

УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ ОДСЕК ЗА ФИЗИКУ



# РЕНДГЕНСКА СТРУКТУРНА АНАЛИЗА БИОЛОШКИ АКТИВНИХ СТЕРОИДНИХ ДЕРИВАТА САЛИЦИЛНЕ КИСЕЛИНЕ

MACTEP TE3A

Аутор: Драгиша Антић Ментор: Др Оливера Клисурић

Нови Сад, 2014

Рад посвећујем својој мајци Радмили

## Садржај

Предговор		
1. Дифракција		5
2. Рендгенски зраци	2. Рендгенски зраци	
2.1 Историјски увод		6
2.2. Рендгенска цев		8
2.3. Закочно зрачење		10
2.3.1. Континуиран	и спектар	10
2.4. Карактеристично з	рачење	12
2.4.1. Линијски спе	ктар	12
2.5. Филтери и квалите	т Х зрачења	14
2.6. Основна својства Х	зрачења	14
3. Кристали		16
3.1. Увод		16
3.2. Бравеове решетке		19
3.3. Милерови индекси	1	20
3.4. Реципрочна решет	ка	21
4. Дифракција рендгенск	их зрака на кристалима	24
4.1. Дифракција Х зрак	a	24
4.1.1. Брагов зако	Н	24
4.1.2. Лауеови усл	ови за дифракцију	25
4.2. Интензитет дифран	кције. Општи фактори од значаја за интензитет	27
4.2.1. Структурни ф	актор	28
4.3. Одређивање расподеле електронске густине у кристалу		29
4.3.1. Фуријеова си	нтеза	29
4.3.2. Решавање структуре кристала Фуријеовом анализом		31
4.3.3. Диферентна Фуријеова синтеза		32
4.3.4. Утачњавање	структуре. Метод најмањег квадрата	35
4.3.5. Фактор поузд	аности	36
5. Стероидни хормони		37
5.1. Естрогени: структу	ра и везивање за рецептор	39
6. Деривати салицилне к	иселине и естрогени као потентни антиоксиданси	42
7. Експериментални резу	лтати	43
7.1. Рендгенска структу	рна анализа. Опис апаратуре	43
7.2. Дифракциони, кри	сталографски и подаци о утачњавању	45
8. Дискусија		49
8.1. Анализа водоничн	их веза	49
8.2. Молекуларно меха	нички прорачуни	49
8.3. Биолошка активно	СТ	52
9. Закључак		56
Прилог		57
Литература		
Биографија		

## Предговор

У борби са природом човек може само изгубити. Стога нам ништа друго не преостаје већ само да је истражујемо и проучавамо. Проучавање природе траје од када постоји живот на планети Земљи. Животиње је испитују на себи својствен начин, у погледу станишта и територије, док људи желе да објасне природне појаве, настанак и еволуцију Земље са свим живим светом који је на њој. Да би се то најбоље урадило, потребно је испитивати све аспекте природних наука и ујединити их у једну целину.

У овом мастер раду, ујединиће се чак три природне науке: физика, хемија и биологија, а резултат тога, води ка томе да се продужи животни век људи. Акценат ће бити искључиво на физици и испитивању и разоткривању структуре једињења кристала које су синтетисли хемичари, а чије су карактеристике и особине касније испитивали биолози.

Да бисмо завирили у најфинију структуру кристала користићемо рендгенску структурну анализу. То је техника за испитивање кристалних супстанци. Она користи дифракциону слику, добијену уз помоћ рендгенског зрачења, која настаје приликом расејавања снопа зрачења на испитиваном кристалу.

У првом поглављу мастер рада уводимо појам дифракције. У другом поглављу ћемо детаљно описати Х-зраке са основним карактеристикама. У трећем поглављу, даћемо детаљан приказ кристала и дефинисати кристалну решетку и имагинарну кристалну решетку која нам је неопходна за даље истраживање. Четврти део, *"Дифракција рендгенских зрака на кристалима"*, спаја прва три дела и даје теоријске основе које подржавају нашу теорију и математички модел који нам је неопходан за наше истраживање. У петом поглављу се упознајемо са врстом једињења које су хемичари синтетисали, стероидни хормони. Док нам шести део представља још једну компоненту које садржи наше једињење а то су деривати салицалних киселина. Завршна поглавља: седам, осам и девет описују сам експеримент и начин испитивања једињења са дискусијом, а на крају и генерални закључак.

