja IV i V je u položaju vodonikovih atoma  $H_a$  i  $H_b$  koji uslovljavaju i promenu konformacije celog molekula. U cis-izomeru, atomi vodonika su sa iste strane ravni koja prolazi kroz kinazolinski prsten a kod trans izomera relevantni atomi se nalaze sa različitim strana ove ravni (sl. U.3).

Za celu grupu jedinjenja se pretpostavljalno da je biološki aktivna. Prva farmakološka istraživanja su pokazala da jedinjenja ove grupe poseduju antipiretično i analgetično dejstvo [19]. To je bio dovoljan razlog da se počne detaljno ispitivanje strukture i konformacije ovih jedinjenja, uporedno sa farmakološkim testovima, da bi se utvrdila moguća veza izmedju strukture i biološke aktivnosti jedinjenja.

Iako je danas još teško sa sigurnošću reći kakvo je prirodno okruženje biološki aktivnih supstanci u sredini u kojoj one deluju, skoro je sigurno, da to ne odgovara čvr-

stom stanju. Stoga su kao sledeći korak proučeni spektri ovih jedinjenja u rastvorima, kako bi se utvrdila moguća promena konformacije.

Kompozicija disertacije je sledeća: 1. glava daje kratak uvod u osnovne pojmove molekularne farmakologije, uključujući tu i detaljnu analizu biološke aktivnosti navedenih jedinjenja. 2. glava je posvećena rezultatima rentgenostrukturne analize, tj. rešavanju kristalne i molekulske strukture ovih jedinjenja. U 3. glavi ćemo pokušati da na bazi hemijskih veza objasnimo dobijene rezultate, dok je 4. glava posvećena analizi konformacije šestočlanih prstenova u ispitivanim jedinjenjima. 5. glava sadrži rezultate fotofizičkih istraživanja i analizu ponašanja ovih molekula u rastvorima, dok se u zaključku sumiraju svi ovi



Sl. U.3.

rezultati sa ciljem da se izvuče što je moguće potpunija informacija, koju fizički metodi mogu dati o ovim biološki aktivnim molekulima.

## 1. NEKI FIZIČKI ASPEKTI BIOLOŠKOG DELOVANJA MALIH MOLEKULA

Fizičari poslednjih godina pokazuju veliko interesovanje za fizičke aspekte procesa koji se odigravaju u živim organizmima. O tome svedoči sve veći broj radova iz biofizike i graničnih oblasti sa medicinskim naukama. Mićemo izdvojiti jednu užu oblast koja se odnosi na delovanje tzv. malih molekula, koji su od izuzetnog značaja za žive organizme.

Pod pojmom malih molekula se podrazumevaju molekuli od oko dvadeset atoma i manje [3]. Njihova uloga je u kontrolnim sistemima živih organizama. Tipičan primer takvih molekula su hormoni [2]. Za više organizme, brz odgovor i kontrolu obezbedjuje nervni sistem. Veza nervnih ćelija sa drugim nervnim ćelijama ili mišićima koje kontrolišu, po pretpostavci, je hemijske prirode. Hemijske supstance koje obezbedjuju ovu vezu nazivaju se neurotransmiteri [20] i one su takodje obično mali molekuli.

Teorija načina delovanja malih molekula u biološkoj kontroli uključuje interakciju izmedju malog molekula i makromolekula sa specifičnim aktivnim mestom. Tako dolazimo do pojma *receptora*, tj. mesta gde se vezuje neurotransmiter ili sintetički molekul [2,7,21]. Ako taj sintetički molekul proizvodi sličan efekt kao i prirodno jedinjenje, kada deluje na njegovom mestu, naziva se *agonist*. Neki sintetički molekuli mogu se vezati za isti receptor kao i prirodni aktivni molekul, ali tako da blokiraju receptor i

prirodni transmiter postaje neefikasan. Takvi molekuli se nazivaju *antagonisti* ili *blokatori*. Lekovi uključuju i agoniste i antagoniste koji daju klinički poželjan rezultata u datom trenutku [1]. Upravo u procesu "projektovanja" novih lekova, dolaze do izražaja fizički metodi istraživanja. Zašto su oni tako značajni?

Delovanje leka na molekularnom nivou se može klasifikovati prema načinu delovanja na [22] :

- strukturno specifično i
- strukturno nespecifično.

Strukturno specifično delovanje zavisi od prisustva tačno odredjenih hemijskih grupacija u molekulu leka, koje zauzimaju specifični prostorni raspored. Strukturno nespecifično delovanje leka na osnovu odredjenih fizičkih osobina leka koje nisu vezane za strukturu, se može pojaviti kod molekula veoma različitih hemijskih osobina. Veliki broj lekova ima strukturno specifično delovanje. Podatke o strukturi molekula kao i njegovoj konformaciji najefikasnije daju upravo fizički metodi primenjeni u ovoj disertaciji - pre svega difrakcija x-zraka. Postoje naravno i drugi metodi koje ćemo spomenuti tokom izlaganja, bez posebnog zadržavanja na njima.

Molekularna farmakologija kao nauka ima za jedan od osnovnih ciljeva da utvrdi hemijsku strukturu i konformaciju odredjenog molekula u biološkom mehanizmu, tj. da uspostavi vezu izmedju strukture molekula i njegove biološke aktivnosti, skraćeno SAR (Structure-Activity Relationships). Nalaženje ovakvih veza je indirektna procedura i zbog kompleksnosti problema nisu retki i pogrešni zaključci. Stoga je potrebno prvo utvrditi pouzdano strukturu i konformaciju određenih molekula a potom tražiti zajedničke faktore kod molekula sa sličnim biološkim dejstvom i onda farmakološkim testovima uspostavljati matematičke korelacije izmedju strukturnih karakteristika i biološke aktivnosti. Svaki od ovih koraka, iako samo kamenčić u mozaiku, predstavlja veliki doprinos. Oblast ove teze se kreće u do-

menu utvrđivanja strukture i konformacije grupe jedinjenja o čijoj se biološkoj aktivnosti već nešto zna, i potom se konstatuju mogući zajednički činioci aktivnosti. Dalji rad spada u domen predkliničke i kliničke farmakologije.

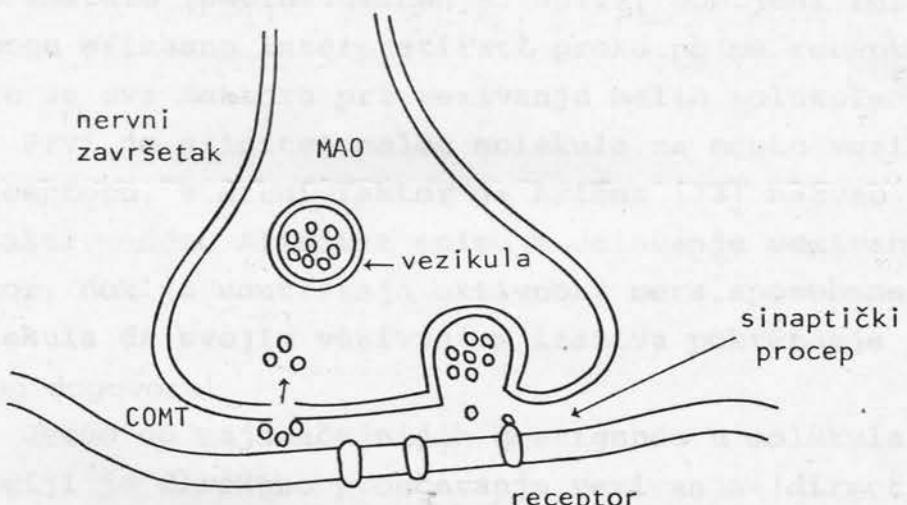
### 1.1. POJAM RECEPTORA I FARMAKOLOŠKA MERENJA AKTIVNOSTI

Ideja o receptoru je nastala iz izuzetne strukturne specifičnosti koja se zahteva od agonista i antagonista. Neurotransmiter ili drugu aktivni mali molekul koji se približava ćeliji, mora interagovati sa nekim njenim delom da bi izazvao odgovor. U mnogim slučajevima, priroda malog molekula je strogo definisana, što ukazuje na to da mora postojati neka isto tako precizno definisana struktura sa kojom on interaguje da bi inicirao čitav niz dogadjaja ili sprečio nastavak nekog biohemiskog procesa. Najnovije hipoteze prepostavljaju [2] da je "deo koji prima", protein sa aktivnim mestom koje se tako specifično razvilo da "prepozna" mali molekul. Nažalost, nikada nije sigurno koji je taj deo koji prima, tako da se ovaj proces opisuje preko pojma *receptora*.

Model receptora je u početku opisan kao mehanizam "ključa i brave". Ako se posmatra interakcija molekul - molekul, onda u opštem slučaju postoji mogućnost da i ključ i brava menjaju oblik tokom interakcije [21]. Zbog toga je receptor širi pojam koji uključuje i mogućnost promene konformacije molekula na aktivnom mestu.

Celu ovu ideju konkretizovaćemo na primeru prenosa nervnog impulsa. Na sl. 1.1., ilustrovan je uvećani presek sinaptičkog procepa, preko koga se nervni impuls prenosi hemijskim transmiterima. Transmiter se sintetiše u nervnom završetku kontinuirano i deponuje u specijalizovane or-

ganele nervnog završetka - vezikule. Transmiter se iz vezikule otpušta u trenutku razdraženja nervne ćelije, pa difunduje preko procepa na spoju i vezuje se na molekulu receptora. Transmiter se eliminiše iz sinapse vraćanjem u nervni završetak ili enzimatskom razgradnjom. Medju najvažnijim transmitemerima su acetilholin koji razgradjuje acetilholinesteraza i noradrenalin koji se razgradjuje preko monoaminoksidaze - MAO i katehol-0-metil transferaze - COMT [2,7].



ćelija koja prima poruku (ćelija efektor)

sl. 1.1.

Ukoliko bi bili poznati atomi i položaji atoma na aktivnom mestu određenog receptora, bilo bi mnogo lako sintetizovati mali molekul koji bi se vezivao za aktivno mesto. U tom smislu se pokušava izolovati receptor da bi se utvrdila njegova struktura, npr. u čvrstom stanju. Za neke receptore je izolacija uspela i utvrđeno je da su to strogo određene belančevine. Naravno, određivanje strukture u čvrstom stanju nije dovoljno, jer se time još ne poznaje priroda aktivnog mesta u prirodnoj sredini. Najčešće se o prirodi receptora zaključuje na osnovu njegove

interakcije sa nizom sintetizovanih malih molekula i koncentriše se na moguće veze izmedju strukture malog molekula i rezultujuće biološke aktivnosti. Pošto se o prirodi receptora zaključuje uglavnom proučavanjem prirode aktivnih molekula i njihovih agonista i antagonistisa, rećićemo nešto o merenju biološke aktivnosti ovih molekula u obliku leka na žive sisteme.

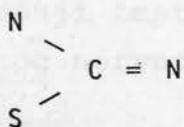
Eksperimentalni testovi u farmakologiji daju podatke o delovanju odredjenog leka u funkciji doze, kao i drugih parametara (načina uzimanja, npr.). Dobijeni rezultati se mogu efikasno interpretirati preko pojma receptora. Razmatraju se dva faktora pri vezivanju malih molekula za receptor. Prvi je afinitet malog molekula za mesto vezivanja na receptoru, a drugi faktor je Ariëns [23] nazvao unutrašnjom aktivnošću. Afinitet opisuje delovanje vezivanjem za receptor, dok je unutrašnja aktivnost mera sposobnosti malog molekula da svojim vezivanjem izaziva pokretanje farmakološkog dogovora.

Jedno od najznačajnijih dostignuća u molekularnoj farmakologiji je direktno proučavanje vezivanja (direct binding study) jedinjenja sa visokim afinitetom za neki receptor. Ovo se izvodi pomoću označenih radioaktivnih molekula - prema tome još jedan značajan fizički metod u ovoj grani nauke. Ovi obeleženi molekuli se vezuju za receptor i mogu se upotrebiti za njegovo lociranje, identifikovanje, pa čak i brojanje receptorskih mesta. Eksperimenti se mogu izvoditi na celim ćelijama ili delovima ćelija u kojima postoje samo membrane. Ovaj drugi slučaj je značajniji sa aspekta molekula. Članovi niza jedinjenja koja se vezuju za određeni receptor se mogu kvantitativno uporedjivati prema svojoj sposobnosti da jedan drugom konkurišu za popunjavanje mesta. U nizu slučajeva nadjena je dobra korelacija izmedju molekulskih parametara izvedenih ovim metodom i klasičnim merenjima biološke aktivnosti [7,36].

## 1.2. BIOLOŠKA AKTIVNOST ISPITIVANIH MOLEKULA

U uvodnom delu smo nabrojali i u osnovnim crta-ma okarakterisali pet jedinjenja koje smo proučavali u ovoj disertaciji. Ovde ćemo ukazati na ono što se danas zna o njihovoj biološkoj aktivnosti i što je upravo i prouzrokovalo njihovo proučavanje i na širem planu.

Tri ispitivana jedinjenja (I, II i III) sadrže tiourea grupu, a jedinjenja sa ovom grupom su vrlo interesantna za farmakološka istraživanja. Nedavno su opisani novi antihipertenzivni i antipiretički preparati koji sadrže tiourea grupu [24].



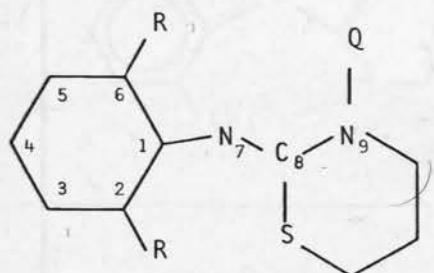
Tiourea grupa

Ciklična jedinjenja sa tiourea grupom takođe su pokazala biološku aktivnost, naročito ona sa tiazolidinskim i tiazinskim prstenom. Na primer, 2-arylarnino tiazolidini i perhidrotiazini su strukturni analozi antihipertenzivnom preparatu klonidinu [25]. Prepostavljena je i delimično dokazana nova klasa analgetičkih preparata na bazi arilarnino derivata aminotiazina, koji pokazuju aktivnost u nekim slučajevima, uporedivu ili veću od aktivnosti standarnih lekova [26]. Sintetizovanjem jedinjenja tipa 2-arylarnino(imino)tiazolidina i šestočlanih analoga tiazina, očekivalo se dobijanje nove grupe biološki aktivnih jedinjenja [10]. Strukturni problemi u vezi sa ovim jedinjenjima pobrojani su u uvodnom delu. Pokazalo se da jedinjenja iz ove grupe imaju

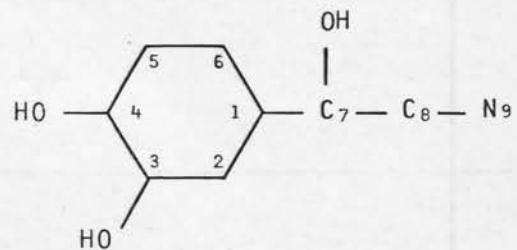
različitu biološku aktivnost. Jedinjenja koja smo mi pro-  
učavali pokazala su biološku aktivnost navedenu u tabeli  
1.1.

Ispitivana jedinjenja IV i V pripadaju grupi za-  
sićenih ugljovodonika. Za celu grupu cis(trans)-4a,5,6,7,  
8,8a-heksahidrokinazolin-4(3H)-ona, utvrđeno je da je bi-  
ološki aktivna i da spada u preparate sa analgetičkom ak-  
tivnošću [28]. Farmakološki testovi su pokazali da je ak-  
tivnost trans izomera mnogo manja ili da čak i ne postoji  
[29].

Analizom strukture tiazina (sl. 1.2.) uočili smo  
analogni niz atoma koji se nastavlja na fenilni prsten kao  
kod norađenalina. Poznavanje farmakološkog dejstva ispiti-  
vanih struktura navelo nas je na pretpostavku da grupa je-  
dinjenja I - III pripada grupi  $\alpha$ -adrenergičnih agonista sa  
indirektnim delovanjem na centralni nervni sistem. Farma-  
kološko dejstvo jedinjenja IV i V nije do sada detaljnije  
proučavano, ali dosadašnji testovi ukazuju na njihovo de-  
lovanje preko centralnog nervnog sistema.



2-arylimino-1,3-tiazin



noradrenalin

TABELA 1.1.

Oz-naka	Struktorna formula	Biološka aktivnost	Ref.
I		antihipertenzivna (predpostavljena)	[27]
II		diuretička i sedativno-hipnotička	[10]
III		sedativno-hipnotička	[10]
IV V		antiinflamatorna, antipyretička i analgetična	[28]

U narednim paragrafima biće opisani neurotransmiteri kateholamini, posebno adrenalin i noradrenalin koji su najpoznatiji neurotransmiteri za adrenergične receptore u perifernom i centralnom nervnom sistemu. Daćemo nešto širi pregled receptora, a potom i kratke definicije pretpostavljenog farmakološkog dejstva naših jedinjenja, kao i opis najizrazitijih predstavnika lekova ovih grupa kako bi se bolje mogle uočiti strukturne sličnosti i razlike.

### 1.3. PREGLED RELEVANTNIH NEUROTRANSMITERA I LEKOVA

S obzirom da je delovanje leka ili hormona posredovano vezivanjem za određeni receptor, najkorisnija kategorizacija lekova je po tipu receptora (bar sa aspekta molekularne farmakologije). Zato prvo dajemo klasifikaciju receptora |30|:

1. holinergični receptori
2. histaminski receptori ( $H_1$  i  $H_2$  tipa)
3. adrenergični receptori ( $\alpha$ ,  $\beta_1$  i  $\beta_2$  tipa)
4. imunoreceptori
5. serotoninski receptori.

Postoje još neki tipovi receptora, vezani specifično za centralni nervni sistem (CNS).

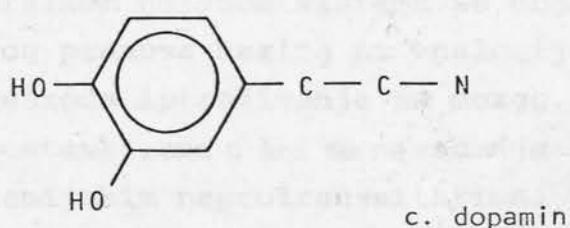
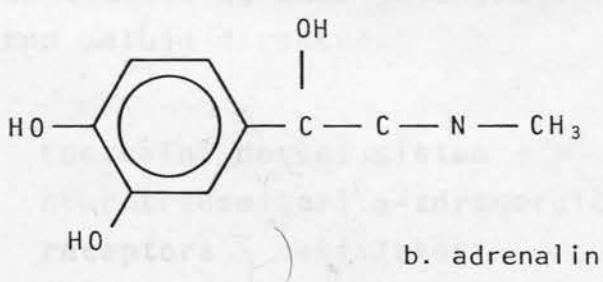
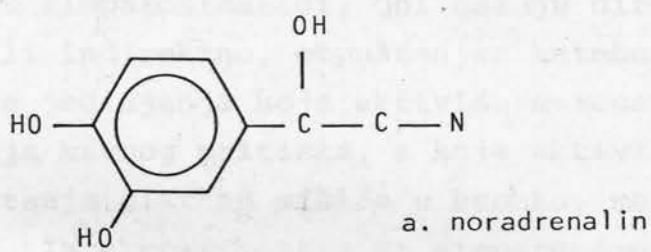
S obzirom da su jedinjenja koja mi razmatramo uglavnom centralno aktivna (tj. deluju i u CNS), možemo dati i drugu podelu receptora u CNS prema tipu neurotransmitera |31|: dopaminski,  $\alpha$ -adrenergični,  $\beta$ -adrenergični, muskarinski, nikotinski, opiatni, serotoninski i dve vrste histaminskih. Izgleda da lekovi interaguju sa više receptora, dok neki receptori mogu da vezuju molekule veoma različitog sastava dajući pri tome i različite odgovore.

Već smo rekli da ćemo se od ovog mnoštva supstan- ci ograničiti na one koje poseduju određene sličnosti sa

ispitivanim jedinjenjima, daćemo pregled njihove aktivnosti i na kraju i model za opisivanje ove aktivnosti.

### 1.3.1. Adrenergični neurotransmiteri

Noradrenalin (sl. 1.3.a.) je neurotransmiter na spoju simpatetičkog nerva sa glatkim mišićem, srčanim mišićem i žlezdama. Adrenalin (sl. 1.3.b.) se ne smatra perifernim neurotransmiterom, već se on proizvodi kao hormon srži nadbubrežnih žlezda odakle dospeva do receptorskog mesta gde stvara slične efekte kao i noradrenalin [1]. Glavna funkcija noradrenalina je održavanje tonusa glatkog mišića i podešavanje cirkulacije, dok je adrenalin hormon za uzbunu. Dopamin (sl. 1.3.c.) je sličan noradrenalinu i važan je transmiter u CNS. Sva tri transmitera spadaju u



Sl. 1.3.

grupu kateholamina, čiji se efekt u oblasti perifernog nervnog sistema može podeliti u dve široke kategorije, označene sa  $\alpha$  i  $\beta$ .

Klasifikacija receptora se danas bazira na osetljivosti na različite agoniste, posebno na noradrenalin, adrenalin i izoprenalin.  $\alpha$ -receptori su odgovorni za agonističku aktivnost kateholamina na glatki mišić.  $\beta$ -receptori se dele na dva tipa:  $\beta_1$  su odgovorni za srčanu stimulaciju i lipolizu, a aktivacijom  $\beta_2$  receptora dolazi do otpuštanja glatkog mišića. Kako se  $\beta$ -receptori nalaze u mišiću bronha, nastaje proširenje disajnih puteva - bronhdilatacija.

Na glatkom mišiću u krvnim sudovima najveći broj receptora je tipa  $\alpha$ , a receptora tipa  $\beta$  ima veoma malo. Ipak, njihovom selektivnom aktivacijom se može izazvati i vazodilatacija [2]. Lekovi koji su agonisti kao noradrenalin, se nazivaju simpatomimetici. Oni deluju direktno na  $\alpha$  i  $\beta$  receptore ili indirektno, otpuštanjem kateholamina. Simpatomimetička jedinjenja koja aktivišu  $\alpha$ -receptore dove do povišenja krvnog pritiska, a koja aktivišu  $\beta$ -receptore - do otpuštanja glatkog mišića u bronhu, materici i drugim organima. Iz eksperimenata sa simpatomimetičkim lekovima se može zaključiti da samo jedinjenja vrlo slična adrenalinu stvarno deluju direktno.

### 1.3.2. Centralni nervni sistem - neurotransmiteri $\alpha$ -adrenergičnih receptora i neki lekovi

U centralnom nervnom sistemu se objašnjenje mehanizma sinaptičkog prenosa bazira na analogiji sa perifernim sistemom zbog teškoća istraživanja na mozgu. I pored velikog broja pretpostavki, ono u šta se ne sumnja je da se transmisija vrši hemijskim neurotransmiterima. O moždanim kateholaminima se zna mnogo više nego o bilo kojem drugom neurotransmiteru zahvaljujući fluorescentnoj fotomikrografiji

i upotrebi lekova koji selektivno uništavaju nerve koji sadrže kateholamine, noradrenalin i dopamin [2]. Nervi koji sadrže noradrenalin, serotonin i dopamin se nalaze u različitim oblastima mozga [2], a posebno je bitno uočiti da se nalaze u hipotalamusu koji kontroliše mnoge endokrine funkcije kao i regulaciju krvnog pritiska, temperature u slično. U slučaju noradrenalina, direktnе studije vezivanja su identifikovale receptore  $\alpha$ ,  $\beta_1$  i  $\beta_2$  tipa [7]. Neke karakteristike adrenergičnih receptora date su u tabeli 1.2. [7].

TABELA 1.2.

<i>Receptor</i>	<i>Dejstvo</i>	<i>Primer specifičnih agonista/antagonista</i>
$\alpha$	sužavanje krvnih sudova, širenje zenica, kontraktacija glatkog mišića u uterusu, povećano otpuštanje acetilholina u skeletnim mišićima	noradrenalin, adrenalin, klonidin, oksimetazolin, nafazolin/fentolamin, fenoksi-benzamin, dibenzamin, WB-4101, azapetin
$\beta_1$	povećana kontraktivnost srčanog mišića, povećana brzina rada srca, širenje krvnih sudova	izoproterenol, adrenalin, noradrenalin / propranolol, dihloroisoproterenol, praktolol
$\beta_2$	relaksacija glatkog mišića u disajnim putevima i uterusu i povećana glikogenoliza u skeletnim mišićima	izoproterenol, adrenalin, noradrenalin, salbutamol, terbutalin / propranolol, butoksamin

Lekovi koji deluju na adrenergični sistem mogu imati četiri osnovna načina delovanja:

1. Direktna interakcija sa post-sinaptičkim receptorima (sl. 1.1.).
2. Otpuštanje neurotransmitera iz vezikula nervnih završetaka, gde su molekuli neurotransmitera uskladišteni do trenutka razdraženja nerva.
3. Blokiranje preuzimanja (ponovnog usvajanja) transmitera.
4. Blokiranje enzima za razlaganje i MAO i COMT.

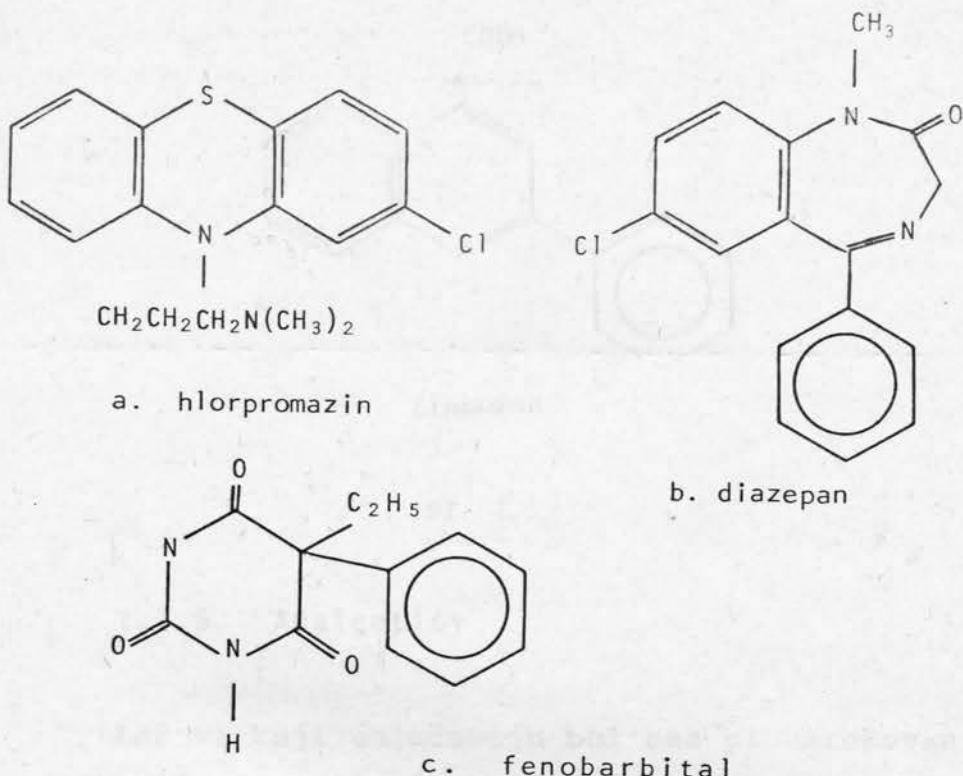
Prvi način se obično karakteriše kao direktno delovanje, a ostali kao indirektno.

Za  $\alpha$  receptore se misli da su važni u centralnoj kontroli krvnog pritiska. Smatra se da  $\alpha$ -metil-dopa i klonidin (lekovi protiv povišenja krvnog pritiska) deluju preko svojih efekata kao centralnih  $\alpha$ -agonista. Mnogi antihipertenzivni preparati korišćeni u lečenju hipertenzije takođe pogadjaju skladištenje i otpuštanje noradrenalina. Antihipertenzivni lekovi deluju tako što se pretvaraju u supstance koje podsećaju na noradrenalin i poznate su kao "lažni" transmiteri. Oni se skladište i otpuštaju zajedno sa prirodnim agonistima, ali ublažavaju njegov efekt [2].

### 1.3.3. Lekovi sa sedativno-hipnotičkim efektom

Ovi lekovi su nam zanimljivi zbog sedativno-hipnotičkog efekta jedinjenja III (tabela 1.1.), čija je aktivnost potvrđena farmakološkim testovima [10]. Neki od lekova sa sedativno-hipnotičkim efektom čija je molekulska struktura slična molekulskoj strukturi ispitivanog jedinjenja su derivati fenotiazina i benzodiazepina [2]. Na primer, derivat fenotiazina - hlorpromazin (sl. 1.4.a.) deluje na CNS gde poništava delovanje kateholamina i serotonina (takođe transmiter u CNS). On deluje kao antagonist dopamina i ima i sedativne efekte.

Benzodiazepini (sl. 1.4.b.) deluju sedativno sa lakin hipnotičkim efektom. To su mišićni relaksanti koji centralno deluju. U većim kliničkim dozama, benzodiazepini daju hipnotički efekt i verovatno će zameniti barbiturate (sl. 1.4.c) kao blaga sredstva za umirenje koja omogućavaju nastanak prirodnog sna.

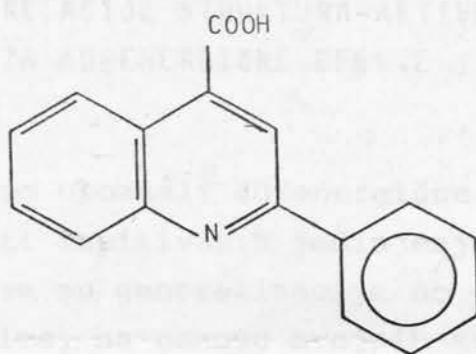


Sl. 1.4.

### 1.3.4. Antipiretici

Lekovi sa antipiretičkim dejstvom su pre svega derivati salicilne kiseline, pirazolina, anilina i hinoliona (sl. 1.5.) [1]. Delovanje nekih antipiretičkih lekova može biti i lokalno ali osnovno delovanje im je na CNS. Antipiretičko dejstvo u CNS je izraženo u snižavanju telesne temperature. Delovanje ove grupe lekova usmereno je na termoregulacione mehanizme u hipotalamusu. Antipiretički preparati često deluju kao analgetici (ublažavaju neke

vrste slabijeg bola) usled njihovog depresivnog dejstva na CNS. [1]. Neka od antipiretičkih sredstava služe i kao lekovi kod akutne reumatične groznice, što počiva na njihovom antiinflamatornom efektu (suzbijanju zapaljenskih procesa).

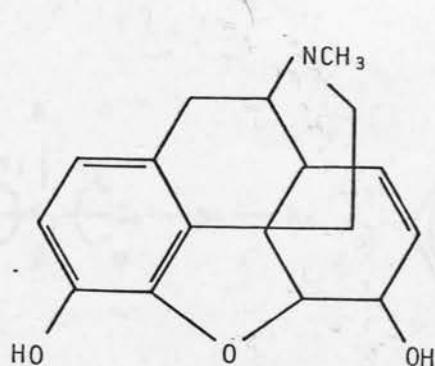


cinhofen

sl. 1.5.

### 1.3.5. Analgetici

Lekovi koji ublažavaju bol bez prouzrokovavanja opšte anestezije se nazivaju analgeticima. Najvažniji analgetik koji deluje na CNS je alkaloid morfin (sl. 1.6.) koji se dobija iz opijuma. Struktura ovog molekula je izuzetno



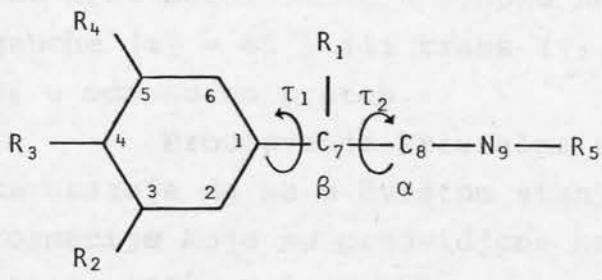
sl. 1.6.

kruta, a osobine su takve da predstavljaju izazov za istraživače. Cilj istraživača je da se dobije jedinjenje sa dobrim osobinama morfina, ali bez narkotičkih dejstava [1,2].

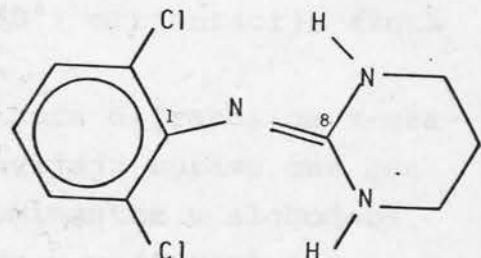
#### 1.4. RELACIJE STRUKTURA-AKTIVNOST ZA ADRENERGIČNE EFEKTE

Pošto smo upoznali adrenergične receptore i dali pregled aktivnosti ispitivanih jedinjenja, pokušaćemo sada da vidimo kakve su generalizacije do danas izvršene u ovoj oblasti. Naime, na osnovu brojnih studija kristalne strukture i konformacija velikog broja andrenergičnih i dopaminskih jedinjenja, kao i njihove biološke aktivnosti, došlo se do određenih strukturalnih zahteva za agonističku aktivnost jedinjenja.

Direktne agonističke osobine jedinjenja zahtevaju aromatični šestočlani prsten sa OH - supstituentima u para ili meta položaju (sl. 1.7.a.). U fiziološkim uslovima, ova jedinjenja su 95% katjoni i utvrđeno je opadanje aktivnosti sa smanjenjem koncentracije katjona. Protonacija azotovog atoma ( $N_9$ ) (sl. 1.7.a.) je bitna za efikasnost. Supstituenti na azotovom atomu nisu bitni za adrenergične efekte.



a.



b.

klonidin

Skoro sve andrenergične i dopaminergične supstance imaju hidroksilnu grupu pridruženu za  $\beta$ -ugljenikov atom. Ova strukturalna osobina je bitna i za  $\alpha$  i za  $\beta$  andrenergične receptore, dok deoksi-jedinjenja pokazuju značajno opadanje aktivnosti.

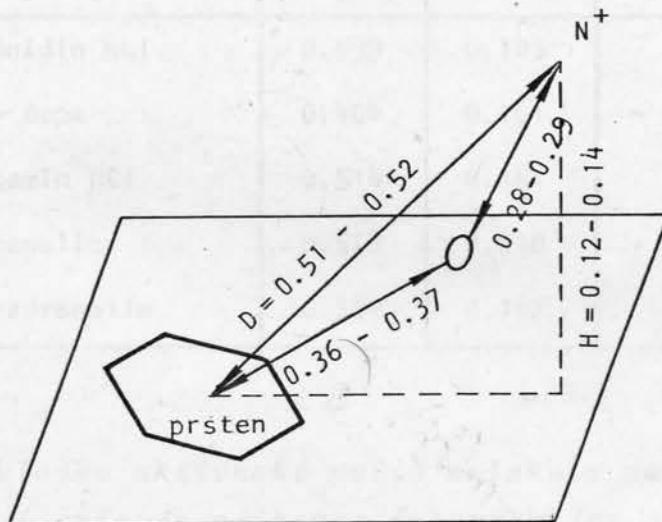
Već gore navedeni rezultati pokazuju kako se iz sprege fizičkih istraživanja sa biološkim mogu dobiti izuzetni rezultati. Treba još jednom naglasiti da se ove informacije mogu dobiti samo fizičkim metodima, dok hemijski metodi sinteze često nisu jednoznačni. Pokažimo sada šta se još može dobiti fizičkim metodima istraživanja, za konkretnе slučajeve.

Mnoga, značajna za farmakologiju, jedinjenja se sastoje od konjugovanog prstena sa pridruženim etil-aminskim bočnim lancem (sl. 1.7.a.). U takvим molekulima, osnovni konformacioni problem se sastoji u određivanju uzajamne orijentacije bočnog lanca i prstena, što se postiže definišanjem dva torziona ugla  $\tau_1 = \tau[C_6 - C_1 - C_7 - C_8]$  i  $\tau_2 = \tau[C_1 - C_7 - C_8 - N_9]$  (sl. 1.7.a.). (O torzionim uglovima će biti reči detaljnije u glavi 4, a ovde se njihov smisao može videti sa slike 1.7.a.). Ugao  $\tau_1$  definiše orijentaciju ravni bočnog lanca u odnosu na ravan prstena, a drugi orijentaciju azota  $N_9$  u odnosu na prsten.

Iz kvantomehaničkih proračuna se može predviđeti [32] najstabilnija konformacija ovog tipa molekula u slobodnom stanju. Ona zahteva vrednost torzionih uglova  $\tau_1 = \pm 90^\circ$  i  $\tau_2 = \pm 60^\circ$  ili  $180^\circ$ , što odgovara ortogonalnom položaju ravni kroz bočni lanac u odnosu na ravan prstena ( $\tau_1 = 90^\circ$ ) i gauche ( $\tau_2 = 60^\circ$ ) ili trans ( $\tau_2 = 180^\circ$ ) orijentaciji azota  $N_9$  u odnosu na prsten.

Proučavanje kristalne strukture difrakcijom x-zračka ukazuje da se u čvrstom stanju javljaju upravo one konformacije koje su predviđene kao dominantne u slobodnom stanju [33]. Može se pretpostaviti da u većini slučajeva sile pakovanja u kristalu ne remete konformacionu "naklonjenost" slobodnih molekula.

Utvrđeni su neki konformacioni parametri bitni za andrenergičnu aktivnost [34, 35]. To su rastojanje azotovog atoma od centra aromatičnog prstena (D) i normalno rastojanje azotovog atoma od ravni fenilnog prstena (H) (sl. 1.8.). Predloženi model zahteva odredjene vrednosti ovih konformacionih parametara, a to su: D = 0.51 - 0.52 nm i H = 0.12 - 0.14 nm. Na osnovu postavljenih strukturalnih zahteva može se pretpostaviti struktura receptora i način vezivanja. Hipoteza o vezivanju za receptor bazira se, na blizini fenilnog prstena nezasićenoj strukturi na receptorskome čvoru, i na vezivanju na nekom mestu na bočnom lancu, verovatno na amino-azotu. Fenilni prsten i nanelektrisani azotov atom uključeni su u interakciju sa receptorom preko prenosa nanelektrisanja (CT - charge transfer) i vodonične veze, respektivno.



Sl. 1.8.

Konformacija etilaminskog bočnog lanca je ortogonalna trans ( $\tau_1 = 90^\circ$ ,  $\tau_2 = 180^\circ$ ) i u čvrstom stanju i u rastvoru, pa je sasvim verovatno da je to konformacija i na receptorskome mestu. Informaciju o konformaciji liganda na receptorskome čvoru možemo dobiti sintezom i merenjem ak-

tivnosti krutih analoga. U njima je originalno fleksibilni bočni lanac fiksiran prstenovima [2,7].

Strukture jedinjenja sa tiazinskim prstenom su verovatno kruti analozi poznatih α andrenergičnih agonista i najbliži su strukturi klonidina (sl. 1.7.b.). U tabeli 1.3. [33] date su vrednosti nekih konformacionih parametara za protonisani klonidin i najpoznatije α andrenergične agoniste. Rastojanje azotovog atoma N<sub>9</sub> od centra fenilnog prstena i njegovo rastojanje od ravni fenilnog prstena dobro se slažu sa očekivanim vrednostima, pa se može smatrati da klonidin dobro interaguje sa α-adrenergičnim receptorom.

TABELA 1.3.

<i>Agonist</i>	<i>D</i> [nm]	<i>H</i> [nm]	$\tau_2$ [°]
Klonidin HCl	0.499	0.103	- 178
L - dopa	0.404	0.161	- 63
Dopamin HCl	0.514	0.161	174
Adrenalin	0.518	0.010	- 180
Noradrenalin	0.509	0.162	176

Biološka aktivnost malih molekula se u savremenoj farmakologiji opisuje njihovom interakcijom sa receptorom – posebnim mestom na makromolekulu. Ova interakcija bitno zavisi od strukture i konformacije. Tri ispitivana jedinjenja se mogu smatrati krutim analozima adrenalina i noradrenalina koji pokazuju različite tipove farmakološkog dejstva i to: diuretično (II), sedativno-hipnotičko (II, III) i prepostavljeno antihipertenzivno (I). Druga dva jedinjenja, (IV i V) pokazuju antipiretično i analgetično dejstvo.

## 2. REŠAVANJE KRISTALNE I MOLEKULSKE STRUKTURE JEDINJENJA DIFRAKCIJOM X - ZRAKA

Već u uvodnom delu smo izneli osnovne probleme koji su inicirali rešavanje kristalne strukture ispitivanih jedinjenja. Naime, naš cilj je bio da kompletnom analizom molekulske strukture u kristalu, dobijemo odgovore na određena pitanja vezana za ovu grupu jedinjenja. Ukratko ćemo opisati ceo postupak.

U prvom koraku smo na osnovu difrakcionih snimaka monokristala filmskom metodom odredili kristalografske podatke ispitivanih jedinjenja. Merenja su izvršena u Laboratoriji za strukturnu analizu kristala Instituta za fiziku PMF-a u Novom Sadu. U sledećem koraku su bile prikupljene koordinate i intenziteti refleksa na osnovu kojih se moglo pristupiti rešavanju molekulske strukture, odnosno određivanju položaja svakog atoma u elementarnoj ćeliji. S obzirom na ograničene mogućnosti gore navedene Laboratorije, merenje intenziteta je obavljeno na automatskim difraktometrima PHILIPS PW1100 Zavoda za opću i anorgansku kemiju Sveučilišta u Zagrebu i SINTEX PI Rudarsko-geološkog fakulteta u Beogradu. Dobijeni skup intenziteta bio nam je polazna tačka za rešavanje molekulske strukture kristala, korišćenjem računara VARIAN 73 Računskog centra Instituta za matematiku PMF-a u Novom Sadu i računara CDC CYBER 171 Računskog centra SOUR "Naftagas" u Novom Sadu, kao i računara CDC 3300 Centralnog istraživačkog Instituta MAN u Budimpešti. Rešavanje molekulske strukture pomoću računara je relativno brz posao, ali

zahteva poznavanje i ispravnu upotrebu standardnih programa, a u početnoj fazi i gradjenje prostornog modela, da bi se odabrali oni položaji atoma koji su u prostoru povezani hemijskim vezama čija je približna teorijska dužina poznata. Ukoliko se dobije približan raspored atoma u elementarnoj ćeliji, posebnim programom se vrši više ciklusa utačnjanja, sve dok teorijske i eksperimentalno izmerene vrednosti strukturalnih faktora ne postanu dovoljno bliske. Ukoliko ima dovoljan broj refleksa, možemo sa sigurnošću utvrditi i položaje lakih atoma (vodonika) iz diferentne Fourierove mape. Konačno utačnjena molekulska struktura daje nam tačne položaje svih atoma u elementarnoj ćeliji, kao i njihova međusobna rastojanja i veličinu uglova medju vezama, odakle slede odgovori na osnovne strukturne probleme.

Pre nego što pristupimo opisu eksperimentalnog rada i izlagaju rezultata, daćemo pregled elemenata teorije koji leže u osnovi korišćenih metoda. Pri izboru materijala smo se pre svega rukovodili specifičnostima vezanim za rešavanje strukture organskih kristala.

### 2.1. METODI REŠAVANJA KRISTALNE STRUKTURE - OPŠTI POJMOVI I INDIREKTNI METODI

Osnovna ideja procesa rešavanja kristalne strukture je da se odrede vrednosti koordinata atoma u elementarnoj ćeliji ( $x, y, z$ ) koje bi dale takvu vrednost izračunatog strukturalnog faktora  $F_c(hkl)$  koja se u granicama greške slaže sa eksperimentalnom vrednošću  $F_0(hkl)$ . Strukturalni faktor u eksponencijalnom obliku je dat kao [37]

$$F(hkl) = \sum_j f_j \cdot \exp[i2\pi(hx_j + ky_j + lz_j)] \quad (2.1)$$

Suma po  $j$  uključuje sve atome u elementarnoj ćeliji.  $h, k$  i  $l$  su Milerovi indeksi familije ravni sa koje potiče refleks.

$x, y$  i  $z$  su atomske koordinate unutar elementarne čelije, koje su sa apsolutnim koordinatama  $X, Y$  i  $Z$  povezane relacijama

$$x = \frac{X}{a} \quad y = \frac{Y}{b} \quad z = \frac{Z}{c}$$

gde su  $a, b$  i  $c$  parametri elementarne čelije duž odgovarajućih osa.

Nešto više pažnje posvetićemo veličini  $f$  - atomskom faktoru rasejanja [38,6]. Dobro je poznata činjenica da se  $x$ -zraci rasejavaju pre svega na elektronima zato što je intenzitet rasejanog zračenja obrnuto proporcionalan masi čestice (Tomsonova formula [39]). S druge strane, dimenzije atoma se ne mogu zanemariti u odnosu na talasnu dužinu  $x$ -zraka, tako da moramo atom posmatrati kao jednu celinu - tačnije posmatramo elektronski omotač atoma kao odredjenu raspodelu gustine nanelektrisanja  $\rho(\vec{r})$ . Atomska faktor rasejanja je bezdimenziona veličina koja daje odnos amplitude rasejanog zračenja na atomu, prema amplitudi zračenja koje bi bilo rasejano na elektronu lociranom u centru atoma. Izraz, koji se dobija kako klasično, tako i kvantno-mehanički je [40]

$$f = \frac{4\pi}{e} \int_0^{\infty} r^2 \rho(r) \frac{\sin kr}{kr} dr \quad (2.2)$$

a  $k = \sin \theta / \lambda$ , gde je  $\lambda$  talasna dužina zračenja, a  $\theta$  polugao rasejanja. Ovaj izraz je izведен pod pretpostavkom da je  $\rho(r)$  sfernosimetrična funkcija, što je u nekim slučajevima samo dobra aproksimacija realne situacije.

Veličina  $\rho$  je direktno povezana sa talasnim funkcijama elektrona, tako da dalje aproksimacije koje se vrše pri izračunavanju atomskog faktora su ustvari aproksimacije koje se vrše pri rešavanju Schrödingerove jednačine. Ona se može tačno rešiti samo za atom vodonika [41]. Za lakše atome se koristi metod samousaglašenog polja Hartree-Foka, dok se za teže atome primenjuje statistički Thomas-Fermijev

metod |42|. Ovako izračunati faktori rasejanja su tabelisani u funkciji  $\sin\theta/\lambda$  i mogu se naći u standardnim priručnicima |43|. U nekim slučajevima je potreban i nešto detaljniji proračun i u takvim slučajevima se koriste posebno izračunati atomski faktori.

Eksperimentalna vrednost struktturnog faktora se dobija iz izmerenih vrednosti integralnog intenziteta refleksa  $I(hk\ell)$  koji se dobijaju difrakcijom x-zraka na kristalu:

$$|F_0(hk\ell)|^2 = \frac{I_0(hk\ell)}{K \cdot LP} \quad (2.3)$$

gde je K faktor skale, LP - Lorentz-polarizacioni faktor |44,45|.

Svi gornji računi se odnose na koherentno rasejano zračenje. Nekoherentno rasejano zračenje ne može da učestvuje u stvaranju difrakcione slike već samo daje fon |40, 39|.

### 2.1.1. Fourierova sinteza i fazni problem

Periodičnost kao osnovna osobina kristalne rešetke se odražava i u matematičkim metodama koji se primenjuju u rešavanju kristalne strukture. Osnovni metodi su Fourierova analiza i sinteza u kojima se vrši razlaganje određenih fizičkih veličina po skupu periodičnih funkcija |46|. Elektronska gustina realnog kristala se može izraziti kao

$$\rho(x,y,z) = \frac{1}{V} \sum_{hk\ell} F(hk\ell) \cdot \exp[-2\pi i(hx + ky + \ell z)] \quad (2.4)$$

Red se sumira po svim mogućim vrednostima  $(hk\ell)$ . U praksi se atomske koordinate određuju iz trodimenzionalne Fourierove mape kao maksimumi elektronske gustine |47|.

Osnovni problem kod Fourierove sinteze je u tome što mereni integralni intenziteti refleksa daju samo moduo strukturnog faktora, a ne i njegovu fazu. Prema tome, na neki način treba odrediti faze koje odgovaraju određenim strukturnim faktorima

$$F(hkl) = e^{i\phi(hkl)} \cdot |F(hkl)| \quad (2.5)$$

gde je  $\phi(hkl)$  fazni ugao. Kod centrosimetričnih kristala, faza  $\phi(hkl)$  može da bude samo  $0^\circ$  ili  $180^\circ$ , što odgovara izboru znaka + ili - ispred modula strukturnog faktora u relaciji (2.5). Kako su sva ispitivana jedinjenja bila centrosimetrična, fazni problem se sveo na određivanje znaka strukturnog faktora.

Postoji više metoda za rešavanje faznog problema [46] i oni se mogu podeliti u dve grupe: indirektne i direktnе metode.

Kod direktnih metoda pokušavamo da koristeći direktno izmerene intenzitete dodjemo do informacije o faza- ma, a kod indirektnih metoda to činimo posrednim putem.

### 2.1.2. Pattersonova funkcija

Veliki korak ka razrešenju faznog problema učinjen je uvodjenjem Pattersonove funkcije koja u sebi sadrži kvadrat modula strukturnih faktora tako da može da nam da neku informaciju o položajima atoma i bez poznavanja faza. Pattersonova ili medjuatomska funkcija se može izraziti kao [6, 40]

$$P(u, v, w) = \int_V \rho(x, y, z) \rho(x+u, y+v, z+w) dv \quad (2.6)$$

i ona predstavlja sumu proizvoda elektronskih gustina tačaka rasporedjenih na krajevima zadatog vektora  $(u, v, w)$  pri nje- govom paralelnom premeštanju po celoj elementarnoj ćeliji kristala. Izražena preko strukturnih faktora Pattersonova funkcija ima oblik [46]:

$$P(u, v, w) = \frac{1}{V^2} \sum_{hkl} |F(hkl)|^2 \cos 2\pi (hu + kv + lw) \quad (2.7)$$

gde su  $u, v, w$  krajevi vektora koji povezuju atome locirane u položajima  $(x, y, z)$  i  $(x+u, y+v, z+w)$ . Medjuatomske funkcije imaju maksimume koji odgovaraju krajevima medjuatomskih vektora grupisanih oko zajedničkog koordinatnog početka i povezani su po parovima oko centra inverzije u koordinatnom početku. Raspored maksimuma je periodičan sa istim periodom kao i raspored maksimuma elektronske gustine. Ako u elementarnoj čeliji ima  $N$  maksimuma raspodele elektronske gustine, u njoj će biti  $N^2$  maksimuma Pattersonove funkcije od kojih su  $N$  superponirani u koordinatni početak, a  $N(N-1)$  maksimuma je rasporedjeno po zapremini čelije.

### 2.1.3. Metod teškog atoma

Od indirektnih metoda opisaćemo samo metod teškog atoma koji smo delimično koristili pri rešavanju struktura ispitivanih jedinjenja. Kada strukturni motiv sadrži jedan atom koji ima mnogo više elektrona od ostalih, on dominira veličinom strukturnog faktora i naziva se *težak atom*. U tom slučaju se iz Pattersonove sinteze mogu odrediti koordinate teškog atoma, jer će maksimum koji odgovara položaju tog atoma biti najizraženiji. Znajući položaj teškog atoma, možemo odrediti fazu odgovarajućeg strukturnog faktora (jednačina 2.5). U daljem procesu rešavanja strukture računamo Fourierovu sintezu [40]. U praksi se u početnoj sintezi ograničavamo samo na odredjeni broj najintenzivnijih refleksa i postepeno povećavamo njihov broj, kada se odrede i položaji ostalih atoma. Iz prve mape elektronske gustine, nalazimo položaje novih atoma, a sukcesivnom Fourierovom sintezom možemo odrediti koordinate svih atoma.