Овом приликом бих желео да се захвалим: својој породици, девојци, као и свом ментору др Оливери Клисурић и члановима комисије на корисним саветима и подршци приликом израде овог рада.

Нови Сад, април 2014.

Драгиша Антић

## 1. Дифракција

Појам дифракције помиње се још у 17. веку, а везује се за име Франческа Грималдија (*Francesco Maria Grimaldi*), који је један од првих покушао да објасни проблем простирања сунчевих зрака кроз мале пукотине. Сам назив дифракција потиче од латинске речи *diffringere* што значи "разбити у комаде". Такође, ту су и остали научници тога времена који су се бавили појавом дифракција, а један међу њима био је и Кристијан Хајгенс (*Christiaan Huygens*) који је објаснио принцип дифракције таласа. Сам појам дифракције представља привидно скретање таласа са првобитног правца простирања при његовом наиласку на ивице отвора. Тада се мали отвори понашају као нови извори таласа што је познато као Хајгенсов принцип, приказано на слици 1.



Слика 1. Хајгенсов принцип

Уколико се направе два иста отвора на препреци на коју наилази талас, сада имамо два секундарна извора истог таласа, доћи ће до нове физичке појаве која се назива интерференција. Интерференција представља узајамно деловање таласа (слагање таласа) чији резултат може бити њихово слабљење, појачавање или уништење. Томас Јанг (*Thomas Young*) је извео експеримент 1803. године интерференцију таласа демонстрирајући на два блиска отвора. Овим ексериментом се дошло до закључка да се светлост простире као талас. То је било насупрот многим тврдњама да се светлост састоји од честица коју су заступали научници тога времена. Такође, Огуст Жан Френел (Augustin-Jean Fresnel) објављује радове 1815. и 1818. године везане за дифракцију сунчеве светлости и износи потребне једначине које су темељно описивале појаву дифракције.

С обзиром да ћемо у раду посматрати дифракцију редгенских зрака на кристалу, прво ћемо се упознати са рендгенским зрацима и кристалима.

## 2. Рендгенски зраци

#### 2.1. Историјски увод

У другој половини 19. века физичари су почели да експериментишу са разређеним гасним цевима користећи висок напон. Водећи међу њима био је енглески физичар Вилијам Крукс (*William Crookes*), који је изводио разне експерименте пражњења кроз вакуум цеви, које данас и носе његово име. Ако се разреди гас у цеви на чијим се супротним крајевима налази по једна електроданегативна катода и позитивна– анода, и укључи висок напон, појавиће се флуоресценција на стакленом зиду цеви у подручју аноде. Да би објаснили овај феномен, дошли су на идеју да су то невидљиви зраци који иду са катоде и Крукс их је назвао "катодни зраци". Они представљају слободне електроне који настају јонизацијом разређеног гаса у цеви, захваљујући потенцијалској разлици између аноде и катоде.

Убрзо затим, 1895. године, немачки физичар Вилхем Конрад Рендген (Wilhelm Conrad Röntgen) је такође изводио експерименте са Круксовим гасним цевима и катодним зрацима. На папирном екрану, прекривеном баријумплатиноцијанидом (со тешког метала која има особину да флуоресцира у сусрету са енергијом), који се налазио у близини гасне цеви, приметио је флуоресценцију при сваком пуштању високог напона на електродама гасне цеви. Овај феномен се примети и када се екран удаљи 2 m од цеви, затим, када је цев обложена црном хартијом, па чак и када се између екрана и цеви стави књига са 1000 листова. Очигледно се ради о веома продорним зрацима који су стизали до флуоресцентног екрана без обзира на врсту и величину препреке која им се стављала на пут. Рендген је схватио да је открио нове зраке, до тада непознате у науци. С обзиром да су нови и да ништа није знао о њима назвао их је Х зрацима.



Слика 2. Зачетници радиографије Рендген (лево) и Крукс (десно)

Исте године је обавестио научну јавност о свом открићу. Детаљно је описао својства Х зрака као што су: пенетрација, апсорпција, фотохемијско дејство на соли сребро-бромида (фотографске плоче, тј. филма), праволинијско простирање, да се не крећу под утицајем електричног или магнетног поља, да немају својства рефракције, рефлексије или поларизације (касније се установило да имају та својства јер подлежу законима оптике). Рендген је закључио да катодни зраци служе за добијање Х зрака, али да ти Х зраци нису катодни зраци. Особину Х зрака да изазивају светлосне феномене на флуоресцентном материјалу, искористио је за рендгеноскопију појединих делова тела, а особину Х зрака да делују на фотоемулзију филма, Рендген је искористио за снимање појединих органа. Широм света позната је слика шаке његове супруге. За ово откриће Рендген је добио Нобелову награду 1901. године. Треба напоменути да је Никола Тесла пре Рендгена изводио сличне експерименте. Он је вршио пражњења кроз лампе ниског притиска у коме су главну улогу играли брзи електрони. У његовим списима, писмима и препискама постоји податак да је Тесла дошао до тих откриће пре Рендгена, али су услед других околности Рендгена наградили наградом. Такође, Рендгену у част, јединица за експозициону дозу јонизујућег зрачења добила је назив "рендген", као и апарат за добијање Х зрачења. Такође, у медици, цела једна гране медицине названа је рендгенологија.

#### 2.2. Рендгенска цев

Данас се Х зраци добијају у високовакумским електронским цевима у којима се електрони производе на бази термоелектронске емисије. За ово решење је најзаслужнији Американац Кулиџ (*William David Coolidge*) који је дао велики допринос рендген машини тиме што је конструисао високовакуумску електронску цев 1913. године. Такође, био је и директор лабораторије *General Electric Research Laboratory*, и потпредседник коорпорације. Познат је и по проналаску растегљивог волфрама (*ductile tungsten*) што је важно за ужарене сијалице. Савремена рендгенска цев има две електроде- катоду и аноду, које се налазе на супротним крајевима стаклене цеви. Притисак у цеви се креће око 0,13 mPa (високи вакуум).

Катода је начињена од волфрама (<sub>74</sub>W) у виду спиралне жице чија је тачка топљења 3650°С. Укључена је у струјно коло са нисконапонским трансформатором (HHT) који омогућава да се катода напаја струјом јачине 3-6 A и напона 10-20 V. На температури белог усијања (2300-2500°С) термојонским ефектом или термојонизацијом (*Wien-Richardsonov* ефекат) ослобађа електроне који чине електронски облак око спирале. Што је загревање катодне спирале веће, ослобађа се и већи број електрона на спирали. Регулатор је HHT: смањењем напона у струјном колу повећава се јачина струје која загрева спиралу и обрнуто.

Анода је такође грађена од волфрама, ређе од молибдена или платине, у виду плоче и служи као мета брзим електронима који стижу са катоде, због чега се зове и "жижа" (фокус) цеви. Анода је постављена на бакарни блок који је добар проводник топлоте. Обе електроде (анода и катода) укључене су у струјно коло и повезане са високонапонским генератором (BHT).



Слика 3. Шема рендгенске цеви са системом за хлађење аноде

Захваљујући ВНТ, између електрода рендгенске цеви, ствара се потенцијална разлика реда величине неколико десетина до неколико стотина kV. Ова потенцијална разлика условљава кретање електрона од катоде ка аноди великом брзином. Брзина електрона директно зависи од напона између аноде и катоде и на основу тога можемо написати закон одржања енергије:

$$eU_a = \frac{1}{2}m_e v^2$$

одакле можемо израчунати брзину електрона.

На пример, код напона од 50 kV електрони се у рендгенској цеви крећу брзином 136000000  $\frac{m}{s}$ .