Pravilo koje služi kao vodič pri izboru teškog ato-

ma je |48|

$$\frac{\sum z_{\text{teški}}^2}{\sum z_{\text{laki}}^2} \approx 1$$

ali se u praksi često tolerišu odstupanja u smislu da se za teški atom uzimaju atomi koji daju odnos manji od jedinice. Posledica toga je da moramo vršiti više ciklusa utačnjavanja, kao što je to bio slučaj sa ispitivanim jedinjenjem II.

#### 2.1.4. Faktor tačnosti (R-faktor)

Već u ovoj prvoj fazi rešavanja strukture ukazuje se potreba za uvodjenjem kriterijuma koji određuje tačnost rezultata. Znajući da podudarnost atomskih koordinata u predloženom strukturnom modelu i kristalu daje istu vrednost izračunatog ( $F_C$ ) i merenog ( $F_0$ ) strukturnog faktora, razlika  $|F_C| - |F_0|$  nam pokazuje odstupanje, a samim tim i netačnost predloženog modela.

Da bi se dobila realna slika o pouzdanosti modela, uvodi se faktor tačnosti |44|

$$R = \frac{\sum |F_0| - |F_C|}{\sum |F_0|} \quad (2.8)$$

kod kojeg je izvršeno usrednjavanje po svim izmerenim refleksima. Uključivanje izmerenih refleksa malog intenziteta u procenu tačnosti strukturnog modela, može dovesti do ne-realnih rezultata i stoga se mora postaviti donja granica za intenzitet koji se pripisuje refleksima čiji intenzitet nije mogao biti izmeren. Obično se prihvata da je ta vrednost polovina granice detekcije. U programima korišćenim za rešavanje struktura izračunava se i težinski faktor tačnosti  $R_w$  koji je predložio Hamilton |49|

ma je |48|

$$\frac{\sum z_{\text{teški}}^2}{\sum z_{\text{laki}}^2} \approx 1$$

ali se u praksi često tolerišu odstupanja u smislu da se za teški atom uzimaju atomi koji daju odnos manji od jedinice. Posledica toga je da moramo vršiti više ciklusa utačnjavanja, kao što je to bio slučaj sa ispitivanim jedinjenjem II.

#### 2.1.4. Faktor tačnosti (R-faktor)

Već u ovoj prvoj fazi rešavanja strukture ukazuje se potreba za uvodjenjem kriterijuma koji određuje tačnost rezultata. Znajući da podudarnost atomskih koordinata u predloženom strukturnom modelu i kristalu daje istu vrednost izračunatog ( $F_C$ ) i merenog ( $F_0$ ) strukturnog faktora, razlika  $|F_C| - |F_0|$  nam pokazuje odstupanje, a samim tim i netačnost predloženog modela.

Da bi se dobila realna slika o pouzdanosti modela, uvodi se faktor tačnosti |44|

$$R = \frac{\sum |F_0| - |F_C|}{\sum |F_0|} \quad (2.8)$$

kod kojeg je izvršeno usrednjavanje po svim izmerenim refleksima. Uključivanje izmerenih refleksa malog intenziteta u procenu tačnosti strukturnog modela, može dovesti do ne-realnih rezultata i stoga se mora postaviti donja granica za intenzitet koji se pripisuje refleksima čiji intenzitet nije mogao biti izmeren. Obično se prihvata da je ta vrednost polovina granice detekcije. U programima korišćenim za rešavanje struktura izračunava se i težinski faktor tačnosti  $R_w$  koji je predložio Hamilton |49|

$$R_w = \left[ \frac{\sum_{hkl} w(hkl) \Delta F^2(hkl)}{\sum_{hkl} w(hkl) |F_0(hkl)|^2} \right]^{1/2} \quad (2.9)$$

$w(hkl)$  je težinska funkcija koja po određenim kriterijumima uzima u obzir tačnost merenja intenziteta pojedinih refleksa.

## 2.2. DIREKTNI METODI

Već je rečeno da je suština direktnih metoda u tome da se polazeći od izmerenih intenziteta refleksa određenim matematičkim metodama dobije direktna informacija o fazama [6]. Većina predloženih metoda se zasniva na istim principima, dok se razlike javljaju u konkretnom postupku sa izmerenim intenzitetima. Pri opisivanju metoda ćemo se ograničiti na centrosimetrične prostorne grupe jer je to bio slučaj kod svih ispitivanih jedinjenja.

Osnovni problem se sastoji u tome da se povežu intenzitet i faza rasejanog zračenja. Ključnu sponu predstavljaju dve osobine objekta na kojem se vrši rasejanje x-zraka u kristalu - a to je skup elektrona. Prva od tih osobina je da je elektronska gustina pozitivna veličina, a druga je da je ona diskretno i periodično raspodeljena po kristalu na mestima gde se nalaze atomi [50].

Da bismo iskoristili informaciju da se elektronska gustina sastoji od diskretnih atoma, prevodimo opažene strukturne faktore u normirane strukturne faktore

$$|E(hkl)|^2 = \frac{|F(hkl)|^2}{\sum_{j=1}^N f_j^2} \quad (2.10)$$

Pošto je prema Wilsonovojoj statistici  $\sum_{j=1}^N f_j^2$  [51] očekivana

vrednost intenziteta refleksa, normirani strukturni faktor je opaženi strukturni faktor izražen u odnosu na očekivanu vrednost. Uobičajeno je da se on predstavlja i u obliku

$$E(hk\ell) = \frac{1}{\left( \sum_{j=1}^N z_j^2 \right)^{1/2}} \cdot \sum_{j=1}^N z_j \cdot \exp\{2\pi i(hx + ky + \ell z)\} \quad (2.11)$$

gde je  $z_j$  - atomski broj  $j$ -tog atoma i ova jednačina pretpostavlja da svi atomi u mirovanju imaju isti sferni oblik.

Za praktično izračunavanje, normirani strukturni faktori se obično izražavaju kao

$$|E(hk\ell)|^2 = \frac{|F(hk\ell)|^2}{\epsilon \langle I \rangle} \quad (2.12)$$

gde je  $\langle I \rangle$  lokalni srednji intenzitet a  $\epsilon$  je faktor koji uzima u obzir efekat simetrije prostorne grupe na vrednost  $|F(hk\ell)|^2$  [52, 53, 43].

### 2.2.1. Teorija nejednakosti

Prvi kvantitativni izraz koji je posledica pozitivnosti elektronske gustine za određivanje faza su dali Harker i Kasper [54]. Koristeći Cauchyjevu nejednakost dobili su izraz

$$|U(hk\ell)|^2 \leq \frac{1}{2}(1 \pm |U(2h, 2k, 2\ell)|) \quad (2.13)$$

gde je  $U(hk\ell)$  unitarni strukturni faktor definisan kao

$$U(hk\ell) = \frac{F(hk\ell)}{F(0, 0, 0)} \quad (2.14)$$

Jasno je da je za veliko  $U(hk\ell)$  i  $U(2h, 2k, 2\ell)$ , nejednačina ispunjena samo ako se uzme pozitivan znak; drugim rečima, ako je  $U(2h, 2k, 2\ell)$  pozitivno.

Da bi se dobio odredjeni rezultat pri primeni jednačine (2.13) korišćeni refleksi moraju imati intenzitete koji su značajan deo od  $F(000)^2$ , tj. moraju predstavljati rasejanje u fazi većine elektrona u čeliji. Takvi refleksi su retki kod organskih kristala i zato nejednačine obično nisu efikasne za određivanje kompletnih struktura. Ovaj pristup su generalisali Karle i Hauptman [55].

### 2.2.2. Primena teorije verovatnoće

U oblasti intenziteta koji su suviše mali za primenu nejednakosti, ali još uvek relativno veliki, moguće je postaviti jednačine koje su *verovatno tačne*, i iz njih izvući informacije o fazi. Kao matematička osnova se uzima rad Sayrea [56].

Jedna od najkarakterističnijih formula koje slede iz originalne Sayreove jednačine je

$$[F(hkl)]^2 \sim \sum_{h'k'l'} F(\bar{h}\bar{k}\bar{l}) F(h'h', k'k', l'l') \quad (2.15)$$

Za veliko  $F(hkl)$ , leva strana jednačine je velika, realna i pozitivna i možemo očekivati da najveći članovi sume sa desne strane takodje teže da budu realni i pozitivni. Za veliko  $F(\bar{h}\bar{k}\bar{l})$  i  $F(h'h', k'k', l'l')$  ovo daje približno relaciju

$$S(\bar{h}\bar{k}\bar{l}) S(h'h', k'k', l'l') \sim + \quad (2.16)$$

$S(hkl)$  znači "znak refleksa  $hkl$ ", a oznaka  $\sim$  "verovatno je jednako". Relacija (2.16) predstavlja osnovu većine direktnih metoda za određivanje faza i važi i u slučajevima kada važe i nejednačine. Ove relacije važe za strukturu izgradjenu od jednakih atoma.

Kvantitativna mera verovatnoće da znak relacije

(2.16) bude ispravan, može se izraziti na više načina, od kojih se najčešće koristi onaj koji su dali Cochran i Wolffson [57]

$$P_+ = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \tanh\{N^{-1/2} |E(hk\ell)| E(h', k', \ell') \cdot \\ \cdot E(h-h', k-k', \ell-\ell') \} \quad (2.17)$$

Relacija je izvedena za fiksirane vrednosti  $(hk\ell)$  i  $(h'k'\ell')$  za koje je nadjeno da normirani strukturni faktor  $E(h-h', k-k', \ell-\ell')$  ima normalnu (Gaussov) raspodelu oko srednje vrednosti  $N^{-1/2} E(hk\ell) E(h'k'\ell')$ . Treba primetiti da zbog faktora  $N^{-1/2}$ , u jednačini (2.17), verovatnoća tačnosti relacije opada sa povećanjem broja atoma.

Ako atomi u strukturi nisu jednaki, analiza pokazuje [50] da faktor  $N^{-1/2}$  treba zameniti sa  $\sigma_3 \sigma_2^{-3/2}$ , gde je

$$\sigma_n = \sqrt{\sum_{j=1}^N z_j^n}.$$

Koristeći razne procene tipa (2.17) za fiksirano  $(hk\ell)$ , dolazimo do konačnog izraza

$$P_+ = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \tanh \{ \sigma_3 \sigma_2^{-3/2} |E(hk\ell)| \cdot \\ \cdot \sum_{h'k'\ell'} E(h'k'\ell') E(h-h', k-k', \ell-\ell') \} \quad (2.18)$$

Pokazalo se da je približna formula (2.18) dovoljno tačna za sve praktične proračune.

Dalji razvoj u primeni metoda teorije verovatnoće je načinjen uvodjenjem tangentne formule Karlea i Hauptmana [58]

$$P(\phi_{hk\ell}) = A \cdot \exp\{\alpha_{hk\ell} \cos(\phi_{hk\ell} - \beta_{hk\ell})\} \quad (2.19)$$

gde su: A - konstanta normiranja,

$$\operatorname{tg} \beta_{hkl} = \frac{\sum_{h'k'l'} K_{hh'kk'l'l'} - \sin(\phi_{h-h'k-k'l-l'} + \phi_{h'k'l'})}{\sum_{h'k'l'} K_{hh'kk'l'l'} - \cos(\phi_{h-h'k-k'l-l'} + \phi_{h'k'l'})} \quad (2.20)$$

$$K_{hh'kk'l'l'} = 2N^{-1/2} [E(hkl) E(h'k'l') E(h-h'k-k'l-l')] \quad (2.21)$$

a  $\phi$  je oznaka za fazu. Maksimum krive verovatnoće se javlja za  $\phi_{hkl} = \beta_{hkl}$ , a  $\alpha_{hkl}$  je definisano kao

$$\begin{aligned} \alpha_{hkl}^2 &= \left[ \sum_{h'k'l'} K_{hh'kk'l'l'} \cos(\phi_{h-h'k-k'l-l'}) \right]^2 + \\ &+ \left[ \sum_{h'k'l'} K_{hh'kk'l'l'} \sin(\phi_{h-h'k-k'l-l'}) \right]^2 \end{aligned} \quad (2.22)$$

Ova formula i njene modifikacije predstavljaju osnovu grupe programa MULTAN [59].

### 2.2.3. Karakteristike programa MULTAN

MULTAN sistem programa za računare rešava kristalnu strukturu automatski, direktnim određivanjem faza strukturnih faktora iz podataka dobijenih difrakcijom x-zračka. Određivanje faza se izvodi korišćenjem tangentne formule (2.19).

Operacije koje se izvode u MULTAN-u bi se moglo prikazati sledećim redosledom:

1. Izračunavanje  $|E|$  vrednosti iz dobijenih vrednosti  $|F_0|$
2. Uspostavljanje faznih relacija
3. Nalaženje refleksa za početno određivanje faza

4. Odredjivanje faza

5. E-mapa.

Svaka od ovih operacija ima svoje karakteristike.

Kao što smo ranije napomenuli, u direktnim metodama se češće koristi normirani strukturni faktor  $E(hkl)$ , tako da je prvi korak izračunavanje ovih strukturnih faktora na osnovu izmerenih intenziteta.

Na bazi tangentne formule (2.19) se postavljaju fazne relacije i utvrđuje njihova pouzdanost. Procena faze i pouzdanosti svake fazne relacije se može olakšati korišćenjem hemijskih informacija o strukturi. One se koriste za izračunavanje sferno-usrednjjenog molekulskog faktora rasejanja [60] koji daje tačnije faktore skale, a samim tim i poboljšanu procenu očekivanih intenziteta. Mogu se tretirati četiri tipa informacija za izračunavanje molekulskog faktora rasejanja, a to su: sadržaj elementarne celije, molekulska geometrija, orientacija atomskih grupa i poznati atomski položaji.

Konkretno u strukturama koje sadrže planarne ili veoma pravilne molekule, kao što su organski molekuli, utvrđeno je da je mnogo bolje koristiti molekulske (grupne) faktore rasejanja jer daju rezultujuće normirane strukturne amplitude koje su mnogo bolje za odredjivanje faza.

U trećoj operaciji se pažljivo odabiraju refleksi koji definišu koordinatni početak zajedno sa malim brojem drugih refleksa. Ova procedura vodi do višestrukih indikacija svih faza (odatle i naziv programa MULTAN - multisolution method). Cilj je da se to postigne što brže, korišćenjem faznih relacija sa velikom verovatnoćom. U MULTAN su ovaj proces konvergencije uveli Germain, Main i Woolfson [61].

U procesu odredjivanja faza se vrednosti nepoznatih faza pripisuju permutacijom faza. U najnovijoj formi MULTAN programa, permutacija faza se vrši magičnim brojevima [59].

MULTAN program daje E-mape sa različitim vrednostima faza, izračunate po redosledu pouzdanosti. Nadjeni maksimu-

mumi (položaji atoma) se uporedjuju sa standardnim stereo-hemijskim podacima da bi se dobio razuman molekul, koji se može uporediti sa očekivanim molekulom i na taj način identifikovati položaj pojedinih atoma.

Potpuna interpretacija E-mape podeljena je na četiri stadijuma:

- a. traganje za maksimumom (pikom),
- b. razdvajanje maksimuma u potencijalne grupe, vezane hemijskim vezama,
- c. primena prostih stereohemijskih kriterijuma za identifikovanje mogućih delova molekula i
- d. poredjenje fragmenta sa očekivanom strukturu molekula.

U najnovijoj varijanti MULTAN-a sve ove četiri etape se izvode automatski.

### 2.3. METODI UTAČNJAVANJA STRUKTURE

U prvoj fazi rešavanja strukture indirektni i direktni metodi se svakako razlikuju ali zato se utačnjavanje strukture nastavlja istim metodima. Najpre se koristi *sukcesivna Fourierova sinteza*. Kada smo jednom utvrđili položaje svih atoma ili bar položaje svih nevodoničnih atoma kod organskih struktura, imamo manje-više odredjenu strukturu i prelazimo na proceduru utačnjavanja koja se sastoji u tome da sukcesivnim operacijama sve tačnije odredujemo koordinate atoma u elementarnoj celiji.

Poznavanjem položaja nevodoničnih atoma, imamo i odredjeni fazni model koji nam omogućuje da izračunamo elektronsku gustinu (2.4). Ako je model potpuno tačan, izračunata mapa elektronske gustine treba da tačno reprodukuje predložene atomske koordinate. Bilo kakva greška u početnom prisivanju faza prouzrokuje odstupanje maksimuma elektronske gustine od postuliranih položaja. Nove, pomerene atomske koordinate se koriste za ponovno izračunavanje faza. Ako dodje

do promene neke faze, ceo proces se ponavlja sve dok ne prestane promena faza. Ova procedura je naročito korisna kada se početne faze određuju na osnovu poznavanja položaja samo nekoliko atoma koji imaju veliku moć rasejanja a koristi se i za određivanje faza refleksa koji su bili izostavljeni u početnoj sintezi zbog nesigurnosti njihove prave vrednosti [47].

### 2.3.1. Diferentna Fourierova sinteza

U praksi se uvek meri intenzitet ograničenog broja refleksa, što znači da nikada ne računamo beskonačne redove pri običnoj Fourierovoj sintezi. To nas navodi da vršimo korekciju izračunate elektronske gustine na doprinos članova reda koji nisu uračunati [45]. Ovakve korekcije kao i niz drugih teškoća prilikom određivanja koordinata atoma izbegavamo uvodjenjem differentne sinteze [62] :

$$\Delta \rho = \frac{1}{V} \sum_{hkl} (|F_0(hkl)| - |F_C(hkl)|) \cdot e^{i\phi_C} \cdot e^{-2\pi i(hx + ky + \ell z)}$$

gde je  $\phi_C$  faza izračunatog strukturnog faktora. Može se pokazati da su za članove reda koji su odbačeni,  $F_C$  i  $F_0$  dovoljno bliski da se u differentnoj sintezi potiru i nije potrebno vršiti nikakve korekcije na prekid reda [47]. Postoje i druge prednosti differentne sinteze. Ako je faza  $\phi_C$  ispravna, onda nam differentna sinteza daje direktnu meru greške korišćenog modela u odnosu na strukturu na koju ukazuju vrednosti  $F_0$ . Za razliku od Fourierove sinteze, ona može dati korisne informacije čak i u slučaju kada je faza delimično pogrešna, jer se uzimaju  $F_0$  i  $F_C$  sa istom fazom, tako da se upravo njihova razlika manifestuje na mapi bez obzira na fazu.

### 2.3.2. Odredjivanje položaja vodonikovih atoma

U differentnoj Fourierovoj mapi dolaze do izražaja položaji drugih atoma koji prethodno nisu bili određeni. U praksi, differentna sinteza omogućava da lociramo položaje lakih atoma vodonika u organskim jedinjenjima. Vodonikovi atomi se javljaju samo kao brežuljci na elektronskoj gustini teških atoma za koje su vezani, pa oduzimanje elektronskih gustina tih atoma omogućava da se vodonikovi atomi pojave u differentnoj mapi. Prethodno treba utaćniti koordinate i temperaturske parametre svih nevodoničnih atoma. Potrebni su dovoljno tačni podaci jer su mesta vodonikovih atoma često "zamaskirana" greškama [63].

U istom stadijumu rešavanja strukture kada se određuje položaj H-atoma iz differentne sinteze, vrši se i generisanje položaja vodonikovih atoma. U organskim jedinjenjima su poznate teorijske dužine C-H veza (0.108 nm) i ugao koji te veze zaklapaju (za tetraedarski usmerene veze on iznosi  $109.5^\circ$ ), pa se položaji vodonikovih atoma mogu i teorijski predvideti i potom proveriti u sledećoj differentnoj mapi koja se izračunava.

### 2.3.3. Temperaturski (Debye - Wallerov) faktor

U procesu utaćnjavanja, kao parametar utaćnjavanja se pojavljuje i temperaturski (ili Debye-Wallerov) faktor [40, 64]. Ovaj faktor koriguje faktor rasejanja atoma, izračunat za stacionaran atom, uzimajući u obzir da atomi u kristalu uvek osciluju oko svojih ravnotežnih položaja. Veličina oscilacija zavisi od temperature, mase atoma i veličine sile kojom su atomi vezani.

Efekat termičkog kretanja se manifestuje u prostornom širenju elektronskog oblaka oko atoma, što prouzrokuje brže opadanje moći rasejanja realnog atoma. Temperaturski faktor atoma za bilo koji skup ravni rešetke u izotropnom slučaju ima oblik [47].

$$\exp \left[ -\frac{B}{4} \left( \frac{2\sin\theta_{hkl}}{\lambda} \right)^2 \right] = \exp \left[ -\frac{B}{4} \left( \frac{1}{d_{hkl}} \right)^2 \right] \quad (2.23)$$

gde je B faktor povezan sa srednjim kvadratom amplitude oscilacija kao  $B = 8\pi\bar{u}^2$ , a  $d_{hkl}$  je međjuravansko rastojanje.

U opštem slučaju oscilovanje atoma može biti anizotropno, tako da se za proizvoljan kristalni sistem, temperaturski faktor može izraziti kao

$$\begin{aligned} & \exp \{ -2\pi^2 |\vec{a}^*|^2 u(11)h^2 + |\vec{b}^*|^2 u(22)k^2 + |\vec{c}^*|^2 u(33)\ell^2 + \\ & + 2\vec{b}^*\vec{c}^* u(23)kl + 2\vec{a}^*\vec{c}^* u(13)hl + \\ & + 2\vec{a}^*\vec{b}^* u(12)hk \} \end{aligned} \quad (2.24)$$

gde su  $u(ij)$  termalni parametri povezani sa srednjim kvadratima amplituda oscilovanja u datim pravcima, a  $\vec{a}^*$ ,  $\vec{b}^*$ , i  $\vec{c}^*$  su vektori translacije recipročne rešetke [37].

#### 2.3.4. Metod najmanjih kvadrata

Metod za precizno utačnjavanje faktora skale, relativnih koordinata i izotropnih i anizotropnih temperaturnih faktora, koji smo primenjivali, je metod najmanjih kvadrata [63]. Princip najmanjih kvadrata tvrdi da su najbolje vrednosti za neke parametre koji se određuju iz većeg broja jednačina nego što je broj podataka, one koje minimiziraju statistički otežane sume kvadrata razlike između merenih i računskih vrednosti funkcije za sva merenja. Pri utačnjavanju strukture vrši se minimizacija funkcije

$$D = \sum_{hkl} w_{hkl} (|F_0| - |\frac{1}{k} F_C|)^2 \quad (2.25)$$

$k$  je faktor skale, a sumiranje se vrši po svim opaženim refleksima.  $w_{hkl}$  je statistička težina merenja, koja opisuje pouzdanost merenja u smislu statističke teorije grešaka i ukoliko njenu vrednost pravilnije odaberemo, time ćemo ubrzati proces utačnjavanja. Konkretnе vrednosti težinskih funkcija za naše strukture date su u eksperimentalnom delu.

Minimizacija se postiže diferenciranjem funkcije (2.25) po svakom od  $n$  parametara  $p_j$  ( $j=1, 2, \dots, n$ ) i izjednačavanjem izvoda sa nulom. Ovaj postupak daje  $n$  jednačina oblika

$$\sum_{hkl} w_{hkl} (|F_0| - |\frac{1}{k} F_C(p_1, p_2, \dots, p_n)|) \cdot \frac{\partial |\frac{1}{k} F_C(p_1, p_2, \dots, p_n)|}{\partial p_j} = 0 \quad (2.26)$$

$|F_C|$  izražavamo kao Taylorov red po odstupanjima  $\{\Delta p_j\}$  parametara  $p_j$  od njihovih tačnih vrednosti  $\{a_j\}$ . Zanemarujući sve članove više od kvadrata, dobijamo:

$$|\frac{1}{k} F_C(p_1, p_2, \dots, p_n)| = |\frac{1}{k} F_C(a_1, a_2, \dots, a_n)| + \sum_{j=1}^n \frac{\partial |\frac{1}{k} F_C|}{\partial p_j} \Delta p_j \quad (2.27)$$

gde  $p_1, p_2, \dots, p_n$  mogu biti bilo koji parametri. Kombinovanjem (2.27) i (2.26) nalazimo

$$\sum_{hkl} w_{hkl} \left( \Delta F - \frac{\partial |\frac{1}{k} F_C|}{\partial p_1} \Delta p_1 - \dots - \frac{\partial |\frac{1}{k} F_C|}{\partial p_n} \Delta p_n \right) \frac{\partial |\frac{1}{k} F_C|}{\partial p_j} = 0 \quad (2.28)$$

Razvijanje i preuređivanje jednačine (2.28) dovodi do skupa od n jednačina sa n nepoznatih  $\Delta p_j$ . Ove jednačine su linearne po  $\Delta p_j$  i rešive su po ovim veličinama. Ukoliko je početna aproksimacija za  $\{a_j\}$  dovoljno dobra, primena procesa najmanjih kvadrata na sistem linearnih jednačina dobijenih iz (2.28) daje vrednost za veličine  $\Delta p_j$  takve da su vrednosti  $a'_j$  date sa

$$a'_j = a_j + \Delta p_j \quad (2.29)$$

bolja aproksimacija za najbolje vrednosti parametra  $p_j$  nego početne  $\{a_j\}$ . Pošto je red presečen zanemarivanjem kvadrata i viših stepena  $\Delta p_j$ , proračuni se mogu ponoviti koristeći za približne vrednosti pri svakom ponavljanju, rezultate dobijene u prethodnom proračunu. Proces iteracije je gotov kada nema bitne promene u vrednostima parametara u dva uzaštopna ciklusa, odnosno kada su razlike vrednosti parametara dobijenih u dva sukcesivna ciklusa manje od standardne devijacije za dobijene vrednosti parametara.

Opšta jednačina za izračunavanje standardne devijacije parametara  $p_j$  je [47]

$$\sigma_{p_j} = \left( b_{jj} \left( \sum_{r=1}^m w_r \Delta F_r^2 \right) / (m-n) \right)^{1/2} \quad (2.30)$$

gde je  $b_{jj}$  j-ti dijagonalni element invertovane matrice koeficijenata sistema linearnih jednačina za  $\Delta p_j$ , a  $w_r$  je statistička težina r-tog  $\Delta F$ , dok je m broj merenja, a n broj parametara.

## 2.4. EKSPERIMENTALNI REZULTATI

Osnovni podaci o veličini elementarne celije i o kristalografskom sistemu odredjeni su filmskom metodom (za jedinjenja III, IV i V). Za snimanje je korišćen generator

PW 1120 (PHILIPS) sa bakarnom antikatodom i režimom rada 35 kV i 25 mA. Nikleni filter debljine  $1.2 \times 10^{-5}$  m korišćen je za dobijanje monohromatskog zračenja talasne dužine  $\lambda_{K\alpha} = 0.154178$  nm. Kristali su orijentisani pomoću oscilatornih snimaka, a zatim je snimana Weissenbergova fotografija za nultu slojnu liniju (i po potrebi za prvu slojnu liniju) sa kamerom dijametra  $2R = 57.3 \times 10^{-3}$  m. Periode elementarne ćelije su određivane iz oscilatornih snimaka a ugao izmedju kristalografskih osa iz Weissenbergovih snimaka. Na osnovu zakonitosti sistematskog gašenja refleksa određena je prostorna grupa ispitivanih jedinjenja.

Gustina kristala određena je metodom lebdenja u smeši metilenjodida ( $\text{CH}_2\text{J}_2$ ) i benzola u kojima se ispitivani kristali nisu rastvarali. Gustina rastvora je određivana piknometrom.

U sledećem koraku je izračunata zapremina elementarne ćelije na osnovu poznatih formula [52]

$$V = 2abc \left[ \sin \frac{\alpha + \beta + \gamma}{2} - \sin \left( \frac{\alpha + \beta + \gamma}{2} - \alpha \right) \cdot \right. \\ \left. \cdot \sin \left( \frac{\alpha + \beta + \gamma}{2} - \beta \right) \sin \left( \frac{\alpha + \beta + \gamma}{2} - \gamma \right) \right]^{1/2} \quad (2.31.a)$$

za triklinični sistem i

$$V = abc \sin \beta \quad (2.31.b)$$

za monoklinični sistem (koji se jedini javljaju kod naših jedinjenja). Na osnovu zapremine V, relativne molekulske mase M i izmerene gustine  $D_m$  određen je broj molekula po elementarnoj ćeliji Z

$$Z = \frac{V D_m}{M \cdot 1.66} \quad (2.32)$$

Izračunata gustina  $D_x$  je dobijena na osnovu ove iste formule posle zaokruglivanja Z na najbliži ceo broj.

Vrednosti intenziteta refleksa su prikupljane na

različitim difraktometrima, tako da će podaci o njima biti dati kod podataka o svakom pojedinačnom jedinjenju.

Da bismo prikazivanje rezultata učinili preglednijim, daćemo opštu šemu izlaganja. Prvo su za svako jedinjenje dati podaci o eksperimentu i opis rešavanja strukture a potom je izvršena analiza ovih rezultata. Rezultati su, u osnovi, izneti u tabelama. Svaka tabela ima oznaku 2., a zatim rimski broj I - V, koji označava jedinjenje, a potom redni broj tabele. Prva tabela sadrži osnovne kristalografske podatke. Druga tabela sadrži atomske koordinate ( $\times 10^4$ ) nevodoničnih atoma, a treća anizotropne temperaturske faktore ( $\times 10^4$ ) nevodoničnih atoma u obliku (2.24).

Četvrta tabela sadrži atomske koordinate ( $\times 10^3$ ) vodonikovih atoma i izotropne temperaturske faktore ( $\times 10^3$ ) vodonikovih atoma (tamo gde su bili računati) u obliku (2.23).

Peta tabela sadrži odstupanja atoma od najboljih ravni u  $10^{-4}$  nm. Šesta tabela sadrži dužine C-H veza u nm.

Prva slika predstavlja molekul i na njoj su date dužine svih veza, izuzev C-H, u nm i veličine uglova u stepenima. Druga slika predstavlja uvek normalnu projekciju pakovanja na jednu od stranica elementarne čelije.

U svim tabelama i slikama broj u zagradi predstavlja standardnu devijaciju u odgovarajućim jedinicama.

I        2-(2,6-DIHLOROFENIL)IMINO-  
          3-METILPERHIDRO-1,3-TIAZIN

a.        *Rešavanje strukture*

Veličina elementarne čelije i intenziteti refleksa odredjeni su na monokristalnom, četvorokružnom automatskom difraktometru PW 1100 (PHILIPS) sa grafitnim monohromatorom.

Prikupljeno je 3069 nezavisnih refleksa od kojih su 2019 sa  $|F| - 5\sigma(F) > 0$  uzeti kao opaženi. Nije vršena korekcija na apsorpciju, jer je korišćeno molibdensko zračenje talasne dužine  $\lambda_{K\alpha} = 0.07107$  nm za koje je koeficijent apsorpcije kristala  $\mu = 0.60 \text{ mm}^{-1}$  [65].

S obzirom da kristal sadrži dva molekula u asimetričnoj jedinici, a struktura ima više "teških" atoma, struktura je rešena direktnom metodom korišćenjem programa MULTAN 77 [66]. E-mapa izračunata na osnovu 300 refleksa sa  $E \geq 1.55$  dala je položaje 22 atoma, od potrebnih 32, izuzimajući vodonike. Ove vrednosti su korišćene za Fourierovu sintezu iz koje smo odredili položaje preostalih atoma, tako da je vrednost faktora tačnosti bila  $R = 0.24$ .

U daljem postupku je vršeno utačnjavanje parametara metodom najmanjih kvadrata [67] programom adaptiranim za korišćenje na računaru VARIAN 73. Koordinate atoma i anizotropni temperaturski faktori utačnjavani su Cruickshankovom težinskom funkcijom oblika [39]

$$w = (9.6 + F_0 + 0.0017 F_0^2)^{-1}$$

Posle tri ciklusa izotropnog utačnjavanja i tri ciklusa anizotropnog utačnjavanja u kojima je postepeno povećavan broj refleksa koji se uključuju u račun, pri uslovu  $F_0 > 5\sigma(F_0)$  smo dobili faktor tačnosti  $R = 0.061$  ( $R_{tot} = 0.063$ ).

U ovom stadijumu rešavanja strukture proverili smo geometriju molekula i potom izračunali diferentnu Fourierovu mapu iz koje su odredjeni položaji vodonika u metilnim grupama i potvrđeni položaji ostalih vodonika, dobijenih programom za generisanje. Izračunavanje strukturnog faktora za 32 nevodonična atoma + 24 atoma vodonika dalo je faktor tačnosti  $R = 0.051$  i  $R_{tot} = 0.053$ . Faktori rasejanja svih atoma uzeti su iz Internacionalnih tablica [43].

#### b. Analiza rezultata

Na osnovu izračunatih koordinata svih atoma u molekulu odredili smo medjuatomska rastojanja i uglove izmedju veza. Rezultati su predstavljeni na slikama 2.I.1.A. i 2.I.1.B., za molekul A i B respektivno. Molekul se sastoji od jednog fenilnog i jednog tiazinskog prstena čija se veza ostvaruje preko atoma azota. Metilna grupa je vezana za endociklični azotov atom, što odgovara *imino* tautomernoj formi. Na nju ukazuje i dužina C-N veza sa endocikličnim i egzocikličnim atomom azota. Naime, egzociklični azotov atom je vezan dvostrukom vezom sa ugljenikom iz tiazinskog prstena  $N = C$  (kod molekula A 0.1287(6) nm, a kod molekula B 0.1281(7) nm). Vrednosti za karakteristične uglove medju vezama potvrđuju imino formu, što će biti detaljno diskutovano u glavi 3.

U molekulu su nadjene dve najbolje ravni koje prolaze kroz tiourea-grupu i fenilni prsten i zaklapaju medju sobom ugao od  $87.0^\circ$  i  $88.0^\circ$  u molekulu A i B respektivno. Jednačine najboljih ravni su date u obliku  $Ax + By + Cz = D$ ,

gde su x, y i z koordinate koje odgovaraju ortogonalnim kristalnim osama a\*, b i c respektivno.

#### MOLEKUL A

Ravan	A	B	C	D
tiourea grupa	0.502	-0.396	0.769	7.597
fenilni prsten	-0.352	0.678	0.646	3.641

#### MOLEKUL B

Ravan	A	B	C	D
tiourea grupa	0.488	0.460	0.742	14.960
fenilni prsten	0.355	0.700	-0.620	7.550

Rezultati ukazuju da tiazinski prsten nije planaran već ima konformaciju koja će biti preciznije definisana na osnovu vrednosti torzionih uglova (glava 4.).

Slika 2.I.2. predstavlja normalnu projekciju pakovanja molekula u elementarnoj čeliji na ab ravan.

TABELA 2.1.1.

## Kristalografski podaci

<i>Bruto formula</i>	$C_{11}H_{12}Cl_2N_2S$
<i>Relativna molekulska masa</i>	$M = 275.2$
<i>Kristalografski sistem</i>	monoklinični
<i>Parametri elementarne čelije</i>	$a = 1.2741(6) \text{ nm}$ $b = 0.9636(5) \text{ nm}$ $c = 2.0342(8) \text{ nm}$ $\beta = 96.36(4)^\circ$
<i>Zapremina elementarne čelije</i>	$V = 2493.04 \cdot 10^{-30} \text{ m}^3$
<i>Izmerena gustina</i>	$D_m = 1.47 \text{ Mg m}^{-3}$
<i>Izračunata gustina</i>	$D_x = 1.465 \text{ Mg m}^{-3}$
<i>Broj molekula u elementarnoj čeliji</i>	$z = 8$ (dva nezavisna molekula A i B)
<i>Broj elektrona u elementarnoj čeliji</i>	$F(000) = 1136$
<i>Zakoni gašenja</i>	$0k0 \quad k = 2n$ $h0l \quad l = 2n$
<i>Prostorna grupa</i>	$P\bar{2}_1/c$

TABELA 2.1.2.

Atomske koordinate ( $\times 10^4$ ) nevodoničnih atoma

		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
<i>molekul A</i>	<i>S</i> <sub>1</sub>	5634(1)	5498(2)	4264(1)
	<i>C</i> <sub>2</sub>	6623(4)	4829(5)	3776(2)
	<i>N</i> <sub>3</sub>	7491(3)	5560(4)	3674(2)
	<i>C</i> <sub>4</sub>	7712(5)	6971(6)	3922(4)
	<i>C</i> <sub>5</sub>	6803(7)	7812(7)	4014(5)
	<i>C</i> <sub>6</sub>	6047(6)	7291(8)	4423(4)
	<i>N</i> <sub>7</sub>	6482(3)	3600(4)	3537(2)
	<i>C</i> <sub>8</sub>	8237(4)	4935(7)	3269(3)
	<i>C</i> <sub>9</sub>	5533(4)	2904(5)	3571(3)
	<i>C</i> <sub>10</sub>	4657(4)	3126(5)	3105(3)
	<i>C</i> <sub>11</sub>	3715(5)	2993(7)	3089(3)
	<i>C</i> <sub>12</sub>	3656(5)	1363(6)	3569(3)
	<i>C</i> <sub>13</sub>	4492(5)	1105(6)	4041(3)
	<i>C</i> <sub>14</sub>	5420(4)	1877(5)	4036(3)
	<i>C</i> <sub>15</sub>	6459(1)	1578(2)	4647(1)
	<i>C</i> <sub>16</sub>	4743(1)	4406(2)	2517(1)
<i>molekul B</i>	<i>S</i> <sub>17</sub>	10668(1)	6906(2)	4238(1)
	<i>C</i> <sub>18</sub>	11576(4)	7592(5)	3727(3)
	<i>N</i> <sub>19</sub>	12465(3)	6883(5)	3636(2)
	<i>C</i> <sub>20</sub>	12808(5)	5595(6)	3965(3)
	<i>C</i> <sub>21</sub>	11924(6)	4655(7)	4087(4)
	<i>C</i> <sub>22</sub>	11216(7)	5260(8)	4524(4)
	<i>N</i> <sub>23</sub>	11386(3)	8771(5)	3450(2)
	<i>C</i> <sub>24</sub>	13195(4)	7514(7)	3214(3)
	<i>C</i> <sub>25</sub>	10425(4)	9449(5)	3488(3)
	<i>C</i> <sub>26</sub>	10285(4)	10449(6)	3958(3)
	<i>C</i> <sub>27</sub>	9350(5)	11201(6)	3971(3)
	<i>C</i> <sub>28</sub>	8524(5)	10951(6)	3482(3)
	<i>C</i> <sub>29</sub>	8626(4)	9956(6)	2993(3)
	<i>C</i> <sub>30</sub>	9571(4)	9229(5)	3014(3)
	<i>C</i> <sub>31</sub>	9671(1)	7964(2)	2420(1)
	<i>C</i> <sub>32</sub>	11311(2)	10770(2)	4570(1)

TABELA 2.1.3.

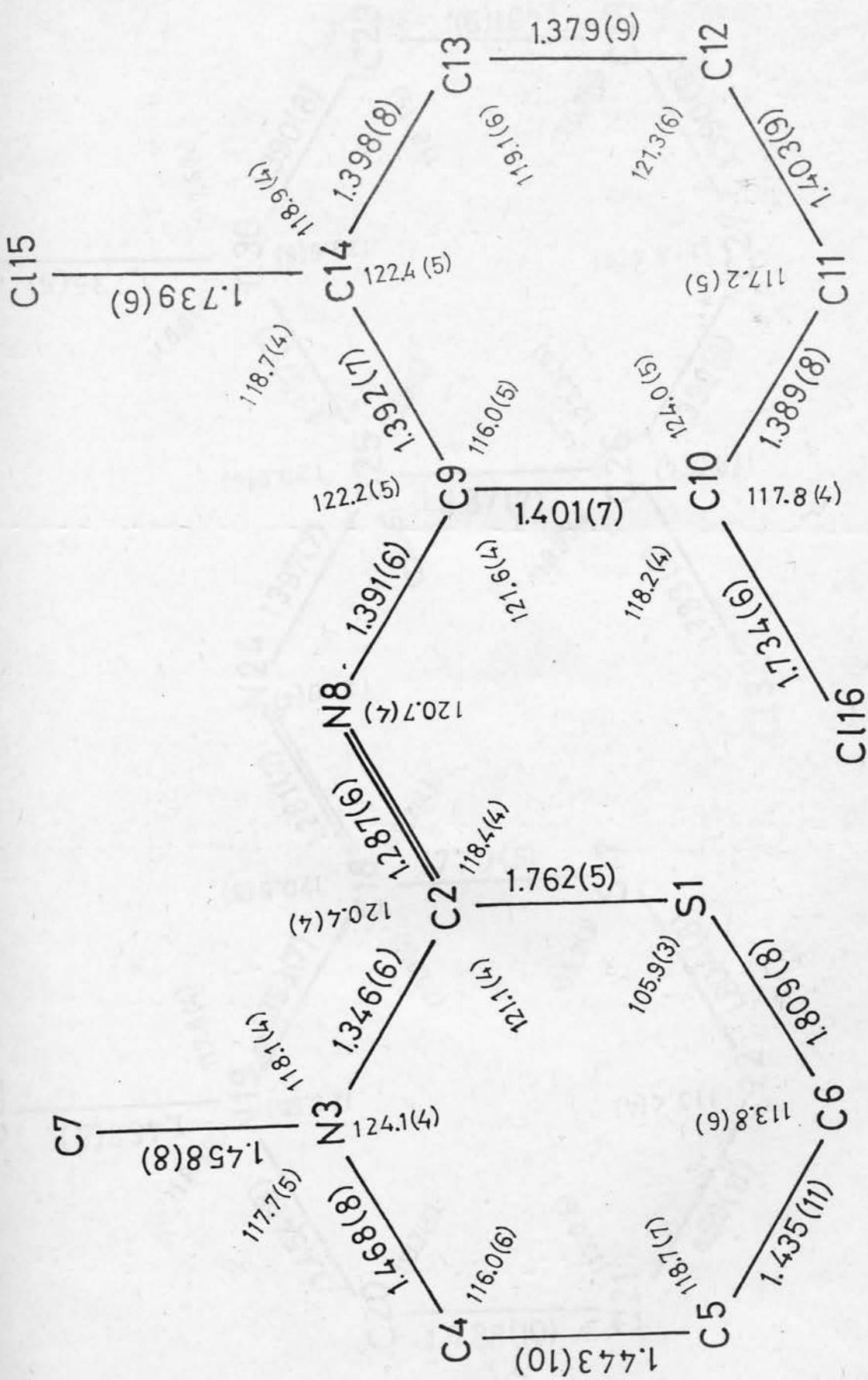
Anizotropni temperaturski faktori ( $\times 10^4$ )  
nevodoničnih atoma

atom	$u_{11}$	$u_{22}$	$u_{33}$	$u_{23}$	$u_{13}$	$u_{12}$
<i>molekul A</i>	$S_1$ 492( 6)	617( 8)	641( 8)	-158( 7)	222( 6)	22( 6)
	$C_2$ 333(21)	420(24)	430(23)	-21(21)	79(19)	49(19)
	$N_3$ 435(20)	435(22)	623(25)	-77(21)	153(18)	-66(19)
	$C_4$ 566(31)	440(29)	1117(48)	-158(32)	171(34)	-85(27)
	$C_5$ 1092(54)	479(36)	1348(63)	-120(42)	346(49)	15(38)
	$C_6$ 805(41)	623(38)	1360(58)	-376(40)	279(42)	58(34)
	$C_7$ 543(26)	647(34)	1048(38)	-190(32)	453(24)	-153(26)
	$N_8$ 432(19)	390(21)	648(23)	-56(19)	217(18)	-5(17)
	$C_9$ 458(23)	365(24)	549(25)	-84(22)	213(20)	-11(20)
	$C_{10}$ 568(28)	425(26)	592(29)	-70(24)	199(24)	-21(24)
	$C_{11}$ 587(29)	608(32)	762(36)	-236(30)	190(28)	-101(28)
	$C_{12}$ 638(32)	592(32)	937(42)	-244(32)	310(29)	-217(28)
	$C_{13}$ 746(32)	466(28)	845(38)	-86(29)	376(27)	-141(27)
	$C_{14}$ 628(28)	399(24)	580(27)	-66(23)	223(23)	-51(23)
	$C\ell_{15}$ 818(10)	628( 8)	708( 8)	98( 8)	128( 8)	53( 8)
	$C\ell_{16}$ 745( 9)	649( 9)	604( 8)	50( 8)	110( 7)	15( 8)
<i>molekul B</i>	$S_{17}$ 483( 6)	590( 8)	666( 8)	163( 7)	229( 6)	67( 6)
	$C_{18}$ 357(21)	413(24)	481(25)	-6(22)	44(21)	-7(20)
	$N_{19}$ 429(21)	496(24)	608(25)	55(21)	126(20)	47(19)
	$C_{20}$ 617(33)	505(31)	873(42)	153(32)	54(33)	120(28)
	$C_{21}$ 961(45)	544(35)	1174(52)	217(37)	399(41)	196(35)
	$C_{22}$ 1203(54)	806(40)	1474(54)	660(38)	680(44)	434(39)
	$C_{23}$ 524(28)	634(34)	992(42)	107(34)	331(29)	88(28)
	$N_{24}$ 446(20)	461(23)	619(25)	89(21)	177(18)	44(19)
	$C_{25}$ 435(23)	397(24)	528(25)	86(22)	189(20)	25(21)
	$C_{26}$ 585(28)	482(29)	598(31)	32(27)	188(25)	18(26)
	$C_{27}$ 842(36)	475(30)	649(33)	47(27)	349(27)	148(28)
	$C_{28}$ 690(32)	523(30)	868(38)	140(30)	337(28)	227(26)
	$C_{29}$ 517(28)	543(31)	747(33)	185(28)	186(26)	115(25)
	$C_{30}$ 535(25)	388(25)	557(27)	89(22)	219(21)	63(22)
	$C\ell_{31}$ 730( 9)	650( 8)	650( 8)	-95( 7)	126( 7)	55( 8)
	$C\ell_{32}$ 965(12)	796(11)	711(10)	-109( 9)	59(10)	-106(10)

TABELA 2.1.4.

Atomske koordinate ( $\times 10^3$ ) vodonikovih atoma

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
$H_{41}$	816	750	358
$H_{42}$	819	689	439
$H_{51}$	639	799	353
$H_{52}$	709	879	422
$H_{61}$	638	738	493
$H_{62}$	534	792	434
$H_{81}$	853	398	349
$H_{82}$	784	473	278
$H_{83}$	889	564	323
$H_{11}$	306	261	272
$H_{12}$	294	76	357
$H_{13}$	443	32	441
$H_{201}$	1325	585	443
$H_{202}$	1332	505	366
$H_{211}$	1225	371	431
$H_{212}$	1147	442	362
$H_{221}$	1057	454	456
$H_{222}$	1165	541	500
$H_{241}$	1279	767	273
$H_{242}$	1347	850	342
$H_{243}$	1386	684	319
$H_{27}$	927	1196	435
$H_{28}$	780	1153	348
$H_{29}$	799	976	261



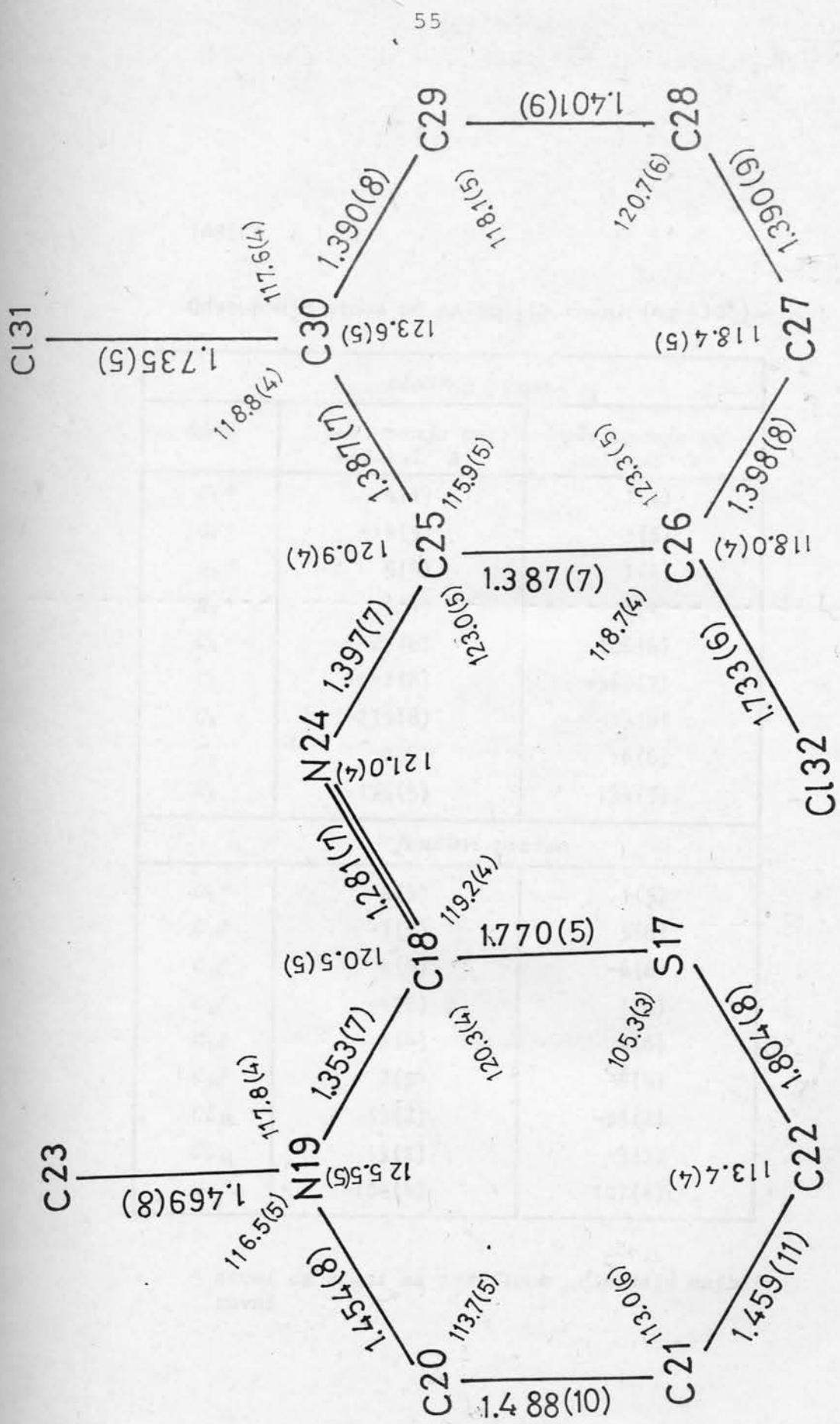
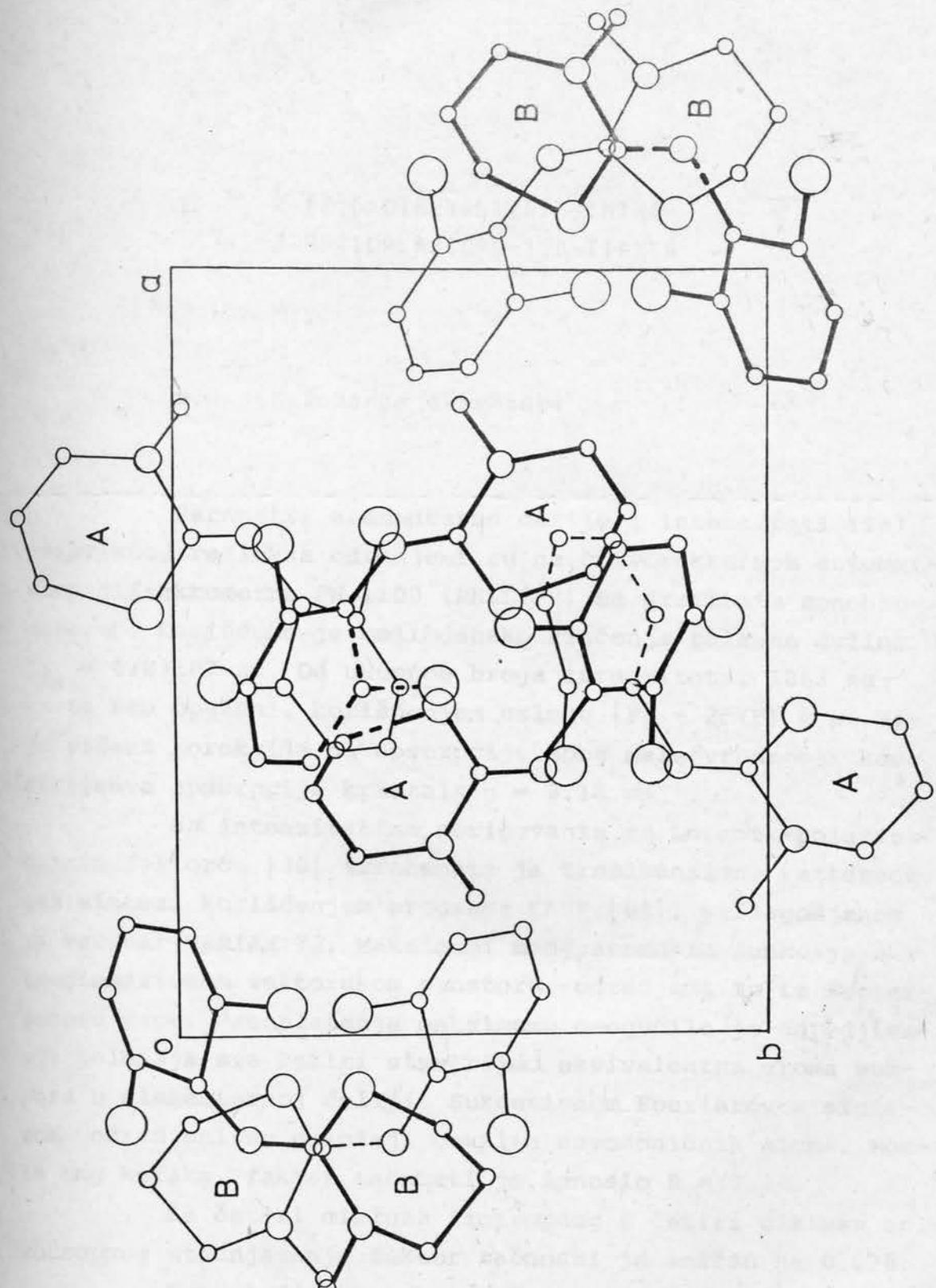


TABELA / 2.1.5.

Odstupanje atoma od najboljih ravnih ( $\text{nm} \times 10^4$ )

<i>tiourea grupa</i>		
<i>atom</i>	<i>odstupanje za molekul A</i>	<i>odstupanje za molekul B</i>
$S_1^*$	4(1)	1(2)
$C_2^*$	-14(5)	-3(5)
$N_3^*$	5(4)	1(4)
$N_7^*$	5(4)	1(4)
$C_4$	-27(6)	106(6)
$C_5$	-682(8)	-580(7)
$C_6$	-239(8)	-13(8)
$C_8$	0(6)	16(6)
$C_9$	-176(5)	-134(5)
<i>fenilni prsten</i>		
$C_9^*$	-2(5)	1(5)
$C_{10}^*$	-1(5)	5(6)
$C_{11}^*$	4(6)	-6(6)
$C_{12}^*$	-4(6)	1(6)
$C_{13}^*$	1(6)	4(6)
$C_{14}^*$	2(5)	-6(5)
$C_{15}$	55(2)	-53(2)
$C_{16}$	13(2)	-3(2)
$N_7$	-100(4)	107(4)

\* Atomi označeni sa zvezdicom pripadaju najboljoj ravni



C  
S  
N  
O  
O  
O

sl. 2.12

II      2-(2,6-DIMETILFENIL)IMINO-  
3-METILPERHIDRO-1,3-TIAZIN

a. *Rešavanje strukture*

Parametri elementarne čelije i intenziteti 1261 nezavisnog refleksa odredjeni su na četvorokružnom automatskom difraktometru PW 1100 (PHILIPS) sa grafitnim monohromatorom. Korišćeno je molibdensko zračenje talasne dužine  $\lambda_{K\alpha} = 0.07107$  nm. Od ukupnog broja intenziteta, 1252 su uzeta kao opaženi, korišćenjem uslova  $|F| - 2\sigma(F) > 0$ . Ni je vršena korekcija na apsorpciju zbog male vrednosti koeficijenta apsorpcije kristala  $\mu = 0.18 \text{ mm}^{-1}$ .

Sa intenzitetima korigovanim sa Lorentz-polarizacionim faktorom [39] izračunata je trodimenziona Patterson-ova sinteza korišćenjem programa CASF [68], prilagodjenog za računar VARIAN 73. Maksimumi medjuatomskih funkcija u trodimenzionom vektorskem prostoru, odredjeni su iz Pattersonove mape. Pronalaženje maksimuma omogućilo je određivanje položaja sva četiri simetrijski ekvivalentna atoma sumpora u elementarnoj čeliji. Sukcesivnom Fourierovom sintezom odredjeni su položaji ostalih nevodoničnih atoma. Posle tog koraka, faktor tačnosti je iznosio  $R = 0.34$ .

Sa četiri ciklusa izotropnog i četiri ciklusa anizotropnog utačnjavanja faktor tačnosti je snižen na 0.078.

Kao sledeći korak izračunata je diferentna Fourierova sinteza i iz mape su odredjeni položaji 9 metilnih

atoma vodonika i potvrđeni položaji ostalih atoma vodonika dobijenih programom generisanja. Pokušaj utačnjavanja položaja svih atoma metodom najmanjih kvadrata [67] nije nam dao pouzdane rezultate zbog neprirodnog povećanja izotropnog temperaturskog faktora atoma vodonika vezanih za ugljenike u tiazinskom prstenu. Do ovakve situacije je došlo verovatno zbog velikih termičkih oscilacija atoma na krajevima molekula, koje su uticale i na snimljeni intenzitet refleksa. Elektronska gustina koja odgovara položajima vodonikovih atoma u slučaju tetraedarske veze nije bila dovoljno tačno definisana, pa u toku rešavanja strukture, tačne koordinate položaja vodonikovih atoma vezanih za C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> i C<sub>6</sub> atome nisu mogле biti odredjene. Iz tih razloga, utačnjavanje je nastavljeno programom SHELX [69] adaptiranim za korišćenje na računaru CDC 3300.

Prvo su generisani položaji vodonikovih atoma pretpostavljajući da su dve metilne grupe u orto-položaju. Tokom anizotropnog utačnjavanja nevodoničnih atoma, fenilni prsten sa metilnim grupama se smatrao krutom celinom. Utačnjavanje sa potpunom matricom u blok-dijagonalnoj formi je dalo konačni R-faktor (R = 0.063), a "otežani" faktor (2.9) R<sub>w</sub> = 0.115, za opažene reflekse. Težinska funkcija je imala oblik [39]

$$w = k |\sigma^2(F_0) + gF_0^2|^{-1}$$

gde su vrednosti za k i g utačnjavane do 1.000 i 0.0216 respektivno. Korišćeni su faktori rasejanja za vodonikove atome po Stewartu et. all. [70], a za ostale atome, kompleksni faktor rasejanja za neutralan atom je uzet po Crömeru et all. [71,72].

#### b. Analiza rezultata

Molekul se sastoji od tiazinskog i fenilnog prstena povezanih preko atoma azota. I u ovom slučaju utvrđeno

je da je metilna grupa vezana za endociklični azotov atom tj. da je molekul u *imino* tautomernoj formi. Odgovarajuće dužine veza  $C_2 - N_3 = 0.1360(5)$  nm i  $C_2 - N_7 = 0.1285(5)$  nm potvrđuju da je egzociklični azotov atom vezan za tiazinski prsten dvostrukom vezom. Teorijska dužina dvostrukе  $C = N$  veze je izmedju 0.147 i 0.116 nm [73] i iz grafika zavisnosti višestrukog karaktera od dužine veze [18] se može proceniti da je egzociklična veza dvostruka, a endociklična delimično dvostruka veza ( $\approx 40\%$ ).

Tiourea-grupa gradi najbolju ravan koja zaklapa ugao od  $86.0^\circ$  sa najboljom ravni koja prolazi kroz fenilni prsten. Jednačine ravni su

$$\begin{array}{ll} \text{tiourea} & 0.017X + 0.031Y + 0.999Z = 0.078 \\ \text{grupa:} & \\ \text{fenilni} & 0.727X - 0.687Y - 0.011Z = -1.640 \\ \text{prsten:} & \end{array}$$

gde su X, Y i Z ortogonalne koordinate pridružene kristalografskim osama  $a^*$ , b i c.

Slika 2.II.2. prikazuje projekciju pakovanja molekula na ab ravan.

TABELA 2.II.1.

## Kristalografski podaci

<i>Bruto formula</i>	$C_{13} H_{18} N_2 S$
<i>Relativna molekulska masa</i>	$M = 234.3$
<i>Kristalografski sistem</i>	ortorombični
<i>Parametri elementarne čelije</i>	$a = 1.5169(7) \text{ nm}$ $b = 0.9775(3) \text{ nm}$ $c = 0.8801(3) \text{ nm}$
<i>Zapremina elementarne čelije</i>	$V = 1305.0 \cdot 10^{-30} \text{ m}^3$
<i>Izračunata gustina</i>	$D_x = 1.192 \text{ Mg m}^{-3}$
<i>Broj molekula u elementarnoj čeliji</i>	$z = 4$
<i>Broj elektrona u elementarnoj čeliji</i>	$F(000) = 504$
<i>Zakoni gašenja</i>	$0kl \quad k+l = 2n \quad h00 \quad (h=2n)$ $h0l \quad h = 2n \quad 0k0 \quad (k=2n)$ $hk0 \quad \text{nema} \quad 00l \quad (l=2n)$
<i>Prostorna grupa</i>	$Pna2_1$

TABELA 2.11.2.

Atomske koordinate ( $\times 10^4$ ) nevodoničnih atoma

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
<i>S</i> <sub>1</sub>	1514(1)	1266(1)	0
<i>C</i> <sub>2</sub>	431(3)	1927(4)	16(12)
<i>N</i> <sub>3</sub>	- 282(3)	1085(4)	58(16)
<i>C</i> <sub>4</sub>	- 255(4)	- 414(5)	101(23)
<i>C</i> <sub>5</sub>	550(6)	- 1065(7)	424(18)
<i>C</i> <sub>6</sub>	1381(5)	- 554(6)	- 85(29)
<i>N</i> <sub>7</sub>	313(2)	3228(3)	- 33(11)
<i>C</i> <sub>8</sub>	- 1151(3)	1732(6)	84(25)
<i>C</i> <sub>9</sub>	1031(2)	4155(3)	28(9)
<i>C</i> <sub>10</sub>	1356(4)	4659(8)	1400(8)
<i>C</i> <sub>11</sub>	1994(6)	5675(9)	1349(13)
<i>C</i> <sub>12</sub>	2285(3)	6217(4)	- 16(14)
<i>C</i> <sub>13</sub>	1967(5)	5704(8)	- 1378(13)
<i>C</i> <sub>14</sub>	1347(5)	4653(7)	- 1353(8)
<i>C</i> <sub>15</sub>	1022(7)	4127(13)	- 2866(9)
<i>C</i> <sub>16</sub>	1030(8)	4068(12)	2880(12)

TABELA 2.11.4.

Atomske koordinate ( $\times 10^3$ ) vodonikovih atoma

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
$H_{41}$	- 46	- 77	- 101
$H_{42}$	- 73	- 74	94
$H_{51}$	60	- 108	165
$H_{52}$	49	- 210	1
$H_{61}$	190	- 103	57
$H_{62}$	144	- 84	- 126
$H_{81}$	- 157	84	16
$H_{82}$	- 128	226	- 97
$H_{83}$	- 129	241	103
$H_{11}$	226	607	240
$H_{12}$	276	704	- 2
$H_{13}$	222	611	- 244
$H_{151}$	43	353	- 281
$H_{152}$	155	350	- 330
$H_{153}$	92	499	- 361
$H_{161}$	51	336	257
$H_{162}$	77	482	366
$H_{163}$	156	351	342

Sl. 2.II 1

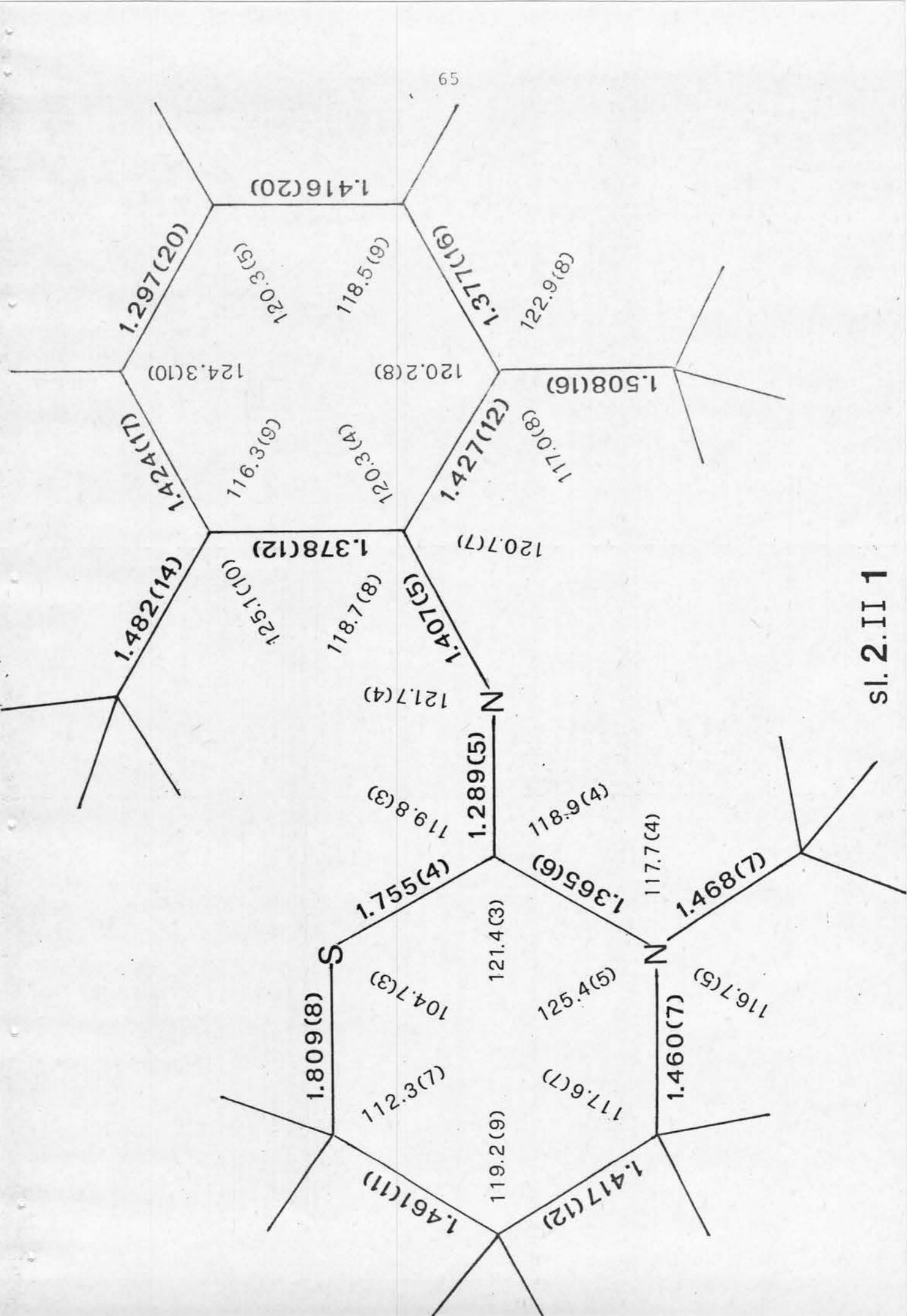
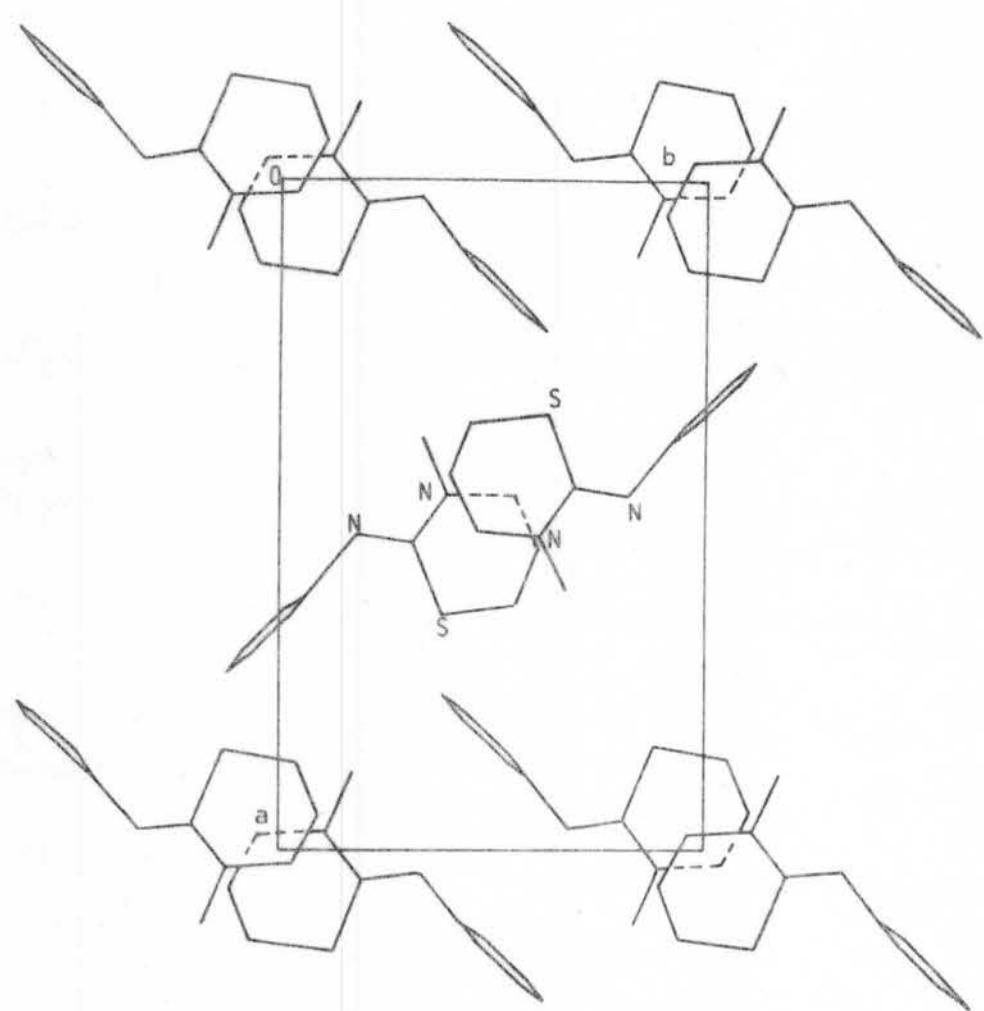


TABELA 2.11.5.

Odstupanja atoma od najboljih ravnih ( $\text{nm} \times 10^4$ )

<i>tiourea grupa</i>		<i>fenilni prsten</i>	
<i>atom</i>	<i>odstupanje</i>	<i>atom</i>	<i>odstupanje</i>
$S_1^*$	-1(2)	$C_9^*$	-12(6)
$C_2^*$	5(6)	$C_{10}^*$	-5(6)
$N_3^*$	-2(5)	$C_{11}^*$	17(7)
$N_7^*$	-2(5)	$C_{12}^*$	-12(7)
$C_4$	-9(8)	$C_{13}^*$	-5(7)
$C_5$	277(9)	$C_{14}^*$	17(6)
$C_6$	-134(9)	$C_{15}$	26(8)
$C_8$	18(7)	$C_{16}$	17(8)
$C_9$	98(6)	$N_7$	-180(5)

\* Atomi označeni sa zvezdicom pripadaju  
najboljoj ravni



SL. 2.II.2.

III      2-[N-(2,6-DIMETILFENIL)-N-METILAMINO]-4,5 - DIHIDRO - 6H - 1,3-TIAZIN

a.      *Rešavanje strukture*

Parametri elementarne ćelije odredjeni su filmskom metodom. Orientacija kristala pomoću oscilatornih snimaka omogućila nam je snimanje Weissenbergovih fotografija nulte i prve slojne linije oko b-ose i nulte slojne linije oko c-ose. Dužine perioda duž b i c osa odredjene su sa oscilatornih fotografija, a dužina periode duž ose a i vrednost monoklinskog ugla  $\beta$  sa Weissenbergovog snimka. Na osnovu sistematskih pogašenja refleksa, odredjena je i prostorna grupa. Ovi rezultati potvrđeni su i rezultatima dobijenim sa automatskim četvorokružnim difraktometrom SINTERX P1 sa grafitnim monohromatorom pomoću kojeg su snimljeni intenziteti 1593 nezavisna refleksa. Uvodjenjem uslova  $|F| - 3\sigma(F) > 0$ , dobili smo 1405 opaženih refleksa. Ni u ovom slučaju nije vršena korekcija na apsorpciju zbog male vrednosti koeficijenta apsorpcije za molibdensko  $K_{\alpha}$  zračenje ( $\mu = 0.18 \text{ mm}^{-1}$ ) [39].

U prvom koraku smo pokušali da odredimo položaj sumpora kao teškog atoma iz Pattersonove sinteze. Pattersonova mapa je izračunata na računaru VARIAN 73, ali iz nje nismo uspeli da odredimo položaj teškog atoma i pored velikog broja pokušaja.

Struktura je rešena direktnom metodom korišćenjem programa SHELX [69] na računaru CDC 3300, tako što su odre-

djene faze za 241 refleks, koji su imali  $E \geq 1.2$ . Iz E-mape su odredjeni položaji svih nevodoničnih atoma, osim ugljenika C<sub>8</sub>. Faktor tačnosti je bio  $R = 0.22$ . Poznajući koordinate atoma sumpora, uspeli smo da pronadjemo koordinate odgovarajućeg maksimuma u Pattersonovoj mapi, koju u prvom slučaju nismo našli, jer maksimum nije bio među najvišima. Dalji račun je nastavljen na računaru VARIAN 73. Izračunata je Fourierova mapa iz koje je određen i položaj metilnog atoma ugljenika C<sub>8</sub>, ( $x = 0.41$ ,  $y = 0.305$  i  $z = 0.510$ ). Faktor tačnosti sa poznavanjem položaja svih 16 nevodoničnih atoma je bio za 803 refleksa  $R = 0.225$ .

Utačnjavanje parametara je vršeno metodom najmanjih kvadrata [67]. Izračunato je četiri ciklusa izotropnog i četiri ciklusa anizotropnog utačnjavanja, koji su snizili faktor tačnosti na  $R = 0.107$  (za 1405 refleksa), a  $R_{\text{tot}} = 0.123$ . Kao sledeći korak izračunata je trodimenzionalna diferentna Fourierova mapa iz koje su određeni položaji 9 metilnih vodonika i potvrđeni položaji vodonika dobijenih programom za generisanje. Izračunati strukturni faktori za sve atome dali su faktor tačnosti  $R_{\text{tot}} = 0.097$ . Konačni parametri za sve atome dobijeni su posle tri ciklusa utačnjavanja, anizotropnog za nevodonične atome i izotropnog za atome vodonika. Težinska funkcija po Cruickshankovoj šemi [39] imala je oblik

$$w = (7.5 + F_0 + 0.0058 F_0^2)^{-1}$$

Krajnji faktor tačnosti iznosio je  $R_{\text{tot}} = 0.095$ . Faktori rasjemanja za sve atome uzeti su iz Interacionalnih tablica [43].

Relativno visok konačni faktor tačnosti može se pripisati slabijem kvalitetu merenja intenziteta, kao i velikim termičkim oscilacijama atoma na sobnoj temperaturi, što se naročito vidi u povećanju izotropnog temperaturskog faktora vodonikovih atoma vezanih za ugljenik C<sub>5</sub> i C<sub>6</sub> (videti tabelu 2.III.4.). Vrednosti standardne devijacije za izo-

tropne i anizotropne temperaturske parametre imaju znatno veću vrednost od uobičajenih, zbog većeg uticaja termičkih oscilacija.

b. *Analiza rezultata*

Visoka vrednost konačnog R-faktora uticala je i na standardne devijacije medjuatomskih rastojanja i uglova izmedju veza koji su predstavljeni na slici 2.III.1. Odmah možemo uočiti da je ovde reč o *amino* tautomernoj formi jer je metilna grupa nesumnjivo vezana za egzociklični azotov atom vezom dužine  $N_7 - C_8 = 0.1447(9)$  nm. Dvostruka veza se nalazi u tiazinskom prstenu i ima dužinu  $C_2 = N_3 = 0.1254(8)$  nm.

U molekulu su pretpostavljene dve najbolje ravni i izračunate metodom najmanjih kvadrata. One prolaze kroz tiourea grupu (ravan I) i fenilni prsten (ravan II) i imaju sledeće jednačine

$$\text{ravan I} \quad - 0.032X + 0.678Y + 0.735Z = 6.059$$

$$\text{ravan II} \quad 0.991X + 0.066Y - 0.113Z = 2.807$$

X, Y i Z su koordinate duž ortogonalnih kristalnih osa  $a^*$ , b i c respektivno.

Na slici 2.III.2. predstavljena je ortogonalna projekcija svih molekula u elementarnoj ćeliji kristala na ravan koju formiraju kristalne ose b i c.

TABELA 2.III.1.

## Kristalografski podaci

<i>Bruto formula</i>	$C_{13} H_{18} N_2 S$
<i>Relativna molekulska masa</i>	$M = 234.3$
<i>Kristalografski sistem</i>	monoklinični
<i>Parametri elementarne čelije</i>	
- <i>filmskom metodom</i>	$a = 1.178(7) \text{ nm}$ $b = 0.762(3) \text{ nm}$ $c = 1.460(9) \text{ nm}$ $\beta = 105.2(4)^\circ$
- <i>difraktometrom</i>	$a = 1.2118(8) \text{ nm}$ $b = 0.7709(7) \text{ nm}$ $c = 1.4658(11) \text{ nm}$ $\beta = 105.76(9)^\circ$
<i>Zapremina elementarne čelije</i>	
- <i>filmskom metodom</i>	$V = 1264.7 \cdot 10^{-30} \text{ m}^3$
- <i>difraktometrom</i>	$V = 1317.6 \cdot 10^{-30} \text{ m}^3$
<i>Izračunata gustina</i>	
- <i>filmskom metodom</i>	$D_x = 1.23 \text{ Mg m}^{-3}$
- <i>difraktometrom</i>	$D_x = 1.18 \text{ Mg m}^{-3}$
<i>Broj molekula u elementarnoj čeliji</i>	$z = 4$
<i>Broj elektrona u elementarnoj čeliji</i>	$F(000) = 504$
<i>Zakoni gašenja</i>	$0k0 \quad k = 2n$ $h0l \quad l = 2n$
<i>Prostorna grupa</i>	$P2_1/c$

TABELA 2.111.2.

Atomske koordinate ( $\times 10^4$ ) nevodoničnih atoma

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
<i>S</i> <sub>1</sub>	857(1)	1848(3)	4957(1)
<i>C</i> <sub>2</sub>	2055(5)	2920(8)	4727(4)
<i>N</i> <sub>3</sub>	2045(5)	4137(8)	4157(4)
<i>C</i> <sub>4</sub>	977(7)	4854(12)	3535(6)
<i>C</i> <sub>5</sub>	48(9)	3591(14)	3266(6)
<i>C</i> <sub>6</sub>	- 322(7)	2777(14)	4028(7)
<i>N</i> <sub>7</sub>	3060(4)	2329(7)	5296(3)
<i>C</i> <sub>8</sub>	4128(6)	3050(9)	5209(5)
<i>C</i> <sub>9</sub>	3139(5)	836(7)	5893(4)
<i>C</i> <sub>10</sub>	3254(6)	1054(8)	6857(4)
<i>C</i> <sub>11</sub>	3395(6)	- 406(10)	7438(4)
<i>C</i> <sub>12</sub>	3424(6)	- 2079(10)	7051(5)
<i>C</i> <sub>13</sub>	3294(6)	- 2287(10)	6105(5)
<i>C</i> <sub>14</sub>	3146(5)	- 859(9)	5501(4)
<i>C</i> <sub>15</sub>	2991(7)	- 1106(10)	4469(5)
<i>C</i> <sub>16</sub>	3220(8)	2848(10)	7273(5)

TABELA 2.111.3.

Anizotropni temperaturski faktori ( $\times 10^4$ )  
nevodoničnih atoma

<i>atom</i>	$u_{11}$	$u_{22}$	$u_{33}$	$u_{23}$	$u_{13}$	$u_{12}$
$S_1$	472( 7)	803(11)	959(11)	280( 9)	207( 7)	-13( 9)
$C_2$	525(28)	480(30)	407(24)	5(25)	118(21)	-15(27)
$N_3$	647(30)	689(40)	651(29)	254(28)	193(23)	34(31)
$C_4$	681(46)	1120(59)	988(51)	429(46)	63(41)	13(48)
$C_5$	923(61)	1265(70)	894(52)	290(54)	-238(48)	-105(60)
$C_6$	543(40)	1326(73)	1066(58)	251(57)	76(40)	38(50)
$N_7$	413(22)	613(29)	582(25)	130(24)	132(19)	-27(23)
$C_8$	588(31)	631(39)	754(37)	-18(34)	190(27)	-173(31)
$C_9$	465(27)	453(32)	579(29)	57(25)	178(22)	30(25)
$C_{10}$	653(33)	506(32)	531(29)	6(27)	196(24)	45(30)
$C_{11}$	899(43)	691(41)	452(30)	71(30)	218(28)	133(38)
$C_{12}$	806(41)	713(41)	609(33)	191(33)	233(29)	89(37)
$C_{13}$	701(39)	573(38)	814(41)	-6(34)	215(32)	65(34)
$C_{14}$	470(28)	683(39)	560(30)	-48(29)	175(23)	60(29)
$C_{15}$	941(51)	724(44)	600(34)	-149(35)	142(34)	13(43)
$C_{16}$	1290(55)	604(40)	639(34)	-44(33)	414(34)	66(43)

TABELA 2.III.4.

Atomske koordinate ( $\times 10^3$ ) i izotropni temperaturski faktor ( $\times 10^3$ ) vodonikovih atoma

<i>atom</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>u</i>
$H_{41}$	57(12)	577(17)	380(8)	62(25)
$H_{42}$	119(7)	572(11)	304(5)	66(27)
$H_{51}$	30(7)	258(11)	284(5)	62(25)
$H_{52}$	- 58(9)	428(13)	282(7)	105(34)
$H_{61}$	- 71(8)	372(13)	432(6)	98(34)
$H_{62}$	- 83(8)	190(11)	395(6)	83(29)
$H_{11}$	348(7)	- 30(11)	816(6)	73(27)
$H_{12}$	345(5)	- 302(8)	753(4)	38(18)
$H_{13}$	318(5)	- 351(9)	581(4)	37(19)
$H_{81}$	414(6)	421(9)	508(4)	37(19)
$H_{82}$	430(5)	247(9)	470(4)	34(18)
$H_{83}$	466(6)	343(10)	580(5)	56(23)
$H_{151}$	294(7)	- 226(11)	427(6)	70(27)
$H_{152}$	222(6)	- 51(10)	408(5)	54(22)
$H_{153}$	353(6)	- 34(10)	423(5)	58(24)
$H_{161}$	316(7)	280(11)	790(5)	62(25)
$H_{162}$	331(7)	369(11)	692(5)	62(25)
$H_{163}$	233(7)	319(11)	684(11)	62(25)

S I. 2. III 1

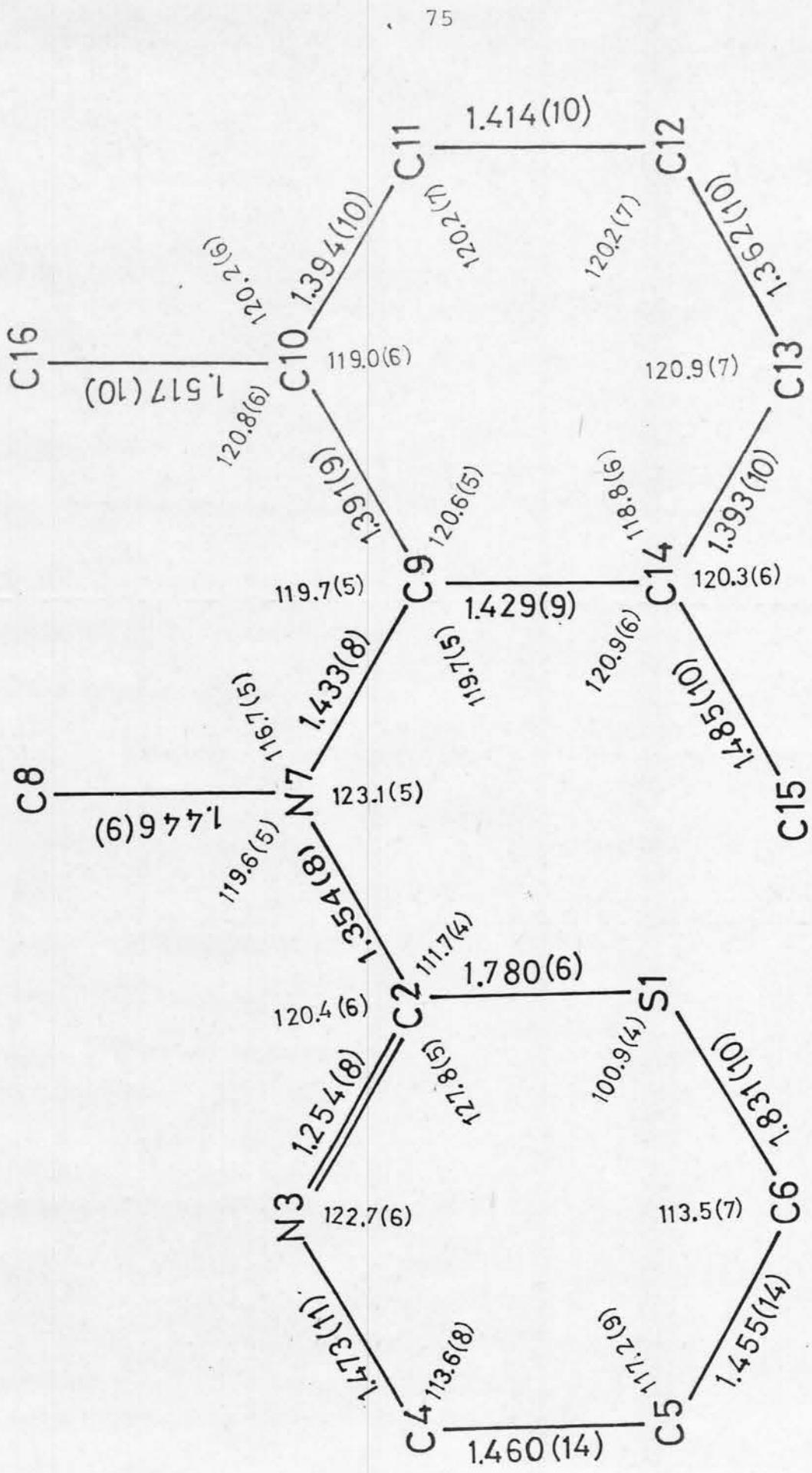


TABELA 2.III.5.

Odstupanje atoma od najboljih ravnih ( $\text{nm} \times 10^4$ )

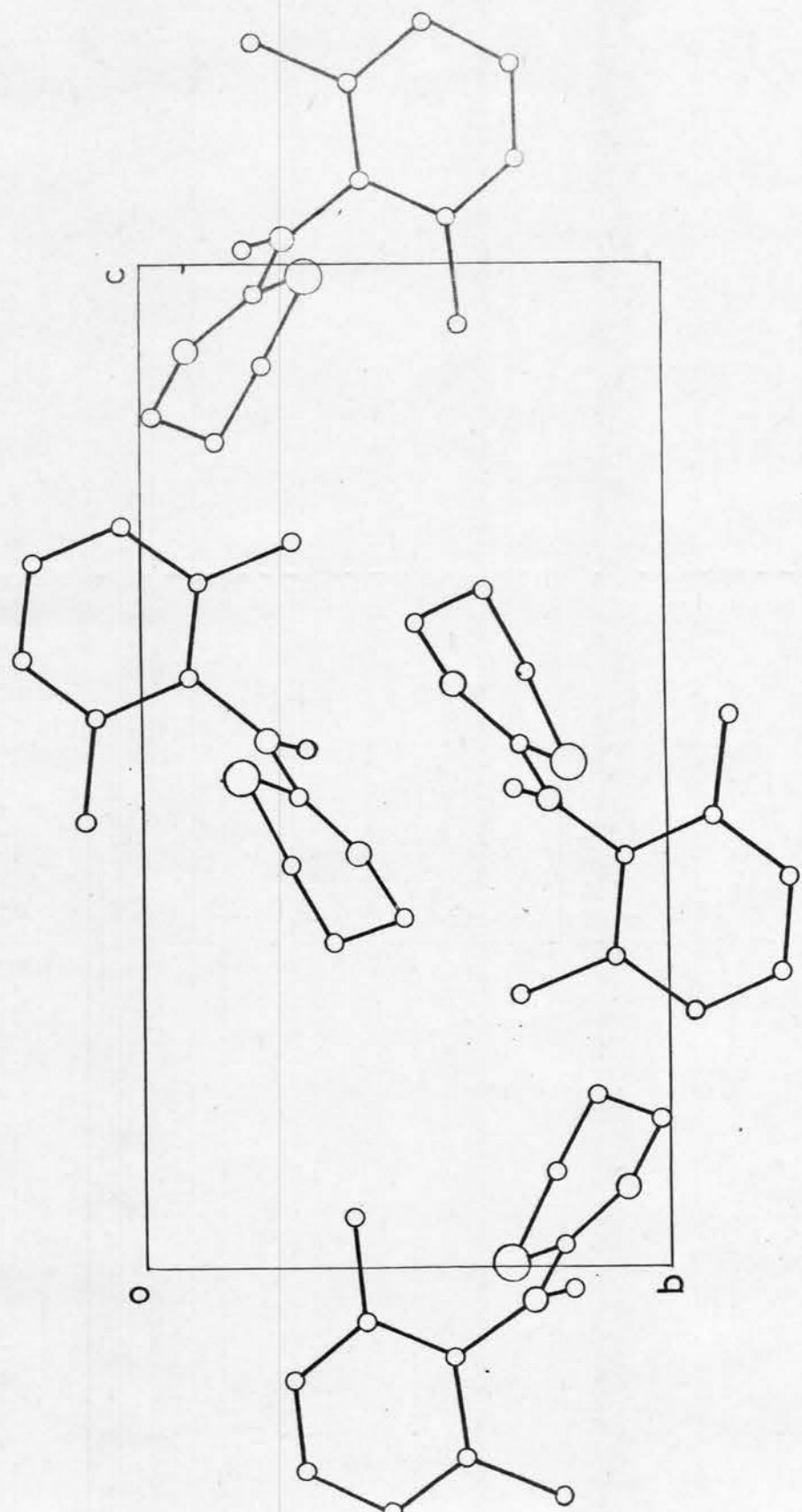
<i>tiourea grupa</i>		<i>fenilni prsten</i>	
<i>atom</i>	<i>odstupanje</i>	<i>atom</i>	<i>odstupanje</i>
$S_1^*$	5(2)	$C_9^*$	8(6)
$C_2^*$	-18(6)	$C_{10}^*$	-3(6)
$N_3^*$	7(6)	$C_{11}^*$	-5(7)
$N_7^*$	6(5)	$C_{12}^*$	8(7)
$C_4$	10(9)	$C_{13}^*$	-2(7)
$C_5$	-680(10)	$C_{14}^*$	-6(6)
$C_6$	-181(10)	$C_{15}$	-33(8)
$C_8$	-10(7)	$C_{16}$	-20(8)
$C_9$	-154(6)	$N_7$	89(5)

\* Atomi označeni sa zvezdicom pripadaju najboljoj ravni

TABELA 2.III.6.

Dužina C - H veza u nm

$C_4 - H_{41}$	0.0996 (130)
$C_4 - H_{42}$	0.1075 (82)
$C_5 - H_{51}$	0.1090 (82)
$C_5 - H_{52}$	0.1017 (101)
$C_6 - H_{61}$	0.1029 (98)
$C_6 - H_{62}$	0.0904 (88)
$C_8 - H_{81}$	0.0912 (66)
$C_8 - H_{82}$	0.0933 (65)
$C_8 - H_{83}$	0.0969 (74)
$C_{11} - H_{11}$	0.1031 (83)
$C_{12} - H_{12}$	0.1007 (64)
$C_{13} - H_{13}$	0.1036 (64)
$C_{15} - H_{151}$	0.0941 (86)
$C_{15} - H_{152}$	0.1056 (74)
$C_{15} - H_{153}$	0.1009 (75)
$C_{16} - H_{161}$	0.0938 (82)
$C_{16} - H_{162}$	0.0860 (82)
$C_{16} - H_{163}$	0.1126 (82)



S N C  
○ ○ ○

sl. 2. III 2

IV      2-FENIL-CIS-4a,5,6,7,8,8a-  
 HEKSAHIDROKINAZOLIN-4(3H)-ON

a. *Rešavanje strukture*

Parametri elementarne čeliće su prvo odredjeni filmskom metodom sa oscilatornih i Weissenbergovih snimaka, a zatim utačnjeni pomoću monokristalnog difraktometra. U oba slučaja korišćeno je bakarno  $\text{CuK}_\alpha$  zračenje talasne dužine  $\lambda = 0.154178 \text{ nm}$ .

Intenziteti refleksa izmereni su na četvorokružnom automatskom monokristalnom difraktometru PW 1100 (PHILIPS) sa grafitnim monohromatorom. Sakupljeno je 1778 refleksa, od kojih je ostalo 1580 posle uvodjenja uslova da su opaženi samo refleksi sa  $|F| - 5\sigma|F| > 0$ . Izvršena je korekcija na Lorentz-polarizacioni faktor i korekcija na apsorpciju [39]. Prvo smo pokušali da rešimo strukturu pomoću programa SHELX [69]. Iako je dobijen položaj svih nevodoničnih atoma povezanih u odgovarajuću geometriju, sa faktorom tačnosti  $R = 0.55$ , dalje utačnjavanje nije snižavalo R-faktor.

Konačno rešenje faznog problema dobili smo pomoću programa MULTAN 77 [66]. E-mapa nam je dala položaje svih atoma osim vodonika. Posle šest ciklusa izotropnog utačnjavanja (dva pomoću programa MULTAN 77 i četiri pomoću metoda najmanjih kvadrata [66,67]) faktor tačnosti je imao vrednost za reflekse koji su zadovoljavali uslov  $|R| > 10\sigma|R|$   $R(1485) = 0.133$  ( $R_{\text{tot}} = 0.139$ ). Tri ciklusa anizotropnog utačnjavanja snizili su faktor tačnosti na  $R = 0.086$  ( $R_{\text{tot}} = 0.091$ ). Na tom stadijumu rešavanja strukture izračunata je diferentna

Fourierova mapa u kojoj su nadjeni položaji 16 atoma vodonika, koji su prethodno generisani programom za generisanje. Strukturni faktori izračunati sa poznavanjem položaja svih atoma (33 atoma) dali su faktor tačnosti  $R(1578) = 0.053$ .

Konačno je izvršeno tri ciklusa utačnjavanja atomskih koordinata svih atoma i anizotropnih temperaturnih parametara nevodoničnih atoma i izotropnih temperaturnih parametara atoma vodonika. Cruickshankova težinska funkcija [39] imala je oblik

$$w = (0.6 + F_0 + 0.0129 F_0^2)^{-1}$$

Krajnje strukturne amplitude su dale faktor tačnosti  $R_{tot} = 0.040$ . U programima su korišćeni faktori rasejanja za sve atome uzeti iz Internacionalnih tablica [43].

#### b. Analiza rezultata

Sa slike 2.IV.1. vidimo da je tautomerni atom vodonika vezan za atom  $N_3$ , što ukazuje na 3H tautomernu formu molekula. Dužina veze je  $N_3 - H_3 = 0.0959(24)$  nm.

U molekulu se mogu postaviti tri najbolje ravni. Jedna kroz cikloheksanski prsten, druga kroz amidinsku grupu u kinazolinskem prstenu i treća kroz fenilni prsten. Jednačine najboljih ravnih dobijene metodom najmanjih kvadrata su

ravan I	$-0.16015X - 0.61151Y + 0.77486Z = -4.43133$
ravan II	$0.29909X + 0.56507Y + 0.76892Z = 5.06549$
ravan III	$0.02858X + 0.67020Y + 0.74163Z = 5.71641$

a X, Y i Z su ortogonalne koordinate (od kojih je jedna pripadajuća kristalografskoj osi a, druga leži u ravni ab, dok je treća normalna na ravan ab).

Uglovi koje medju sobom zaklapaju najvolje ravni su

$$1/11 = 78.32^{\circ} \quad 1/111 = 80.78^{\circ}$$

$$11/111 = 16.76^{\circ}$$

Detaljna analiza dužina veza i položaja vodonikovih atoma na anelacionim tačkama 5. i 6. biće data u glavi 3.

Normalna projekcija pakovanja molekula na ab ravni predstavljena je na slici 2.IV.2.

TABELA 2.IV.1.

## Kristalografski podaci

<i>Bruto formula</i>	$C_{14} H_{16} N_2 O$
<i>Relativna molekulska masa</i>	$M = 228.29$
<i>Kristalografski sistem</i>	trikliničan
<i>Parametri elementarne čelije</i>	
- <i>filmskom metodom</i>	$a = 1.16(3) \text{ nm}$ $b = 0.984(5) \text{ nm}$ $c = 0.519(2) \text{ nm}$ $\alpha = 91.3(6)^\circ$ $\beta = 101.9(4)^\circ$ $\gamma = 99.9(1)^\circ$
- <i>difraktometrom</i>	$a = 1.1704(5) \text{ nm}$ $b = 0.9939(4) \text{ nm}$ $c = 0.5250(2) \text{ nm}$ $\alpha = 90.95(2)^\circ$ $\beta = 101.38(1)^\circ$ $\gamma = 99.27(2)^\circ$
<i>Zapremina elementarne čelije</i>	
- <i>filmskom metodom</i>	$V = 570 \cdot 10^{-30} \text{ m}^3$
- <i>difraktometrom</i>	$V = 590.154 \cdot 10^{-30} \text{ m}^3$
<i>Izračunata gustina</i>	
- <i>filmskom metodom</i>	$D_x = 1.33 \text{ Mg m}^{-3}$
- <i>difraktometrom</i>	$D_x = 1.28 \text{ Mg m}^{-3}$
<i>Broj molekula u elementarnoj čeliji</i>	$z = 2$
<i>Broj elektrona u elementarnoj čeliji</i>	$F(000) = 244$
<i>Zakoni gašenja</i>	nema
<i>Prostorna grupa</i>	$P\bar{1}$

TABELA 2.IV.2.

Atomske koordinate ( $\times 10^4$ ) nevodoničnih atoma

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
<i>N</i> <sub>1</sub>	3200(1)	8651(1)	- 1243(3)
<i>C</i> <sub>2</sub>	2502(1)	9508(2)	- 1785(3)
<i>N</i> <sub>3</sub>	1478(1)	9501(1)	- 751(3)
<i>C</i> <sub>4</sub>	1025(1)	8422(2)	525(3)
<i>C</i> <sub>5</sub>	1628(1)	7198(2)	506(3)
<i>C</i> <sub>6</sub>	2957(1)	7662(2)	708(3)
<i>C</i> <sub>7</sub>	1054(2)	6290(2)	- 1955(4)
<i>C</i> <sub>8</sub>	1709(2)	5097(2)	- 2197(5)
<i>C</i> <sub>9</sub>	3015(2)	5599(2)	- 2086(4)
<i>C</i> <sub>10</sub>	3582(2)	6447(2)	412(4)
<i>O</i> <sub>11</sub>	158(1)	8448(1)	1485(3)
<i>C</i> <sub>12</sub>	2747(1)	10595(2)	- 3605(3)
<i>C</i> <sub>13</sub>	1903(2)	11333(2)	- 4828(4)
<i>C</i> <sub>14</sub>	2185(2)	12298(2)	- 6592(4)
<i>C</i> <sub>15</sub>	3305(2)	12533(2)	- 7148(4)
<i>C</i> <sub>16</sub>	4153(2)	11810(2)	- 5912(4)
<i>C</i> <sub>17</sub>	3881(2)	10862(2)	- 4139(4)

TABELA 2.IV.3.

Anizotropni temperaturski faktori ( $\times 10^4$ )  
nevodoničnih atoma

<i>atom</i>	$u_{11}$	$u_{22}$	$u_{33}$	$u_{23}$	$u_{13}$	$u_{12}$
$N_1$	394( 6)	431( 7)	498( 7)	98( 6)	167(6)	107(6)
$C_2$	370( 7)	381( 8)	415( 8)	39( 7)	162(6)	79(6)
$N_3$	474( 7)	416( 7)	519( 7)	84( 6)	274(5)	151(6)
$C_4$	437( 8)	446( 9)	422( 8)	53( 7)	206(6)	108(7)
$C_5$	451( 8)	428( 8)	392( 7)	91( 7)	191(6)	127(7)
$C_6$	427( 8)	446( 8)	388( 8)	83( 7)	126(6)	122(7)
$C_7$	491( 9)	450( 9)	519(10)	24( 8)	123(8)	82(8)
$C_8$	718(12)	444(10)	667(12)	-8( 9)	190(10)	150(9)
$C_9$	732(11)	535(10)	539( 9)	85( 8)	285(8)	284(8)
$C_{10}$	536( 9)	541( 9)	531(10)	152( 8)	194(8)	249(8)
$O_{11}$	545( 6)	589( 8)	700( 7)	131( 6)	400(5)	192(6)
$C_{12}$	403( 7)	358( 8)	429( 8)	7( 7)	148(6)	92(6)
$C_{13}$	473( 8)	502( 9)	488( 9)	105( 8)	200(7)	176(7)
$C_{14}$	622(10)	523( 9)	538(10)	133( 8)	189(8)	255(8)
$C_{15}$	652(11)	464( 9)	543(10)	148( 8)	228(8)	101(9)
$C_{16}$	487(10)	634(11)	757(12)	284( 9)	239(9)	77(9)
$C_{17}$	438( 9)	555(10)	684(10)	251( 9)	226(8)	116(8)

TABELA 2.IV.4.