Као што видимо, брзина је итекако велика и с обзиром да се приближава брзини светлости можемо случај посматрати и релативистички. С обзиром да имамо брзину и масу мировања можемо израчунати прираштај масе електрона Лоренцовом једначином:

$$m = \frac{m_0}{\sqrt{1 - \frac{v^2}{c^2}}}$$

где је *m* маса у покрету,  $m_0$  маса у мировању,  $v^2$  брзина масе *m* и *c* брзина светлости. Због прираштаја масе електрона, почиње да се опире повећању брзине. Ова појава се дешава код релативистичких брзина, тако да се у нашем примеру електрон у рендгенској цеви креће нешто спорије него што то показује рачунска операција. Ипак је реч о великим брзинама, јер електрон пређе пут од катоде до аноде за  $10^{-10}$  s.

При судару електрона са анодом највећи део кинетичке енергије ових честица претвара се у топлоту, чак 99%, а свеге 1% у енергију X зрачења. Овај проценат конверзије кинетичке енергије електрона у енергију X зрачења расте пропорционално са квадратом кинетичке енергије електрона, тј. ако кинетичка енергија електрона порасте 2 пута, X зраци имају 4 пута већи интензитет (број фотона на јединици површине у јединици времена). Како је кинетичка енергија електрона у рендгенској цеви пропорционална потенцијалној разлици на цеви, и интензитет X зрака који се добија на аноди пропорционалан је квадрату потенцијалне разлике на рендгенској цеви. Дакле, 2 пута већи напон даје 4 пута већи интензите X зрачења.

Два пута повећан редни број елемента од кога је грађена анода такође повећава два пута интензитет добијеног X зрачења. Због тога је волфрам један од најподеснијих елемената за изградњу аноде. Између осталог овај елеменат не испарава на температури усијања "беле светлости". У противном, дошло би до његовог таложења на зидове цеви, што би доводило до апсорпције створених X зрака, а то би изазвало слабљење интензитета зрачног снопа.

Количина (интензтета) створених X зрака на аноди зависи и од броја приспелих електрона са катоде. Овај број ће расти са порастом температуре катодне спирале. Однос између броја створених електрона и температуре спирале дат је релацијом:

$$I_e = aT^2 e^{\frac{b}{T}}$$

где је  $I_e$ број електрона, a и b константе, Т је апсолутна температура. Захваљујући струји загревања која се регулише преко ННТ, загрева се катодна спирала до жељене температуре.

Електронски фокус који стиже на аноду могао би у тој мери да је загреје да се она истопи. Због тога се топлота са анодне плоче одводи преко бакарног блока који се хлади уљем или водом.

Јачина струје у рендгенској цеви се креће од 20 до 30 mA (код кратких експозиција и 100 mA) а напон од 50 до 120 kV (код терапијских апарата и до 400 kV). Код струје загревања катоде ови односи су обрнути: јачина струје је 3-5 A, а напон се креће од 10 до 20 V.

Конверзија кинетичке енергије електрона у фотонску енергију X зрачења на аноди одвија се преко два феномена: закочног и карактеристичног зрачења.

#### 2.3. Закочно зрачење

#### 2.3.1. Континуирани спектар Х- зрачења

Када електрони доспеју до мете- аноде, која је изграђена у виду кристалне решетке, делују својим електричним пољем на атоме кристалне решетке,

преносећи им један део своје кинетичке енергије. Услед примљене енергије атоми у кристалној решетки почињу живље да осцилују, тј. да се брже крећу а то значи да се топлота мете као целине повећава. Највећи део енергије електрона се управо на овај начин преноси на мету и на тај начин се загрева анода.

Свака наелектрисана честица при убрзаном кретању, било да је то убрзавање или успоравање (кочење), емитује електромагнетно зрачење. Један део електрона који стижу са катоде доспева до језгра атома мете. Пролазећи поред језгра у непосредној близини, електрон бива скренут са своје првобитне путање према језгру. Због скретања електрона, брзина им се смањује а самим тим и њихова кинетичка енергија. Тај мањак кинетичке енергије се трансформише у фотонску енергију X зрачења. Електрон наставља да се креће са умањеном енергијом и скренутим правцем. У наредним "сусретима" са језгрима атома мете, и орбиталним електронима, наставља да губи енергију и мења правац, стварајући нове X зраке све док не изгуби довољну енергију за даље реаговање. Уколико дође до чеоног судара са језгром атома, долази до конверзије целокупне кинетичке енергије електрона у енергију X зрачења. Овако добијен X зрак има и највећу енергију, тј. најмању таласну дужину.