Atomske koordinate ( $\times 10^3$ ) i izotropni  
temperaturski faktor ( $\times 10^3$ ) vodonikovih  
atoma

<i>atom</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>u</i>
$H_3$	106(2)	1025(3)	- 90(5)	38(7)
$H_5$	149(2)	665(2)	206(5)	36(7)
$H_6$	327(2)	816(2)	249(4)	32(6)
$H_{71}$	14(2)	589(2)	- 190(4)	29(6)
$H_{72}$	107(2)	687(2)	- 346(5)	36(7)
$H_{81}$	160(2)	441(3)	- 68(5)	42(7)
$H_{82}$	134(3)	454(3)	- 382(6)	60(9)
$H_{91}$	347(2)	481(3)	- 202(5)	55(8)
$H_{92}$	313(2)	622(3)	- 357(5)	45(8)
$H_{101}$	352(2)	587(3)	199(5)	45(7)
$H_{102}$	450(2)	685(2)	41(5)	35(6)
$H_{13}$	112(2)	1118(2)	- 450(5)	36(7)
$H_{14}$	151(2)	1279(3)	- 748(5)	45(7)
$H_{15}$	352(2)	1324(3)	- 835(5)	49(8)
$H_{16}$	500(2)	1201(3)	- 628(5)	62(9)
$H_{17}$	449(2)	1034(3)	- 310(5)	43(7)

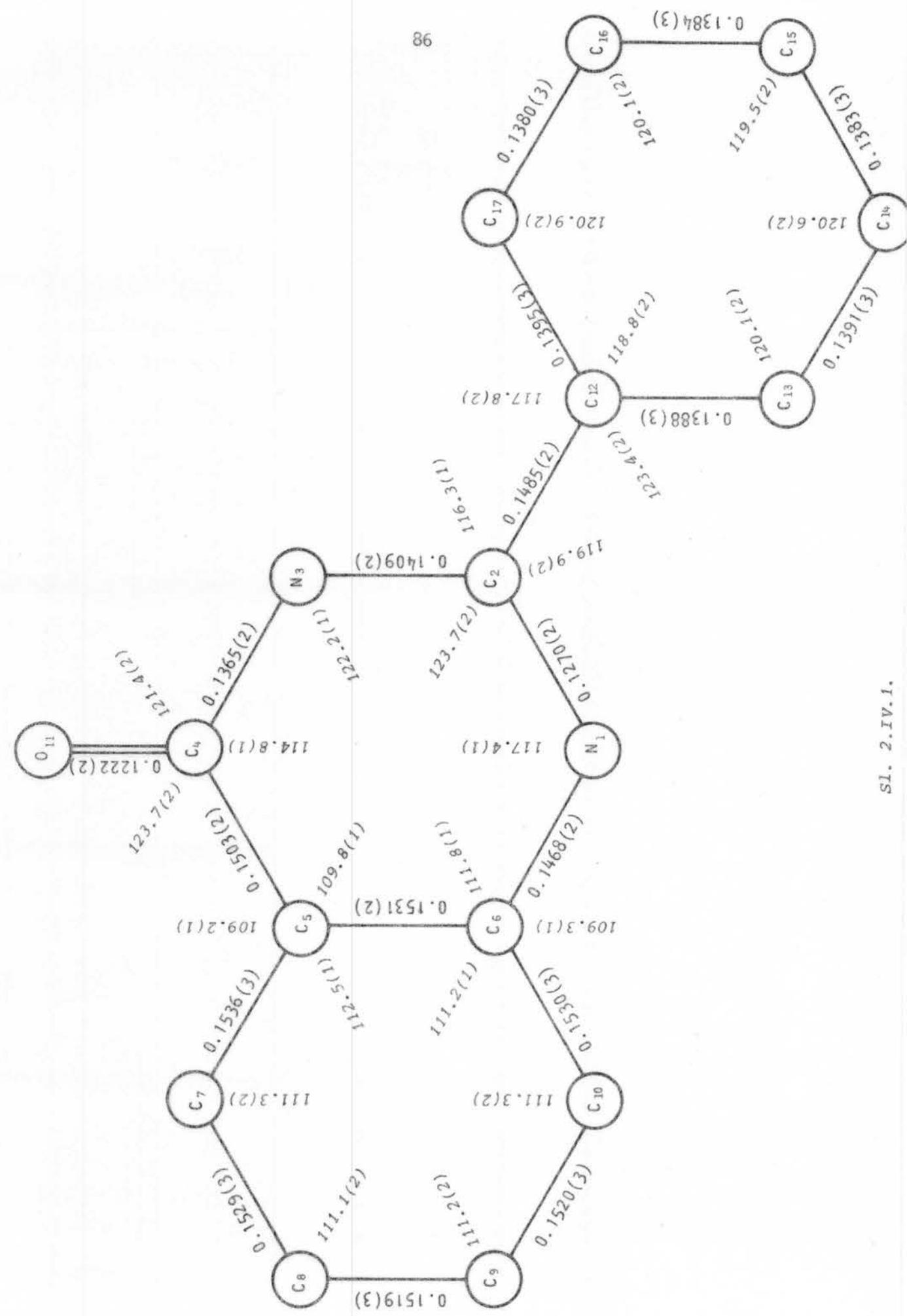


TABELA 2.IV.5.

Odstupanje atoma od najboljih ravnih ( $\text{nm} \times 10^4$ )

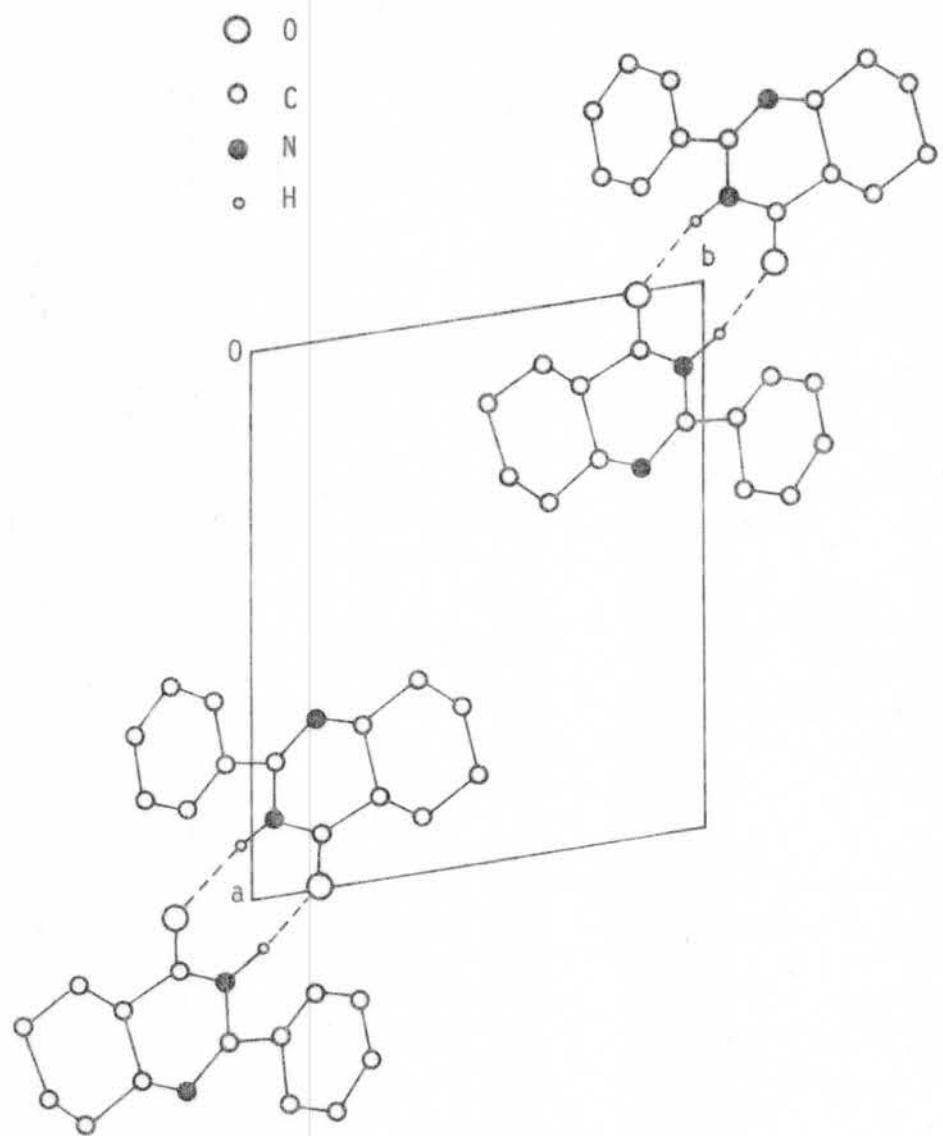
atom	cikloheksanski prsten odstupanje	amidinska grupa		atom fenilni prsten odstupanje
		atom	odstupanje	
$C_5^*$	211(1)	$N_1^*$	-0(1)	$C_{12}^*$
$C_6^*$	-217(4)	$C_2^*$	0(2)	$C_{13}^*$
$C_7^*$	-219(8)	$N_3^*$	0.06(1)	$C_{14}^*$
$C_8^*$	237(9)	$C_{12}^*$	0.02(1)	$C_{15}^*$
$C_9^*$	-247(4)	$C_4$	-258(6)	$C_{16}^*$
$C_{10}^*$	235(7)	$C_5$	-673(9)	$C_{17}^*$
$N_1$	+167(4)	$C_6$	96(6)	$C_2$
$C_4$	-370(2)			

\* Atomi označeni zvezdicom pripadaju najboljoj ravni

TABELA 2.IV.6.

Dužine veza vodonikovih atoma  
(u nm)

$N_3 - H_3$	0.0959(24)	$C_9 - H_{92}$	0.1023(26)
$C_5 - H_5$	0.1013(23)	$C_{10} - H_{101}$	0.1023(25)
$C_6 - H_6$	0.1023(23)	$C_{10} - H_{102}$	0.1087(24)
$C_7 - H_{71}$	0.1089(22)	$C_{13} - H_{13}$	0.0954(23)
$C_7 - H_{72}$	0.0988(24)	$C_{14} - H_{14}$	0.1032(25)
$C_8 - H_{81}$	0.1065(25)	$C_{15} - H_{15}$	0.0992(26)
$C_8 - H_{82}$	0.0993(30)	$C_{16} - H_{16}$	0.1038(28)
$C_9 - H_{91}$	0.1012(26)	$C_{17} - H_{17}$	0.1027(25)



Sl. 2.IV.2.

V      2-FENIL-TRANS-4a,5,6,7,8,8a-  
 HEKSAHIDROKINAZOLIN-4(3H)-ON

a. *Rešavanje strukture*

Kao i kod *cis* izomera, parametri elementarne čeliće su odredjeni iz oscilatornih i Weissenbergovih snimaka korišćenjem bakarnog ( $CuK\alpha$ ) zračenja. Pošto je i u ovom slučaju kristalografski sistem bio triklinični sa prostornom grupom  $\bar{P}\bar{1}$ , snimljene su Weissenbergove fotografije nulte slojne linije oko sve tri ose i prve slojne linije oko b-ose.

Intenziteti 2189 nezavisnih refleksa izmereni su na automatskom četvorokružnom difraktometru PW 1100 (PHILIPS) ( $CuK\alpha = 0.154178$  nm) sa grafitnim monohromatorom. Izvršena je korekcija LP faktorom i korekcija na apsorpciju [39]. Uvodjenjem uslova da su refleksi sa  $|F| - 5\sigma(F) > 0$  opaženi, ostalo nam je 1998 refleksa za rešavanje faznog problema. Uzeto je da su poznate faze četiri intenzivna refleksa i program MULTAN 77 [66] dao je šest E-mapa od kojih su druga i treća davale očekivanu geometriju. Koordinate položaja atoma iz ove dve mape su davale faktor tačnosti  $R = 0.50$ , ali je u trećoj mapi molekul bio isuviše blizu centra simetrije. Pretpostavili smo da će nam druga mapa dati očekivani rezultat. Posle dva ciklusa izotropnog utačnjavanja faktor tačnosti je opao na  $R = 0.21$ , što nam je potvrdilo da je to ispravan izbor. Izvršena su još dva ciklusa utačnjavanja metodom najmanjih kvadrata [67] koji su snizili

vrednost R-faktora za reflekse  $|F_0| - 10 (F_0) > 0$  na R(1898) = 0.149 ( $R_{tot} = 0.154$ ). Posle četiri ciklusa utačnjavanja koordinata i anizotropnih temperaturskih parametara izračunata je diferentna Fourierova mapa u kojoj su potvrđeni položaji 16 vodonikovih atoma dobijeni generisanjem. Strukturni faktori izračunati za sve atome dali su faktor tačnosti  $R_{tot} = 0.075$ . Kao poslednji korak u rešavanju strukture izvršeno je tri ciklusa utačnjavanja atomskih parametara i anizotropnih temperaturskih parametara nevodoničnih atoma i izotropnih temperaturskih faktora za vodonične atome. U procesu utačnjavanja, korišćena je težinska funkcija po Cruickshanku [39] koja je imala oblik

$$w = (0.6 + F_0 + 0.01 F_0^2)^{-1}$$

Konačno dobijena vrednost faktora tačnosti sa svim opaženim refleksima je  $R_{tot} = 0.061$ .

#### b. Analiza rezultata

Poznavanjem koorinata svih atoma mogli smo izračunati medjuatomska rastojanja i uglove medju vezama. Kao i kod cis-izomera, utvrđena je  ${}^3\text{H}$  tautomerna forma, odnosno atom vodonika je vezan za atom azota  $\text{N}_3$  i dužina veze je 0.0986(25) nm.

Izračunate su tri najbolje ravni metodom najmanjih kvadrata [47] koje prolaze kroz cikloheksanski prsten (I), amidinsku grupu (II) i fenilni prsten (III). Jednačine ravni su

$$\begin{aligned} \text{ravan I} \quad & 0.33135X + 0.93356Y - 0.13665Z = 4.65880 \\ \text{ravan II} \quad & 0.25268X + 0.90550Y - 0.34091Z = 3.86833 \\ \text{ravan III} \quad & 0.15323X + 0.98789Y - 0.02419Z = 5.27436 \end{aligned}$$

gde su X, Y i Z ortogonalne koordinate od kojih je jedna pridružena kristalografskoj osi, druga leži u ravni ab, a treća je normalna na ravan ab.

Najbolje ravni zaklapaju uglove koji imaju sledeće vrednosti

$$I/I = 12.67^\circ \quad I/III = 12.49^\circ \quad II/III = 19.69^\circ$$

Na slici 2.V.2. je data normalna projekcija pakovanja molekula u elementarnoj čeliji na ravan ac.

\* \* \*

*Metodom difrakcije x-zraka su utvrđene kristalna i molekulска struktura ispitanih jedinjenja. Jedinjenja I i III kristališu u monokliničnom, jedinjenje II u ortorombičnom, a jedinjenja IV i V u trikliničnom sistemu. U pogledu tautomerije dokzano je da su jedinjenja I i II u imino tautomernoj formi, a jedinjenje III u amino tautomernoj formi. Za jedinjenja IV i V smo utvrdili da su cis i trans izomer respektivno, jednog istog jedinjenja.*

TABELA 2.V.1.

## Kristalografski podaci

<i>Bruto formula</i>	$C_{14} H_{16} N_2 O$
<i>Relativna molekulska masa</i>	M = 228.296
<i>Kristalografski sistem</i>	trikliničan
<i>Parametri elementarne čelije</i>	
- <i>filmskom metodom</i>	a = 1.181(7) nm b = 0.855(3) nm c = 0.615(4) nm $\alpha$ = 101.8(8) $^{\circ}$ $\beta$ = 102.5(2) $^{\circ}$ $\gamma$ = 91.0(1) $^{\circ}$
- <i>difraktometrom</i>	a = 1.1846(3) nm b = 0.8506(2) nm c = 0.6224(2) nm $\alpha$ = 101.17(4) $^{\circ}$ $\beta$ = 102.61(3) $^{\circ}$ $\gamma$ = 90.19(2) $^{\circ}$
<i>Zapremina elementarne čelije</i>	
- <i>filmskom metodom</i>	$V = 592.23 \cdot 10^{-30} m^3$
- <i>difraktometrom</i>	$V = 599.754 \cdot 10^{-30} m^3$
<i>Izračunata gustina</i>	
- <i>filmskom metodom</i>	$D_x = 1.28 \text{ Mg m}^{-3}$
- <i>difraktometrom</i>	$D_x = 1.26 \text{ Mg m}^{-3}$
<i>Izmerena gustina</i>	$D_m = 1.32 \text{ Mg m}^{-3}$
<i>Broj molekula u elementarnoj čeliji</i>	$z = 2$
<i>Broj elektrona u elementarnoj čeliji</i>	$F(000) = 244$
<i>Zakoni gašenja</i>	nema
<i>Prostorna grupa</i>	$P\bar{1}$

TABELA 2.V.2.

Atomske koordinate ( $\times 10^4$ ) nevodoničnih atoma

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
<i>N</i> <sub>1</sub>	107(1)	7918(2)	6516(2)
<i>C</i> <sub>2</sub>	678(1)	7114(2)	5199(3)
<i>N</i> <sub>3</sub>	176(1)	6307(2)	3000(2)
<i>C</i> <sub>4</sub>	- 903(1)	6612(2)	1893(3)
<i>C</i> <sub>5</sub>	- 1509(1)	7890(2)	3198(3)
<i>C</i> <sub>6</sub>	- 1153(1)	7837(2)	5697(3)
<i>C</i> <sub>7</sub>	- 2824(2)	7709(3)	2372(3)
<i>C</i> <sub>8</sub>	- 3414(2)	8980(3)	3789(4)
<i>C</i> <sub>9</sub>	- 3025(2)	8974(3)	6287(4)
<i>C</i> <sub>10</sub>	- 1706(2)	9168(3)	7070(3)
<i>O</i> <sub>11</sub>	- 1310(1)	5918(2)	- 39(2)
<i>C</i> <sub>12</sub>	1943(1)	6963(2)	5980(3)
<i>C</i> <sub>13</sub>	2670(2)	6529(2)	4506(3)
<i>C</i> <sub>14</sub>	3853(2)	6434(3)	5341(4)
<i>C</i> <sub>15</sub>	4303(2)	6753(3)	7629(4)
<i>C</i> <sub>16</sub>	3583(2)	7180(3)	9097(3)
<i>C</i> <sub>17</sub>	2407(2)	7285(3)	8289(3)

TABELA 2.V.3.

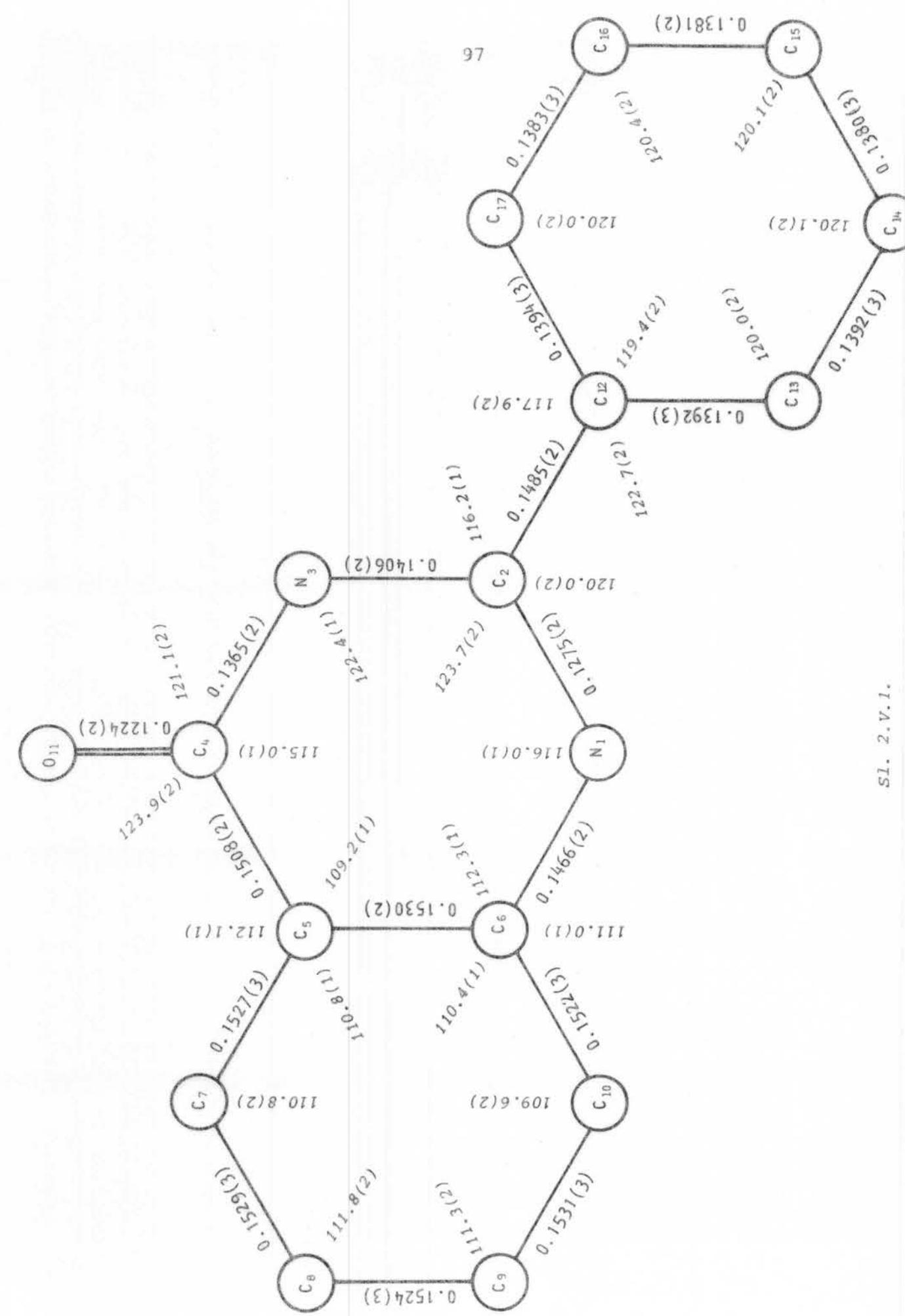
Anizotropni temperaturski faktori ( $\times 10^4$ )  
nevodoničnih atoma

atom	$u_{11}$	$u_{22}$	$u_{33}$	$u_{23}$	$u_{13}$	$u_{12}$
$N_1$	470( 7)	520( 8)	351( 6)	41( 6)	87(5)	58( 6)
$C_2$	454( 7)	407( 8)	331( 7)	60( 6)	77(6)	38( 7)
$N_3$	434( 7)	471( 7)	360( 6)	-6( 6)	39(5)	75( 6)
$C_4$	441( 7)	440( 8)	360( 7)	43( 7)	71(6)	34( 7)
$C_5$	353( 7)	453( 8)	386( 7)	54( 7)	95(6)	56( 7)
$C_6$	460( 7)	503( 9)	387( 7)	79( 7)	114(6)	70( 7)
$C_7$	440( 8)	591(11)	496( 9)	17( 8)	60(7)	40( 8)
$C_8$	475( 9)	676(12)	684(11)	67(10)	119(9)	125( 9)
$C_9$	533( 9)	839(14)	615(10)	60(10)	237(8)	166(10)
$C_{10}$	555( 9)	593(10)	440( 8)	25( 8)	170(7)	120( 8)
$O_{11}$	543( 7)	630( 8)	355( 5)	-26( 6)	20(5)	84( 6)
$C_{12}$	449( 7)	412( 8)	371( 7)	64( 6)	71(6)	43( 6)
$C_{13}$	477( 8)	538(10)	420( 8)	62( 7)	93(7)	64( 7)
$C_{14}$	461( 8)	651(11)	577(10)	106( 9)	116(8)	101( 8)
$C_{15}$	466( 9)	735(12)	598(10)	159( 9)	22(8)	64( 9)
$C_{16}$	542(10)	852(14)	462( 9)	111(10)	-2(9)	31(10)
$C_{17}$	506( 9)	668(11)	382( 8)	87( 8)	50(7)	39( 9)

TABELA 2.V.4.

Atomske koordinate ( $\times 10^3$ ) i izotropni  
temperaturski faktor ( $\times 10^3$ ) vodonikovih  
atoma

atom	x	y	z	u
$H_3$	60(2)	550(3)	216(4)	43(7)
$H_5$	- 121(2)	904(3)	300(4)	32(6)
$H_6$	- 147(2)	666(3)	583(4)	31(6)
$H_{71}$	- 309(2)	660(3)	240(4)	37(6)
$H_{72}$	- 301(2)	778(3)	74(4)	56(8)
$H_{81}$	- 323(2)	1011(3)	351(4)	47(7)
$H_{82}$	- 429(2)	878(3)	329(4)	56(8)
$H_{91}$	- 341(3)	989(4)	717(5)	66(9)
$H_{92}$	- 331(2)	780(4)	642(5)	62(9)
$H_{101}$	- 147(2)	906(3)	868(4)	50(7)
$H_{102}$	- 142(2)	1026(3)	691(4)	40(7)
$H_{13}$	- 237(2)	634(3)	282(4)	40(7)
$H_{14}$	441(3)	612(3)	422(5)	59(9)
$H_{15}$	512(2)	668(4)	815(5)	61(8)
$H_{16}$	391(2)	737(3)	1075(4)	56(8)
$H_{17}$	187(2)	754(3)	934(4)	48(7)



Odstupanje atoma od najboljih ravnih ( $\text{nm} \times 10^4$ )

TABELA 2.V.5.

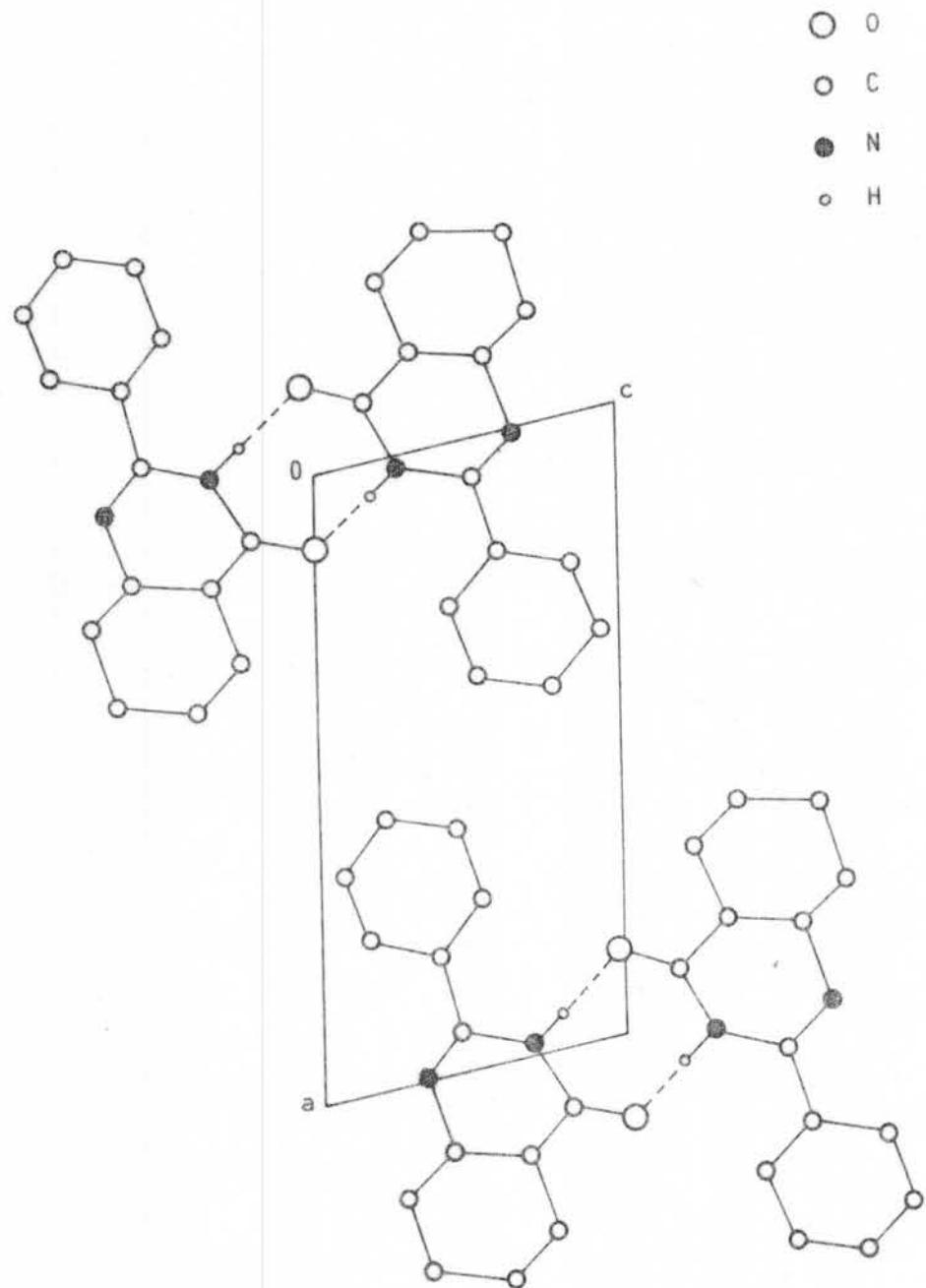
cikloheksanski prsten		amidinska grupa		fenilni prsten	
atom	odstupanje	atom	odstupanje	atom	odstupanje
$C_5^*$	241 (8)	$N_1^*$	-2 (5)	$C_{12}^*$	1 (6)
$C_6^*$	-258 (4)	$C_2^*$	6 (8)	$C_{13}^*$	-2 (8)
$C_7^*$	-220 (6)	$N_3^*$	-2 (2)	$C_{14}^*$	2 (7)
$C_8^*$	217 (8)	$C_{12}^*$	-2 (1)	$C_{15}^*$	-1 (4)
$C_9^*$	-232 (8)	$C_4$	293 (1)	$C_{16}^*$	0.1 (4)
$C_{10}^*$	252 (1)	$C_5$	642 (6)	$C_{17}^*$	-0.2 (8)
$C_4$	-221 (6)	$C_6$	-158 (1)	$C_2$	20 (1)
$N_1$	-469 (2)				

\* Atomi označeni zvezdicom pripadaju najboljoj ravni

TABELA 2.V.6.

Dužine veza vodonikovih atoma  
(u nm)

$N_3 - H_3$	0.0986(25)	$C_9 - H_{92}$	0.1084(30)
$C_5 - H_5$	0.1073(23)	$C_{10} - H_{101}$	0.1000(27)
$C_6 - H_6$	0.1100(23)	$C_{10} - H_{102}$	0.1013(25)
$C_7 - H_{71}$	0.0998(23)	$C_{13} - H_{13}$	0.1011(25)
$C_7 - H_{72}$	0.1002(28)	$C_{14} - H_{14}$	0.1061(30)
$C_8 - H_{81}$	0.1034(26)	$C_{15} - H_{15}$	0.0956(29)
$C_8 - H_{82}$	0.1027(27)	$C_{16} - H_{16}$	0.0998(27)
$C_9 - H_{91}$	0.1034(30)	$C_{17} - H_{17}$	0.1005(27)



S1. 2.v.2.

### 3. ANALIZA HEMIJSKIH VEZA U ORGANSKIM MOLEKULIMA

U prethodnim glavama smo istakli da se primenom metoda jedne grane nauke u drugoj nauci mogu dobiti bitno novi rezultati. Jasno je da takva situacija postoji i unutar jedne nauke. Tako ćemo sada na rezultate o strukturi i dimenzijama molekula dobijene difrakcijom x-zraka primeniti saznanja o gradji molekula do kojih je došla kvantna mehanika, i tako izvesti odredjenije zaključke o hemijskim vezama koje se javljaju kod ispitivanih jedinjenja. Ovi rezultati su od interesa ne samo za fizičare, već i za hemičare pa i farmakologe.

Za bolje tumačenje hemijskih veza u ispitivanim organskim kristalima daćemo prethodno osnovne pojmove o hemijskim vezama koje se u tim kristalima javljaju, a to su kovalentne veze u molekulu i Van der Waalsove i vodonične veze izmedju molekula [74]. Pošto će se pri analizi molekulskih struktura razmatrati prostorni raspored atoma na ključnim mestima u molekulu, uvešćemo i koncept torzionog ugla. Pri ovome će nas više zanimati fizička objašnjenja od matematičke formulacije samog problema.

Potpuno objašnjenje gradje molekula može se dati samo primenom kvantne mehanike na ovaj problem [42, 75, 76]. Rešavanje Schrödingerove jednačine za višeatomski molekul (uz primenu Born-Openheimerove aproksimacije [77]) je veoma složeno. Nas zanima samo talasna funkcija sistema elektrona, koja se može odrediti samo približnim metodama [75,

[78]. Kod svih približnih metoda polazi se od uprošćene slike sistema (tzv. nulte aproksimacije) a efekti koji se odnose na realan sistem tretiraju se kao mala perturbacija [42]. Talasna funkcija i energija se tada dobijaju u obliku beskonačnog reda po stepenima perturbacije, čija će konvergencija biti utoliko brža, ukoliko je nulta aproksimacija bliža realnom sistemu. U teoriji hemijskih veza su se pojavila dva različita pristupa koja se razlikuju po izboru nulte aproksimacije

a. *Metod valentnih veza* [79] polazi od izolovanih atoma čije se udruživanje u molekul opisuje perturbacijom i

b. *Metod molekulske orbitala* koji tretira molekul kao celinu već u nultoj aproksimaciji a interakcija između molekulske orbitala se uzima kao perturbacija [73].

Oba metoda bi trebalo da dovedu do istih rezultata, ali su kvantomehanički proračuni toliko složeni da se u oba metoda zadržava samo na prvim aproksimacijama u kojima još postoje razlike u rezultatima ovih metoda. Pri kvalitativnom opisivanju veza, koristićemo oba ova pristupa.

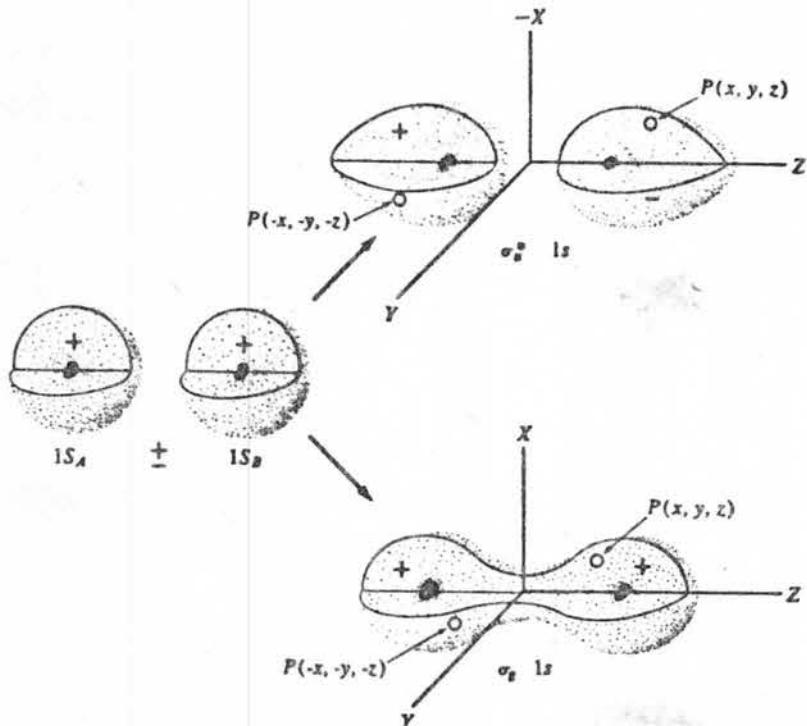
### 3.1. KOVALENTNE VEZE I HIBRIDIZACIJA

Kovalentna veza izmedju dva atoma nastaje kada ovi atomi udruže svoje valentne elektrone u parove tako da svaki elektron u paru ravnopravno pripada i jednom i drugom atomu (za razliku od polarne veze kod koje se vrši pomerenje nanelektrisanja u pravcu jemanog atoma). Objašnjenje izgradnje kovalentne veze počećemo sa jednostrukom homonuklearnom vezom [80,81,82].

U kovalentnoj vezi dolazi do sparivanja elektrona sa suprotnim spinovima i uzrok vezivanja treba tražiti u elektrostatičkoj interakciji. Ako se gustina elektronskog oblaka u prostoru izmedju jezgara poveća, onda se pri određenom rastojanju jezgara stvara stabilna konfiguracija pri kojoj je privlačenje elektrona i jezgara jače od sila odbijanja.

janja izmedju elektrona i izmedju jezgara. Kvantnomehanička teorema virijala [42] pokazuje da minimum ukupne energije sistema odgovara minimumu potencijalne energije. Pri izgradnji molekula (od atoma čije su orbitali  $1s^2$ ) dolazi do prekrivanja atomskih orbitala i formira se tzv. molekulska orbitala, koja pripada celom molekulu. Zavisno od simetrije i faze početnih atomskih orbitala, pri formiranju molekulske orbitale može doći do stvaranja molekula.

Ako dva elektrona koji učestvuju u izgradnji molekulske orbitale imaju antiparalelne spinove, funkcija prostornih promenljivih odgovara raspodeli gustine nanelektrisanja koja ima maksimum između jezgara dva atoma i koja za određeno rastojanje medju jezgrima koje se naziva *dužna veza* daje minimum potencijalne energije, što je uslov za formiranje stabilne veze. Molekulska orbitala opisana ovom talasnom funkcijom naziva se vezujuća  $\sigma$ -orbitala [77] (sl. 3.1.). U slučaju da elektroni imaju paralelne spinove, odgovarajuća raspodela gustine nanelektrisanja ne može dostići minimum potencijalne energije i takva orbitala se naziva razvezujuća  $\sigma^*$ -orbitala (sl. 3.1.).



Sl. 3.1.

Pri konstruisanju molekulskih orbitala, veoma je važna *simetrija* atomskih orbitala od kojih se one izgrađuju.  $\sigma$ -orbitale se formiraju od s atomskih orbitala koje su sferno simetrične i označavaju se sa  $\sigma(ns)$  (n je glavni kvantni broj) i od  $p_x$  atomskih orbitala koje su usmerene duž pravca veze i daju  $(np_x)$  molekulske orbitale. (Uobičajena konvencija u kvantnoj hemiji je da se pravac koji spaša jezgra bira za pravac x-ose [11]).

$p_y$  i  $p_z$  atomske orbitale mogu da formiraju novi tip vezujućih molekulskih orbitala kod kojih je nanelektrisanje rasporedjeno sa obe strane veze i koje se nazivaju  $\pi$ -orbitale [77, 79, 81]. Elektroni koji ulaze u sastav  $\pi$ -orbitala imaju veću slobodu kretanja u molekulu i tako nastaju delokalizovane  $\pi$ -orbitale. Kod aromatičnih molekula dolazi do delokalizacije po celom molekulu i zbog toga se na primer u benzolovom prstenu nijednoj C-C vezi ne može pripisati ni čisto jednostruki ni čisto dvostruki karakter.

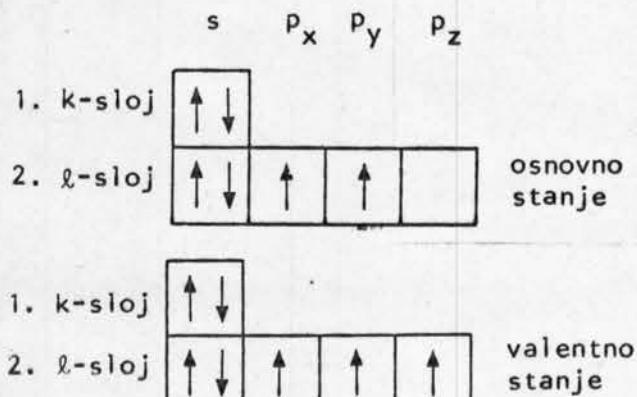
### 3.1.1. Hibridizacija

Kod izgradnje višeatomskih molekula treba uzeti u obzir i sam prostorni raspored atoma. Prostorni raspored je opisan Paulijevim principom prekrivanja [83] koji tvrdi da se veze formiraju tako da prekrivanje talasnih funkcija elektrona koji učestvuju u vezi buđe maksimalno. p atomske orbitale već imaju odredjenu prostornu usmerenost, odakle sledi i usmerenost veza koje one grade.

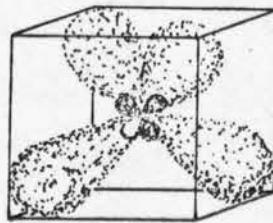
Za organske molekule, od najvećeg interesa je atom ugljenika koji gradi četiri kovalentne veze. U valentnom stanju, ugljenik ima  $2s^2 2p^2$  atomske orbitale čiji je raspored elektrona dat na slici 3.2. i gradi četiri ekvivalentne jednostrukе veze (metan i analogna jedinjenja tipa  $CX_4$ ). Ove veze nastaju slaganjem jeune s- i tri p-orbitale. tj. linearnom kombinacijom njihovih talasnih funkcija dolazi se do četiri  $sp^3$ -hibridne orbitale koje su medju sobom ekvivalentne i prostorno usmerene prema temenima tetraedra

(slika 3.3.). One mogu usled pogodnih uslova za prekrivanje graditi veoma jake veze. Hibridizacija bez istovremene izgradnje veze bi zahtevala utrošak energije i zbog toga se ona ne može javiti u izolovanom atomu.

*Neki hibridizirani atomi mogu formirati veze, ali to je uvek gačije sp kombinacije. sp<sup>2</sup>-hibridne orbitale nastaju od jedne s- i dve p-orbitale. Ose najveće elektronske gustine usmerene su prema temenima jednakostraničnog trougla, i u*

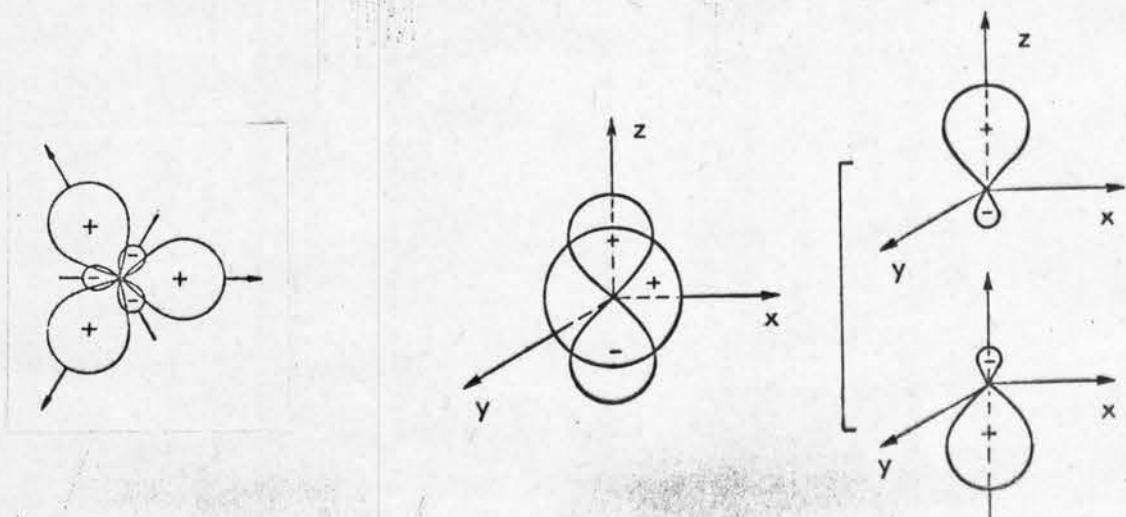


Sl. 3.2.



Sl. 3.3.

tim pravcima se formiraju i veze (slika 3.4.a.). Sve tri veze leže u jednoj ravni i zaklapaju medusobne uglove od 120°. Mogu se formirati i sp-hibridne orbitale koje su izgrađene od jedne s- i jedne p atomske orbitale (sl. 3.4.b). sp-hibridne orbitale grade dve kolinearne veze.



Sl. 3.4.

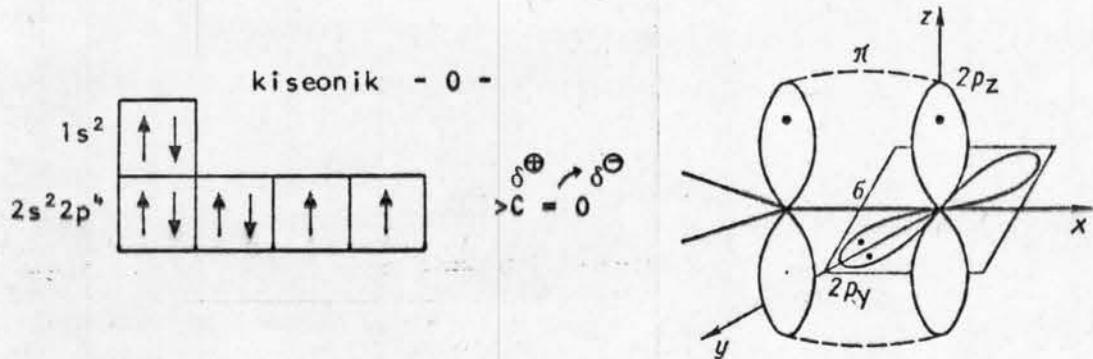
3.2. MOGUĆE KOVALENTNE VEZE  
UGLJENIKA U ISPITIVANIM  
JEDINJENJIMA

U ispitivanim jedinjenjima srećemo situaciju da ugljenik vezuje manji broj susednih atoma nego što bi se očekivalo na osnovu njegove maksimalne sposobnosti kovalentnog vezivanja. Na osnovu broja suseda zaključujemo da se tu formiraju višestruke - konkretno dvostrukе veze. Dvostrukе kovalentne veze su izgradjene od jedne  $\sigma$ - i jedne  $\pi$ -veze.  $\pi$ -veza je mnogo slabija i nadogradjuje se na  $\sigma$  vezu. Njen efekt je da utiče na smanjenje odbijanja među jezgrima, tj. povećava privlačenje jezgara i elektrona i na taj način skraćuje vezu [84, 83].

U benzolovom prstenu C-C veza je  $\sigma$  - tipa i izgradjena je od  $sp^2$ -hibridnih orbitala. Kao što je ranije rečeno, benzolov prsten poseduje delokalizovani  $\pi$ -elektronski sistem koji utiče na skraćivanje dužine veze i daje joj delimično višestruki karakter ( $C-C = 0.139$  nm [83]).

Čista jednostruka C-C veza javlja se samo u slučaju formiranja  $\sigma$ -veze od  $sp^3$ -hibridnih orbitala ugljenika i takva veza ima empirijsku srednju vrednost 0.154 nm [83].

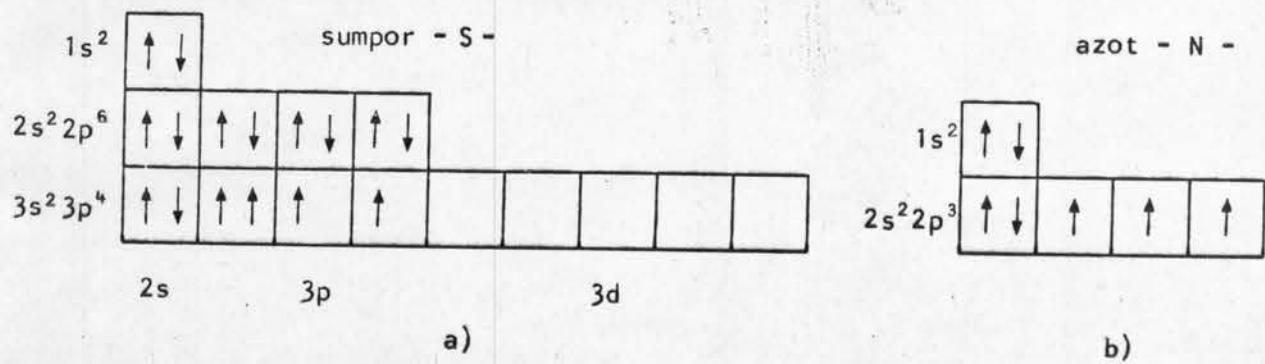
Karakter dvostrukе C=O veze u ispitivanim jedinjenjima može se opisati na osnovu elektronske konfiguracije atoma kiseonika koji u osnovnom stanju ima konfiguraciju  $1s^2 2s^2 2p_x^2 2p_y^1 2p_z^1$  (slika 3.5.a.). Ukoliko se neutralni atom kiseonika vezuje sa jednim susedom, može imati dva slobodna para elektrona. Pretpostavlja se da je jedna C-O veza  $\sigma$ -tipa i da je nastala od  $sp^2$  hibridne orbitale ugljenika i  $2p_x$  atomske orbitale kiseonika, a njegova  $2p_z$  atomska orbitala učestvuje u izgradnji  $\pi$ -veze sa atomom ugljenika (sl. 3.5.a.).  $2p_z$ -orbitale oba atoma ne ulaze ravnopravno u  $\pi$ -vezu već je doprinos kiseonika veći i zbog toga veza dobija delimično polarni karakter sa negativnom stranom na atomu kiseonika [85].



sl. 3.5.

Očekivana dužina dvostrukе veze je  $0.122 \text{ nm}$  [73].

U jedinjenjima sa tiazinskim prstenom javlja se atom sumpora u dvovalentnom stanju (sl. 3.6.a.). Dvoivalentni sumpor vezuje se preko četiri elektrona koji grade četiri  $sp^3$  hibridne orbitale. Ukoliko je vezivanje sa susednim atomima pod uglom, tada imamo dva nepodeljena para elektrona i dva vezujuća elektrona. To znači da se formiraju dve  $\sigma$ -veze koje zaklapaju ugao od oko  $100^\circ$  [80], zavisno od atoma sa kojim se sumpor vezuje.  $(\text{S}-\text{C})\sigma$ -veza može nastati vezivanjem atoma čije su atomske orbitale u različitim hibridnim stanjima.  $\text{S}(\text{sp}^3)-\text{C}(\text{sp}^2)$ -veza ima dužinu čija je empirijska srednja vrednost  $0.177 \text{ nm}$ , a  $\text{S}(\text{sp}^3)-\text{C}(\text{sp}^3)$ -veza ima dužinu  $0.180 \text{ nm}$  [80, 86].



sl. 3.6.

Problem vezivanja azota zaslučuje posebnu pažnju. Naime, azot je prisutan kod skoro svih biološki aktivnih jedinjenja. Elektronska konfiguracija atoma azota je  $1s^2 2s^2 2p^3$  (sl. 3.6.a.). Kod ovakve konfiguracije postoji više mogućnosti vezivanja azota. U ispitivanim jedinjenjima u čvrstom stanju azot je neutralan a njegove atomske orbitale mogu graditi  $sp^2$  i  $sp^3$  hibridne orbitale.

Kada je u pitanju C=N dvostruka veza, koja nije kolinearna sa preostalom jednostrukom vezom koju gradi atom azota, može se sa sigurnošću tvrditi da u izgradnji azotnih veza učestvuju  $sp^2$  hibridne orbitale azota nastale hibridizacijom  $2s 2p_x 2p_y$  atomske orbitala. Ove orbitale grade dve  $\sigma$ -veze sa susednim atomima ugljenika a treći orbitalu popunjava slobodan elektronski par [80,87]. Preostali  $2p_z$  elektron gradi  $\pi$ -vezu sa  $2p_z$  elektronom susednog ugljenika koji je takođe u  $sp^2$ -hibridnom stanju. U ovom slučaju atom azota gradi jednu dvostruku i jednu jednostruku vezu sa dva susedna atoma. Empirijske srednje vrednosti za dužinu dvostrukih veza su između C( $sp^3$ )-N = 0.147 i C( $sp^3$ ) $\equiv$ N = 0.116 nm [73] a za jednostruku C( $sp^2$ )-N( $sp^2$ ) vezu je 0.139 nm [83]. Interesantno je uočiti da je empirijska srednja vrednost za dužinu ovakve jednostrukih C-N veza kraća od dužine jednostrukih C-N veza koja se gradi sa ugljenikom u  $sp^3$ -hibridnom stanju (srednja empirijska vrednost 0.147 nm [73]).

Što se tiče azota sa tri suseda, iznećemo dve hipoteze o njegovom vezivanju, koje su u skladu sa neutralnošću azotovog atoma [80]. Jedna od njih je da je i u ovom slučaju reč o  $sp^2$  hibridizaciji, pri čemu se slobodan elektronski par nalazi u  $2p_z$  orbitali azota i delimično doprinosi višestrukom karakteru C-N veza.

Druga hipoteza je da dolazi do  $sp^3$  hibridizacije azotovih orbitala. Tada tri hibridne orbitale učestvuju u izgradnji tri  $\sigma$ -veze, a četvrta orbitala se popunjava slobodnim elektronskim parom. Jedna od karakteristika ovog načina vezivanja je da dolazi do tzv. piramidalne konfiguracije, drugim rečima uglovi veza treba da budu manji od onih

koji odgovaraju čistom tetraedarskom vezivanju ( $109.5^{\circ}$ ).

Naveli smo dve moguće hipoteze koje su saglasne sa opštom gradjom ispitivanih jedinjenja, ali ćemo pri analizi videti da niz eksperimentalnih rezultata ide u prilog prve hipoteze.

### 3.3. HEMIJSKE VEZE MEDJU MOLEKULIMA U MOLEKULSKIM KRISTALIMA

Karakteristika molekulskih kristala, kojima pripadaju sva ispitivana jedinjenja, je u tome da su kovalentne veze unutar molekula mnogo jače od sila između molekula, tako da molekul zadržava svoj identitet u kristalu što nam je i omogućilo određivanje molekulske strukture difrakcijom x-zraka na kristalu. U ovim kristalima se javljaju dve osnovne vrste medjumolekulskih veza: Van der Waalsove i vodonične veze.

Naziv Van der Waalsove sile uključuje nekoliko različitih načina medjumolekulske dipol-dipol interakcije [82,88]. Opšta karakteristika im je da sile nisu usmerene i da im intenzitet brzo opada sa rastojanjem ( $r^{-6}$ ). Pri interakciji medju molekulima postoji jedno određeno rastojanje pri kojem su Van der Waalsove privlačne sile kompenzovane kratkodometnim odbojnim medjumolekulskim silama druge prirode. Ovo rastojanje se predstavlja kao zbir Van der Waalsova radijusa atoma preko kojih molekuli ostvaruju kontakt. Empirijske vrednosti Van der Waalsova radijusa pojedinih atoma su tabelisane [84,89].

Drugi tip medjumolekulske veze u molekulskim kristalima je vodonična veza [80,89]. Kod organskih jedinjenja se ona može javiti i unutar molekula. Ona se ostvaruje tako što su dva atoma vezana preko vodonikovog atoma. Vodoničnu vezu između atoma A i B možemo označiti kao A-H...B gde je atom vodonika vezan za atom A kovalentnom vezom. Vodonična veza nastaje samo ako je elektronegativnost

atoma A i B velika, i obično se javlja izmedju atoma F, O, N, Cl i S, a u molekulskim kristalima se javlja i slaba veza tipa C-H...O.

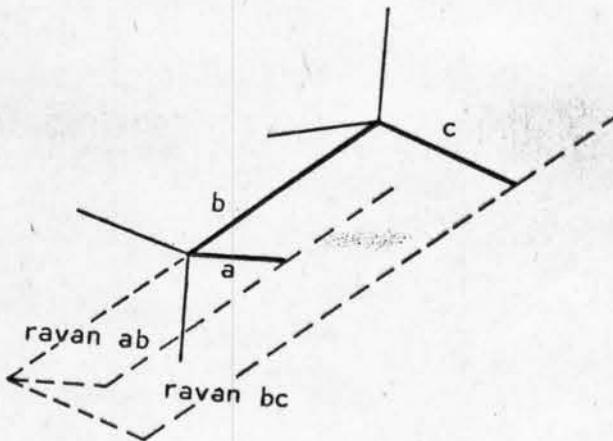
Vodonična veza najčešće nastaje usled elektrostaticke interakcije izmedju polarnih grupa. Pri formiranju kovalentne veze izmedju vodonika i nekog veoma elektro-negativnog atoma A, raspodela elektronske gustine je pomerenata u stranu atoma A zbog čega nastaje povećanje dipolnog momenta. Drugi elektronegativni atom B se vezuje za atom ili molekul takodje negativnim krajem dipola. Kada se dva dipola približe duž pravca A-H...B, tada nastaje elektrostaticko privlaženje izmedju pozitivnog kraja dipola A-H i negativnog nanelektrisanja na atomu B koje je veće ukoliko su nanelektrisanja ista. Pri određivanju jačina i pravaca vodonične veze važnu ulogu igraju nepodeljeni parovi elektrona. Elektrostatička teorija, međutim, ima i neke protivurečnosti, tj. u mnogim slučajevima vodonična veza ima kovalentni karakter. Postoji empirijsko pravilo za utvrđivanje vodonične veze u molekulskim kristalima i ono glasi: rastojanje izmedju vodonika i bilo kojeg atoma je *uvek* manje od zbira njihovih Van der Waalsovih radijusa [89]. Ovo pravilo nam u suštini daje ključ za traganje za vodoničnim vezama.

### 3.4. TORZIONI UGAO I NEWMANOVA PROJEKCIJA

Analiza konformacije molekula može da nam da mnoge bitne informacije, pogotovo od interesa za molekularnu farmakologiju, i stoga će cela naredna glava biti posvećena ovoj problematici. Ipak, mi ćemo već ovde uvesti pojam torzionog ugla i Newmanove projekcije, jer se pomoću njih neki od bitnih problema kod gradje molekula daju lako razrešiti i prikazati.

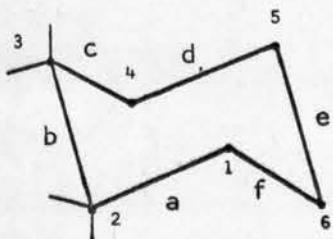
Torzioni ugao  $\phi$  se može definisati pomoću tri

uzastopne veze a, b i c koje određuju dve ravni ab i bc. Ove ravni grade diedar kome je veza b ivica (greben) (sl. 3.7.). Ugao ovog diedra se naziva torzioni ugao. Da bi smo



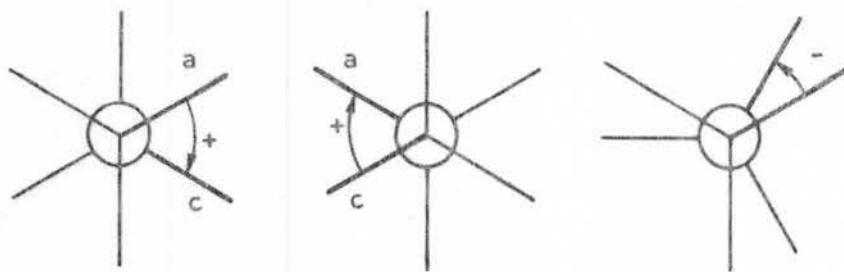
Sl. 3.7.

označili diedar u prstenu numerisaćemo četiri uzastopna atoma koji ograničavaju svaku od tri veze a, b i c i to kao torzioni ugao 1-2-3-4 (sl. 3.8.).



Sl. 3.8.

Da bi smo lakše definisali znak torzionog ugla, uvešćemo tzv. Newmanovu projekciju [11, 90]. Ravan projekcije je normalna na centralnu vezu b diedra abc i torzioni ugao se u prirodnjoj veličini javlja na projekciji kao ugao koji grade projekcije veza a i c (sl. 3.9.). Da bi se torzionom uglu pridružio znak, na Newmanovoj projekciji se posmatra smer rotacije koja bi pomerila projekciju veze smeštene ispred centralne veze ka projekciji veze koja je iza centralne veze. Ako je smer rotacije u smeru kazaljke na satu, torzioni ugao je pozitivan, a u obrnutom smeru je negativan. Ovako definisan znak je isti bez obzira da li se posmatranje vrši sa strane veze a ili veze c [90].



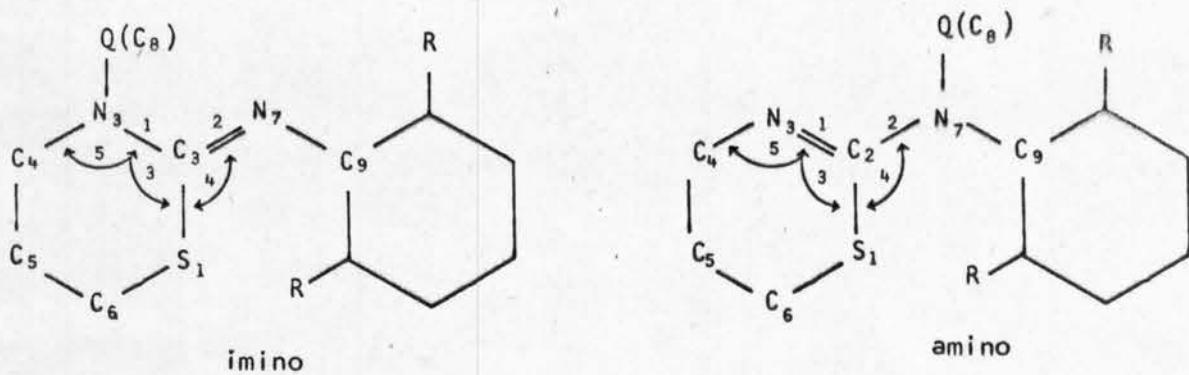
sl. 3.9.

### 3.5. HEMIJSKE VEZE U JEDINJENJIMA SA TIAZINSKIM PRSTENOM

Prva tri rešena jedinjenja su vrlo slična. Sastoje se od tiazinskog i fenilnog prstena vezanih preko egzocikličnog atoma azota. Razlikuju se samo po vrsti i načinu vezivanja supstituenata. U sva tri jedinjenja fenilni prsten ima dva ista orto supstituenta R simetrična u odnosu na C-N egzocikličnu vezu (sl. 3.10.). U jedinjenju I, ovi supstituenti su atomi hlora, a u jedinjenjima II i III metilna grupa. Od položaja N-supstituenata Q, koji je u sva tri slučaja metilna grupa, zavisi tautomerna forma jedinjenja (kod I i II imino forma, kod III amino forma).

Prvo ćemo analizirati moguće hemijske veze u jedinjenjima ispitanim u ovom radu. Da se ne bismo stalno pozivali na prethodne slike, dajemo prvo šematski prikaz ovih jedinjenja sa usvojenim oznakama atoma (sl. 3.10.).

U slučaju jedinjenja I i II koji su u imino formi, na osnovu dužine  $C(sp^2)-N(sp^2)$  egzociklične veze (0.1287 nm (IA), 0.1281 nm (IB) i 0.1285 (II)) može se zaključiti da je to dvostruka veza formirana od jedne  $\sigma$ - i jedne  $\pi$ -veze, kao što je objašnjeno u delu (3.2.). Dužine C-N veza u tiazinskom



sl. 3.10.

prstenu su različite i na osnovu njihovih vrednosti i uglova medju vezama, (koji su svi veći od tetraedarskih) može se prihvati prva hipoteza navedena u odeljku (3.2.) o njihovoj izgradnji od  $sp^2$  hibridnih orbitala atoma azota. Dužina veza  $N_3-C_4$  i  $N_3-C_8$  (0.1468 nm (IA), 0.1454 nm (IB), i 0.1466 nm (II)) i (0.1458 nm (IA), 0.1459 nm (IB) i 0.1462 nm (II)) respektivno, ukazuju na njen jednostruki  $\sigma$ -karater izgradjen sa  $sp^3$  hibridizovanom orbitalom ugljenika. Preostale  $N_3-C_2$  i  $N_7-C_9$  veze nastale vezivanjem atoma koji su oba u  $sp^2$  hibridizovanom stanju, je nešto kraća od jednostrukih  $\sigma$ -veza (0.1346 nm (IA), 0.1353 nm (IB) i 0.1360 nm (II)) i (0.1391 nm (IA), 0.1397 nm (IB), 0.1418 nm (II)). Dužine veza ukazuju na doprinos koji daje slobodan elektronski par u  $2p_z$  orbitali i  $2p_z$  elektron respektivno, višestrukou karakteru ovih veza (delimična  $\pi$ -delokalizacija).

U slučaju jedinjenja III koje je u amino formi, dvostruka  $C(sp^2)-N(sp^2)$  veza se javlja u tiazinskom prstenu ( $C_2-N_3$ ) i ima dužinu 0.1254 nm. "Čistu" jednostruku vezu  $\sigma(sp^3 - sp^3)$  imamo izmedju atoma  $N_3-C_4$  (0.1473 nm). Veze  $N_7-C_2$ ,  $N_7-C_8$  i  $N_7-C_9$  su sve delimično višestruke veze čije su dužine 0.1354 nm, 0.1447 nm i 0.1433 nm respektivno.

Na osnovu dužina veza se može pretpostaviti da slobodan elektronski par u  $2p_z$  orbitali atoma azota N<sub>7</sub> zajedno sa  $\pi$ -elektronskim sistemom ugljenika C<sub>2</sub>, formira oblak elektronske gustine koji je najviše deformisan u pravcu ugljenikovog atoma C<sub>2</sub> gde i najviše utiče na skraćenje dužine veze.

Na osnovu rezultata dobijenih difrakcijom x-zračka za veći broj analognih jedinjenja 2-arylarnino(imino)-1,3-tiazina, može se utvrditi zakonitost u veličinama dužina veza i uglova, kojima se može karakterisati amino i imino forma [91]. Konkretno, zaključili smo da su to dužine C-N veza u, i izvan tiazinskog prstena kao i uglovi 3,4,5 (sl. 3.10.) koje grade ove veze. U tabeli 3.1. date su vrednosti navedenih karakterističnih parametara za niz do sada ispitanih derivata 2-arylarnino(imino)-1,3-tiazina uključujući i jedinjenja ispitivana u ovom radu. Na osnovu ovih rezultata, izračunate su srednje vrednosti ovih parametara za amino i imino formu, koje su uporedjene u tabeli 3.2.

Veličina uglova je povezana sa položajem dvostrukе veze. Ukoliko je ona egzociklična, endociklični ugao 3 kod ugljenikovog atoma koji učestvuje u dvostrukoj vezi ima približnu teorijsku vrednost od 120° (tabela 3.1.) koju predviđa raspored  $sp^2$ -hibridnih orbitala, isto kao i egzociklični ugao 4. Međutim, kod amino forme, kod koje je dvostruka veza u tiazinskom prstenu, manje privlačenje izmedju ugljenikovog atoma u prstenu i egzocikličnog azotovog atoma dovodi do povećanja ugla 3 na račun smanjenja ugla 4 i ugla 5 kod endocikličnog azotovog atoma. Smanjenje ugla 3 kod imino forme u odnosu na amino formu, može se objasniti i postojanjem slobodnog elektronskog para na egzocikličnom azotovom atomu koji utiče na povećanje odbijanja susednih atoma i na taj način utiče na veličinu ugla [80].

Ove relacije se mogu smatrati osnovnim (empirijskim) kriterijumima za utvrđivanje oblika tautomerizma kod 2-arylarnino(imino)-1,3-tiazina. Što se tiče objašnjenja prirode hemijskih veza, vidimo da se vrednosti kod ispitivanih je-

TABELA 3.1.

Broj	Jedinjenje	Q	R	izomer	$C_2 - N_3$	$C_2 - N_7$	$S_1 - C_2 - N_3$	$S_1 - C_2 - N_7$	$C_2 - N_3 - C_4$	ref.
I	2-(2, 6-dihlorofenil)-imino-3-metil-per-hidro-1, 2-tiazin	CH <sub>3</sub>	Cl	imino	1.346(6) 1.353(7)	1.287(6) 1.281(7)	121.1(4) 120.3(4)	118.4(4) 119.2(4)	124.1(4) 125.5(5)	
II	2-(2, 6-dimetilfenil)-imino-3-metil-per-hidro-1, 3-tiazin	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	imino	1.360(5)	1.285(5)	121.3(3)	119.4(3)	125.7(4)	
III	2-[N-(2, 6-dimetil-fenil)-N-metil-amino]-4, 5-dihidro-6H-1, 3-tiazin	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	amino	1.254(4)	1.354(8)	127.8(5)	111.7(4)	122.7(6)	
1	2-benzilamino-4, 5-dihidro-6H-1, 3-tiazin	H	H	amino	1.276(4)	1.356(4)	127.6(4)	109.4(4)	121.2(5)	[94]
2	2-[N-(2, 6-dimetilfenil)-N-metilamino]-4, 5-dihidro-6H-1, 3-tiazin	CH <sub>3</sub> * SO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	amino	1.281(8)	1.381(8)	128.0(5)	111.7(4)	122.2(6)	[95]
3	2-feniliminoperhidro-1, 3-tiazin	H	H	imino	1.350(6) 1.347(5)	1.267(5) 1.283(5)	116.6(3) 119.3(3)	122.2(3) 121.4(3)	125.9(4) 127.9(4)	[96]
4	2-(2, 6-dimetilfenil)-iminoperhidro-1, 3-tiazin	H	CH <sub>3</sub>	imino	1.360(6) 1.349(6)	1.283(6) 1.295(6)	120.3(4) 121.5(3)	120.6(4) 119.9(3)	129.1(4) 127.7(4)	[97]
5	2-(2, 6-dimetilfenil)-3-metilperhidro-1, 3-tiazin	CH <sub>3</sub> * SO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	imino	1.414(6) 1.403(6)	1.263(8) 1.270(7)	114.0(4) 115.9(4)	124.6(4) 123.1(4)	115.9(4) 116.7(5)	[98]

TABELA 3.2.

Parametar	Imino forma	> <	Amino forma	Protonirana forma
$C_2 - N_3$ [nm]	0.1352(3)	>>	0.1268(8)	0.1323(3)
$C_2 - N_7$ [nm]	0.1283(3)	<<	0.1368(8)	0.1322(3)
$S_1 - C_2 - N_3$ [°]	120.1(6)	<<	127.9(5)	124.2(2)
$S_1 - C_2 - N_7$ [°]	120.2(5)	>>	117.7(4)	116.3(2)
$C_2 - N_3 - C_4$ [°]	126.5(7)	>	122.5(6)	125.5(2)

dinjenja dobro slažu sa empirijskim, drugim rečima da se naše objašnjenje može primeniti i na ostale molekule koji se uklapaju u date relacije. Posebno treba uočiti u tabeli 3.2. da se u slučaju protoniranog molekula [92], dobijaju karakteristični parametri koji leže izmedju vrednosti za amino i imino formu.

Drugi problem koji možemo analizirati je dužina S-C veza u tiazinskom i tiazolidinskom prstenu, koji je postavio Kálmán [16,18,86]. Njegova hipoteza se zasniva na poznatim vrednostima [93] atomskeih poluprečnika sumpora u raznim valentnim stanjima. Kako je atom sumpora u tiazinskom prstenu dvovalentan, on gradi jednostrukе veze sa susednim ugljenikovim atomima čije atomske orbitale potiču od  $sp^2$  i  $sp^3$  hibridizacije. Kálmánova pretpostavka je bila da je dužina veze S(II)-C( $sp^3$ ) duža od teorijske vrednosti (0.180 nm) koju nalazimo sabiranjem atomskeih poluprečnika dok je dužina S(II)-C( $sp^2$ ) veze kraća od teorijske vrednosti (0.177 nm) [86]. Ova hipoteza je potvrđena za sve do

sada rešene strukture sa tiazolinskim petočlanim prstenom [18], a može se analizirati i za šestočlane prstenove. Iz tabele 3.3. u kojoj su date dužine S-C veza i ugla C-S-C medju vezama, možemo zaključiti da je srednja vrednost  $S(\text{II})-\text{C}(\text{sp}^3) = 0.1807 \text{ nm}$  i  $S(\text{II})-\text{C}(\text{sp}^2) = 0.1764 \text{ nm}$  i  $\text{C}-\text{S}-\text{C} = 102.4^\circ$ . Dužine veze se uklapaju u navedenu hipotezu i ne zavisi od vrste i položaja supstituenta Q.

Treći problem, koji smo uočili kod ove grupe jedinjenja je dužina  $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{C}(\text{sp}^3)$  veze u neplanarnom tiazinskom prstenu čija je teorijska vrednost  $0.154 \text{ nm}$  [83]. Ona pokazuje manje ili veće skraćivanje u različitim jedinjenjima koje zavisi od temperaturskih oscilacija atoma  $\text{C}_5$  i  $\text{C}_6$ . Dužine veza  $\text{C}_4-\text{C}_5$  i  $\text{C}_5-\text{C}_6$ , kao i ugla medju njima  $\text{C}_4-\text{C}_5-\text{C}_6$  su date u tabeli 3.4. S obzirom da su strukture jedinjenja rešavane na osnovu različitog broja refleksa izmerenih na različitim difraktometrima, ovaj efekt se ne može pripisati procesu rešavanja strukture. Verovatno bi ovaj problem bolje sagledali rešavanjem struktura korišćenjem refleksa snimljenih na niskoj temperaturi. Jedno od mogućih objašnjenja skraćivanja C-C veze bi bilo zbog uticaja  $\pi$ -orbitale tiourea grupe koja se delokalizovala na ceo tiazinski prsten.

Što se tiče rastojanja i uglova u fenilnom prstenu oni se slažu sa očekivanim vrednostima. Egzociklična  $\text{C}=\text{N}$  dvostruka veza dozvoljava pojavu dva geometrijska izomera: syn (Z) i anti (E), kao što je naglašeno u uvodnom delu. Međutim, efekt prostornog ometanja koji postoji izmedju N-metilne grupe i fenilnog prstena, dopušta isključivo pojavu izomera E-forme. To je slučaj i kod jedinjenja I i II. E forma je potvrđena i veličinom torzionog ugla  $\text{S}_1-\text{C}_2-\text{N}_7-\text{C}_9 = 10.3(6)^\circ$  (IA),  $-6.9(7)^\circ$  (IB) i  $-5.3(8)^\circ$  (II).

TABELA 3.3.

jedinjenje	$S(II) - C(sp^3)$ [nm]	$S(II) - C(sp^2)$ [nm]	$C(sp^2) - S(II) - C(sp^3)$	ref.
I	0.1809(8)	0.1762(5)	105.9(3)	
	0.1804(8)	0.1770(5)	105.3(3)	
II	0.1792(7)	0.1765(4)	105.0(3)	
	0.1831(10)	0.1780(6)	100.9(4)	
III	0.1809(4)	0.1785(3)	101.5(3)	[94]
1	0.1818(8)	0.1769(6)	100.9(3)	[95]
	0.1771(7)	0.1787(4)	105.2(3)	[96]
2	0.1792(6)	0.1763(4)	103.4(2)	
	0.1815(6)	0.1764(6)	102.4(3)	[97]
3	0.1801(7)	0.1762(4)	102.8(3)	
	0.1808(7)	0.1758(5)	99.5(2)	[98]
4	0.1791(8)	0.1754(6)	101.7(3)	
5	0.1821(3)	0.1741(3)	102.5(1)	[92]
	0.1837(2)	0.1727(2)	97.3(1)	[99]
6				
7				
sred. vr.	0.1807	0.1764	102.4	[80]
empir. vr.	0.180	0.177	100.0	

Napomena: Nazivi jedinjenja I - 5 dati su u tabeli 3.1.

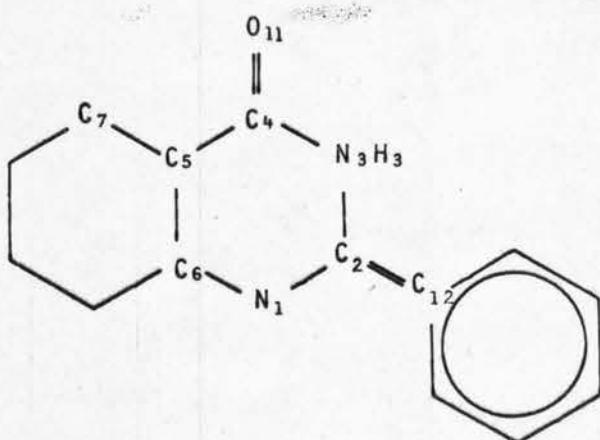
(6) *N-(dimetil-2,6-fenil-dihidro-5,6(4H)-tiazin-1,3-amino-2-fosfat*(7) *2,2,4,5-tetrafenil-2H-1,3-tiazin*

TABELA 3.4.

Jedinjenje	$C_4 - C_5$ [nm]	$C_5 - C_6$ [nm]	$C_4 - \frac{C_5}{0} - C_6$	Reference
I	0.1443(10)	0.1435(11)	118.7(7)	
	0.1488(10)	0.1459(11)	113.0(6)	
II	0.1406(12)	0.1428(12)	123.0(9)	
	0.1460(14)	0.1455(14)	117.2(9)	
III	0.1467( 6)	0.1487( 5)	113.8(6)	
	0.1480( 9)	0.1496(12)	113.1(6)	94
1	0.1481( 8)	0.1459( 9)	113.2(5)	95
	0.1384( 8)	0.1336( 9)	128.1(6)	96
2	0.1518( 9)	0.1485( 9)	111.0(5)	
	0.1455( 9)	0.1399(10)	120.4(6)	97
3	0.1485( 8)	0.1446(13)	114.2(6)	98
	0.1495( 7)	0.1411(11)	117.9(8)	
4	0.1507( 5)	0.1484( 5)	111.3(4)	92
	Sred. vrednost	0.1467( 9)	0.1444(10)	116.6(6)
5	Empirij. vred.	0.154	111.55	83

### 3.6. HEMIJSKE VEZE U JEDINJENJIMA SA KINAZOLINSKIM PRSTENOM

Dva rešena jedinjenja (IV i V) imaju molekule čija je osnova kinazolinski prsten koji sadrži atome azota na položajima 1 i 3, na kojeg je duž zajedničke veze C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> vezan cikloheksanski prsten. Za ugljenik C<sub>4</sub> vezan je atom kiseonika, a za C<sub>2</sub> fenilni prsten. Šematski prikaz molekula je dat na slici 3.11. sa oznakama atoma.



Sl. 3.11.

Već na osnovu hemijske sinteze je stvorena pretpostavka o gradji molekula, međutim problem tautomerije (položaj dvostrukе veze u kinazolinskom prstenu) i cis- i trans- izomerije (položaj vodonika na krajevima veze C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) nije mogao sa sigurnošću biti razrešen sve do ovde izvršene analize difrakcijom x-zraka, mada su neke indikacije dobijeni NMR spektroskopijom [100].

Rešavanjem molekulske strukture pokazano je da oba jedinjenja imaju atom vodonika vezan za atom azota na položaju 3. Na osnovu dužine N<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> veze (0.1270 nm i 0.1275 nm) može se zaključiti da je to dvostruka veza koja se sastoji od jedne σ- i jedne π-veze nastale od atomskeih orbitala azota i ugljenika koji su oba u sp<sup>2</sup> hibridizovanom stanju. U prilog 3H tautomerne forme, govori i povećanje ugla medju vezama kod atoma N<sub>3</sub> a smanjenje kod atoma N<sub>1</sub> u odnosu na teorijsku vrednost (120°) kod oba jedinjenja. U tabeli 3.5. je dat pregled vrednosti ovih parametara i u nju je uključeno još jedno srođno jedinjenje, rešavano u istoj Laboratoriji.

TABELA 3.5.

jedinjenje	izomer	N <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> [nm]	C <sub>2</sub> -N <sub>3</sub> [nm]	C <sub>6</sub> -N <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> -N <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	ref.
IV	cis	0.1270(2)	0.1409(2)	117.4(1)°	122.2(1)°	
V	trans	0.1275(2)	0.1406(2)	116.0(1)°	122.4(2)°	
C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> OBr	trans	0.1288(8)	0.1393(8)	116.2(5)°	123.1(5)°	[101]
teor. vred.			0.147	120°	120°	[84]
emp. sr. vr.		0.116 < x < 0.147	0.139			[73] [83]

Dužine N<sub>3</sub>-C<sub>2</sub> i N<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> veza su (0.1409 nm (IV) i 0.1406 nm (V)) i (0.1365 nm (IV) i 0.1365 nm (V)) respektivno, i one pokazuju da ove N-C veze nisu čiste jednostrukе veze. Za ovaj efekt možemo dati potpuno isto objašnjenje kao i u slučaju analognih C-N veza u tiazinskom prstenu (odeljak 3.5.). Verovatno zbog uticaja kiseonika, (rezonančija) veza N<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> je nešto kraća.

Veza N<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> čija je dužina (0.1468 nm (IV), 0.1466 nm (V)) je čisto jednostruka veza σ-tipa nastala od sp<sup>2</sup> hibridne orbitale azota i sp<sup>3</sup> hibridne orbitale ugljenika. Ove vrednosti za dužinu veze dobro se slažu sa empirijskim vrednostima [82].

Dužina  $C_4-O_{11}$  veze ( $0,1222$  nm (IV) i  $0,1224$  (V)) se dobro slaže sa empirijskom vrednošću za dvostruku  $C=O$  vezu ( $0,122$  nm [73]). Ove dužine veza zajedno sa uglovima oko te veze (slike 2.IV.1. i 2.V.1.) ukazuju na  $sp^2$  hibridizaciju ugljenikovih orbitala.

Dužine veza i uglova u fenilnom prstenu se dobro slažu sa empirijskim vrednostima [83]. Oblak delokalizovanih  $\pi$ -elektrona nastao od  $2p_z$  orbitala ugljenika u prstenu. verovatno utiče i na  $\pi$ -elektronski sistem u amidinskoj grupi  $NH-C(C)=N$  u kinazolinskem prstenu. Ovaj uticaj je veoma bitan za konformaciju molekula, naročito u rastvorima (vidi glavu 5.).

Vrednosti dužina veza i uglova u cikloheksanskom prstenu, dobro se slažu sa empirijskim srednjim vrednostima dobijenim za ovaj tip veze  $(C(sp^3)-C(sp^3)) = 0,154$  nm i  $C-C-C = 111,55^\circ$  [102]) i oni ukazuju na neplanarnu konformaciju prstena.

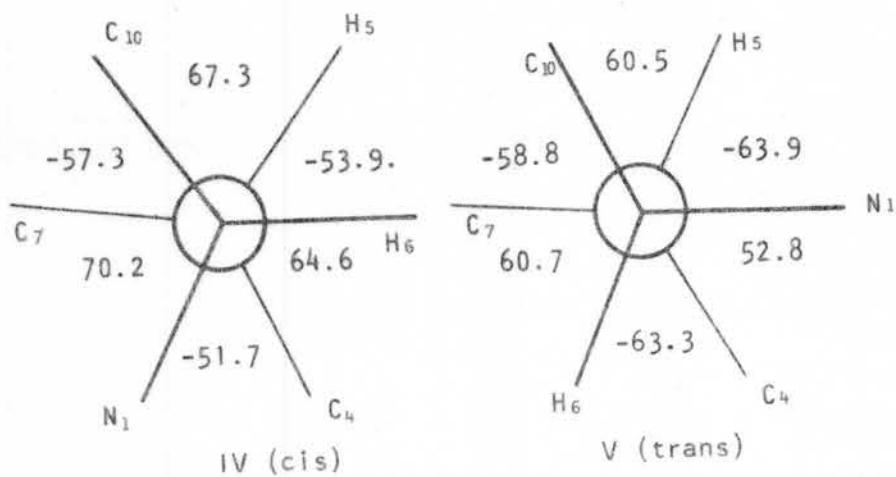
Na osnovu analize podataka za cis i trans izomer, možemo videti da se bitna razlika uočava samo u veličini određenih uglova oko anelacionih tačaka  $C_5$  i  $C_6$ . Da bi se konstruisala Newmanova projekcija duž veze  $C_5-C_6$  (slika 3.12.), moraju se znati vrednosti za najmanje šest torzionih uglova oko ovog pravca, koji su dati u tabeli 3.6.

Vidimo da atomi vodonika  $H_5$  i  $H_6$  kod cis izomera zaklapaju torzioni ugao  $-53,9^\circ$ , a kod trans izomera  $+179,3^\circ$  što odgovara definiciji ovakvih načina vezivanja (glava 4.). Na osnovu veličine torzionog ugla  $C_7-C_5-C_6-N_1$ , možemo zaključiti da je azotov atom  $N_1$  vezan aksijalno kod cis izomera, a ekvatorijalno kod trans-izomera, u odnosu na cikloheksanski prsten. Iz vrednosti torzionog ugla  $C_{10}-C_5-C_6-C_4$ , vidimo da je atom  $C_4$  u oba ova izomera vezan ekvatorijalno. Položaji atoma  $N_1$  i  $C_4$  su potvrđeni i algebarskom analizom torzionih uglova.

Uporedjivanjem dužina veza kontakata medju molekulima sa Van der Waalsovim radijusima odgovarajućih atoma, zaključeno je da su molekuli u elementarnoj ćeliji povezani

TABELA 3.6.

<i>torzioni ugao</i>	<i>IV (cis)</i>	<i>V (trans)</i>
$H_5 - C_5 - C_6 - H_6$	-53.9(18)	179.3(17)
$H_5 - C_5 - C_6 - C_{10}$	67.3(14)	60.5(13)
$H_6 - C_6 - C_5 - C_4$	64.6(13)	-63.3(12)
$C_{10} - C_6 - C_5 - C_7$	-52.3( 3)	-58.8( 3)
$C_4 - C_5 - C_6 - N_1$	-51.7( 3)	52.8( 3)
$C_7 - C_5 - C_6 - N_1$	70.2( 3)	176.8( 2)
$C_{10} - C_6 - C_5 - C_4$	-174.1( 2)	177.2( 2)
$N_1 - C_6 - C_5 - H_5$	-170.2(14)	-63.9(13)
$C_7 - C_5 - C_6 - H_6$	-173.5(13)	60.5(13)



kratkim vodoničnim vezama  $N_3 \dots O_{11}(xyz)$  i formiraju dimere oko centra simetrije. Postojanje dimerskog sistema povećava stabilnost molekula.

Vrednosti dužina i uglova vodoničnih veza u oba jedinjenja, date su u tabeli 3.7.

TABELA 3.7.

jedinjenje	izomer	$N_3 \dots O_{11}$ [nm]	$H_3 \dots O_{11}$ [nm]	$\angle N_3 - H_3 \dots O_{11}$ [°]	ref.
IV	cis	0.301	0.205	167.8	
V	trans	0.293	0.195	169.7	
teorijska vrednost		0.29	0.26		
srednja emp. vred.		0.29	0.20		89

\* \* \*

Karakter hemijskih veza je određivan na osnovu poređenja nadjene strukture sa empirijskim relacijama za veze i uglove. Najkarakterističniji je problem vezivanja azota. Utvrđeno je da je atom azota sa dva suseda u  $sp^2$  hibridizovanom stanju sa slobodnim elektronskim parom u jednoj hibridizovanoj orbitali. Što se tiče azotovog atoma sa tri suseda, problem nije jednoznačno razrešen jer postoje interpretacije kako preko  $sp^2$ , tako i preko  $sp^3$  hibridizacije, iako rezultati ukazuju na  $sp^2$  hibridizaciju. Uočeno je da dužine S-C veza zavise od hibridizovanog stanja atoma ugljenika. Ostale veze u molekulu su u granicama empirijskih srednjih vrednosti ( $C(sp^3) - C(sp^3) = 0.154$  nm,  $C(sp^2) - C(sp^2) = 0.135$  nm,  $C = O = 0.122$  nm).

Kod jedinjenja IV i V su primećene medjumolekulskе vodonične veze koje doprinose stabilnosti konformacije.

## 4. ANALIZA KONFORMACIJE ŠESTOČLANIH PRSTENOVA U ČVRSTOM STANJU

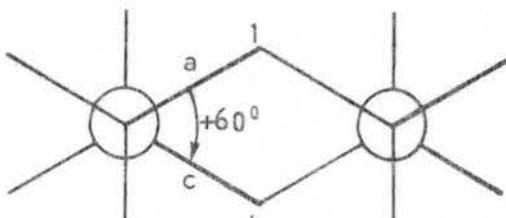
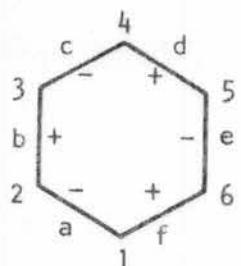
Struktura molekula je potpuno definisana kada se zna broj i vrsta atoma u molekulu i veze izmedju njih. Raspored tih atoma u prostoru se opisuje pojmom *apsolutne konfiguracije*. To je apsolutna uredjenost (raspored atoma) oko asimetričnog ugljenikovog atoma [11].

*Konformacija* i sterična struktura su izrazi koji se koriste za označavanje rasporeda atoma u prostoru, koji je posledica rotacije oko pojedinačnih veza. U ovoj glavi ćemo se baviti konformacijom šestočlanih neplanarnih prstenva u ispitivanim jedinjenjima. Deformacija prstena se može analizirati uvodjenjem pojma *torzionog ugla* ili pojma normalnih modova vanravanskih kretanja planarnog prstena, koji se izražavaju preko tzv. koordinata *nabiranja prstenova*. Oba ova pristupa biće detaljno razradjena sa aspekta šestočlanih prstenva.

### 4.1. DEFINISANJE KONFORMACIJE POMOĆU POJMA TORZIONIH UGLOVA

Metod konformacione analize pomoću torzionih uglova omogućuje da se sudi o energetskim nivoima različitih konformacionih stanja policikličnog sistema. U odeljku 3.4.

smo uveli pojam torzionog ugla odredjenog trima uzastopnim vezama a, b i c (sl. 3.7.). Kao najopštiji način označavanja smo naveli označavanje pomoću atoma koji se nalaze na krajevima ovih veza: 1-2-3-4. Kada je označavanje jednoznačno, dovoljno je označiti samo položaj ivice (grebena) (npr. 23) (sl. 3.7.). Često je korisno odrediti položaj jednog diedra u odnosu na drugi nezavisno od postojeće numeracije. To se izvodi pomoću dva broja. Npr. diedar abc i def u cikloheksanu su u odnosu 1-4 jedan prema drugom (sl. 4.1.). Kada se može birati izmedju dve notacije, biraćemo onu koja daje drugoj cifri manju vrednost.



Sl. 4.1.

U odeljku 3.4. smo takođe uveli i Newmanovu projekciju pogodnu za prikazivanje torzionih uglova. Veoma često je sama Newmanova projekcija dovoljna da da informaciju o konformaciji. Za neke granične slučajevе se moraju koristiti i razradjeni algebarski metodi, npr. za utvrđivanje položaja supstituenta (ekvatorijalni ili aksijalni), ili karaktera spoja dva prstena (cis ili trans) |90|. Kod ispitivanih jedinjenja se zaključci mogu izvesti jednoznačno već sa Newmbove projekcije, tako da račune gornjeg tipa, koje smo takođe izveli, nećemo navoditi, pogotovo što oni u potpunosti potvrđuju prvobitne zaključke.

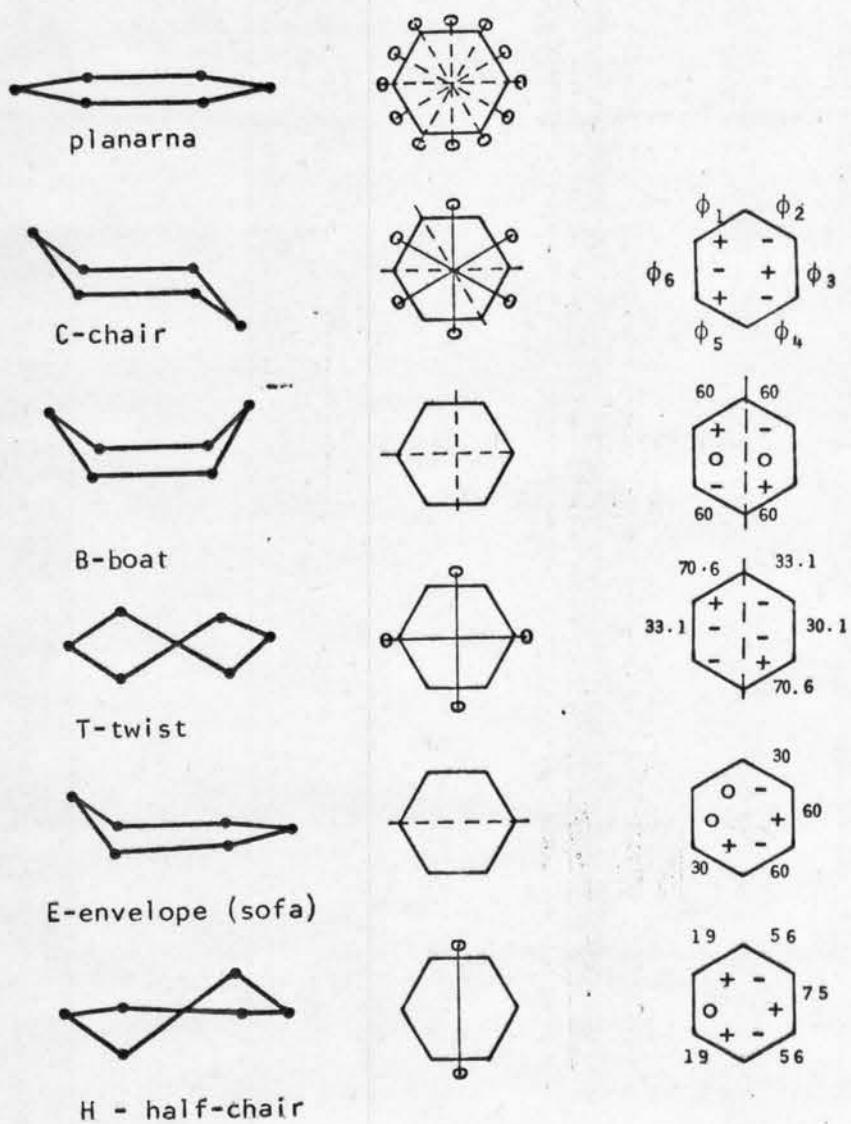
#### 4.1.1. Konformacija cikloheksana

Prvo ćemo razmotriti konformaciju cikloheksana kao referentnog ugljovodoničnog šestočlanog prstena sa čistim jednostrukim vezama, da bi smo kasnije mogli definisati i konformaciju heterocikličnih šestočlanih prstenova kao što su tiazinski i kinazilinski, kod kojih dužine veza i uglova odstupaju od odgovarajućih veličina u cikloheksanu. Prihvatićemo za početak teorijsku vrednost ugla od  $109.47^\circ$  za normalni valentni ugao kod ugljenika čije su veze sp<sup>3</sup> hibridizacijom usmerene prema temenima tetraedra.

Zbog neusaglašene terminologije za konformacione forme u našem jeziku, mi ćemo kod definisanja uvek dati i engleski termin i skraćenu oznaku koju ćemo nadalje najčešće koristiti.

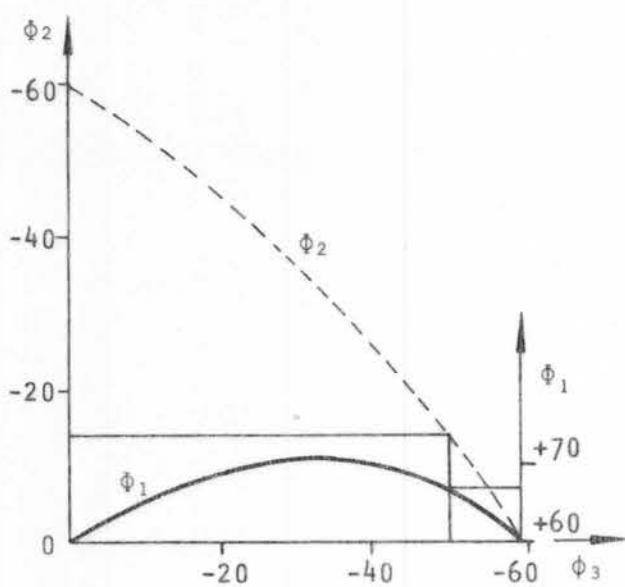
U stabilnoj formi cikloheksan ima stoličastu formu (chair - C) i torzioni uglovi su medju sobom jednakci ( $60^\circ$ ), a njihovi znaci se naizmenično smenjuju | 11, 90|. Ova osobenost je odraz visoke simetrije molekula (sl. 4.2.) koji pored ostalih elemenata simetrije poseduje i osu 3. reda normalnu na srednju ravan prstena.

Fleksibilne forme cikloheksana imaju niži stepen simetrije od C-konformacije. Sve konformacije ove grupe imaju kao zajednički element simetrije osu drugog reda normalnu na središnju ravan prstena. Dobro su poznate i ukrštena krevetasta konformacija (twist -T) i krevetasta konformacija (boat - B) | 90, 103, 104|. T-forma ima četiri torziona ugla istog znaka i vrednosti ( $33.1^\circ$ ) i dva torziona ugla suprotog znaka koji dostižu maksimalnu dozvoljenu vrednost torzionog ugla za fleksibilne forme ( $70.6^\circ$ ). Konformacija poseduje dve dodatne ose drugog reda, od kojih jedna prolazi kroz atome ugljenika izmedju torzionih uglova istog znaka (ispredana linija na slici 4.2.). B-konformacija je poseban slu-



Sl. 4.2.

čaj C-konformacije kod kojeg se anuliraju vrednosti jednog para torzionih uglova, a svi ostali zadržavaju svoje vrednosti od  $60^\circ$ . Od elemenata simetrije, pored ose drugog reda, poseduje i dve ogledalske ravni normalne na srednju ravnu prstena, od kojih jedna prolazi kroz dva atoma ugljenika



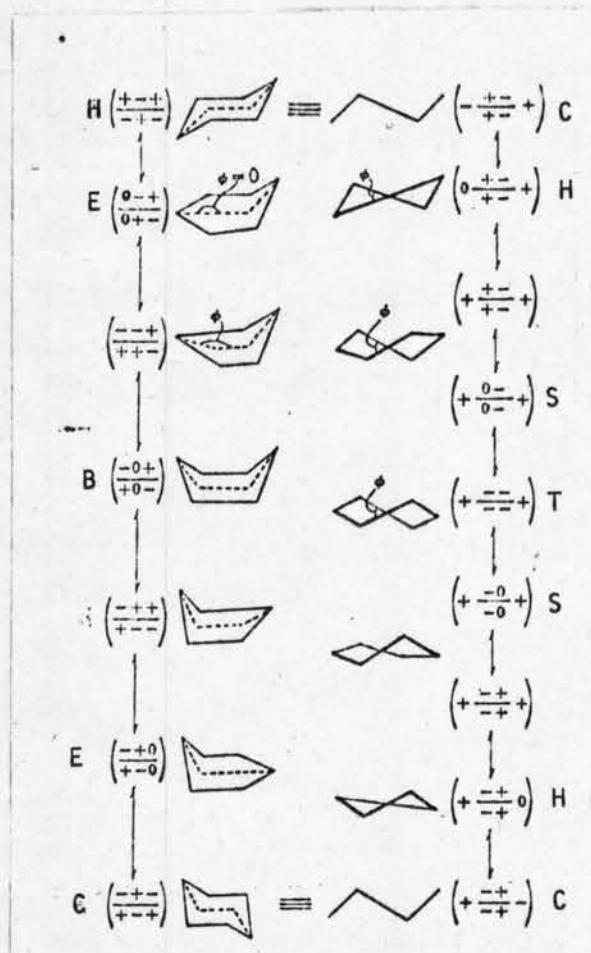
sl. 4.3.

koji razdvajaju dijedre sa suprotnim znacima (sl. 4.2.). Prelaz sa T na B-konformaciju se vrši kontinuiranom promenom torzionih uglova. Na krivoj na slici 4.3. |90| su predstavljene varijacije torzionih uglova  $\phi_1$  i  $\phi_2$  u funkciji promene torzionogугла  $\phi_3$ . Modifikacija cikloheksanskog prstena se može razložiti na 12 faza (sl. 4.4.) |104|

od kojih su 6 u T-konformaciji i 6 u B-konformaciji. Na slici 4.4. u zagradi je dat raspored znakova torzionih uglova u odnosu na ogledalsku ravan  $\left(\begin{smallmatrix} + & + \\ - & - \end{smallmatrix}\right)C$  i osu rotacije drugog reda  $\left(-\begin{smallmatrix} + & - \\ - & + \end{smallmatrix}\right)C$ .

Cikloheksanski prsten može biti i deformisan tako da dospeva u energetski nepovoljnije stanje (napregnute deformacije). Najpoznatiji primeri deformacije ovog oblika su polustoličasta (halfchair - H) kod koje je vrednost samo jednog torzionogугла nula, i forma koverte (envelope - E) (drugi nazivi: sofa, half-boat) kod koje dva susedna torzionaугла imaju vrednost nula (sl. 4.2.). H-konformacija je monoplanarna forma, a E-konformacija je 1,2-diplanarna forma |104|.

Enantiomorfne konformacije se dobijaju inverzijom znakova svih torzionih uglova.



sl. 4.4.

#### 4.1.2. Uticaj valentnog ugla

Svi navedeni proračuni torzionih uglova izvedeni su za normalne vrednosti valentnog ugla  $\widehat{C-C-C}$  u slučaju tetraedarskog vezivanja za atome ugljenika. Tako će konformacijski oblik idealne stolice sa torzionim uglovima od  $60^\circ$  biti osnovna konformacija za cikloheksan potpuno supstitui-

san sa ugljeničnim radikalima. Valentni ugao  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$  za ugljovodonik cikloheksan je  $112.4^\circ$  [105] i njegova stabilna konformacija C-forme ima vrednost torzionih uglova  $52^\circ$ . Međutim, ova vrednost torzionog ugla dovodi do pojave energije torzije koja teži da poveća vrednost ovom uglu. Izračunato je da konformacija C-forme ima minimum energije ukoliko je valentni ugao  $111.1^\circ$  a torzioni uglovi imaju vrednost  $55.5^\circ$  [106]. Elektronskom difrakcijom [102] je za valentni ugao cikloheksana dobijena vrednost  $111.55 \pm 0.15^\circ$  koja daje torzioni ugao veličine  $54.5^\circ$ . Možemo zaključiti da je vrednost torzionih uglova cikloheksana u konformaciji C-forme izmedju  $55^\circ$  i  $60^\circ$  i da veličina zavisi od supstituisanosti prstena. Za dosta supstituisane prstenove vrednost torzionog ugla je  $60^\circ$ , a za slabo supstituisane oko  $55^\circ$ .

Torzioni uglovi fleksibilnih formi cikloheksana će takodje biti osetljivi na promenu vrednosti valentnog ugla i za uglove čija je vrednost  $112.4^\circ$  torzioni uglovi treba da opadaju proporcionalno opadanju vrednosti torzionih uglova kod konformacije C-forme [90].

#### 4.1.3. Parametri asimetrije

Do sada smo razmatrali konformaciju cikloheksana i definisali idealne konformacije za šestočlane prstenove. U našim jedinjenjima se javljaju šestočlani heteroatomski prstenovi pa ćemo reći nešto o određivanju konformacije ovakvih struktura.

Šestočlani prsten ima dvanaest potencijalnih elemenata simetrije ne uzimajući u obzir ose rotacije 2., 3. i 6. reda normalne na dominantnu ravan prstena. Da bi smo odredili konformaciju prstena, moramo razmatrati 12 elemenata simetrije i to 6 osa rotacije drugog reda kroz svaki par naspramnih atoma i kroz sredinu svakog para naspramnih stranica prstena i šest ogledalskih ravni kroz iste simetrijske

položaje. Na slici 4.2. su predstavljeni elementi simetrije koji definišu idealne oblike najčešće primećenih konformacija šestočlanih prstenova.

Parametri asimetrije [103] definišu precizno konformaciju bilo kojeg prstena u odnosu na idealnu konformaciju i u odnosu na bilo koji drugi prsten sličnog sastava. Oni su mera odstupanja od idealne simetrije, odnosno oni su mera asimetrije na bilo kojem simetrijskom položaju i definisani su tako da su im vrednosti nula u slučaju kada odgovarajuća simetrija postoji.