Преко феномена закочног зрачења добијају се X зраци различитих енергија, односно таласних дужина. Говоримо о континуалном спектру X зрачења. На једном крају спектра се налазе X зраци са највећом енергијом а на другом са најмањом енергијом. Енергија фотона (и X зрака) дата је релацијом:

$$E_f = hv$$

где је  $E_F$  енергија фотона, h Планкова (*Planck*) универзална константа природе, v је фреквенција електромагнетног зрачења изражена у Hz.

Како је

$$v = \frac{c}{\lambda}$$

где је *с* брзина светлости, λ таласна дужина електромагнетног зрачења, можемо писати

$$E_f = \frac{hc}{\lambda}$$

Енергија X зрачења, које се добија на аноди, зависи од енергије електрона који бомбардује аноду и може се успоставити релација:

$$eU = \frac{hc}{\lambda} \quad \lambda = \frac{hc}{eU}$$

Како су *h*, *c* и *e* константе, може се закључити да је таласна дужина X- зрака обрнуто пропорционална напону (U) на рендгенској цеви. Из наведених долази се до законитости у виду следеће релације која је позната као Дуан-Хунтов закон.

$$\lambda_{\min} = \frac{1.24}{kV} nm$$

Најмања таласна дужина у континуалном спектру X зрачења је обрнуто пропорционална напону на цеви у *kV* и изражава се у *nm*.

#### 2.4. Карактеристично Х зрачење

#### 2.4.1. Линијски спектар

Један део електрона из катодног електронског снопа при судару са анодом делује својом кинетичком енергијом на орбиталне електроне атома мете (<sub>74</sub>W) избацујући електроне из њихових орбита. Атом мете постаје енергетски нестабилан. У циљу енергетске стабилизације, електрони из виших орбита (са већом потенцијалном енергијом, а мањом енергијом везе) прелазе на упражњено место ниже орбите. Енергетска разлика више и ниже орбите се емитује у виду новонасталог X зрака. Енергија овог фотона зависи од орбите из које је избачен електрон као и од орбите из које прелази електрон на упражњено место. Ако су ове орбите међусобно удаљене, добија се већа енергија, а ако су ближе једна другој, добија се мања енергија X зрака.

Свака орбита има своје подорбите по којима се крећу електрони. Што је орбита удаљенија од језгра, има више подорбита, јер се на њој налази и већи број електрона  $2n^2$ . У *К*- орбити смештена су два електрона. Уколико се један од електрона избаци из орбите, на његово место прелази електрон из више орбите (*L*, *M*, *N*). Долази до стварања Х зрака одговарајуће таласне дужине, карактеристичну за *К*- орбиту одговарајуће мете. У континуалном спектру Х зрака, који захвата узак дијапазон на апсциси таласних дужина, због чега се назива линијским спектром Х зрака и карактеристичан је за сваки елемент посебно. Сваки елемент има свој линијски спектар Х зрачења. На линијски спектар утиче и напон на рендгенској

цеви. Са повећањем напона на рендгенској цеви повећава се и интензитет линијског спектра док на линијски спектар повећање напона не утиче.

На крају можемо закључити да квантитет Х зрачења (интензитет, количина) зависи од редног броја елемента од кога је грађена анода, квадрата напона струје у рендгенској цеви ( $kV^2$ ), јачине струје у рендгенској цеви (mA) и времена бомбардовања мете електронима (*s*).

Квалитет X- зрачења (енергија, таласна дужина) зависи од напона на рендгенској цеви и његове сталности у току рада цеви.



Слика 4. (лево) Термални електрони избијају са катоде која се греје на око 2400 К и услед јаког електричног поља се убрзавају према аноди. Накод судара са анодом ствара се Х зрачење које има своје карактеристике које зависе од аноде (лево). Х спектар аноде при убрзавању електрона под напоном од 80 kV до 140 kV (десно). Анодни угао је 10° и коришћен је филтер од 2 mm Al.

#### 2.5. Филтери и квалитет Х зрачења

У рендгенској цеви се ствара нехомоген сноп Х зрака у енергетском смислу. Фотони ниских енергија имају малу продорност у материји и не могу да пенетрирају у орган који желимо да посматрамо, нити до тумора који треба да се зрачи. Али се зато апсорбују у површинским слојевима ткива, што доводи до предозирања овог ткива. Зато треба да се ослободимо нискоенергетског дела зрачног снопа. У том циљу користимо филтере од разних хемисјких елемената. Код дијагностичких рендген-апарата филтери се праве од алуминијума (*AI*), док се за кристалографију најчешће праве филтери од молибдена (*Mo*), бакра (*Cu*), а постоје и сложени филтери (од више елемената).

Филтери утичу на спектар X зрака тако што елиминишу "мекше" зрачење (мање енергије) и тиме повећавају продорност зрачног снопа и смањују интензитет X зрачења (негативна страна филтера).

Најважнији квалитет филтрираног X зрачења је његова моћ продирања у материјални медијум. Продорност је у функцији енергије фотона. Али без обзира на дејство филтера, на зрачни сноп који излази из рендгенске цеви, и даље је реч о нехомогеном зрачењу. Филтриране су само најмекше компоненте зрачног снопа. Мерити енергије фотона филтрираног снопа је веома сложен поступак. Да би се ипак утврдио квалитет X зрачења, користе се тзв. филтерске полувредности. То је неки слој одабраног апсорбера који почетни интензитет ( $I_0$ ) филтрираног X зрачења смањује на половину ( $\frac{I_0}{2}$ ). За њихову израду користимо алуминијум, бакар, калај и друге елементе. Филтрирани спектар X зрачења је "тврђи" (продорнији, веће енергије), ако је његова филтерска полувредност већа и обрнуто.

#### 2.6. Основна својства Х зрачења

Х зрачење је електромагнетне природе и део је електромагнетног спектра јако мале таласне дужине, реда величине  $10^{-10}$  m. Простиру се брзином светлости и крећу се у простору праволинијски. Енергија Х зрачења је директно пропорционална фреквенцији ( $\nu$ ) а обрнуто пропорционална таласној дужини ( $\lambda$ ). Већ досада смо видели да се може успоставити однос између енергије и таласне дужине зрачења на следећи начин:

$$E_x = \frac{hc}{\lambda}$$

Простирујући се праволинијски, Х зрачење опада са квадратом растојања. Ако растојање порасте 2 пута, интензитет зрачењења опадне 4 пута; услед дивергенције зрачног снопа.

Х зраци имају особину да јонизују материју кроз коју пролазе па се стога и користи термин јонизујуће зрачење. Пролазећи кроз материју, део енергије се предаје материји где се изазивају физичке, хемисјке и биолошке промене (ако је реч о живој материји). Свака енергија се на крају претвара у топлотну енергију. Ово такође важи и за Х зрачење.

Х зраци изазивају флуоресценцију код многих кристалних супстанци, што се свакако користи у рендгеноскопији. Дејство и на фотоемулзију фотографске плоче или филма је добро познато од самог открића овог зрачења. Такође, велике примене има у рендгеноскопији.

Биолошко дејство X зрачења открио је и сам Рендген (црвенило коже на месту где су деловали X зраци). X зраци делују на биолошке системе, мењајући њихову грађу, функцију, морфологију, а у довољној количини зрака доводе и до леталног исхода биолошког система. Овим проблемима се бави радиобиологија а ми ћемо се задржати на физичким карактеристикама и кристалографији.

## 3. Кристали

## 3.1. Увод

Кристални минерали или кристали билу су предмет истраживања људи још од давнина. Природа је пуна разних материјала који имају различите физичке и хемијске особине, агрегатна стања, физички облик и своје хемијске и физичке особине.