Za izračunavanje parametara asimetrije se koriste dve jednačine:

$$\Delta C_s = \left\{ \frac{\sum_{i=1}^m (\phi_i + \phi'_i)^2}{m} \right\}^{1/2} \quad (4.1.)$$

$$\Delta C_2 = \left\{ \frac{\sum_{i=1}^m (\phi_i - \phi'_i)^2}{m} \right\}^{1/2} \quad (4.2.)$$

gde je m broj pojedinačnih poredjenja a  $\phi_i$  i  $\phi'_i$  su simetrijski povezani torzioni uglovi. Jednačina (4.1.) se koristi za izračunavanje parametra asimetrije ogledalske ravni, a (4.2.) za izračunavanje parametara asimetrije ose rotacije drugog reda. Na slici 4.2. su ilustrovani tipovi ogledalskih ravni i osa rotacije drugog reda kod šestočlanih prstenova. Prilikom izražavanja parametara asimetrije važno je definisati položaj (atom ili vezu) koju on opisuje. Parametri asimetrije šestočlanih prstenova su korisni za otkrivanje prirode poremećaja koje stvaraju vezivanje prstenova i naprezanje usled supstituenata.

#### 4.2. DEFINISANJE KONFORMACIJE POMOĆU KOORDINATA NABIRANJA

Prvi pokušaj uvodjenja koordinata nabiranja neplanarnih prstenova izveli su Kilpatrick, Pitzer i Spitzer [107] i to za molekulsku strukturu ciklopentana. Oni su definisali normalne modove  $z_j$  vanravanskog kretanja planarnog pravilnog petougaonika preko koordinate "nabiranja"  $q$  i faznog ugla  $\phi$  koji opisuje različite vrste nabiranja. Kretanje koje uključuje promenu  $\phi$  pri konstantnom  $q$  opisano je kao pseudo rotacija. Ovaj model je dobro funkcionišao za pravilan petougaonik, ali njegova primena za bilo koji petočlani prsten sa nejednakim dužinama veza nije bila direktna. Geise, Altona, Romers i Sunderalingam [108,109,110] su pokušali da definišu generalisani skup "koordinata nabiranja" preko torzionih uglova  $\phi_i$ . Njihova definicija je mogla da se primeni na bilo koji petočlani prsten, ali su relacije bile približne i amplituda nabiranja je zavisila od toga koji atom se uzima za prvi. Dalju diskusiju u tom pravcu dao je Dunitz [111]. Konačno, opštu definiciju koordinata nabiranja prstenova (ring-puckering) koja se može primeniti na bilo koji ciklični molekul ako su date koordinate položaja atoma u prstenu dali su Cremer i Pople [112].

Da bi smo uveli sistem r.p. (ring-puckering) koordinata, potrebno je definisati pomeranje svakog atoma od neke pogodno definisane srednje ravni. Ova ravan se bira tako da prolazi kroz koordinatni početak smešten u geometrijski centar "nabranog" prstena koji sadrži  $N$  atoma. Osa  $z$  je normalna na ovu ravan a osa  $y$  prolazi kroz projekciju položaja atoma 1 na ovu ravan. Orientacija srednje ravni ( $z = 0$ ) se može fiksirati pomoću jednačina

$$\sum_{j=1}^N z_j \sin\left(2\pi \frac{j-1}{N}\right) = 0 \quad \sum_{j=1}^N z_j \sin\left(2 \frac{j-1}{N}\right) = 0 \quad (4.3.)$$

Kompletan skup pomeranja od srednje ravni je dat skalarnim proizvodom

$$z_j = \vec{R}_j \cdot \vec{n} \quad (4.4.)$$

$\vec{R}_j$  je vektor položaja svakog atoma, a  $\vec{n}$  je ort u pravcu z ose molekula čiji pozitivni smer definiše gornju stranu prstena.

Generalisane r.p. koordinate ( $q_m$  i  $\phi_m$ ) se definišu relacijama:

$$q_m \cos \phi_m = \left(\frac{2}{N}\right)^{1/2} \sum_{j=1}^N z_j \cos\left(2\pi m \frac{j-1}{N}\right) \quad (4.5.)$$

$$m = 2, 3, \dots, \frac{N-1}{2}$$

$$q_m \sin \phi_m = \left(\frac{2}{N}\right)^{1/2} \sum_{j=1}^N z_j \sin\left(2\pi m \frac{j-1}{N}\right) \quad (4.6.)$$

Ove formule važe za  $N > 3$  i neparan broj atoma u prstenu. One definišu skup r.p. koordinata koje sačinjavaju amplitude  $q_m$  ( $q_m > 0$ ) i fazni uglovi  $\phi_m$  ( $0 \leq \phi_m \leq 2\pi$ ). Ako je broj atoma u prstenu  $N$  paran, jednačine (4.5.) i (4.6.) se primenjuju do  $m = N/2 - 1$  i postoji jedna sama koordinata

$$q_{N/2} = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{j=1}^N z_j \cos |(i-1)\pi| = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{j=1}^N (-1)^{j-1} z_j \quad (4.7.)$$

Ukupan broj r.p. koordinata je  $N-3$ . Naravno, može se naći i inverzna transformacija, tj. izraziti  $z_j$  preko r.p. koordinata [112]. Faktori normiranja u jednačinama (4.5. - 4.7.) su takvi da je

$$\sum_{j=1}^N z_j^2 = \sum_m q_m^2 = Q^2 \quad (4.8.)$$

gde je veličina  $Q$  tzv. totalna amplituda.

Za šestočlani prsten postoje tri r.p. koordinate. To su jedan par amplituda i faza ( $q_2$  i  $\phi_2$ ) i jedna sama amplituda  $q_3$ . Ove koordinate se mogu zameniti sfernim polarnim koordinatama ( $Q, \theta, \gamma = \phi_2$ ) [113,114] pri čemu je  $\theta$  ugao izmedju 0 i  $\pi$  takav da je

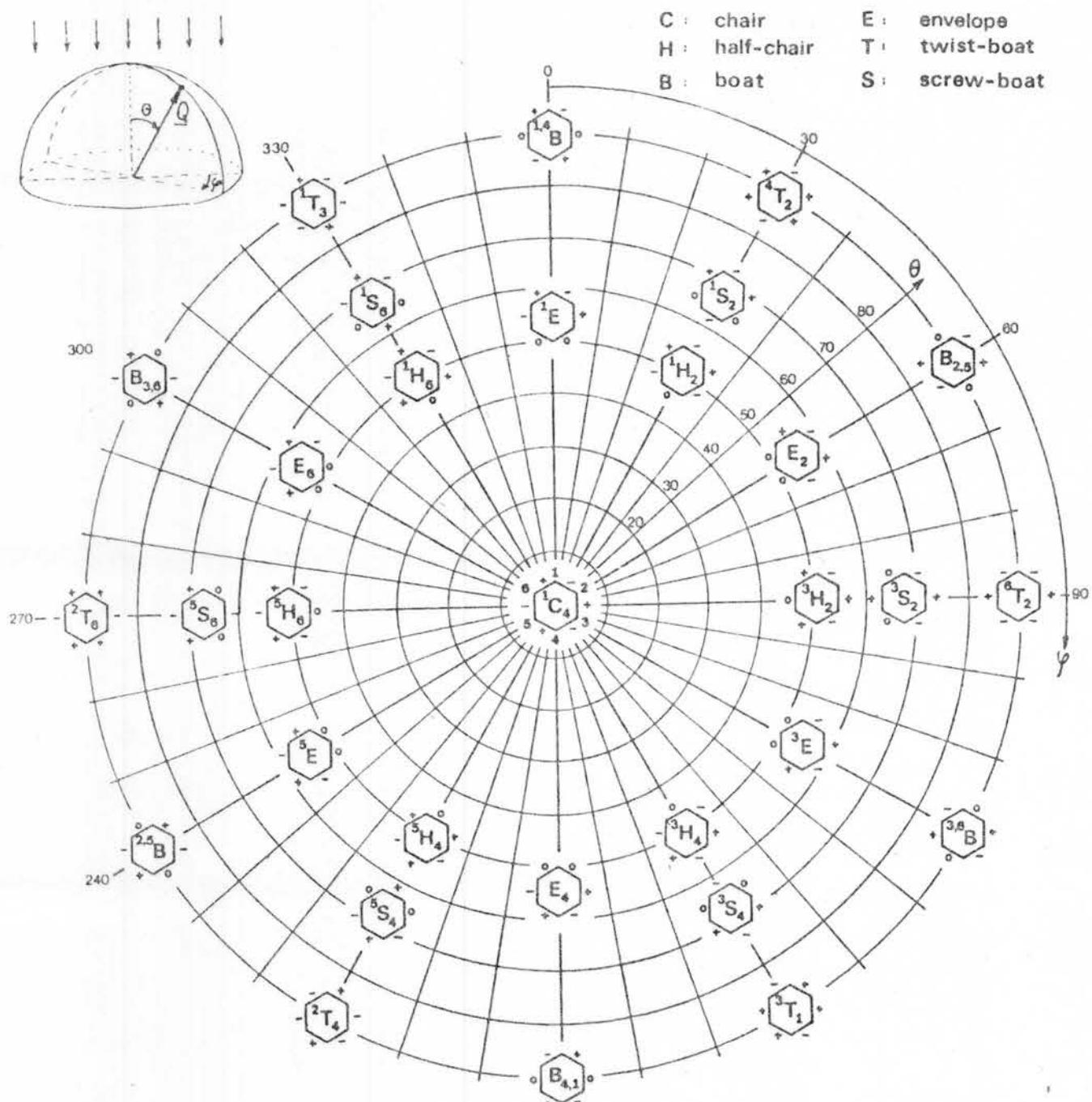
$$q_2 = Q \sin\theta \quad (4.9.)$$

$$q_3 = Q \cos\theta \quad (4.10.)$$

Ovaj koordinatni sistem omogućava preslikavanje svih tipova nabiranja na površinu sfere radijusa  $Q$  sa polovima  $\theta = 0^\circ, 180^\circ$ , kao što je predložio Hendrickson [115]. Slika 4.5. predstavlja površinu ove sfere u dvodimenzionalnoj polarnoj projekciji koju je dao Boeyens [116].

Svaki šestougaonik predstavlja kanonsku konformaciju preko 6 klasičnih formi sa različitim inicijalima (pet je dato na slici 4.2., a šesta je tzv. kosa krevetasta (screw boat) S-forma. Simboli na ivicama šestougaonika ukazuju na znak ednocikličnih torzionih uglova [117]. Ukoliko se atomi numerišu u smislu kretanja kazaljke na satu, uzimajući za prvi atom heteroatom ili atom sa najvećom atomskom težinom, kao kod ispitivanih jedinjenja, onda se može definisati gornja i donja strana prstena, pa se uz inicijale kod oznake konformacije pišu i redni brojevi atoma koji odstupaju od srednje ravni i to gore levo oni koji su iznad ravni, a dole desno atomi ispod ravni.

U polarnom položaju se nalazi konformacija stolice ( ${}^1C_4$ ) na  $\theta = 0^\circ$  ili  $180^\circ$ . Koordinate r.p. su  $q_2 = 0$  i  $q_3 = \pm Q$ . Položaji na ekvatoru sfere (sl. 4.5.) imaju  $\theta = 90^\circ$  a  $q_2 = Q$  i  $q_3 = 0$ . Kada se fazni ugao menja, konforma-



cija prolazi kroz seriju od šest B-konformacija ( $\gamma = 0, 60, 120, 180, 240, 300^\circ$ ) i šest T-konformacija ( $\gamma = 30, 90, 150, 210, 270, 330^\circ$ ). One mogu biti prevedene jedna u drugu pseudo rotacionom putanjom. H-konformacija ( ${}^3H_2$ ) je prelazna forma izmedju C-forme i T-forme. Za mala pomeranja pravilnog šestougla (malo Q), može se pokazati da je za H-formu  $\text{tg}\theta = \sqrt{3/2}$  i  $\gamma = 90^\circ$ .

Za formu koverte (E) koja je na prelazu izmedju S- i B-konformacije, atomi 2,3,4,5 i 6 leže u ravni za malo Q,  $\text{tg}\theta = \pm\sqrt{2}$  i  $\gamma = 0^\circ$ . Forma ( ${}^1S_2$ ) se javlja za  $\text{tg}\theta = 1 + \sqrt{2}$  i  $\gamma = 30^\circ$ . Za slučaj ravnog (pljosnatog) prstena, Q = 0, sfera se skuplja u tačku.

Predstavljanje konformacionih formi na površini sfere koja se projektuje na ravan (sl. 4.5.) objedinjuje sve do sada uradjene analize konformacije šestočlanih prstenova. Svaki od simbola na slici sadrži kompletну informaciju o konformaciji i sa slike se može videti mehanizam bilo kojeg konformacionog prelaza.

#### 4.3. ANALIZA KONFORMACIJE TIAZINSKIH PRSTENOVA

Do sada nisu vršene neke detaljnije analize konformacije tiazinskog prstena, verovatno zbog toga što on zbog svog prilično heterogenog sastava ne pokazuje veliku bliskost sa idealnim konformacijama. Predmet istraživanja su bili 1,3-tiazini, tj. šestočlani prstenovi koji u položaju 1 imaju atom sumpora, a u položaju 3 atom azota. Rešavanjem molekulske strukture jedinjenja I, II i III, odredili smo koordinate svih atoma i izračunavanjem najbolje ravni za tiazinski prsten, utvrdili da on ni u jednom slučaju nije planaran. Stoga smo ravni kroz prsten postavljali tako da odstupanje atoma koji određuju ravan bude minimalno. Jednačine ovih ravni su date u tabeli 4.1., na isti način

TABELA 4.1.

<i>Jedinjenje</i>	<i>Jednačine najboljih ravnih</i>
IA	$0.4160X - 0.3870Y + 0.8229Z = 7.6778$
IB	$0.4012X + 0.4551Y + 0.7949Z = 14.9324$
II	$0.017X + 0.031Y + 0.999Z = 0.078$
III	$-0.2282X + 0.0678Y + 0.6991Z = 6.0652$

TABELA 4.2.

<i>Atom Jedinjenje</i>	IA	IB	II	III
S <sub>1</sub>	7(1)*	6(1)*	- 1(2)*	2(8)*
C <sub>2</sub>	- 14(8)*	- 6(9)*	5(6)*	- 16(8)*
N <sub>3</sub>	11(9)*	- 2(5)*	2(5)*	7(6)*
C <sub>4</sub>	- 6(5)*	108(2)	- 9(8)	8(1)*
C <sub>5</sub>	- 657(7)	- 569(5)	277(9)	- 684(4)
C <sub>6</sub>	- 217(6)	- 1(2)*	- 134(9)	- 186(8)
N <sub>7</sub>	- 8(4)	- 10(1)	- 2(5)*	9(3)*
C <sub>8</sub>	2(2)*	4(6)*	18(7)	-

NAPOMENA: Odstupanje je dato u  $nm \times 10^4$ . Zvezdice (\*) označavaju atome koji pripadaju najboljoj ravni.

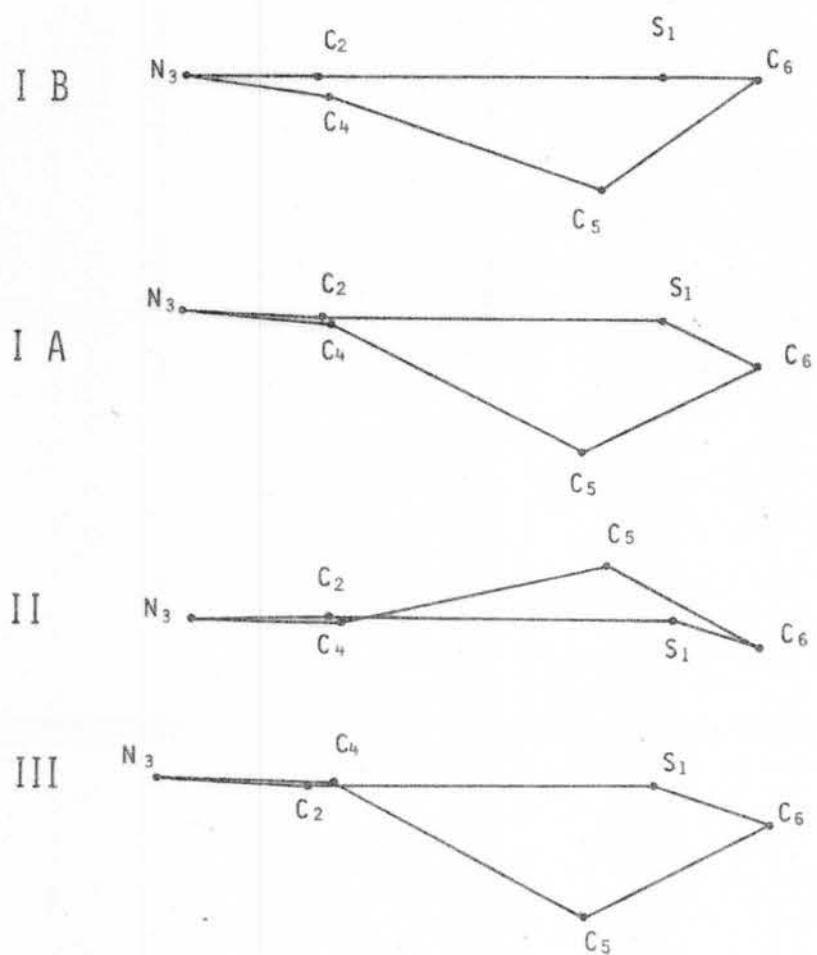
kao i u odeljcima 2.I - 2.III. Odstupanje svih atoma prstena kao i odstupanje supstituenata od najbolje ravnije za sva tri jedinjenja dato u tabeli 4.2. Na slici 4.6. predstavljena je projekcija tiazinskog prstena na ravan normalnu na izračunatu najbolju ravan. I sa ove slike se može videti da je konformacija šestočlanog prstena vrlo nepravilna.

Da bismo utvrdili kojoj konformaciji je tiazinski prsten najbliži, izvršili smo analizu veličina endocikličnih torzionih uglova. Na slikama 4.7. - 4.9. predstavljeni su tiazinski prstenovi sa vrednostima torzionih uglova.

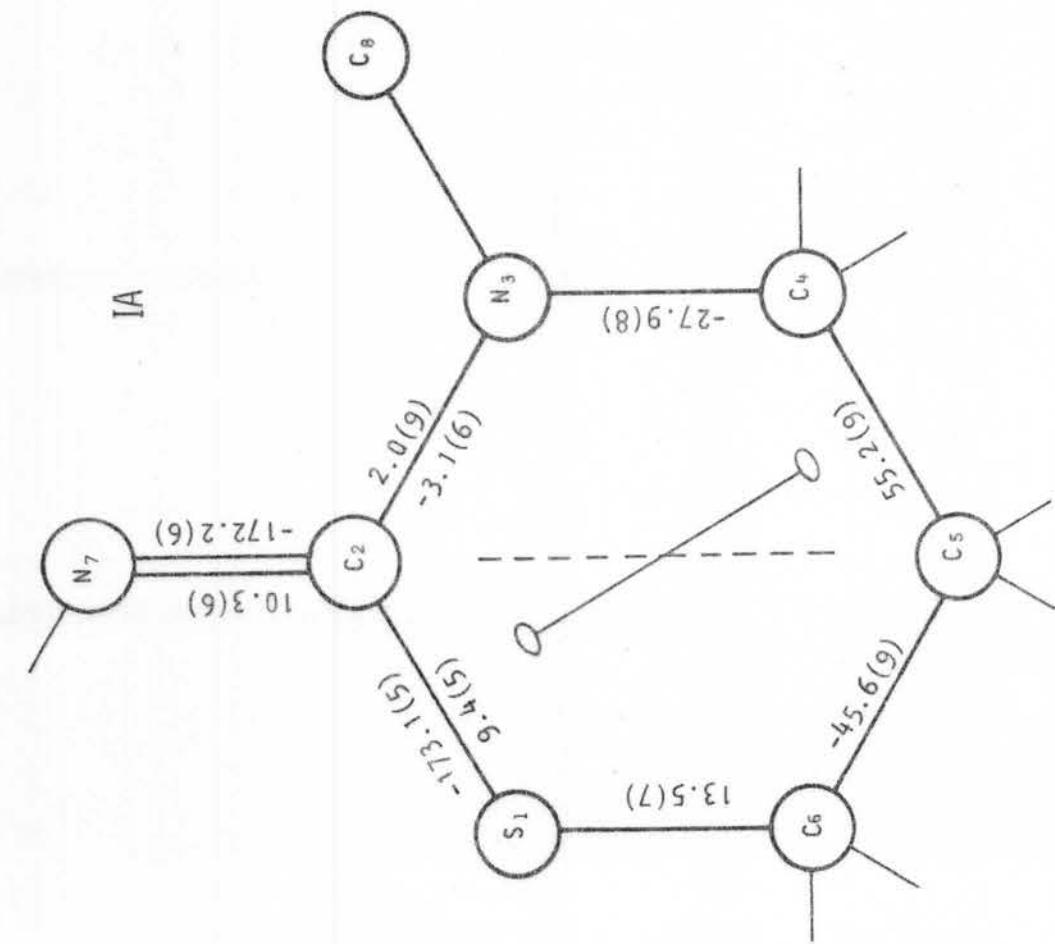
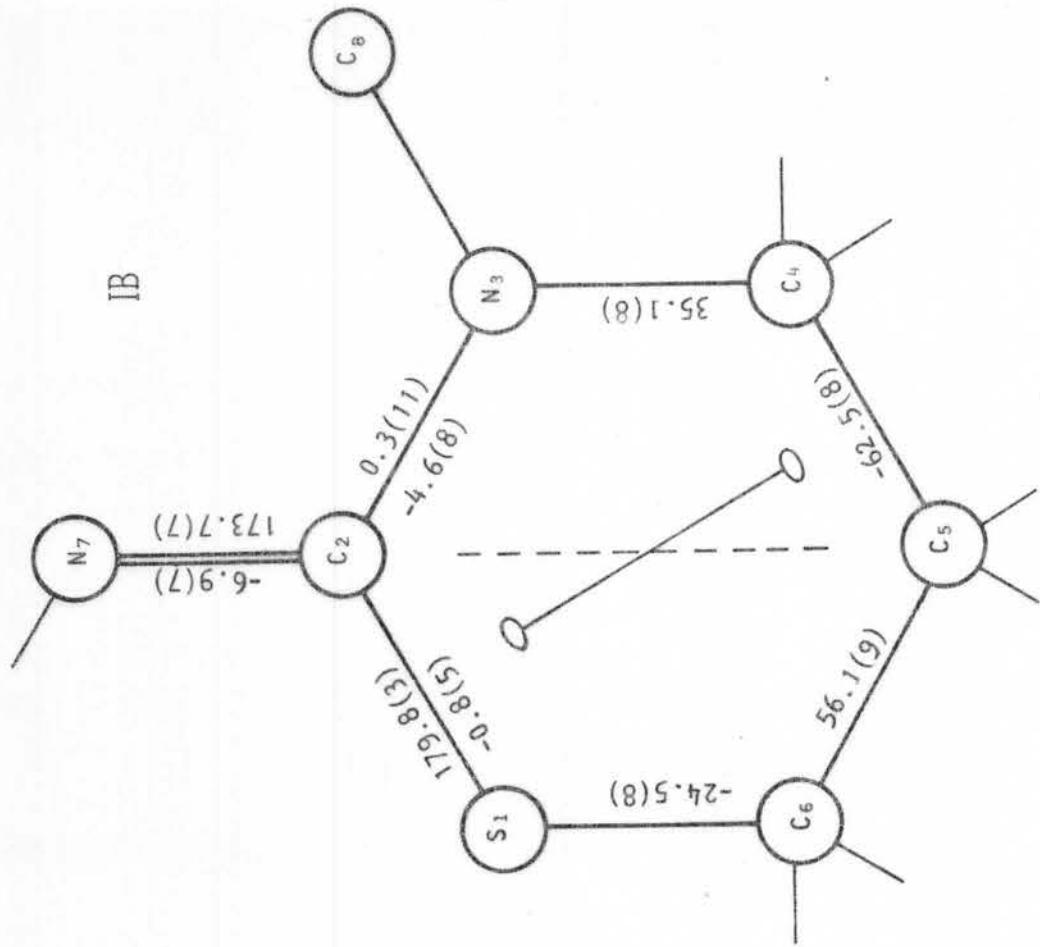
Idealan oblik koverte i polustolice za pravilne šestočlane prstenove može se predstaviti kao na slici 4.10., na kojoj crni sektor označava atom iznad srednje ravni prstena a beli sektor atom ispod te ravni [106]. U šestougao-niku su označeni i znaci i idealne teorijske vrednosti torzionih uglova [90] a u zagradi su date vrednosti za odgovarajući ugljovodonični prsten [104]. Poredjenjem dobijenih rezultata sa ovim vrednostima, zaključujemo da u jedinjenju I i molekul A i molekul B imaju po redosledu znakova torzionih uglova konformaciju bližu E-formi, ukoliko se vrednosti torzionih uglova  $\phi_1$  i  $\phi_2$  smatraju približno jednakim nuli. Odstupanje vrednosti torzionih uglova  $\phi_3$  i  $\phi_6$  od  $30.9^\circ$  je znatnije kod molekula A nego kod molekula B. Torzioni uglovi  $\phi_4$  i  $\phi_5$  imaju vrednost bližu teorijskoj vrednosti kod molekula B.

Za jedinjenja II i III vršena su slična poređenja vrednosti torzionih uglova. Možemo zaključiti da je i u ovim slučajevima konformacija najbliža E-formi, iako je odstupanje od idealne konformacije nešto veće kod jedinjenja II.

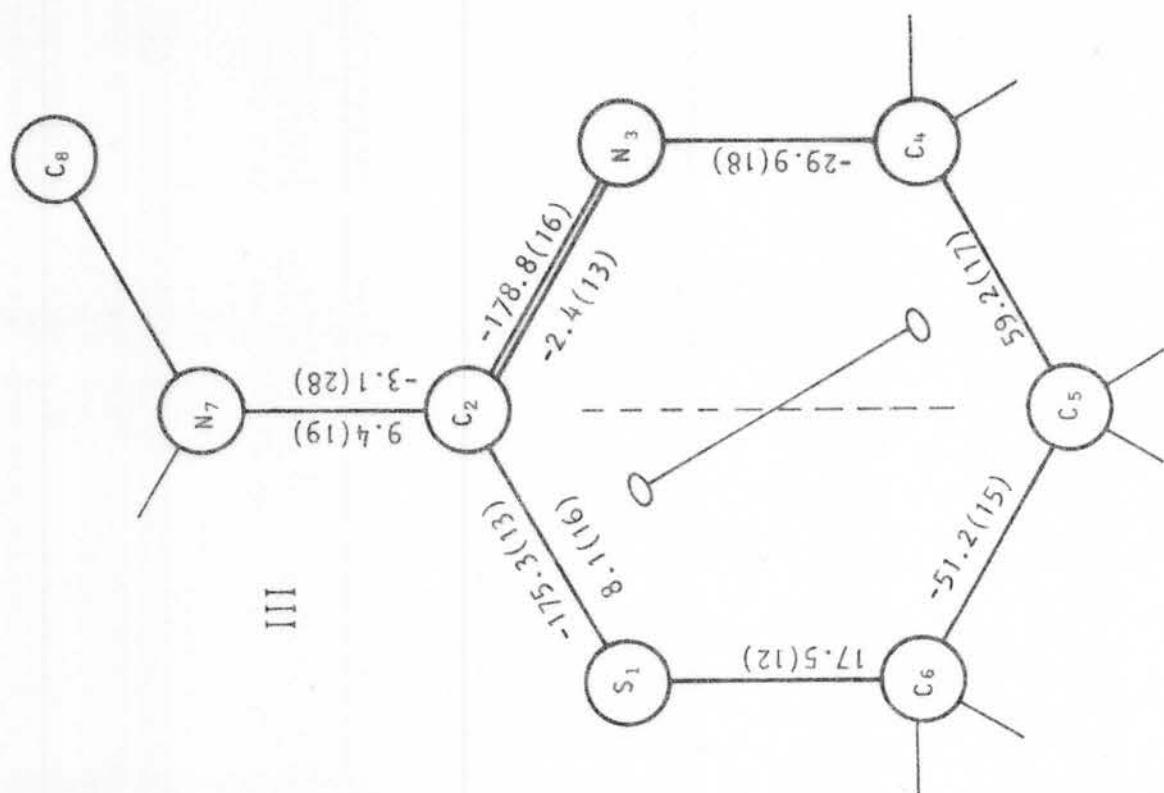
Konformacija tiazinskih prstenova ispitana je i na osnovu empirijskih kriterijuma koje su uveli Foces-Foces et al. [118], za heteroatomske šestočlane prstenove. Rezultati dobijeni ovim pristupom [119] potvrđuju gornje zaključke, ali ne daju nikakvu novu informaciju o konformaciji.



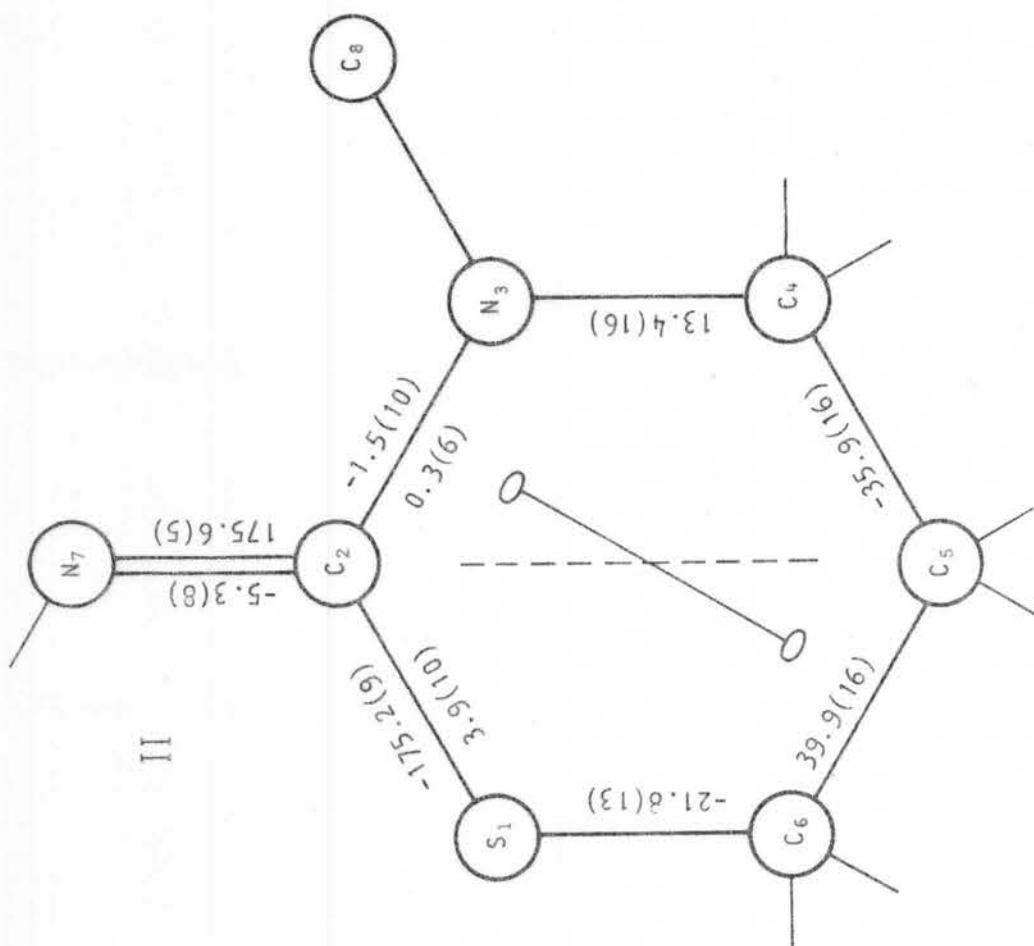
SL. 4.6.



S1. 4.9.



S1. 4.8.

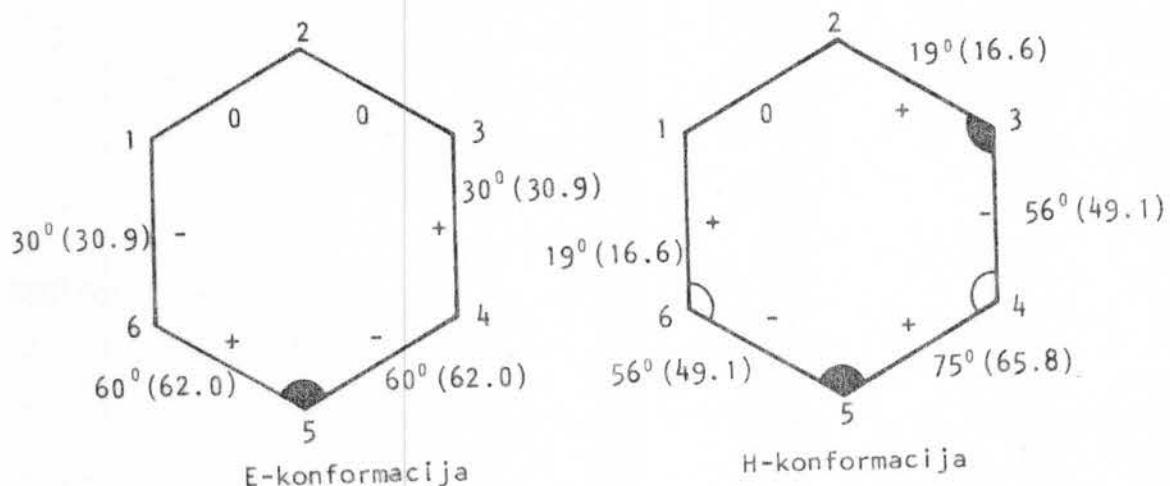


Pored jednostavnog uporedjivanja vrednosti torzionalnih uglova sa idealnim konformacijama, da bismo dobili kvantitativniju informaciju o konformaciji, prvo smo izračunali parametre asimetrije (jedn. (4.1.) i (4.2.)) za predpostavljene elemente simetrije. Njihova vrednost je računata za ogledalsku ravan kroz atom C<sub>2</sub> i za ose drugog reda koje su, zavisno od jedinjenja, davale najbolje rezultate. Rezultati su prikazani u tabeli 4.3.

Vrednosti parametara asimetrije takođe ukazuju da u ispitivanim jedinjenjima tiazinski prsten ima konformaciju najbližu E-formi, a postojanje ose rotacije drugog reda, iako sa velikim vrednostima parametra asimetrije, ukazuje i na deformisani oblik H-konformacije.

TABELA 4.3.

jedinjenje	$\Delta Cs [^{\circ}]$	atom	$\Delta C_2 [^{\circ}]$	atomi
IA	10.5	C <sub>2</sub>	17.4	S <sub>1</sub> - C <sub>2</sub>
IB	7.8	C <sub>2</sub>	20.5	S <sub>1</sub> - C <sub>2</sub>
II	5.9	C <sub>2</sub>	12.0	C <sub>2</sub> - N <sub>3</sub>
III	9.1	C <sub>2</sub>	20.6	S <sub>1</sub> - C <sub>2</sub>



U želji da izvedeni zaključak proverimo generalno, prikupili smo podatke iz literature i izveli proračun parametara asimetrije za još sedam jedinjenja (10 prstenova), čiji su rezultati sadržani u tabeli 4.4.

TABELA 4.4.

red. br.	jedinjenje	$\Delta C_s [^\circ]$	atom	$\Delta C_2 [^\circ]$	atomi	referenca
1	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> S	6.56	C <sub>2</sub>	22.2	C <sub>2</sub> -N <sub>3</sub>	[94]
2	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	3.5	C <sub>2</sub>	26.8	C <sub>2</sub> -N <sub>3</sub>	[95]
3	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S	A	S <sub>1</sub>	11.0	S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	[96]
		B	S <sub>1</sub>	8.5	S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	
4	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> S	A	C <sub>2</sub>	15.5	C <sub>2</sub> -N <sub>3</sub>	[97]
		B	C <sub>2</sub>	12.9	C <sub>2</sub> -N <sub>3</sub>	
5	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	A	S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	27.2	C <sub>2</sub>	[98]
		B	N <sub>3</sub>	21.0	N <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>	
6	[C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> S] <sup>+</sup>	1.2	C <sub>2</sub>	29.9	S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	[92]
7	C <sub>28</sub> H <sub>21</sub> NS	10.3	C <sub>2</sub>	27.4	S <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	[99]

Ponovo vidimo da je najbolji element simetrije ogledalska ravan koja prolazi kroz par atoma ugljenika, tako da možemo generalisati zaključak u smislu da 1,3-tiazinski prsten u čvrstom stanju ima konformaciju najbližu E-konformaciji.

U poslednje vreme se prednost daje analizi konformacije izračunavanjem koordinata nabiranja prstena. Na osnovu prethodno izložene teorije, izračunali smo r.p. koordinate za tiazinske prstenove izražene u polarnim koordinatama. Na osnovu njih su konformacione forme identifikovane na Boeyensovom dijagramu (sl. 4.5.). Rezultati koji se odnose kako na tiazinske prstenove u ispitivanim jedinjenjima, tako i za gore navedena jedinjenja su rezimirani u tabeli 4.5.

TABELA 4.5.

Broj	Jediničenje	$Q$	$\theta [^{\circ}]$	[°]	$e N d$	Znaci torsionalnih uglova	Reference
I $C_{11} H_{12} Cl_2 N_2 S$	A	0.4084	63.28	227.2	$5S_4$ ( ${}^5E$ )	+ 0 - + - 0 (0 0 - + - +)	
	B	0.4771	53.44	233.8	$5E$	0 0 - + - +	
II $C_{13} H_{18} N_2 S - imino$		0.2797	50.85	259.6	$5H_6$ ( ${}^5E$ )	- 0 - + - + (0 0 - + - +)	
		0.4434	59.43	229.54	$5E$	0 0 - + - +	
I $C_{11} H_{14} N_2 S$		0.476	51.8	255.7	$5E$ ( ${}^5H_6$ )	0 0 - + - + (- 0 - + - +)	94
		0.4808	54.79	248.9	$5E$	0 0 - + - +	95
3 $C_{10} H_{12} N_2 S$	A	0.5304	73.80	201.9	$5S_4$	+ 0 - + - 0	96
	B	0.1735	68.69	3.7	${}^1E$ ( ${}^1S_2$ )	- + 0 - 0 + (- + 0 0 - +)	
4 $C_{12} H_{16} N_2 S$	A	0.5287	58.15	259.8	$5H_6$ ( ${}^5E$ )	- 0 - + - + (0 0 - + - +)	97
	B	0.3313	58.77	257.8	$5E$ ( ${}^5H_6$ )	0 0 - + - + (- 0 - + - +)	
5 $C_{13} H_{18} N_2 O_2 S_2$	A	0.7805	86.19	318.2	${}^1T_3$ ( $B_{36}$ )	- - + - - + (+ + - + + -)	98
	B	0.6240	87.76	141.5	${}^3T_1$ ( ${}^36B$ )	+ + - + + - (- - + - - +)	
6 $[C_{12} H_{17} N_2 S]^+$		0.5100	54.50	241.0	$5E$	0 0 - + - +	92
7 $C_{28} H_{21} NS$		0.6298	67.03	43.9	${}^1S_2$ ( $E_2$ )	- + 0 - 0 + (- + - 0 0 +)	99
teorijske vrednosti					$5E$ $5S_1$ 210	0 0 - + - + (+ 0 - + - -)	116

Može se zaključiti da 1,3-tiazinski prstenovi u čvrstom stanju zauzimaju konformaciju u kojoj je šestočlani prsten u napregnutoj deformacionoj formi. U ispitivanim jedinjenjima to je konformacija izmedju E-forme i S-forme, odnosno izmedju E- i H-forme. Od ovih prelaznih konformacija odstupaju samo prstenovi u jedinjenju 5., koji imaju konformaciju na prelazu izmedju T-forme i B-forme, što se verovatno može pripisati uticaju steričnih efekata meziklorilne ( $\text{SO}_2\text{CH}_3$ )-grupe.

#### 4.4. ANALIZA KONFORMACIJE ŠESTOČLANIH PRSTENOVA U ISPITIVANIM KINAZOLINIMA

Kristalna struktura jedinjenja IV i V je opisana u glavi 2. Molekuli sadrže tri šestočlana prstena, od kojih je fenilni planaran, a druga dva su neplanarni sa konformacijom koja je bila predmet proučavanja. Reč je o cikloheksanskom prstenu spojenom sa kinazolinskim prstenom zajedničkom C-C vezom. Priroda spoja je analizirana u deljku 3.6. gde je i utvrđena razlika izmedju cis i trans izomera analizom Newmanovih projekcija.

Ovde ćemo analizirati konformacije cikloheksanskog i kinazolinskog prstena. Nadjene su najbolje ravni koje prolaze kroz četiri atoma u kinazolinskom prstenu. Jednačine najboljih ravnih za oba jedinjenja su date u tabeli 4.6., a odstupanja atoma od najboljih ravnih u tabeli 4.7. Kroz cikloheksanski prsten je vrlo teško postaviti najbolju ravan, jer su postojale tri ravnine koje daju približno iste rezultate. Odlučili smo se za onu, kod koje je odstupanje preostala dva ugljenika u prstenu bilo najveće.

U sledećem koraku smo odredili sve endociklične torzione uglove, kao i relevantne egzociklične [120,121] i njihove vrednosti su date na slikama 4.11. i 4.12.

TABELA 4.6.

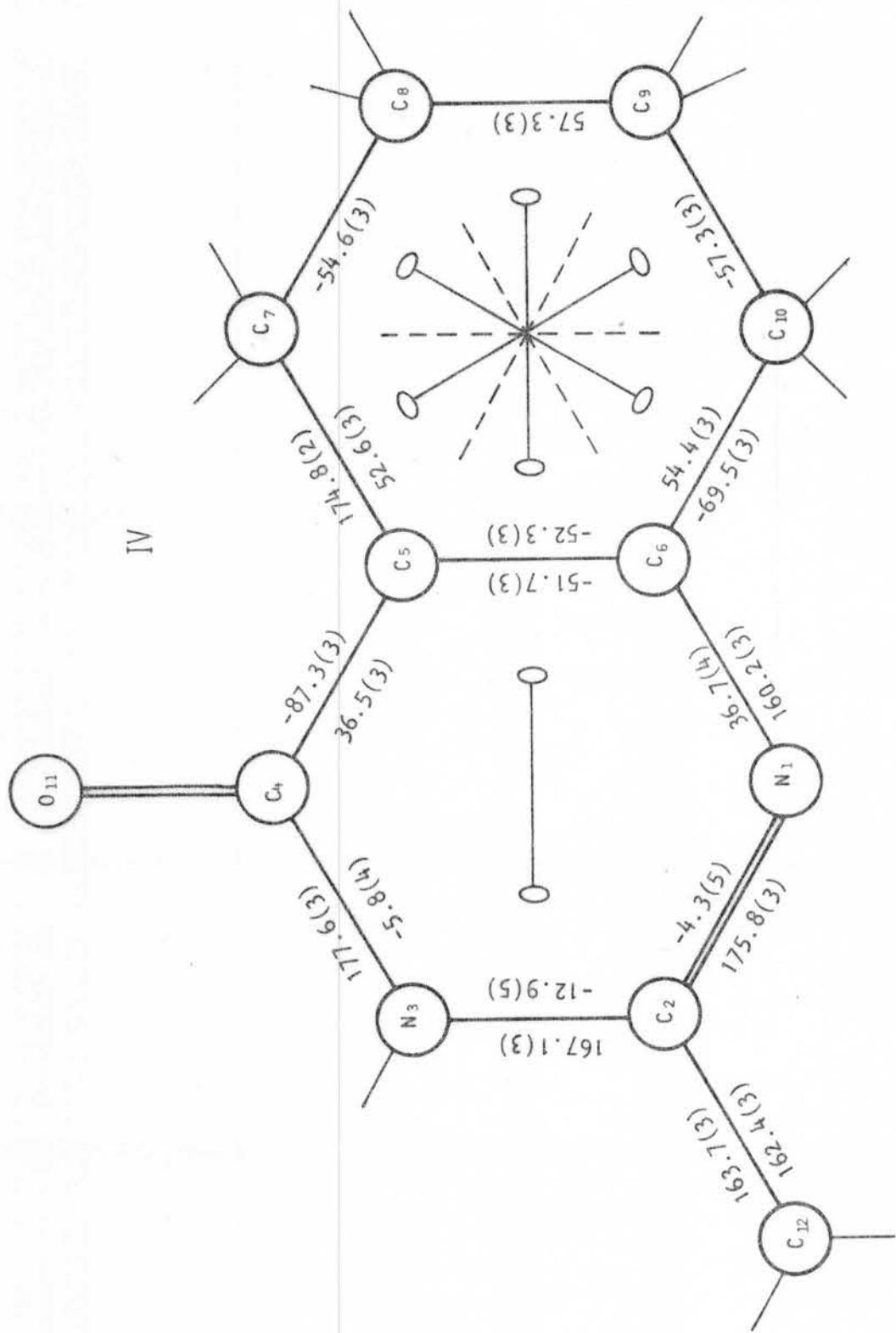
<i>Jedinjenje</i>	<i>Prsten</i>	<i>Jednačine najbolje ravni</i>
IV	cikloheksan	$-0.3661X + 0.4014Y + 0.8395Z = -3.4962$
IV	kinazolin	$0.3055X + 0.6024Y + 0.7374Z = 5.4367$
V	cikloheksan	$0.0383X + 0.9693Y - 0.2428Z = 5.5883$
V	kinazolin	$0.0934X + 0.7884Y - 0.3672Z = 3.1789$

TABELA 4.7.

<i>Prsten:</i>	<i>cikloheksan</i>		<i>Prsten:</i>	<i>kinazolin</i>	
<i>jedinje-nje</i>	<i>IV</i>	<i>V</i>	<i>jedinje-nje</i>	<i>IV</i>	<i>V</i>
<i>C</i> <sub>5</sub>	629(1)	-5(6)*	<i>N</i> <sub>1</sub>	-17(1)*	-299(3)
<i>C</i> <sub>6</sub>	1(3)*	-700(2)	<i>C</i> <sub>2</sub>	18(1)*	-1(4)*
<i>C</i> <sub>7</sub>	-1(3)*	5(6)*	<i>N</i> <sub>3</sub>	-8(6)*	2(7)*
<i>C</i> <sub>8</sub>	1(3)*	649(1)	<i>C</i> <sub>4</sub>	-331(7)	-2(5)*
<i>C</i> <sub>9</sub>	-673(2)	-5(5)*	<i>C</i> <sub>5</sub>	-785(7)	1(2)*
<i>C</i> <sub>10</sub>	-1(3)*	5(6)*	<i>C</i> <sub>6</sub>	7(7)*	-778(2)
<i>C</i> <sub>4</sub>	487(1)	-683(5)	<i>O</i> <sub>11</sub>	-308(8)	31(6)
<i>N</i> <sub>1</sub>	-1370(7)	794(9)	<i>C</i> <sub>12</sub>	90(8)	338(8)

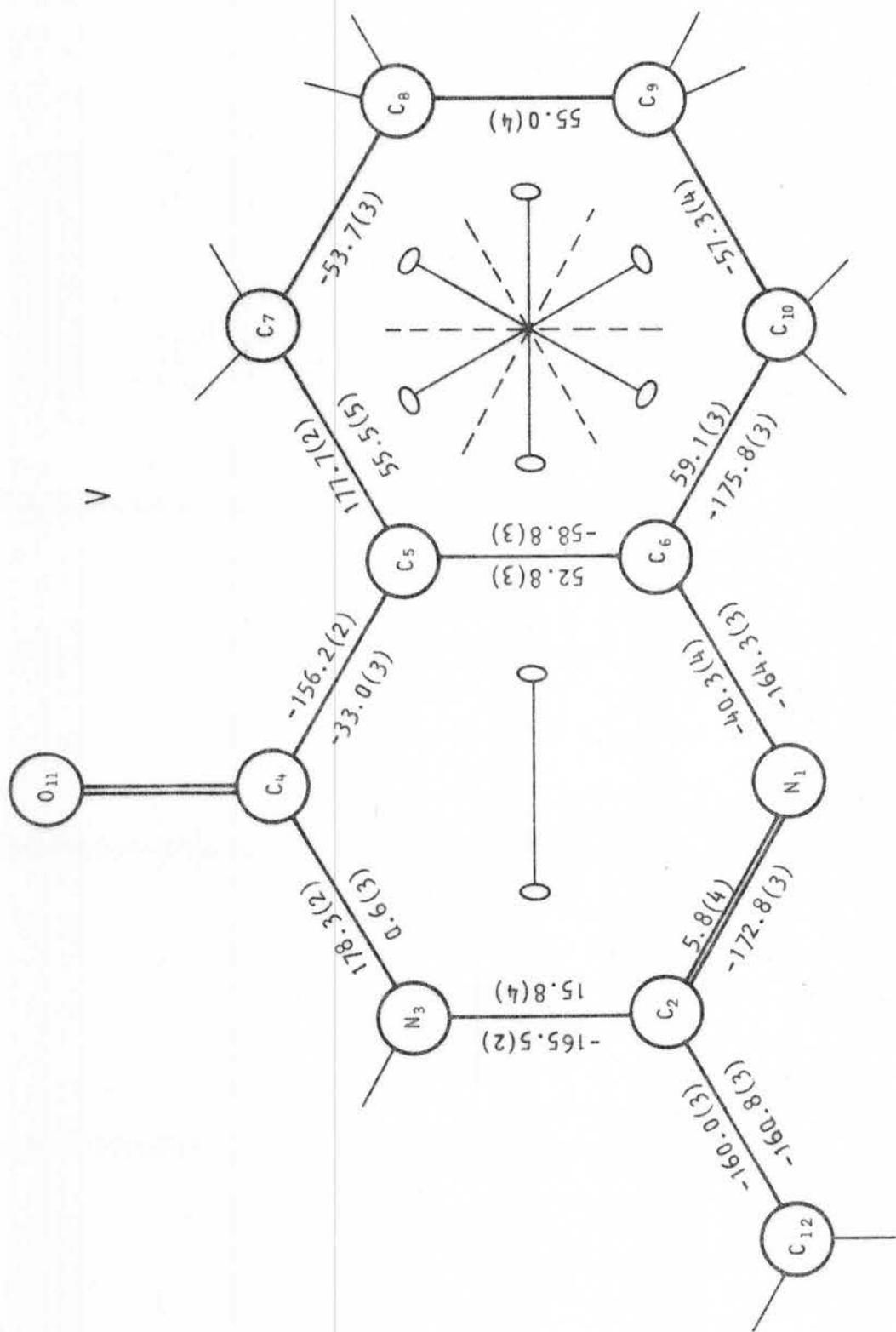
Napomena: Odstupanja su data u  $nm \times 10^4$ .

Zvezdica (\*) označava atome koji pripadaju najboljoj ravni. Kod cis- i trans- izomera najbolje ravni cikloheksanskog i kinazolinskog prstena zaklapaju ugao od  $74.61^\circ$  i  $29.27^\circ$ , respektivno.



IV

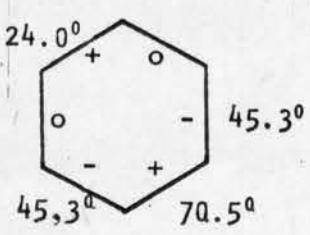
SL. 4, 11.



Konformacija šestočlanih prstenova je ispitana na više načina. Prvo su uporedjivane vrednosti i znaci torzionih uglova sa teorijskim vrednostima za različite konformacije. Utvrđeno je da je konformacija cikloheksana najbliža C-formi, a konformacija kinazolina H-formi. Znaci torzionih uglova kod idealne C-forme se naizmenično smenjuju, a njihova vrednost je  $60^\circ$ , odnosno  $54.4^\circ$  u ugljovodoniku cikloheksanu [122].

Idealna konformacija H-forme je predstavljena na slici 4.10. Uočeno je, međutim, bolje slaganje vrednosti i znaka torzionih uglova sa S-formom, čiji su znaci i vrednosti torzionih uglova dati na sl. 4.13.

Naravno, vrednosti torzionih uglova su proporcionalno manje jer se radi o promjenjenoj geometriji u kinazolinskom prstenu u odnosu na ugljovodonični prsten. Znaci torzionih uglova se mogu predstaviti u odnosu na osu rotacije drugog reda koju poseduju sve fleksibilne forme kao na slici 4.14.



Sl. 4.13.

$\begin{array}{c} + \\ \text{o} \\ + \end{array}$	$\begin{array}{c} - \\ + \\ - \end{array}$	H - konformacija
$\begin{array}{c} \text{o} \\ + \\ - \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{o} \\ - \\ + \end{array}$	E - konformacija
$\begin{array}{c} \text{o} \\ + \\ \text{o} \end{array}$	$\begin{array}{c} - \\ + \\ - \end{array}$	S - konformacija

Sl. 4.14.

Pretpostavljene konformacije cikloheksanskog i kinazolinskog prstena su potvrđene i izračunavanjem parametara asimetrije (jedn. (4.1.) i (4.2.)) za očekivane elemente simetrije (sl. 4.2. i 4.13.). Rezultati su predstavljeni u tabeli 4.8.

TABELA 4.8.

prsten	cikloheksan						kinazolin
	$\Delta C_2^{6-5}$	$\Delta C_2^{5-7}$	$\Delta C_2^{7-8}$	$\Delta C_m^6$	$\Delta C_m^5$	$\Delta C_m^7$	
IV	2.29°	2.62°	4.85°	3.36°	0.21°	3.53°	1.07°
V	3.60°	4.63°	1.12°	1.29°	3.89°	2.64°	6.34°

Gornji indeks kod elementa simetrije označava atom ili vezu na koju se odnosi.

Kao konačnu proveru zaključaka o konformaciji kinazolinskog prstena, izračunali smo r.p. koordinate za ovaj šestočlani prsten u sfernim koordinatama (jedn. (4.5.)-(4.7)). Vrednosti su date u tabeli 4.9.

TABELA 4.9.

jedinjenje	Q	θ	φ	cNd	rasp. znak. torz. ugl.
IV	0.44	61°	268°	${}^5S_6$ ( ${}^5H_6$ )	
V	0.46	63°	274°	${}^5S_6$	
teorijska vrednost		67.5°	270°	${}^5S_6$	o - o + - +
		50.8°	270°	${}^5H_6$	- o - + - +

Iz tabele se dobro vidi da se kod ispitivanih jedinjenja radi o prelaznim formama koje su preciznije definisane upravo r.p. koordinatama. Možemo zaključiti da se H-forma od S-forme razlikuje samo po manjoj vrednosti parametra asimetrije  $\Delta C_2$  i po rasporedu znakova torzionih uglova (slika 4.14.). Na sferi koja je projektovana na ravan (sl. 4.5.), ove dve konformacije se razlikuju samo za  $\Delta\theta =$

$16.8^\circ$  [116], tako da je najsigurniji način opisivanja, razlikovanje po rasporedu znakova torzionih uglova. Oba 5,6-dihidropirimidinska (kinazolinska) prstena imaju istu konfiguraciju  $^5S_6$  ( $^5H_6$ ) koja ne zavisi od tipa spoja prstenova (cis ili trans). Jedino se primećuje mala razlika u vrednosti totalne amplitude koja je kod trans izomera veća, kao i razlika u vrednosti ugla  $\theta$  koja konformaciju kinazolinskog prstena u trans-izomeru više približava S-formi.

\* \* \*

Proučene su konformacije šestočlanih prstenova koji se javljaju u ispitivanim jedinjenjima. Tiazinski prsten nije planaran i njegova konformacija je na prelazu izmedju E-forme i H-forme. Kinazolinski prsten pokazuje konformaciju S-forme, dok cikloheksanski prsten ima konformaciju blisku idealnoj C-formi. Ovi zaključci su proveravani kako metodom torzionih uglova, tako i metodom nabiranja prstenova.

## 5. MOLEKULSKI SPEKTRI U RASTVORIMA

Spektroskopske tehnike su danas mnogobrojne i raznovrsne, ali smo se u datoј fazi rada odlučili da ispitamo molekulske spekture u rastvorima male koncentracije. Na ovaj izbor nas je navela pre svega biološka aktivnost ispitivanih jedinjenja. Poznajući strukturu, odredili smo i konformaciju molekula u čvrstom stanju, koja je bitna za biološku aktivnost. Jasno je, međutim, da bi delovanje ovih supstanci kao lekova bilo uslovljeno njihovom konformacijom u rastvoru a ne u čvrstom stanju. Analizirajući apsorpcione i emisione spekture ovih jedinjenja u rastvorima, možemo doći do bitnih zaključaka o planarnosti, odnosno neplanarnosti ovih molekula, kao i o stepenu krutosti njihovih struktura. Razume se da ovi metodi istraživanja mogu da daju mnogo više korisnih informacija o samim jedinjenjima, što bi svakako trebalo da bude predmet daljih istraživanja, ali naš cilj u ovom delu je bio uslovлен osnovnim zadatkom: dobiti informaciju o konformaciji molekula. Stoga će i pristup ovoј problematiki biti selektivan: izdvojimo iz cele široke oblasti samo one delove koji su bili od značaja za naš konkretan cilj.

Koncentracije rastvora koje smo koristili, bile su vrlo male ( $10^{-4}$  k mol/m<sup>3</sup>) tako da za objašnjenje rezultata možemo u najvećoj meri koristiti teoriju razvijenu za izolovane molekule, pogotovu kada je reč o neutralnim rastvaračima.

5.1. FOTOFIZIČKI PROCESI U  
IZOLOVANIM MOLEKULIMA  
I RASTVORIMA MALE  
KONCENTRACIJE

Fotofizički procesi su skup interakcija svetlosti i elektronske gradje molekula, koje zavise od okruženja luminescentnog molekula. Ovi procesi započinju apsorpcijom svetlosti i mogu imati kao rezultat procese emisije (luminiscencije) tipa fosforescencije i fluorescencije, ili neradijativne prelaze [123,124,8]. Proučavanje ovih fenomena je veoma značajno za razumevanje veze izmedju molekulske strukture i hemijskih i bioloških problema.

Eksperimenti i teorija se slažu u konstataciji da su za fotofizičke procese bitni samo valentni elektroni [123,125,126], koji učestvuju u formiranju hemijskih veza (glava 3.). S obzirom na razliku u jačini izmedju  $\sigma$  i  $\pi$  veza, razlikuju se i energije pobudjivanja u njima, što se još eksplicitnije manifestuje kod delokalizovanih  $\pi$  orbitala [125,126].

U svim atomima koji imaju više od četiri elektrona u valentnoj ljudsci (npr. azot), u samoj ljudsci postoje spareni elektroni. Molekulske orbitale naseljene ovim elektronima su popunjene, mada valentna ljudska nije, i ovi elektroni ne mogu da se kovalentno vezuju iako im je energija uporediva sa energijom drugih elektrona u ljudsci. To su neverzujući ili n-elektroni [125]. Energije elektrona u  $\sigma$  i  $\pi$  vezama su niže od energije n-elektrona, tako da su oni potencijalni faktori u spektralnim karakteristikama molekula koji ih sadrže.

Pored niskoležećih molekulske orbitala koje ulaze u hemijske veze molekula, svaki molekul ima i niz

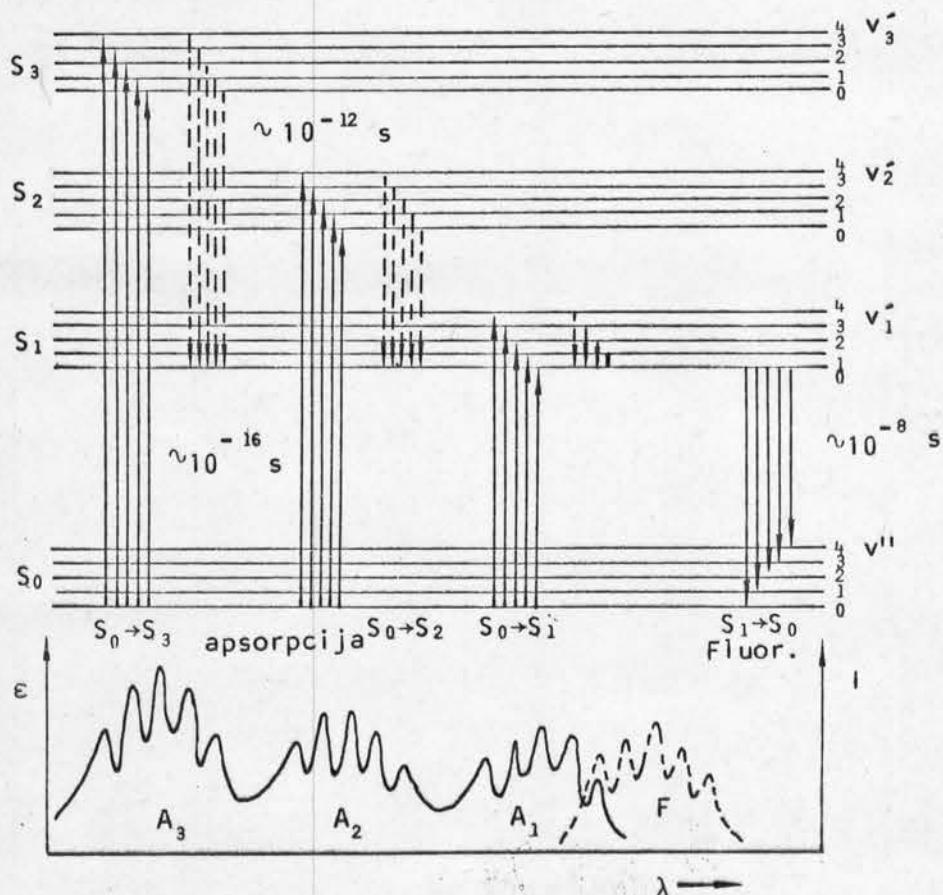
nepopunjenih molekulskih orbitala koje ulaze u hemijske veze molekula, svaki molekul ima i niz nepopunjenih molekulskih orbitala više energije. To su nevezujuće orbitala [125,126,84] koje mogu imati  $\sigma$ -simetriju ( $\sigma^*$ -orbitale) ili  $\pi$ -simetriju ( $\pi^*$ -orbitale). Pri apsorpciji svetlosti se elektroni iz vezujućih ili nevezujućih orbitala podižu i do tada nepopunjene orbitala. Emisija svetlosti koja prati povratak elektrona iz  $\sigma^*$ - i  $\pi^*$ -orbitale u  $\sigma$ -,  $\pi$ - i  $n$ -orbitalu se naziva luminiscencijom (ili imajući u vidu precizan karakter pobudjivanja - fotoluminiscencijom). Možemo razlikovati dva procesa čija je merljiva karakteristika vreme trajanja emisije po prestanku pobudjivanja [123, 127]. Ako je ovo vreme kraće od  $10^{-4}$  s, proces se naziva fluorescencijom, a ako je duže od  $10^{-4}$  s onda se radi o fosforescenciji. Kasnije ćemo objasniti razliku u mehanizmu ova dva procesa. Kvantitativno merilo je vreme života procesa (fluorescencije ili fosforescencije) koje je jednako vremenu za koje intenzitet emitovane svetlosti po prestanku pobudjivanja opadne u nulu.

Konkretno kada se radi o organskim molekulima, za spektroskopiju su značajni samo  $\pi$ - i  $n$ -elektroni [125, 126]. Kako spektroskopska merenja daju samo razlike energija pojedinih stanja, po konvenciji se za nulti nivo bira stanje najniže energije elektrona. U ovom stanju je totalni spin orbitala jednak nuli, a takva stanja se nazivaju singletnim stanjima. Ovo konkreno stanje se obeležava sa  $S_0$ . Ako je elektron podignut iz osnovnog stanja u prethodno popunjenu orbitalu i pri tome zadržao svoj početni spin, onda je to prvo pobudjeno singletno stanje  $S_1$ . Ako prilikom pobudjivanja elektron promeni orientaciju spina, onda molekul ima dva nesparena elektrona sa istim spinom i zato se ovakvo stanje naziva tripletnim pobudjenim stanjem  $T_1$  [124, 125].

U molekulima koji imaju nevezane elektronske pare, moguće je pobudjivanje  $n$ -elektrona u slobodnu  $\pi$ -orbitalu i postoje singletno i tripletno ( $n\pi^*$ ) pobudjeno stanje,

koja imaju manji energetski procep od pobudjenih stanja tipa ( $\pi\pi^*$ ) |125,126|.

Ukupna energija molekula pored energije elektrona, čiji je doprinos osnovni, sadrži u sebi doprinose još dva efekta. Jedno je mogućnost oscilovanja atoma u molekulu, a drugo rotacije molekula kao celine. U prvoj aproksimaciji se ukupna energija molekula može napisati kao suma doprinosa sve tri energije |123|. Kada se molekuli nalaze u kondenzovanom stanju, a to je bio slučaj i kod nas, otpada mogućnost rotacije, tako da o tim spektrima neće biti govora. Što se tiče oscilovanja, energija oscilovanja jezgara oko njihovih ravnotežnih položaja je takođe kvantovana |42,123] i karakteriše se kvantnim brojem koji se obično obeležava sa  $v$ . Za datu elektronsku konfiguraciju postoji niz oscilatornih nivoa pri čemu je realna situacija  $\Delta E_{osc} \ll \Delta E_{el}$  |123,128|, (slika 5.1.).



Sl. 5.1.

Iz gore navedenog je jasno, da je struktura spektara koji se javljaju kod molekula, čak i u odsustvu rotacionih prelaza mnogo složenija nego kod atomskih spektara, a to se odnosi i na njihovu interpretaciju.

### 5.1.1. Elektronski apsorpcioni spektri

Elektronski apsorpcioni spektri su grafički prikaz apsorpcije svetlosti pri elektronskim prelazima u molekulu u funkciji frekvencije (ili talasne dužine) [123, 125]. Elektronske prelaze tipa  $n \rightarrow \pi^*$  i  $\pi \rightarrow \pi^*$  u organskim molekulima može pobuditi svetlost talasne dužine u opsegu 200 - 1000 nm. Kod mnogih molekula (derivata benzola i nafalina) obično se primećuju tri apsorpcione trake koje odgovaraju  $\pi \rightarrow \pi^*$  prelazima u vidljivoj i ultraljubičastoj oblasti i  $n \rightarrow \pi^*$  trake na nižim frekvencijama ali su one 10 - 100 puta slabijeg intenziteta od traka koje odgovaraju  $\pi \rightarrow \pi^*$  prelazima jer su  $\pi$  i  $\pi^*$  molekulske orbitale kolinearne, dok su  $n$  i  $\pi^*$  orbitale uzajamno normalne [125].

Eksperimentalno je utvrđeno da intenzitet propuštenе svetlosti  $I_T$  pri određenom prelazu može biti predstavljen Lambert-Berovim zakonom [123]

$$I_T = I_0 \cdot 10^{-\epsilon_{\lambda}^{cd}} \quad (5.1.)$$

$\epsilon_{\lambda}$  je molarni dekadni ekstinkcioni koeficijent (koeficijent apsorpcije),  $c$  - koncentracija rastvora koji apsorbuje a  $d$  - dužina puta svetlosti kroz uzorak. Ovaj izraz se često koristi u logaritamskoj formi:

$$E = - \log \frac{I_T}{I_0} = \epsilon_{\lambda}^{cd} \quad (5.2)$$

$E$  se naziva ekstinkcija. Koeficijent apsorpcije  $\pi \rightarrow \pi^*$  traka se kreće u intervalu ( $25 - 1000$ )  $m^2/mol$ , a  $n \rightarrow \pi^*$  traka ( $10^2 - 10^3$ )  $m^2/mol$  [125].

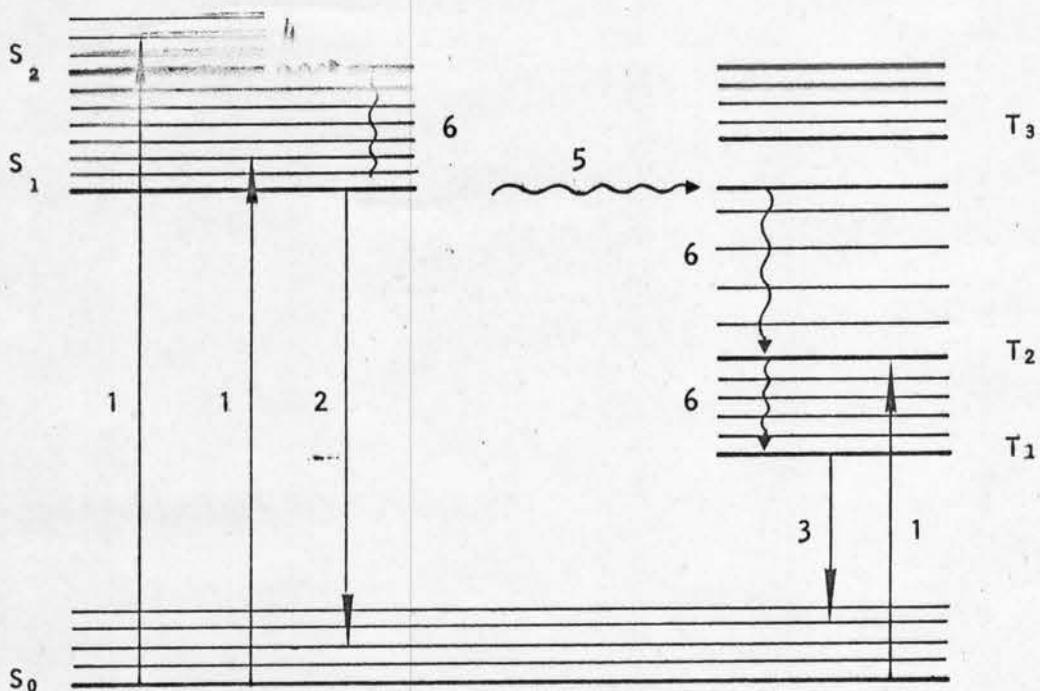
Molekularne spektralne trake elektronske apsorpcije su širine i do nekoliko redova veličine jedinica talasnih brojeva. Širina i fina struktura trake su posledica zavisnosti oscilovanja atoma u molekulu od promena u raspodeli nanelektrisanja usled elektronskih prelaza. Na osnovu Franck-Condonovog principa [84,123,125], pojednostavljuje se tretman termalnih relaksacionih procesa time što se dopušta da se oni posmatraju posle izvršenog elektronskog prelaza umesto istovremeno, jer je eksperimentalno utvrđeno da je u većini molekula vreme potrebno za elektronsku reorganizaciju posle prelaza  $10^{-15}$  s, dok oscilovanje jezgara ima period reda veličine  $>10^{-14}$  s. S obzirom da i osnovno i pobudjeno stanje imaju više oscilatornih nivoa (sa kvantnim brojevima  $v = 0,1,2,\dots$ ) apsorpciji odgovara više blisko rasporedjenih oscilatornih linija koje čine traku. Kod krutih molekula sa aromatičnim prstenom, u elektronskim apsorpcionim spektrima je veoma izražena oscilatorna struktura. Kod nekih krutih aromatičnih molekula se može desiti da se fina struktura apsorpcionog spektra izgubi, što se objašnjava time da se u ovim slučajevima ne može primeniti Franck-Condonov princip.

#### 5.1.2. Dezaktivacija elektronskih pobudjenih stanja

Molekul se iz elektronskog pobudjenog stanja vraća u osnovno stanje tako što se prvo termalno uravnoteži, jer se gubitak oscilatorne energije odvija vrlo brzo, u vremenu  $10^{-14} - 10^{-12}$  s, a potom dolazi do fluorescencije ili fosforescencije koje traju od  $10^{-9}$  s pa sve do nekoliko sekundi. Termalna ravnoteža sa okolinom se uspostavlja tako što molekul odaje višak oscilatorne energije u obliku infracrvenog zračenja ili u obliku kinetičke energije koju preda je drugom molekulu prilikom sudara.

Molekul koji se nalazi na najnižem oscilatornom nivou elektronskog pobudjenog stanja, može da odaje energiju

samo prelaskom na niže elektronsko energetsko stanje. To se može ostvariti na jedan od sledeća tri načina (slika 5.2.) :



- neemisioni (neradijativni) prelazi
- ↔ emisioni (radijativni) prelazi

Sl. 5.2.: 1. apsorpcija, 2. fluorescencija,  
3. fosforescencija, 4. interna konverzija,  
5. intersistemski konverzija, 6. oscilator-  
na relaksacija

1. Ako se viši oscilatorni nivoi nižeg elektronskog stanja preklapaju sa nižim oscilatornim nivoima višeg elektronskog stanja, ta dva elektronska stanja će biti u "prolaznoj" termalnoj ravnoteži koja će omogućiti naseljavanje nižeg elektronskog stanja. Ovakav način prelaska sa višeg na niže pobudjeno singletno stanje se naziva *interna konverzija*.

2. Ukoliko izmedju nižih oscilatornih nivoa višeg elektronskog stanja i viših oscilatornih nivoa nižeg elektronskog stanja postoji procep reda veličine nekoliko oscilatornih kvanata, molekul ipak može preći u niže elektron-

sko stanje mehanizmom tunelovanja [42].

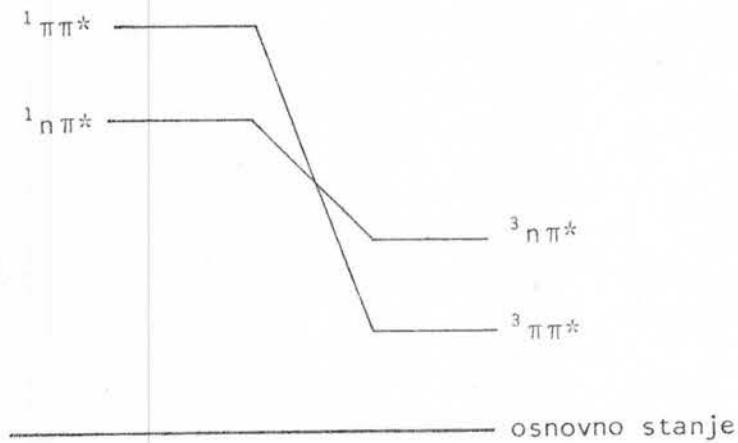
3. Ako je razlika energija elektronskih stanja znatna, nastaje emisioni prelaz sa najnižeg oscilatornog nivoa višeg elektronskog stanja na bilo koji oscilatorni nivo nižeg stanja, koji se naziva *fluorescencija*. Ovaj prelaz je praćen emisijom svetlosti odgovarajuće frekvencije.

Dezaktivacija termalno uravnoteženog najnižeg pobudjenog singletnog stanja može se odvijati i neemisionim intersistemskim prelazom (intersystem crossing) na najniže tripletno stanje, na račun fluorescencije. Kako da objasnimo ovaj proces?

Vreme života procesa dezaktivacije zavisi od vremena života odgovarajućeg pobudjenog stanja. Kada se vremenski zavisna teorija perturbacija primeni na procese interakcije zračenja sa materijom, dobijamo jedan od osnovnih rezultata: vreme života nekog stanja je obrnuto proporcionalno sumi verovatnoća svih procesa dezaktivacije sa tog stanja ([42], glava XII). Prema tome, kod procene vremena života, treba voditi računa kako o verovatnoći samog procesa, tako i o verovatnoći procesa koji mogu da mu konkurišu pri dezaktivaciji. Kako verovatnoća prelaza zavisi od matičnog elementa perturbacije izmedju početnog i krajnjeg stanja, moramo voditi računa i o selekcionim pravilima [42, 128].

Prelazak elektrona sa singletnog na tripletno stanje uključuje promenu spinskog angулarnog momenta, proces bi trebalo da bude zabranjen po spinu, ali u realnim sistemima uvek postoji neko narušenje simetrije koje dopušta konačnu verovatnoću prelaza, različitu od nule. Vreme života procesa zabranjenih po spinu je reda veličine  $10^{-8}$  s dakle, istog reda veličine kao i vreme života fluorescencije, tako da joj oni mogu konkurisati u dezaktivaciji pobudjenog singletnog stanja. Kod aromatičnih molekula, naročito za n-elektrone je intersistemski prelaz skoro isključivi način dezaktivacije najnižeg pobudjenog singletnog stanja. To je posledica štene sprege koja delimično uklanja

zabranu prelaza singlet-triplet. Molekuli koji imaju  $^1n\pi^*$  stanje kao najniže pobudjeno singletno stanje, imaju vrlo efikasan intersistemski prelaz, tako da retko pokazuju osobine fluorescencije. Organski molekuli sa grupama koji su donori elektrona i sa heteroprstenom koji sadrži atom azota, uvek imaju najniže tripletno stanje tipa  $^3\pi\pi^*$  [125]. To se objašnjava manjom medjuelektronskom repulzijom u  $^3\pi\pi^*$  stanju nego u  $^3n\pi^*$  stanju zbog većeg razdvajanja nanelektrisanja tj. veće delokalizacije u  $^3\pi\pi^4$  stanju, što često rezultuje time da  $^3\pi\pi^*$  nivo leži ispod  $^3n\pi^*$  nivoa, čak i ako je u singletnom pobudjenom stanju obrnuta situacija (sl. 5.3.). Ukoliko je najniže pobudjeno singletno stanje tipa  $^1n\pi^*$  a najniže tripletno stanje tipa  $^3\pi\pi^*$ , intersistemskim prelazom se prvo popunjava  $^3n\pi^1$  stanje, koje usled oscilatorne relaksacije (unutrašnjom konverzijom energije) prelazi u  $^3\pi\pi^*$  stanje.



Sl. 5.3.

### 5.1.3. Fosforescencija

Fosforescencija se najčešće registruje kod aromatičnih molekula i njihovih derivata koji imaju ograničenu slobodu oscilovanja (slika 5.4.). Emisioni prelaz iz najnižeg tripletnog stanja u osnovno singletno stanje praćen je

emisijom svetlosti koja se naziva fosforescencija i ima duže vreme života od fluorescencije od  $10^{-4}$  s pa do nekoliko sekundi. Zbog dugog vremena života tripletnog stanja, svi ostali procesi dezaktivacije uspešno konkurišu fosforescenciji, naročito u rastvoru. To su dezaktivacija suda-rima sa molekulima rastvarača, fotohemijske reakcije i procesi prenosa energije, Zbog toga se fosforescencija mora proučavati na temperaturi tečnog azota ili u veoma viskoznim rastvorima ili u gasovima pod visokim pritiskom.

Najniža frekvencija oscilatorne strukture fosforescentnog spektra se obično uzima za 0-0 traku fosforescencije i ona se javlja na mnogo nižim frekvencijama od 0-0 apsorpcione trake, što je posledica rasporeda nivoa | 123|. Nanjiže tripletno stanje uvek leži ispod najnižeg pobudjenog singletnog stanja zbog manje energije odbijanja u najnižem tripletnom stanju, što sprečava i dezaktivaciju preko intramolekularnog prenosa energije.

Merilo efikasnosti procesa fosforescencije je tzv. kvantni prinos (ili efikasnost). To je odnos broja pobudjenih molekula koji se dezaktiviraju procesom fosforescencije, prema ukupnom broju pobudjenih molekula. (Analogna veličina se može definisati i za fluorescenciju ili za oba emisiona prelaza zajedno).

Kvantni prinos fosforescencije  $\Phi_p$  za prelaz  $T_1 \rightarrow S_0$  je definisan kao

$$\Phi_p = \frac{k_p}{k_p + \sum_j k_j} \Phi_{st} \quad (5.3.)$$

gde je  $k_p$  - verovatnoća da se pobudjeni molekul dezaktivira prelazom  $T_1 \rightarrow S_0$ , dok je  $\sum_j k_j$  suma verovatnoće za sve jednomolekulske neemisione procese dezaktivacije ( $T_1 \rightarrow S_0$ ) koji konkurišu fosforescenciji. (Najverovatniji je neemisioni intersistemski prelaz u osnovno stanje).

$\Phi_{st}$  je kvantni prinos singlet-triplet intersistemskog prelaza sa najnižeg pobudjenog singletnog stanja koji

se može napisati kao

$$\Phi_{st} = \frac{k(S_1 \rightarrow T_n)}{k(S_1 \rightarrow T_n) + k(S_1 \rightarrow S_0) + k(S_1 \rightarrow S_0)} \quad (5.4.)$$

gde je  $k(A \rightarrow B)$  verovatnoća da se pobudjeni molekul deaktivira emisionim ( $\rightarrow$ ) ili neemisionim ( $\rightarrow$ ) prelazom  $A \rightarrow B$ . Ukoliko fluorescencija  $S_1 \rightarrow S_0$  nije detektovana, odgovarajuća verovatnoća se može zanemariti u poredjenju sa ostalim članovima.

Vreme života fosforescencije je

$$\tau_p = \frac{1}{k(T_1 \rightarrow S_0) + k(T_1 \rightarrow S_0)} \quad (5.5.)$$

a emisiono vreme života fosforescencije je

$$\tau_{rad}^p = \frac{1}{k(T_1 \rightarrow S_0)} = \tau_p \frac{\Phi_{st}}{\Phi_p} \quad (5.6.)$$

Oslobadjanje energije neemisionim putem se može odvijati na dva zasebna načina ili njihovom kombinacijom:

a. Neemisioni prelaz  $S_1 \rightarrow S_0$  i u tom slučaju je  $\Phi_p = \Phi_{st}$  a vreme života fosforescencije je jednako emisionom vremenu života stanja  $T_1$  i

b. Neemisioni prelaz sa  $T_1$ , i u tom slučaju je  $\Phi_{st} = 1$ , a emisiono vreme života na  $T_1$  postaje  $\tau_p^{rad} = \tau_p / \Phi_p$ .

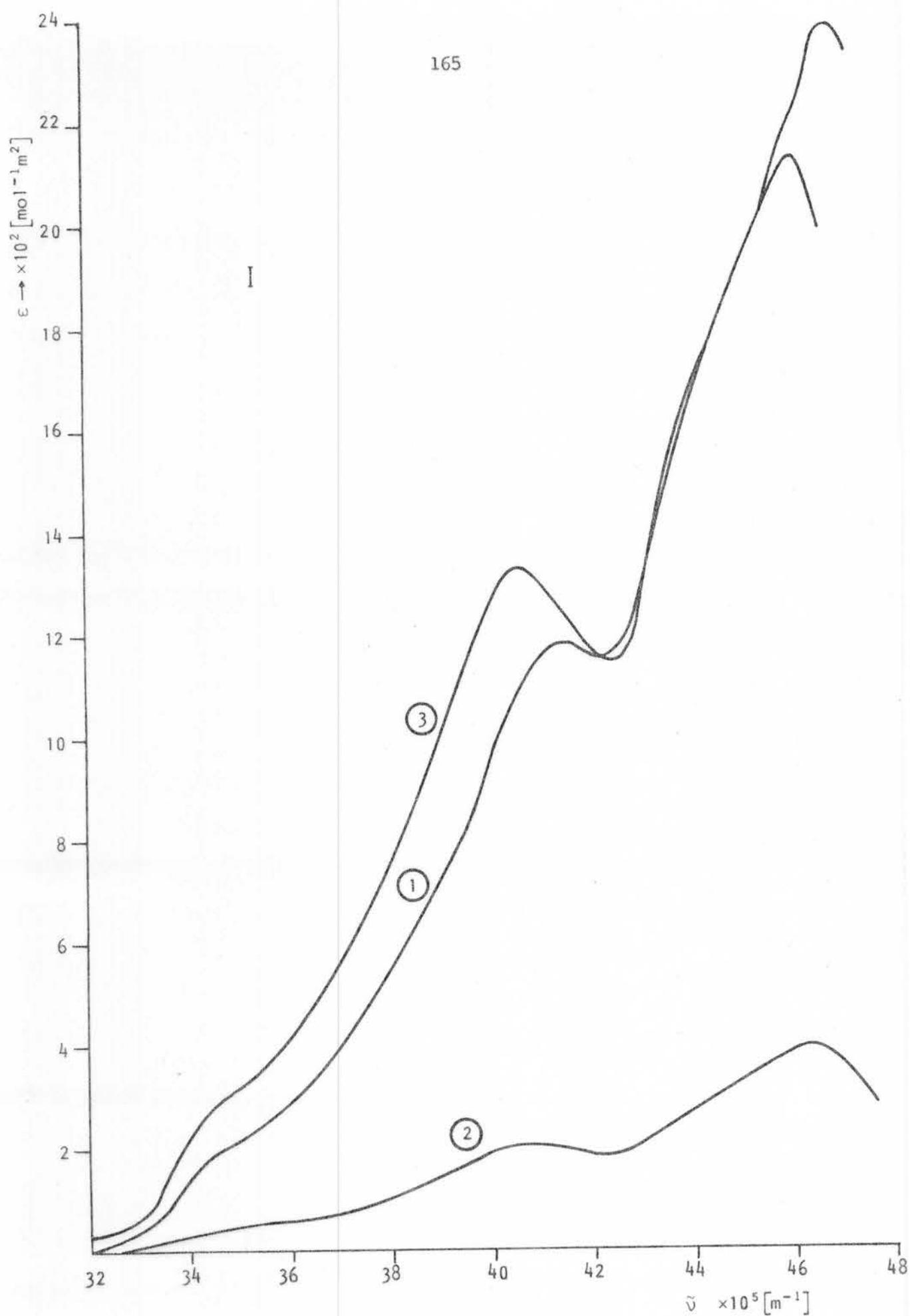
Ovakvo razmatranje nam omogućuje da merenjem kvantnog prinosa fosforescencije i vremena života fosforescencije saznamo nešto više o neemisionim procesima u molekulu. Nažalost, nismo bili u mogućnosti da merimo kvantni prinos fosforescencije, tako da zaključci koje ćemo izvesti neće biti u potpunosti potvrđeni.

## 5.2. APSORPCIONI SPEKTRI ISPITIVANIH JEDINJENJA

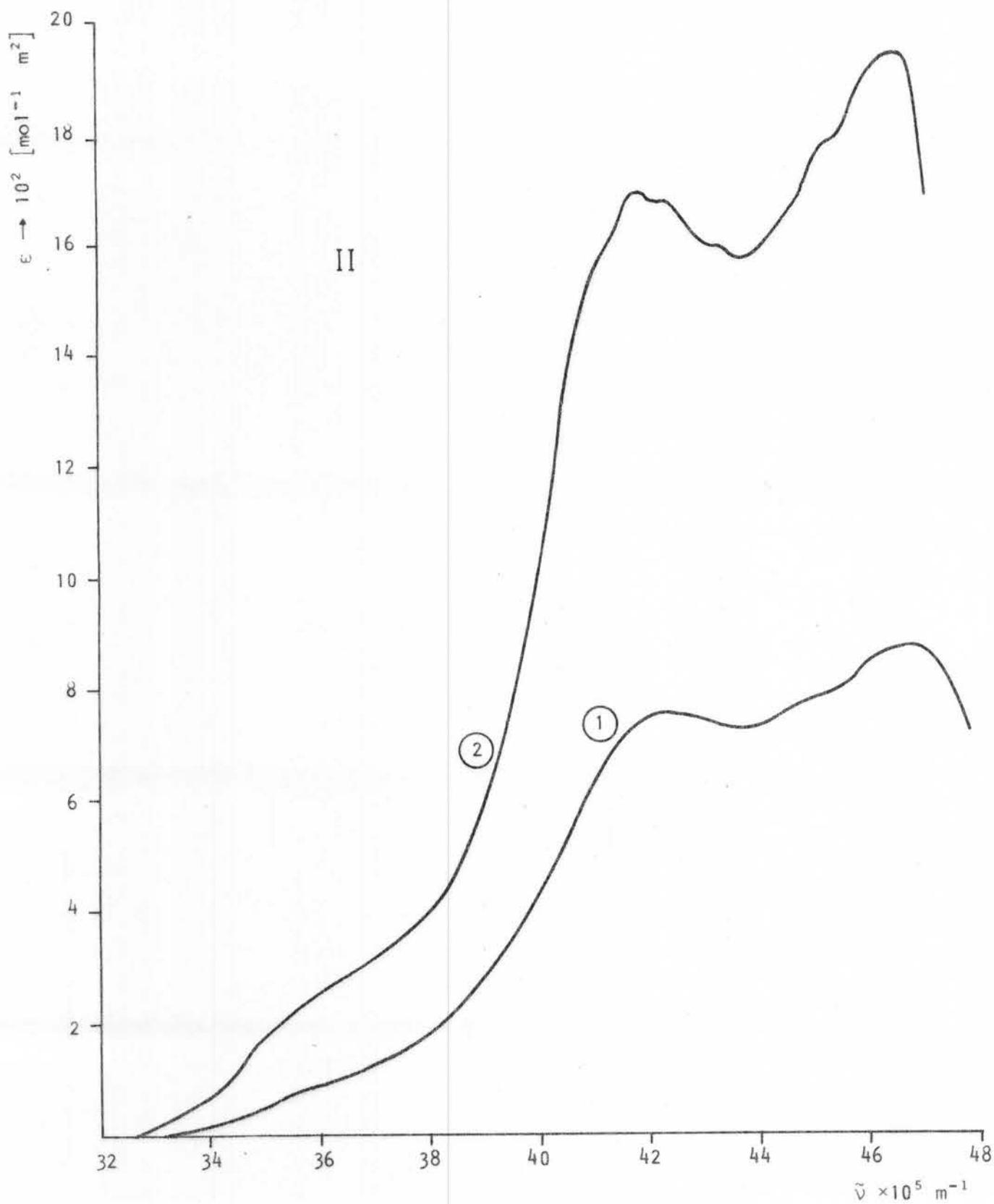
Pre nego što smo pristupili snimanju elektronskih spektara, bilo je neophodno naći odgovarajuće rastvarače za ispitivanja jedinjenja. Posle više pokušaja, utvrdili smo da se sva jedinjenja dobro rastvaraju u etanolu (etil-alkoholu). Od neutralnih rastvarača, najpogodniji su bili n-heksan i cikloheksan. U prvoj fazi ispitivanja koristili smo oba neutralna rastvarača, zbog slabe rastvorljivosti jedinjenja IV i V u n-heksanu i nerastvorljivosti jedinjenja II u cikloheksanu.

Sva tri rastvarača su bili proizvodi "Merck"-a, deklarisani od proizvodjača kao absolutno čisti (etanol 99.8%) i nisu bili dalje prečišćavani. Koncentracija rastvora je bila reda veličine  $10^{-3}$  -  $10^{-4}$  k mol/m<sup>3</sup>. Apsorpcioni elektronski spektri snimani su na sobnoj temperaturi (298 K) modifikovanim spektrofotometrom "ZEISS" tipa VSU-1. Korišćene su kvarcne kivete po Beckmanu, debljine 0.005 m i 0.01 m. Merenje je obavljeno tačku po tačku i odmah je izvršena korekcija na spektar rastvarača. Rezultati merenja predstavljeni su za svako jedinjenje na posebnom grafiku (slike 5.5. - 5.9.) s tim da su spektri u etanolu n-heksanu i cikloheksanu označeni brojevima 1, 2 i 3 respektivno.

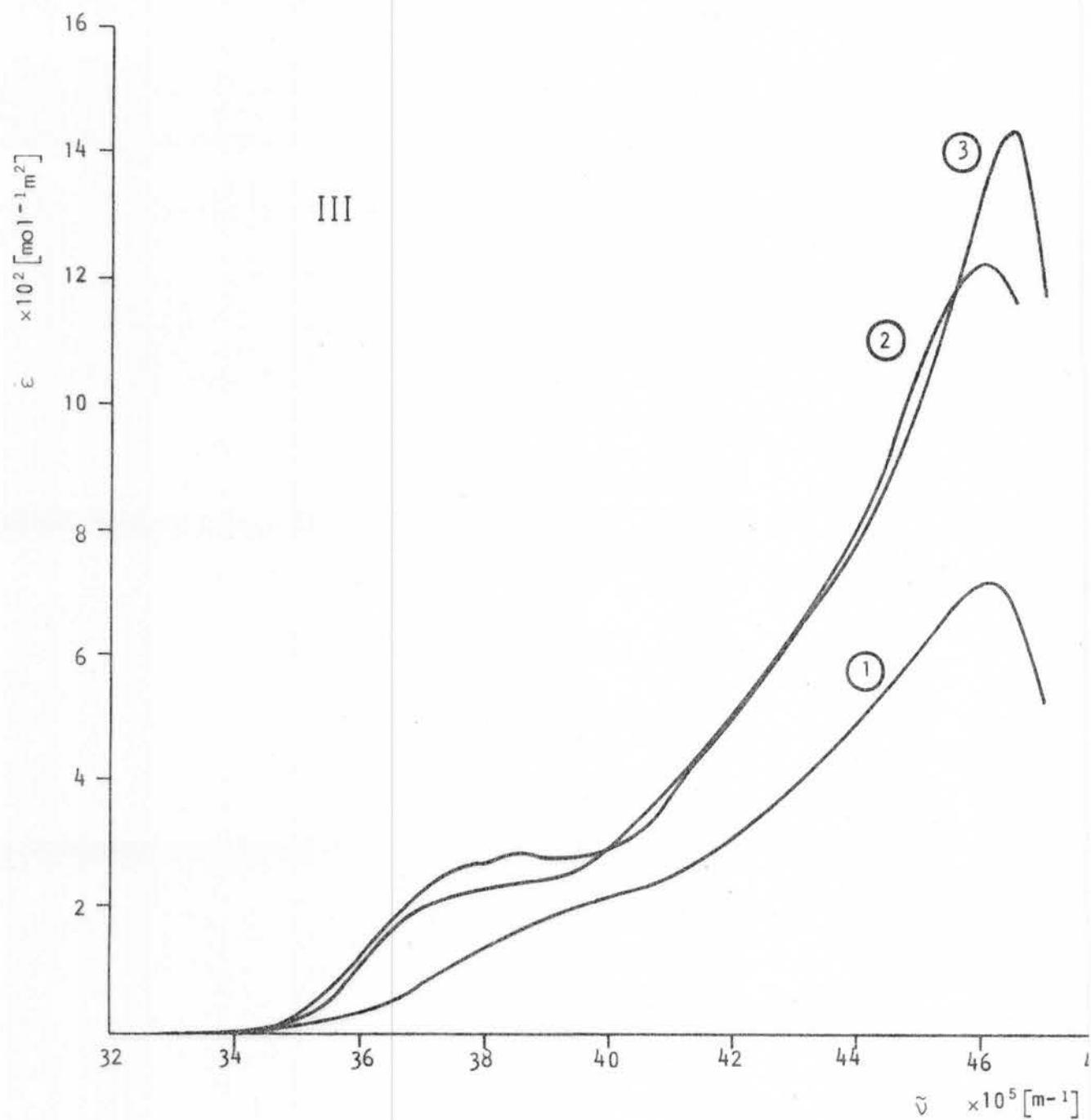
Spektri tiazina u emisionom području sadrže po tri apsorpcione trake, dok kinazolini imaju samo dve izražene kratkotalasne trake. Odgovarajuća dugotalasna traka nije mogla biti sa sigurnošću registrovana s obzirom na mali intenzitet i efekt prekrivanja sa susednom intenzivnom kratkotalasnou trakom. Položaj i širina trake nezнатно zavise od vrste rastvarača. Primećeno je malo pomeranje



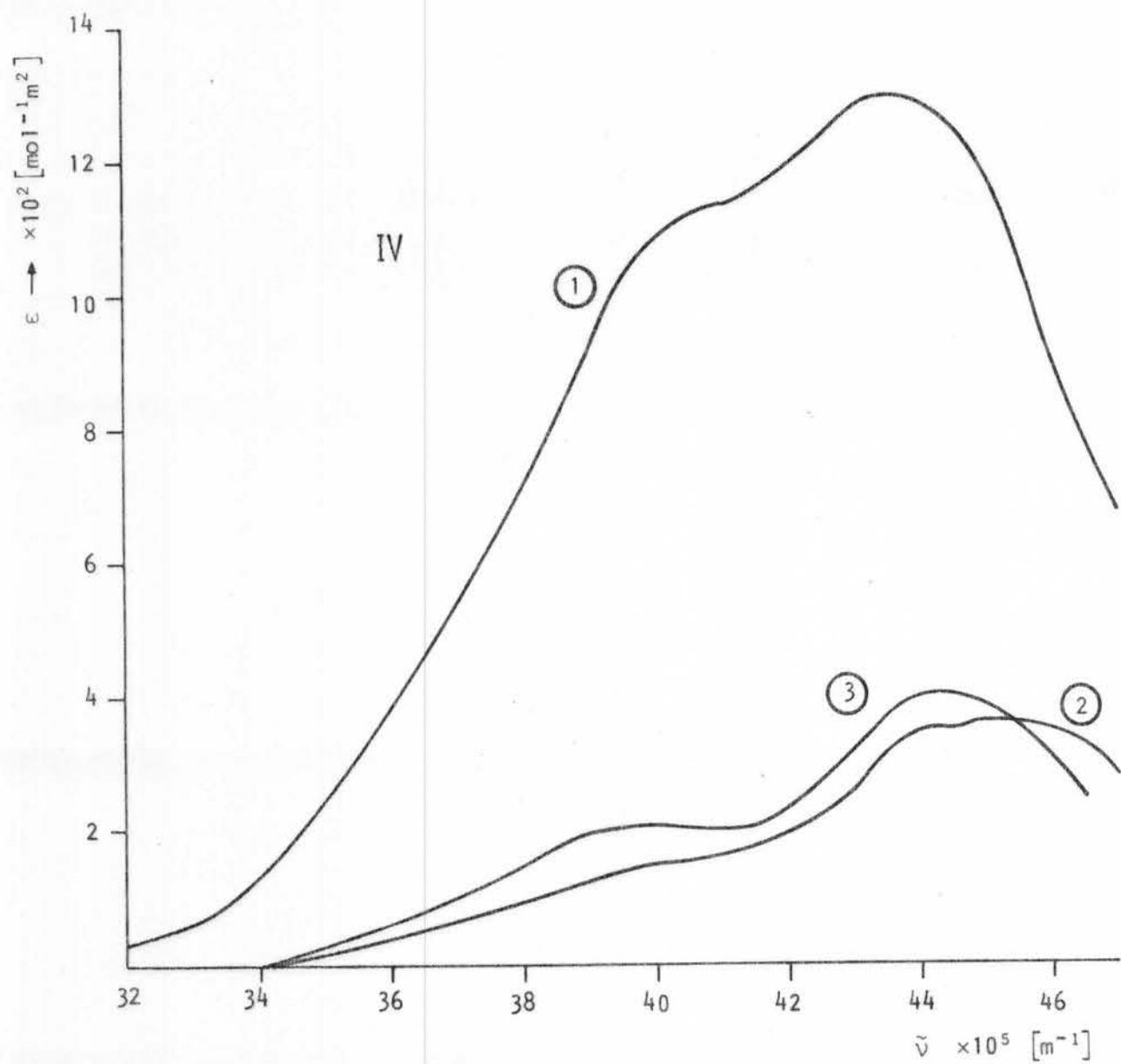
Sl. 5.5.



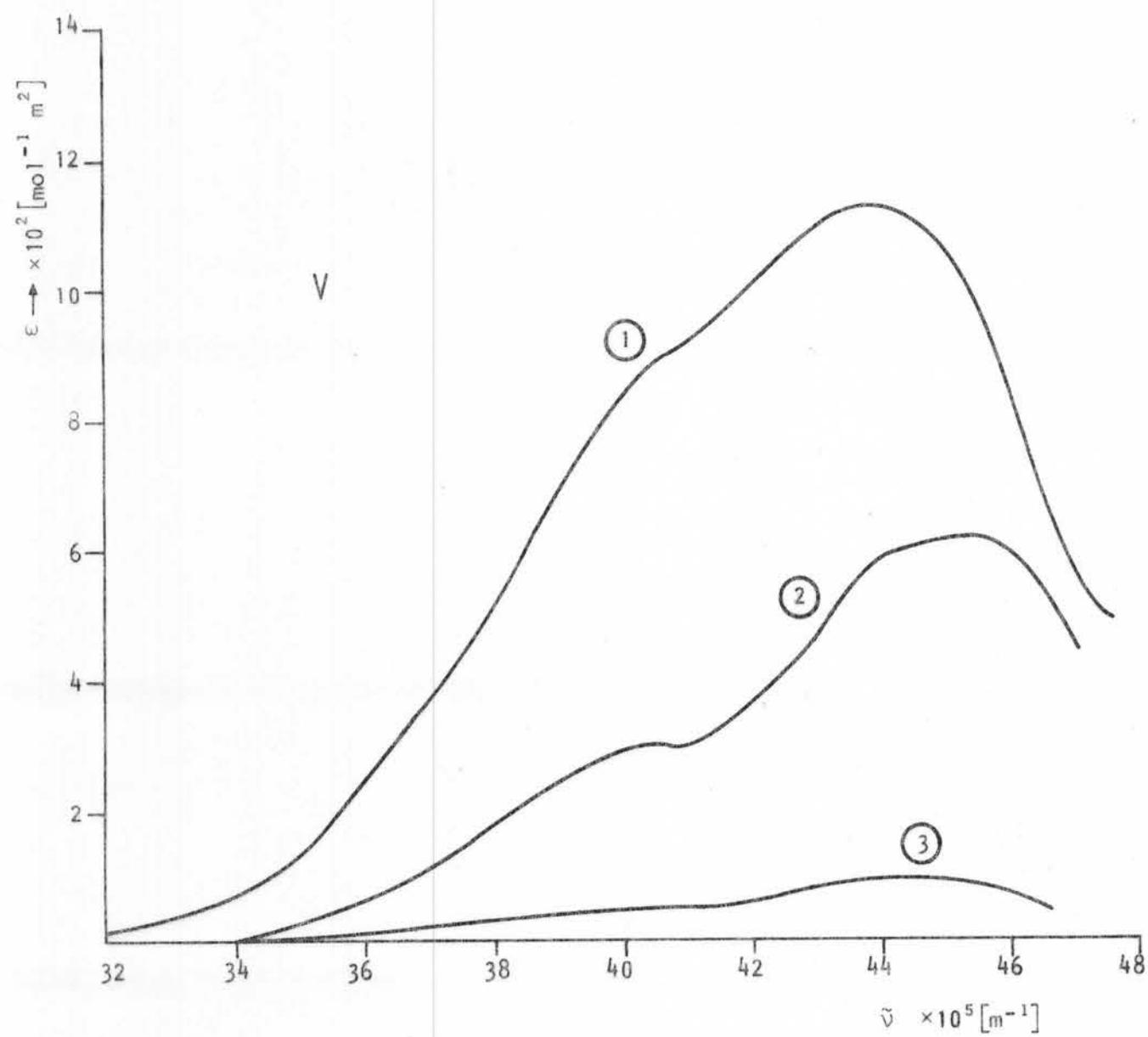
Sl. 5.6.



sl. 5.7.



S1. 5.8.



S1. 5.9.

TABELA 5.1.

jedinstvenje	etanol						n-heksan						cikloheksan					
	1. traka	2. traka	3. traka	1. traka	2. traka	3. traka	1. traka	2. traka	3. traka	1. traka	2. traka	3. traka	1. traka	2. traka	3. traka	1. traka	2. traka	3. traka
	$\tilde{\nu}_{max}$	$\epsilon_{max}$																
I	34.9	2,2	41.5	11.8	46.5	23.8	35.0	0.4	40.5	2.0	46.3	4.0	35.5	3.8	40.5	13.3	46.0	21.3
II	35.5	0.8	42.2	7.6	46.7	8.3	35.3	2.2	41.8	17.0	46.4	19.4	-	-	-	-	-	-
III	36.3	0.4	40.0	2.2	46.3	7.2	37.5	2.2	41.5	4.6	46.5	14.4	38.5	2.8	41.5	4.5	46.0	12.2
IV	(34.5)	-	40.5	11.2	43.5	13.0	-	-	40.0	~1.5	45.2	~3.7	-	-	39.0	2.0	44.0	4.0
V	(34.0)	-	40.5	8.9	43.5	11.2	-	-	40.5	~3.0	45.0	~6.2	-	-	40.5	0.5	44.5	0.9

Napomena: talasni broj ( $\tilde{\nu}$ ) je dat u  $10^5 \text{ m}^{-2}$   
 koeficijent apsorpcije  $\epsilon$  izražen je u  $10^2 \text{ m}^2/\text{mol}$   
 vrednosti u zagradama dobijene su iz ekscitacionih spektara

traka u etanolu prema dugotalasnom apsorpcionom području, u odnosu na položaj apsorpcionih traka u neutralnim rastvaračima (tabela 5.1.).

To se može objasniti povećanjem polarnosti rastvorenih molekula u pobudjenom stanju, tj. većom elektrostatičkom stabilizacijom Franck-Condonovog pobudjenog stanja u odnosu na osnojno stanje usled interakcije sa polarnim rastvaračem. Ovaj tip ponašanja je karakterističan za većinu  $\pi\pi^*$  prelaza [125]. S obzirom da je u svim jedinjenjima primećen mali koeficijent apsorpcije  $\epsilon$  u dugotalasnom delu spektra od  $(30 - 33) \times 10^{-5} \text{ m}^{-1}$  koja bi mogla odgovarati prelazu  $n\pi^*$  [129], možemo pretpostaviti da su u svim jedinjenjima prelazi iz osnovnog singletnog stanja u pobudjeno singletno stanje tipa  $\pi\pi^*$ . Ovoj pretpostavci ide u prilog i veličina koeficijenta apsorpcije  $\epsilon_{\max}$  za registrirane apsorpcione trake (tabela 5.1.).

### 5.3. FOSFORESCENTNI SPEKTRI ISPITIVANIH JEDINJENJA

Luminescentni spektri snimani su spektrofotofluorimetrom marke "AMINCO-BOWMAN" sa acentričnim kondenzorskim sistemom sa elipsoidalnim ogledalom i fotomultiplikatorom tipa R134. Instrument se sastoји od više komponenti i šematski prikaz je dat u referenci [127]. I pobudjujuće i emitovano zračenje je monohromatizovano, a pravci njihovih snopova medju sobom zaklapaju prav ugao. Prilikom snimanja na temperaturi tečnog azota dolazi samo do površinskog pobudjivanja [123]. Graduisani diskovi na kojima se očitavaju talasne dužine ekscitacionih i luminescentnih spektara su povezani sa motorom koji ih sinhronizovano pokreće, pri oscilovanju optičkih rešetki.

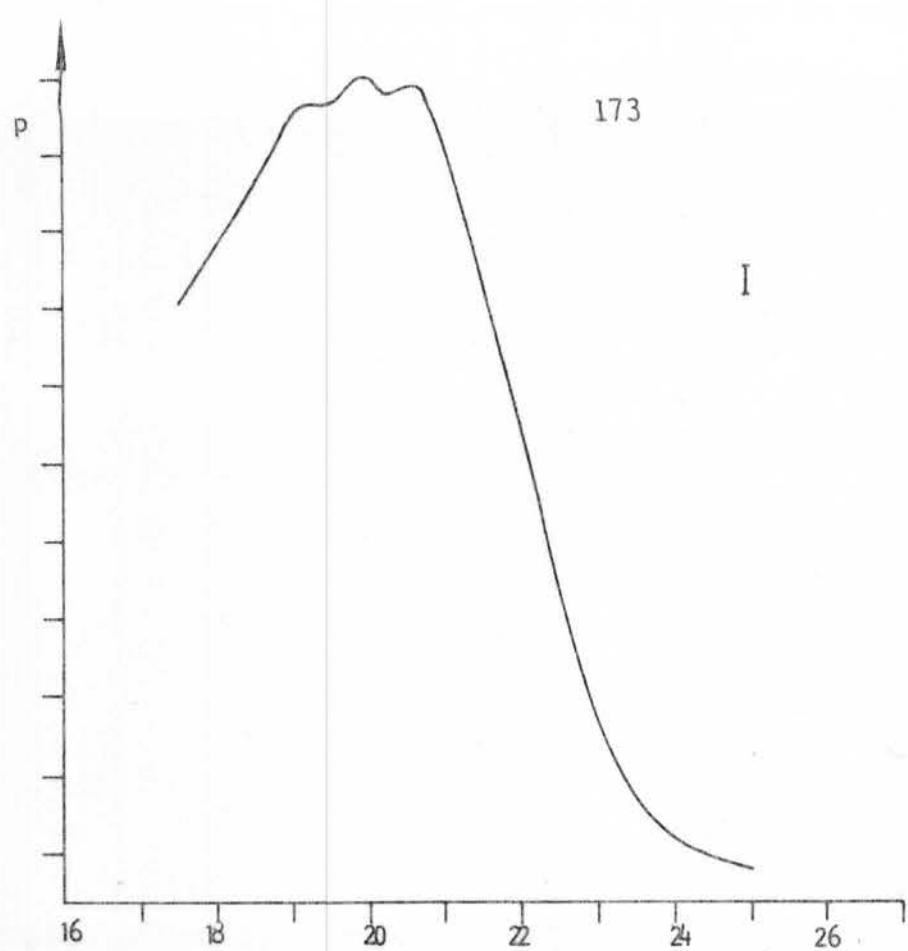
Spektri su registrovani x-y pisačem "PHILIPS" PM 8120, povezanim sa diskovima. Srednji život fosforescencije

izmeren je ovim istim uredjajem uz pomoć dodatka za vremensku bazu PH 9814. Rastvori ispitivanih jedinjenja nalazili su se u cilindričnoj mikrokivetki koja je bila uronjena u "cold-finger" Dewarov sud napunjen tečnim azotom.

Na sobnoj temperaturi, jedinjenja nisu pokazivala luminescentne spekture kvantnog prinosa većeg od  $10^{-4}$ . Na temperaturi tečnog azota ( $\sim 77K$ ), dobijeni su samo spektri fosforescencije. Snimljeni spektri korigovani su na osetljivost mernog uredjaja.

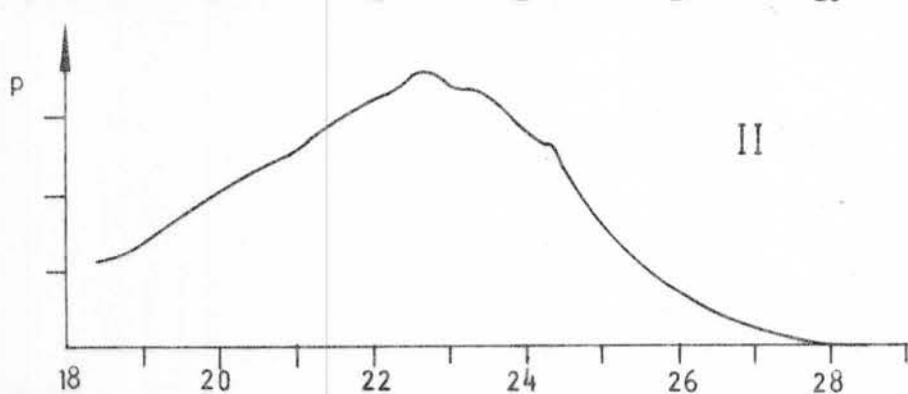
Od rastvora jedinjenja u sva tri rastvarača za snimanje luminescentnih spektara mogli smo koristiti samo rastvor u etanolu. Naime, prilikom snimanja luminescentnih spektara rastvarača, pokazalo se da n-heksan i cikloheksan imaju luminescentne spekture približno istog intenziteta kao i ispitivana jedinjenja i to upravo u istom emisionom području. Upravo stoga dobijene spekture nismo mogli smatrati pouzdanim osim u slučaju spektra jedinjenja I koje je pokazivalo fosforescenciju samo u n-heksanu ali u različitoj emisionoj oblasti od emisione oblasti rastvarača. Fosforecentni spektri snimani su sa otvorima ulazne pukotine od  $1.2 - 3.0$  mm zbog malog intenziteta emisije pri korišćenju fosforoskopa, ali smo na taj način isključili eventualnu mogućnost učešća fluorescencije u snimljenim spektrima. Korigovani fosforecentni spektri predstavljeni su na slikama 5.10. i 5.11. Fosforecentni spektri svih jedinjenja leže u istom energetskom području od  $(19 - 29) \times 10^5 \text{ m}^{-1}$ .

Oblik snimljenih spektara pokazuje kod tiazina slabo izraženu oscilatornu strukturu, a kod kinazolina (IV i V) je ova struktura mnogo jače izražena. Karakteristične vrednosti za spekture su  $\tilde{\nu}_{\max}$  - talasni broj koji odgovara maksimalnom intenzitetu,  $\tilde{\nu}_1$  - talasni broj koji odgovara prvoj traci i  $\tau$  - vreme života fosforescencije i date su u tabeli 5.2. Vreme života fosforescencije je određeno sa krive koja je snimljena tako što su podešene talasne dužine ekscitacionog maksimuma i maksimuma fosforecentnog spektra

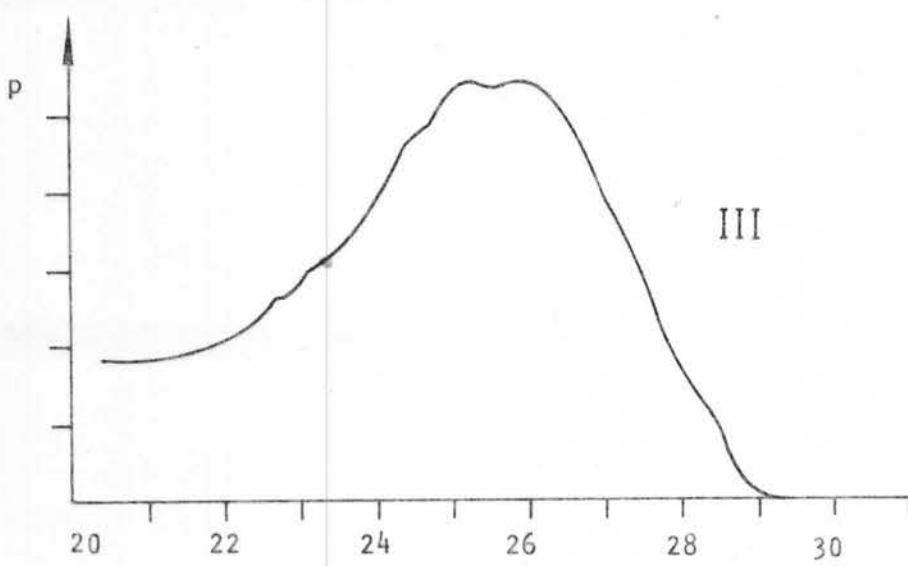


173

I



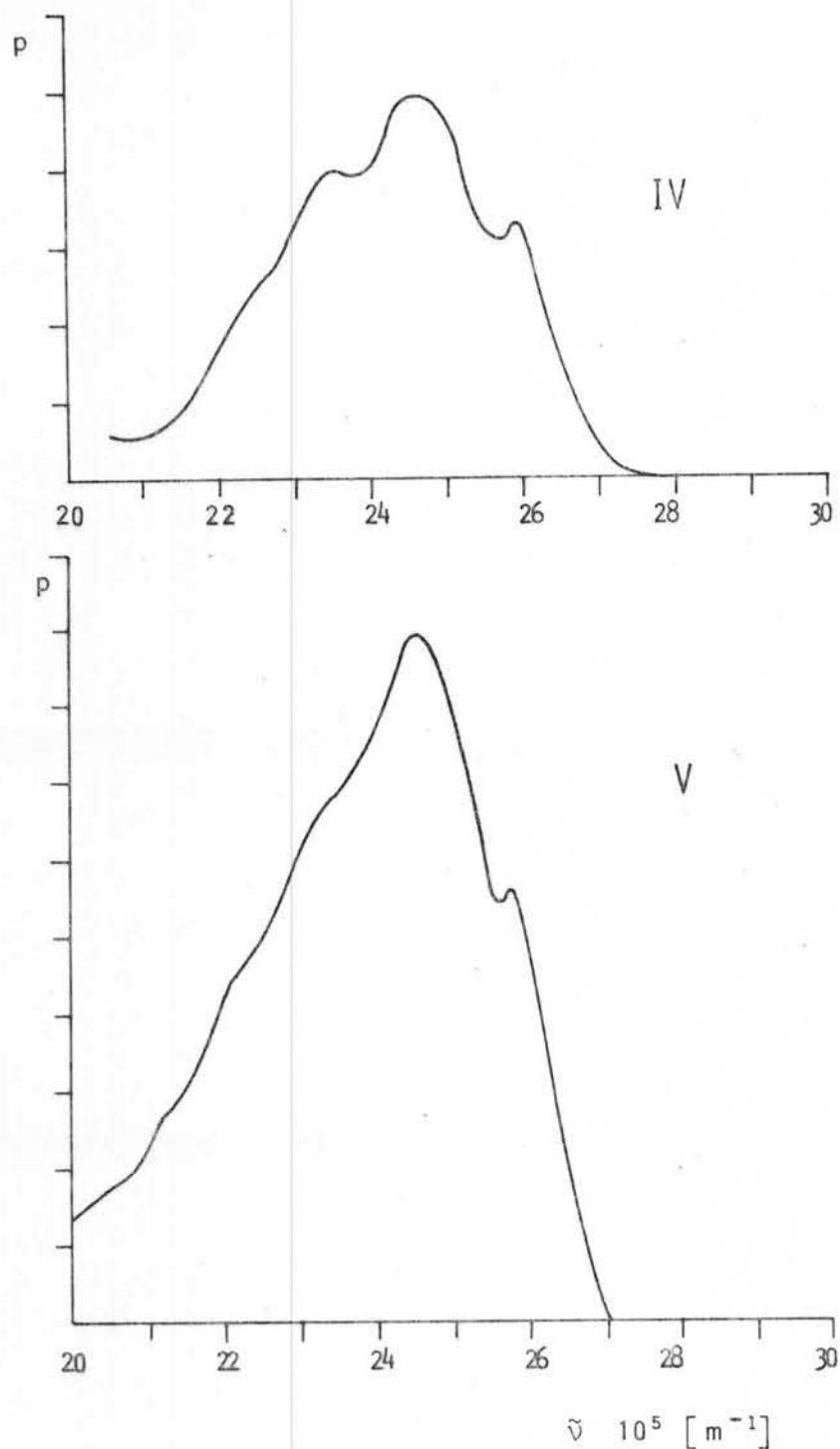
II



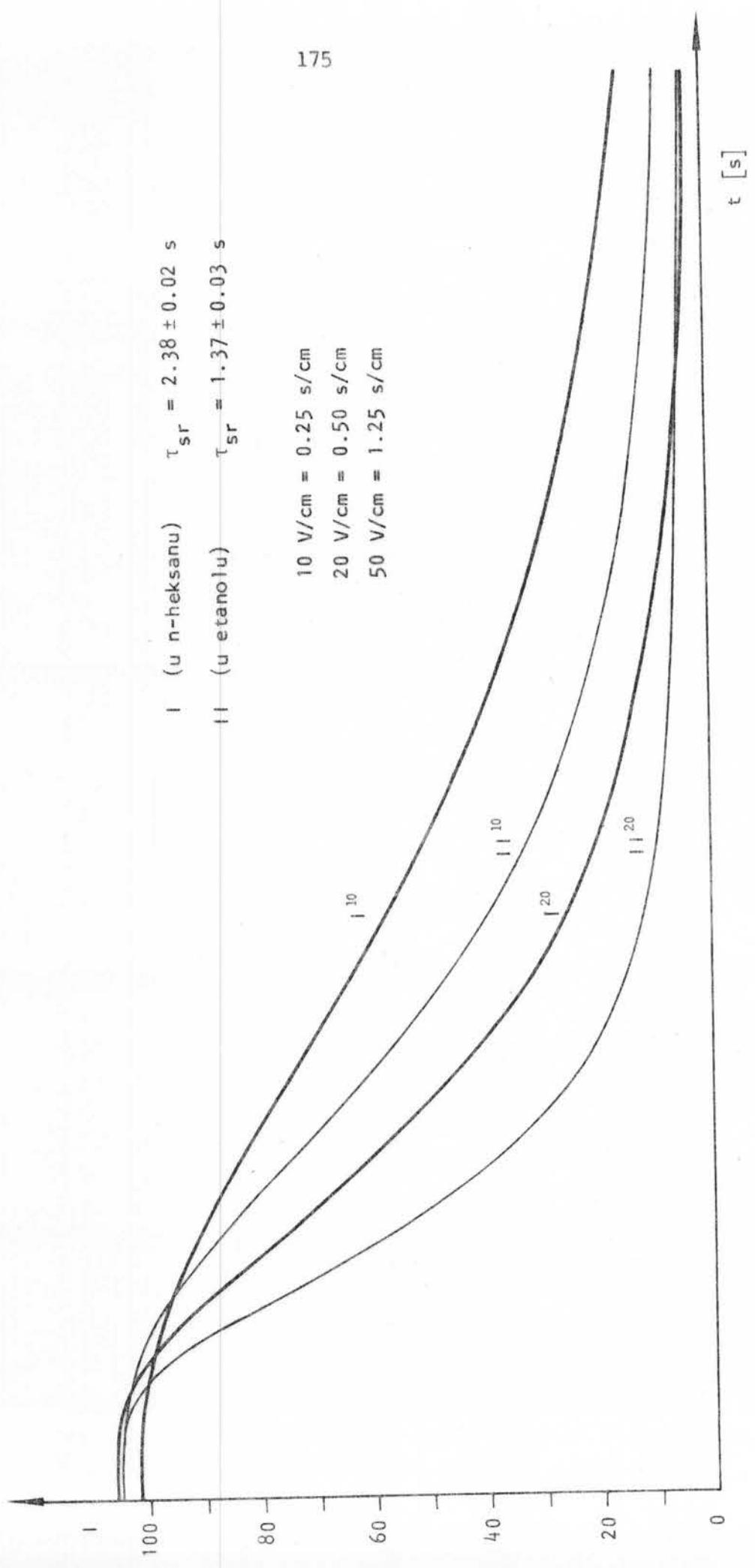
III

 $\tilde{v} \times 10^5 [m^{-1}]$ 

Sl. 5.10.



sl. 5.11.



pa je registrirano opadanje intenziteta fosforescencije (uz korišćenje fosforoskopa) u toku vremena posle kratko-trajne ekscitacije (sl. 5.12.). Pošto je snimanje za isti uzorak vršeno za više vremenskih opsega, oni su označeni na sl. 5.12.

TABELA 5.2.

jedinjenje	$v_{max} [\times 10^5 \text{ m}^{-1}]$	$v_1 [\times 10^5 \text{ m}^{-1}]$	$\tau [s]$
I (u n-heksanu)	20.6	23.5	2.38
II	22.7	25.9	1.37
III	25.2	25.9	1.70
IV	24.2	26.0	1.38
V	24.5	25.8	1.34

Ako pogledamo strukturne formule ispitivanih jedinjenja, vidimo da se kod svih javlja dvostruka veza tipa C=N-. Postojanje i oblik fosforecentnih spektara govore u prilog delokalizacije  $\pi$ -elektronskog sistema u ovim grupama. U prilog tome govore i energije koje odgovaraju prelazima sa osnovnog stanja na singletno pobudjeno stanje od oko  $35.0 \times 10^5 \text{ m}^{-1}$  (tabela 5.1.) i sa tripletnog pobudjenog stanja na osnovno stanje od oko  $24.0 \times 10^5 \text{ m}^{-1}$  (tabela 5.2.). Ovakvi odnosi energija ukazuju i na to da je najniže tripletno pobudjeno stanje verovatno tipa ( $\pi\pi^*$ ) (slika 5.3.).

#### 5.4. ANALIZA SPEKTROSKOPSKIH REZULTATA

Konačni cilj analize je da saznamo nešto o konformaciji ispitivanih molekula u rastvoru. Pre svega izražena oscilatorna struktura u fosforecentnim spektrima kinazolina ukazuje na krutost strukture [129]. Drugim rečima, molekuli manje-više zadržavaju konformaciju koju imaju u čvrstom stanju. Krutost je verovatno podržana i međumole-

kulskim vodoničnim vezama koje se zadržavaju i u rastvu-ru. S druge strane kod tiazina je oscilatorna struktura u fosforecentnim spektrima veoma slabo izražena, što znači da struktura nije tako kruta; drugim rečima, postoji mogućnost promene konformacije u odnosu na čvrsto stanje.

Odsustvo fluorescencije ukazuje da sa prvog pobudjenog singletnog stanja  $S_1$  deluje predominantno proces neradijativne dezaktivacije. Na niskim temperaturama (77 K) dva procesa su najverovatnija:

- proces interne konverzije  $S_1 \rightarrow S_0$  izmedju prvog pobudjenog i osnovnog singletnog stanja i

- proces intersystemske konverzije  $S_1 \rightarrow T_n$  izmedju prvog pobudjenog singletnog stanja i n-tog pobudjenog tripletnog stanja.

Iako nismo bili u mogućnosti da merimo kvantni prinos, ipak možemo zaključiti da je drugi proces daleko verovatniji. U prilog tome govori i vreme života fosforencije, tj. tripletnog pobudjenog stanja  $T_1$ , koje je reda veličine 1 - 2 s (tabela 5.2.). Naime, osnovni način naseљavanja prvog tripletnog stanja  $T_1$  je intersistemskom konverzijom sa stanja  $S_1$  na prelazno tripletno stanje  $T_n$  sa kojeg opet dolazi do interne konverzije  $T_n \rightarrow T_1$ .

Već smo rekli da je prelaz singlet-triplet teorijski dopušten samo ako se javi neka perturbacija koja наруšava simetriju hamiltonijana molekula pomoću kojeg smo definisali stanja. U praksi je to najčešće  $\ddot{\lambda}$ . $\ddot{s}$  sprega. [42].

Da bismo analizirali dobijene eksperimentalne rezultate, neophodno je delimično proširiti teoriju izloženu u odeljku 5.1. Tada smo rekli da je verovatnoća ovog prelaza u prvoj aproksimaciji proporcionalna kvadratu matričnog elementa hamiltonijana spin-orbitne interakcije izmedju stanja  $S_1$  i  $T_n$ . U sledećoj aproksimaciji se vrši sumiranje po svim prelaznim singletnim i tripletnim stanjima, ali se ovi izrazi dele sa odgovarajućim razlikama energija nivoa. Stoga je popravka usled druge aproksimacije za jedan do dva reda veličine manja od rezultata prve aproksimacije [130].

Da bismo utvrdili koji od ovih matričnih elemenata su različiti od nule, na njih možemo primeniti teoriju grupa. Pokazuje se [130] da rezultat zavisi kako od simetrije molekula, tako i od simetrije, odnosno tipa početnog i krajnjeg stanja. Početno i krajnje stanje mogu biti ( $\pi\pi^*$ ) tipa, što je najčešći slučaj kod organskih aromatičnih molekula, ali i ( $n\pi^*$ ) tipa s obzirom da prstenovi sadrže atome (N, O, S) koji imaju slobodne elektronske dublete [125,131].

Što se tiče simetrije molekula, dovoljno je znati da li je molekul planaran ili ne. Rezultati Jardonovih istraživanja [130] se mogu rezimirati na sledeći način: Ako je molekul planaran, a početno i krajnje stanje istog tipa, (npr. ( $\pi\pi^*$ )), popravka prvog reda je nula, što znači da je verovatnoća intersystemske konverzije mala. Ako su ova dva stanja različitog tipa, (npr.  $S_1(n\pi^*)$  i  $T_1(\pi\pi^*)$  tipa), ovaj matrični element je različit od nule i za planaran molekul. S druge strane, ako je molekul neplanaran, onda je prva popravka teorije perturbacija različita od nule i u slučaju da su početno i krajnje stanje iste vrste.

Prema tome, velika verovatnoća intersystemske konverzije ukazuje da imamo dve mogućnosti: ili je molekul planaran sa  $S_1$  stanjem ( $n\pi^*$ ) tipa, ili je molekul neplanaran sa prvim pobudjenim singletnim stanjem tipa ( $\pi\pi^*$ ). Ako uzmemo u obzir veoma slabo prisustvo ( $n\pi^*$ ) traka u apsorptionim spektrima, vidimo da imamo argumenata da tvrdimo da je reč o naplanarnom molekulu.

Kada je reč o kinazolinima, zaključak o neplanarnosti molekula ukazuje na to da se u rastvoru gubi razlika izmedju cis- i trans-izomera, s obzirom da je samo cis-izomer izrazito neplanaran.

Mnogo je teže dati neki konačan zaključak o tiazinima. Naime, postoji mogućnost da se konformacija donekle menja u rastvoru. S druge strane, ona ni u rastvoru nije planarna; prema tome možemo samo izvesti zaključak da je konformacija neplanarna, i da se verovatno menja ali ne mnogo.

Ovakav zaključak izvlačimo analizirajući i apsorpcione spektre. Naime, kod njih je situacija drugačija. Kod tiazina oni imaju slabu oscilatornu strukturu, što ukazuje na krutost molekula u pobudjenom stanju, što nije u suprotnosti sa krutošću u osnovnom stanju koja proizilaže iz oblika fosorescentnih spektara.

Kod kinazolina u apsorpcionim spektrima se ne javlja oscilatorna struktura što bi ukazalo na to da struktura u pobudjenom stanju više nije kruta, ali isto tako možemo izneti hipotezu da za ovaj slučaj ne važi FC princip i prihvati pretpostavku o krutosti molekula i u osnovnom i u pobudjenom stanju.

\* \* \*

*Ispitani su apsorpcioni i emisioni spektri jedinjenja u rastvorima male koncentracije. Na osnovu oblika spektra i položaja maksimuma, zaključujemo da sva jedinjenja u rastvoru imaju krutu strukturu. Na bazi ovih merenja smo pretpostavili da su prvo pobudjeno i singletno i tripletno stanje tipa ( $\pi\pi^*$ ), što zajedno sa pojavom samo fosorescentnih emisionih spektara ukazuje na neplanarnost molekula u rastvoru.*

## ZAKLJUČAK

Cilj ove disertacije je bio da se odredjenim fizičkim metodama prouče molekulske karakteristike pet bicloški aktivnih jedinjenja. Reč je o utvrđivanju parametara koji su važni za bolje poznavanje ovih jedinjenja, a poseban značaj imaju sa aspekta molekularne farmakologije. S obzirom da se radi o novosintetizovanim i još neispitanim jedinjenjima, sebi smo postavili za cilj da proučimo strukturne i konformacijske karakteristike kako u čvrstom stanju, tako i u rastvoru. Rezultati su detaljno prikazani i diskutovani u radu, i nećemo ih ovde ponavljati. Možemo konstatovati da je cilj ispunjen u sledećem smislu: utvrđene su kristalna i molekulska struktura i konformacija u čvrstom stanju i procenjen karakter konformacije u rastvoru. Na bazi ovih podataka je utvrđen i karakter hemijskih veza.

S obzirom na mali broj jedinjenja iz grupe (tri, odnosno dva), teško je bilo izvlačiti zaključke o mogućim strukturnim karakteristikama koje utiču na biološku aktivnost. Za jednu grupu jedinjenja postoji model koji opisuje vezivanje jedinjenja za  $\alpha$ -adrenergični receptor [34], koji smo opisali u glavi 1. Osnovni parametri (rastojanja D i H i ugao  $\tau_2$ ), prikazani su na slici 1.8. Ovde ćemo na jednom mestu grupisati vrednosti ovih parametara za ispitivana jedinjenja i niz drugih krutih analoga noradrenalina, odnosno strukturnih analoga klonidina, koji je antihipertenzivni lek. Iz tabele Z.1. se vidi da se u granicama greške i ispi-

TABELA Z.1.

<i>Jedinjenje</i>	<i>D</i> [nm]	<i>H</i> [nm]	$\tau_2$ [ $^\circ$ ]	<i>Ref.</i>
I	A 0.494	0.082	87	
	B 0.496	0.082	88	
II	0.497	0.060	86	
	0.540	0.085	88.8	
klonidin HCl	0.499	0.103	74.5	[33]
	0.489	0.102	75	[27]
klonidin $\text{H}_3\text{PO}_4$	0.482	0.125	89	[132]
lofeksidin, baza	0.457	0.217	59	[133]
lofeksidin HCl	0.507	0.072	88	[134]
tiamenidin, baza	A 0.512	0.065	61	[135]
	B 0.510	0.069	61	
ksilazin $\text{H}_3\text{PO}_4$	0.484	0.104	81	[92]
ksilazin, baza	A 0.495	0.075	86	[97]
	B 0.459	0.081	89	
tolonidin $\text{HNO}_3$	0.493	0.084	55	[136]
teorijска вредност	0.51-0.52	0.12-0.14	90	[34]

tivana jedinjenja uklapaju u model; drugim rečima ispunjavaju kriterijume za  $\alpha$ -adrenergičnu agonističku aktivnost i ulaze u grupu antihipertenzivnih lekova koji deluju preko centralnog nervnog sistema. Što se tiče druge grupe jedinjenja, nismo raspolagali nikakvim modelom. Kako u literaturi postoji čitav niz hipoteza [137,138,139,140], na ovom predstoji još dugotrajan rad.

Na kraju, konstatujmo, da smo, iako nigde naglašen, imali još jedan cilj: da pokažemo da fizičar, sa opremom koja nam je bila na raspolaganju, može da da doprinos i grani, naizgled tako udaljenoj kao što je farmakologija. Na naučnoj javnosti je sada da taj doprinos oceni.

## LITERATURA

1. S.B. Bogdanović  
*Farmakologija*, Naučna knjiga, Beograd (1970)
2. W.G. Richards  
*Quantum Pharmacology*, Butterworths, London-Boston (1977)
3. W.L. Duax  
*Pharmaceutically Active Small Molecules* u knjizi L.E. Sutton  
M.R. Truter Eds.: *Molecular Structure by Diffraction Methods*, Vol. 6, Chap. 11, pp. 261-324, The Chem. Society, London (1978)
4. B.P. Straughan, S. Walker Eds.  
*Spectroscopy* Vol. 1., Chapman and Hall, London and J. Wiley and Sons Inc., New York (1976)
5. B.P. Straughan, S. Walker Eds.  
*Spectroscopy* Vol. 2., Chapman and Hall, London and John Wiley and Sons Inc., New York (1976)
6. J.M. Cowley  
*Diffraction Physics*, North Holland Publ. Comp. Amsterdam - New York (1975)  
Дж. Каули  
Физика дифракции, "Мир", Москва (1979)
7. J. Giesecke, H. Hebert  
*Quart. Rev. Biophys.* 12, 263 (1979)
8. B.P. Straughan, S. Walker Eds.  
*Spectroscopy* Vol. 3., Chapman and Hall, London and John Wiley and Sons Inc., New York (1976)
9. L. Toldy  
*Doktorska disertacija*, Budimpešta (1971)
10. L.G. Toldy  
Химия гетероциклических соединений 7, 878 (1978)

11. M.Lj. Mihajlović  
*Osnovi teorijske organske hemije i stereochemije, Gradjevinska knjiga, Beograd (1975)*
12. P.Sohar, G. Feher, L. Toldy  
*Org. Magn. Res., 11, 9 (1978)*
13. L.M. Jackman and T. Jen  
*J. Am. Chem. Soc., 97, 2811 (1975)*
14. G. Toth, L. Toldy  
*Acta Chim. Acad. Sci. Hung., T80, 349 (1974)*
15. В.В. Замкова, А.Е. Люц, В.И. Пестерев, О.В. Агашкин, Л.А. Игнатова, Б.В. Унковский  
ДАН (Сер. хим.) 250, 1144 (1980)
16. A. Kálmán  
*Izv. Jug. centra krist., 8, 5 (1973)*
17. Gy. Argay, A. Kálmán, A. Nahlovski and B. Ribár  
*Izv. Jug. centra krist. 9, 79 (1974).*
18. S. Stanković  
*Doktorska disertacija, Novi Sad (1980)*
19. G. Bernáth, L. Gera, Göndös Gy., Z. Ecsery, M. Hermann, M.J. Szentiványi, E. Kanyó  
*Hung. Pat. Appl. No. C1-1614 (1975)*
20. J. Axelrod  
*Sci. Am. 230, 58 (1974)*
21. K. Prout  
*God. Jug. cent. krist., 14, 37 (1979)*
22. J.B. Stenlake  
*Foundations of Molecular Pharmacology Vol. 2. The Chemical Basis of Drug Action, The Athone Press, London (1979)*
23. E.J. Ariëns  
*Arch. int. Pharmacodyn., 99, 32 (1954)*
24. B. Loev, P.E. Bender, H. Bowman, A. Helt, R.A. Mc. Lean, T. Jen  
*J. Med. Chem. 15, 1024 (1972)*
25. T. Jen, H. Van Hoeven, R.A. Mc. Lean, B.J. Loev  
*J. Med. Chem., 18, 96 (1975)*
26. N. Cohen, B.L. Banner, R.J. Lopresti and H.W. Baruth  
*J. Med. Chem., 21, 895 (1978)*
27. A. Carpy, J.D. Hickel, J.M. Leger  
*Saopštenje na V Evropskom skupu kristalografa ECM-5 (Kopenhagen, 1979), Book of Abstracts, 186.*

28. G. Bernáth, F. Fülöp, Gy. Jerkovich, P. Sóhar  
*Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, 101, 61 (1979)
29. L. Gera, Gy. Göndös, G. Bernáth  
*Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, 99, 175 (1979)
30. B. Banić, R. Dimković, K. Djaković, S. Nićin, M. Stanulović  
*Skripta iz farmakologije I deo*, Med. fakultet, Novi Sad (1978)
31. J.A. Nathanson and P. Greengard  
*Sci. Am.* 237, 108 (1977)
32. J. Caillet, P. Claverie and B. Pullman  
*Acta Cryst.* B32, 2740 (1976)
33. V. Cody and G.T. De Titta  
*J. Cryst. Mol. Struct.*, 9, 33 (1979)
34. B. Pullman, J.L. Courbeils, J.P. Courriere, J.P. Gervois  
*J. Med. Chem.*, 15, 17 (1972)
35. А.А. Ахрем, С.Т. Галактионов, В.П. Голубович  
 Конформации биогенных аминов, Наука и техника, Минск (1979)
36. А.Н. Писаревский, И.М. Габрилович, В.М. Мережинский, А.Л. Позняк, Л.Д. Сошин  
 Введение в радиационную биофизику, "Вышайшая школа", Минск (1968)
37. Ch. Kittel  
*Introduction to Solid State Physics*, IV<sup>th</sup> edit. John Wiley and Sons, Inc., New York (1971)  
 Ч. Киттель  
 Введение в физику твердого тела, "Наука", Москва (1978)
38. R.J. Weiss  
*Solid State Physics for Metallurgists*, Pergamon Press, New York (1963)  
 Р. Вейсс  
 Физика твердого тела, Атомиздат, Москва (1968)
39. M.M. Woolfson  
*An Introduction to X-Ray Crystallography*, Cambridge University Press, Cambridge (1970)
40. L.V. Azaroff  
*Elements of X-Ray Crystallography*, McGraw Hill, New York (1968)
41. Ch. A. Wert, R. Thomson  
*Physics of Solids*, McGraw-Hill Book Company, New York (1964)  
 Ч. Уерт, Р. Томсон  
 Физика твердого тела, "Мир", Москва (1969)

42. А. С. Давыдов  
Квантовая механика, Наука, Москва (1973)
43. \*\*\*  
*International Tables for X-Ray Crystallography, Vol. III,*  
*The Kynoch Press, Birmingham (1962)*
44. S. Carić  
*Uvod u fiziku čvrstog stanja II deo, Praktikum, Institut za fiziku PMF-a, Novi Sad (1977)*
45. Порай-Ношиц, М.А.  
Практический курс рентгеноструктурного анализа, Изд. Московского Университета, Москва, (1960)
46. M.J. Buerger  
*Crystal Structure Analysis, J. Wiley and Sons, New York (1967)*
47. G.H. Stout and L.H. Jensen  
*X-Ray Structure Determination, The Macmillan Company, New York (1968)*
48. H. Lipson and W. Cochran  
*The Determination of Crystal Structures, G. Bell and Sons, London (1953)*
49. W.C. Hamilton  
*Acta Cryst., 18, 502 (1956)*
50. P. Main  
*Introduction to Direct Methods, NATO Adv. Study Inst. Erice Italy (1974)*
51. A.J.C. Wilson  
*Acta Cryst., 2, 318 (1949)*
52. \*\*\*  
*International Tables for X-Ray Crystallography Vol. I, The Kynoch Press, Birmingham (1952)*
53. \*\*\*  
*International Tables for X-Ray Cristallography, Vol. II, The Kynoch Press, Birmingham (1959)*
54. D. Harker and J.S. Kasper  
*Acta Cryst., 1, 70 (1948)*
55. J. Karle and H. Hauptman  
*Acta Cryst., 3, 181 (1950)*
56. D. Sayre  
*Acta Cryst., 5, 60 (1952)*

57. W. Cochran and M.M. Woolfson  
*Acta Cryst.*, 8, 1 (1955)
58. J. Karle and H. Hauptman  
*Acta Cryst.*, 9, 635 (1956)
59. P. Main  
*Izv. Jug. centra kristal.*, 13, 5 (1978)
60. P. Main  
*u knjizi F.R. Ahmed Ed.: Crystallographyc Computing Techniques* pp 97-105, Munksgaard, Kopenhagen (1976)
61. G. Germain, P. Main and M.M. Woolfson  
*Acta Cryst.* B26, 274 (1970)
62. W. Cochran  
*Acta Cryst.*, 4, 81 (1951)
63. J.P. Glusker and K.N. Trueblood  
*Crystal Structure Analysis*, Oxford University Press, London (1972)
64. B.T.M. Willis, A.W. Pryor  
*Thermal Vibrations in Crystallography*, Cambridge University Press, Cambridge (1975)
65. Г.Б. Боний, М.А. Порай-Кошиц  
Рентгеноструктурный анализ, Том I, Изд. Московского Университета, Москва (1960)
66. P. Main, L. Lessinger, M.M. Woolfson, G. Germain and J.-P. Declercq  
*A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-Ray Diffraction Data*, Universities of York, England and Louvain-la Neuve, Belgium (1977)
67. V. Albano, A. Domenicano, A. Vaciago  
*Full and Block-Diagonal-Matrix Least-Squares Refinement Program*, Centro di Studio per la Strutturistica Chimica del CNR, Roma (1966)
68. \*\*\*  
*CASF program za računanje strukturnih faktora (adaptiran za računar Varian 73)*
69. G.M. Sheldrick  
*SHELX Program for crystal structure determination*, University of Cambridge, (1976)
70. R.R. Stewart, Davidson E.R. and W.T. Limpson  
*J. Chem. Phys.*, 42, 3157 (1963)
71. D.T. Cromer and J.B. Mann  
*Acta Cryst.*, A24, 321 (1968)

72. D.T. Cromer, B. Liberman  
*J. Chem. Phys.*, 53, 1891 (1970)
73. G. Pimentel, D. Spratley  
*Chemical Bonding Clarified Through Quantum Mechanics*,  
*Holden-Day Inc., San Francisco* (1970)  
 Г. Пиментел, Р. Спратли  
 Как квантовая механика объясняет химическую связь, "Мир",  
 Москва (1973)
74. В.С. Постников  
 Физика и химия твердого состояния, "Металлургия", Москва  
 (1978)
75. А.М. Мелешина  
 Курс квантовой механики для химиков, Высшая школа, Москва  
 (1980)
76. R.L. Sprroull  
*Modern Physics*, John Wiley and Sons, Inc., New York (1963)  
 Р. Спроул  
 Современная физика, "Наука", Москва (1974)
77. M.W. Hanna  
*Quantum Mechanics in Chemistry*, W.A. Benjamin, Inc., Menlo Park (1969)
78. В.Н. Кондратьев  
 Структура атомов и молекул, ГИФМЛ, Москва (1959)  
 В.Н. Кондратјев  
 Структура атома и молекула, Научна книга, Београд (1966)
79. C.A. Coulson  
*Valence*, Oxford University Press, Oxford (1963)
80. E. Cartmell, G.W.A. Fowles  
*Valency and Molecular Structure*, Butterworths, London (1977)  
 Э. Картьмел, Г.В.А. Фоулс  
 Валентность и строение молекул, Химия, Москва (1979)
81. L. Pauling  
*The Nature of the Chemical Bond*, Cornell University Press,  
 Ithaca (1960)
82. J.K. Sirkin i M.E. Djatkina  
*Hemijačka veza i struktura molekula*, Gradjevinska knjiga,  
 Beograd (1957)
83. E.A. Staab  
*Einführung in die theoretische organische Chemie*, Verlag Chemie  
 Weinheim / Bergstr. (1959)
84. D. Grdenić  
*Molekule i kristali*, Školska knjiga, Zagreb (1973)

85. В.В. Перекалин, С.А. Зонис  
Органическая химия, Просвещение, Москва (1977)
86. Gy. Argay, A. Kálmán, A. Nahlovskí i B. Ribar  
*Acta Cryst.*, B31, 1956 (1975)
87. E.L. Eliel  
*Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw Hill Publ.  
Comp., New York (1960)
88. Г.И. Епифанов  
Физика твердого тела, Высшая школа, Москва (1977)  
G.I. Epifanov  
*Solid State Physics*, Mir Publishers, Moscow (1979)
89. W.C. Hamilton, J.A. Ibers  
*Hydrogen bonding in Solids*, W.A. Benjamin Inc., New York,  
(1968)
90. R. Bucourt  
*Bull. Soc. Chim.*, 5, 2080 (1964)
91. Gy. Argay, A. Kálmán, A. Kapor and B. Ribár  
*Acta Cryst.*, B36, 363 (1980)
92. A. Carpy, M. Gardet and J. M. Leger  
*Acta Cryst.*, B35, 994 (1979)
93. M.R. Truter  
*J. Chem. Soc.* 3400 (1962)
94. B. Ribár, T. Makan, Gy. Argay and A. Kálmán  
*Cryst. Struct. Comm.*, 11, (1981) (u štampi)
95. A. Kálmán, Gy. Argay and J. Vassányi  
*Tetrahed. Lett.*, 48, 4237 (1977)
96. A. Kálmán, Gy. Argay, B. Ribár and L. Toldy  
*Tetrahed. Lett.*, 48, 4241 (1977)
97. Gy. Argay, A. Kálmán, A. Kapor and B. Ribar  
*Cryst. Struct. Comm.*, 6, 665 (1977)
98. A. Kálmán, Gy. Argay  
*Cryst. Struct. Comm.*, 7, 653 (1978)
99. H. Preut, P. Bleckmann, T. Eicher and W. Gallasch  
*Acta Cryst.* B35, 2245 (1979)
100. G. Bernáth, Gy. Göndös, L. Gera, F. Fülöp, Z. Eschery and  
P. Sohar  
*Int. Symposium on Stereochem.*, Kingston, Ontario, Canada  
(June 1976), Abstract M4
101. B. Ribár, A. Petrović, L. Göndös and G. Bernáth  
*Cryst. Struct. Comm.*, 8, 671 (1979)

102. M. Davis and O. Hessel  
*Acta chem. scand.*, 17, 1181 (1963)
103. L.W. Duax, C.M. Weeks and D.C. Rohrer  
*u knjizi N.L. Alinger and E.L. Eliel, Eds.: Topics in Stereochemistry Vol. 9*, pp. 271-383, J. Wiley and Sons, New York (1976)
104. J.B. Henrickson  
*J. Am. Chem. Soc.*, 89, 7047 (1967)
105. R.A. Bonham, L.S. Bartell and D.A. Kohl  
*J. Am. Chem. Soc.*, 81, 4765 (1959)
106. R. Bucourt and D. Heinaut  
*Cont. Rend. Acad. Sci.*, 258, 3305 (1964)
107. J.E. Kilpatrick, K.S. Pitzer and R. Spitzer  
*J. Am. Chem. Soc.*, 69, 2483 (1947)
108. H.J. Geise, C. Altona and C. Romers  
*Tetrahed. Lett.*, 15, 1383 (1967)
109. C. Altona, H.J. Geise and C. Romers  
*Tetrahedron* 24, 13 (1968)
110. C. Altona and M. Sunderalingam  
*J. Am. Chem. Soc.* 94, 8205 (1972)
111. J.D. Dunitz  
*Tetrahedron* 28, 5459 (1972)
112. D. Cremer and J.A. Pople  
*J. Amer. Chem. Soc.*, 97, 1354 (1975)
113. H.M. Pickett and H.L. Strauss  
*J. Amer. Chem. Soc.*, 92, 7281 (1970)
114. H.M. Pickett and H.L. Strauss  
*J. Chem. Phys.*, 55, 324 (1971)
115. J.B. Hendrickson  
*J. Amer. Chem. Soc.*, 89, 1354 (1967)
116. J.C.A. Boeyens  
*J. Cryst. Mol. Struct.*, 8, 317 (1978)
117. W. Klyne and V. Prelog  
*Experientia* 16, 521 (1960)
118. C.P. Foces-Foces, H. Cano and S. Garcia-Blanco  
*Acta Cryst.*, B32, 3029 (1976)
119. A. Kapor  
*Zbornik radova PMF, Novi Sad*, 9, 351 (1979)

120. A. Kapor, B. Ribár, Gy. Argay, A. Kálmán, G. Bernáth  
*Cryst. Struct. Comm.*, 9, 343 (1980)
121. A. Kapor, B. Ribár, Gy. Argay, A. Kálmán and G. Bernáth  
*Struct. Comm.*, 9, 347 (1980)
122. J.B. Hendrickson  
*J. Am. Chem. Soc.*, 89, 7036 (1967)
123. I. Janić  
*Eksperimentalne vežbe iz atomske fizike*, Institut za fiziku  
 Novi Sad (1976)
124. R. Chang  
*Physical Chemistry with Applications to Biological Systems*,  
 Chap. 9, Macmillan Publ. Co., New York (1977)  
 Р. Чанг  
 Физическая химия с приложениями к биологическим системам,  
 "Мир", Москва (1980)
125. S.G. Schulman  
*Fluorescence and Phosphorescence Spectroscopy: Physicochemical Principles and Practice*, Pergamon Press, Oxford (1977)
126. D.M. Hercules, Ed.  
*Fluorescence and Phosphorescence Analysis (Principles and Applications)*, Interscience Publishers, New York (1966)
127. B. Horecker, N. Kaplan, J. Marmur, M. Scheraga Eds.  
*Fluorescence Assay in Biology and Medicine Vol. I*, Academic Press, New York (1962)
128. R. Zahradník, R. Polák  
*Základy kvantové chemie*, SNTL - nakladatelství technické  
 literatury, Praha (1976)  
 Р. Заградник, Р. Полак  
 Основы квантовой химии, "Мир", Москва (1979), Глава 13.
129. M.P. Viallet  
*Doktorska disertacija*, Grenoble (1979)
130. P. Jardon  
*J. de Chim. Phys.*, 74, 1177 (1977)
131. P. Jardon, M.P. Viallet, A. Boucherle and R. Gautron  
*J. Chem. Res.*, (S)353, (M)4432 (1980)
132. A. Carpy, D. Hickel, J.M. Leger  
*Cryst. Struct. Comm.*, 8, 433 (1979)
133. A. Carpy, D. Hickel, J.M. Leger  
*Cryst. Struct. Comm.*, 9, 37 (1979)
134. A. Carpy, D. Hickel, J.M. Leger  
*Cryst. Struct. Comm.*, 9, 43 (1979)

135. J.M. Leger, D. Hickel, A. Carpy  
*C.R. Acad. Sci., (u stampi)*
136. A. Carpy, D. Hickel, J.M. Leger  
*Cryst. Struct. Comm., 8, 945 (1979)*
137. P.G. Abdul-Ahad, T. Blair, G.A. Webb  
*Int. J. Quant. Chem., XVII, 821 (1980)*
138. M.S. Mantias, W.A. Hoffman III and A.K. Bose  
*J. Heterocyc. Chem., 16, 711 (1979)*
139. I. Antonini, G. Gristalli, P. Franchetti, M. Grifantini, S. Martelli  
*J. Heterocycl. Chem., 17, 155 (1980)*
140. L.W. Werbel, L. Newton, E.F. Elslager  
*J. Heterocycl. Chem., 17, 497 (1980)*

## REZIME

Ova disertacija ima za predmet fizička istraživanja kristala sledećih jedinjenja:

- I 2-(2,6-dihlorofenil)imino-3-metilperhidro-1,3-tiazin
- II 2-(2,6-dimetilfenil)imino-3-metilperhidro-1,3-tiazin
- III 2-[N-(2,6-dimetilfenil)-N-metilamino]-4,5-dihidro-6H-1,3-tiazin
- IV 2-fenil-cis-4a,5,6,7,8,8a-heksahidrokinazolin-4(3H)-on
- V 2-fenil-trans-4a,5,6,7,8,8a-heksahidrokinazolin-4(3H)-on

Reč je o biološki aktivnim jedinjenjima, tako da je od interesa tačno utvrđivanje njihove strukture i konformacije. Kristalna i molekulska struktura su odredjene metodom difrakcije x-zraka. Na bazi ovih podataka, proračunata je konformacija jedinjenja u čvrstom stanju i proučene hemijske veze. Time su razrešene izvesne strukturne nejednoznačnosti koje se javljaju pri sintetizovanju jedinjenja. Nadalje su ispitani apsorpcioni i luminescentni spektri ovih jedinjenja u rastvorima male koncentracije, na osnovu kojih je pokazano da u rastvoru ne dolazi do značajnih promena konformacije u odnosu na konformaciju u čvrstom stanju.

Utvrđeno je da svi molekuli imaju neplanarnu strukturu, tj. fenilni prsten zaklapa ugao od oko  $90^{\circ}$  sa tiazinskim, odnosno cikloheksanskim prstenom, (osim kod jedinjenja V). Ovakva konformacija se za prva tri jedinjenja uklapa u model za opisivanje  $\alpha$ -adrenergičnih agonista.

Rad je podeljen na pet glava izloženih na 192 stranica, sa 60 slika i 51 tabelom. Citirano je 140 referenci.

## S U M M A R Y

This Thesis has for its subject the physical investigation of the crystals of the following compounds:

- I      2-(2,6-dichlorophenyl)imino-3-methylperhydro-1,3-thiazine
- II     2-(2,6-dimethylphenyl)imino-3-methylperhydro-1,3-thiazine
- III    2-[N-(2,6-dimethylphenyl)-N-methylamino]-4,5-dihydro-6H-1,3-thiazine
- IV    2-phenyl-cis-4a,5,6,7,8,8a-hexahydroquinazoline-4(3H)-on
- V    2-phenyl-trans-4a,5,6,7,8,8a-hexahydroquinazoline-4(3H)-on

All these are biologically active compounds, so there exists an interest to determine precisely their structure and conformation. The crystal and molecular structure were determined by the x-ray diffraction method. The conformation of the compounds in the solid state was calculated on the basis of these data, and the nature of the chemical bonds was established. In this way, some ambiguities present from the chemical synthesis, were eliminated. Absorption and luminescent spectra in diluted solutions were examined, which confirmed that the conformation in the solution is not significantly changed compared to the conformation in the solid state.

It was deduced that all molecules have a non-planar structure, i.e. the phenyl rings form the right angles with the planes of thiazine or cyclohexane rings (except in the compound V). This type of conformations for the first three compounds fits well to an established model for the  $\alpha$ -adrenergic agonists.

The Thesis is divided into five Chapters presented on 192 pages, with 60 figures and 51 tables. A total of 140 references was cited.