Већ у 17. веку уочено је да су кристали формирани правилним понављањем идентичних елементарних делова, односно, да правилан спољашњи облик упућује на правилну унутрашњу структуру. Прве идеје о томе дао је Роберт Хук (*Robert Hooke*) у делу "Микрографија". Рене Жист Хај (*L'abbé René Just Haüy*) је почетком 18. века објаснио да је периодични распоред идентичних делића узрок чињеници да се одсечци на осама у простору код кристала односе као цели бројеви. Тиме је, уз закон о сталним угловима између одређених пљосни конкретног кристала који је открио Нилс Стено (*Nicolas Steno*) још 1669. године, постављен темељ кристалографији као науци. Међутим, као оснивач кристалографије сматра се Ром де Лил (*Jean-Baptiste Louis Romé de L'Isle*) који је 1783. године публиковао први систематски курс из ове области. [2].

Реч кристал потиче од грчке речи "*кри́отаλλоς*" која значи "чист лед". Једна од дефиниција коју је дефинисао Хук каже да је чврсто тело она супстанца у којој су атоми, јони или молекули распоређени у виду просторне решетке у кристалу. Код кристала сматрамо просторну уређеност градивних елемената у сва три просторна правца. Градивни елементи у кристалу могу бити атоми, јони, молекули, група атома или молекула па чак и њихова комбинација. Градивни елемент се назива "мотив", а да бисмо описали комплетан кристал морамо да знамо дужине и правце просторних вектора  $\vec{a}$ ,  $\vec{b}$  и  $\vec{c}$  који описују понављање мотива у простору. Ако посматрамо један мотив, нпр. тачкасти атом, и затим вршимо транслацију у правцу два вектора  $\vec{a}$  и  $\vec{b}$  добићемо правилан распоред у равни коју граде вектори  $\vec{a}$  и  $\vec{b}$ . Ако бисмо кроз сваки низ тачака повукли праву, добили бисмо кристалну мрежу. Ако сада на ту раван додамо нормалу, и за одређени јединични вектор  $\vec{c}$  извршимо транслацију полазног мотива, добићемо просторну оримацију тачака које се називају кристална решетка, слика 5, а паралелопипед са најмањом запремином "јединична ћелија".



Слика 5. Кристална решетка

Кристална решетка је замишљена творевина, јер је реални структурни мотив замењен тачкама које су бездимензионе. Положај тачака кристалне решетке не мора да се подудара са положајем структурног мотива, што се види на слици 6. Јединична (елементарна) ћелија је замишљени паралелопипед који садржи бар један структурни мотив. Слагањем тих паралелопипеда у простору изграђује се читава структура. Може се рећи да јединична ћелија представља најмањи могући елемент запремине који има потпуну симетрију целе структуре. [1]



Слика 6. Дводимензионални приказ изградње кристала

Ивице елементарне ћелије *a*, *b**u* **<b>***c* се поклапају са просторним правцима кристала *x*, *y u z*, па се стога називају и кристалографске осе које се подударају са вектором транслације елементарне ћелије. Стога дефинишемо јединичне векторе  $\vec{a}$ ,  $\vec{b}$  и  $\vec{c}$ , као и равни које граде ти вектори и називамо их пљосни кристала. Елементарна ћелија са својим координатним почетком донекле може бити произвољна. На слици 7, можемо видети 5 различитих избора основа елементарне ћелије. Све су означена са осама *a*<sub>1</sub> и *a*<sub>2</sub> и најмање су и најједноставније, често се називају и примитивне ћелије. Свих 5 елементарних ћелија задовољавају принцип најмање запремине али најбоља међу њима је пета ћелије означена осама *a*<sub>1</sub> и *a*<sub>2</sub> јер је највише симетрије. Симетрија елементарне ћелије је јако важна јер на тај

начин добијамо симетрију целог кристала при чему пљосни ћелије треба да буду паралелни елементима симетрије. Предност у бирању елементарних ћелија имају оне код којих су осе ортогоналне, са мањом запремином и највишом симетријом.



Слика 7. Различит избор елементарне ћелије

За једнозначно означавање структурних мотива у елементарној ћелији користимо кристалографски координатни систем, који не мора увек бити ортогоналан, са центром у тачки са највећом симетријом. Ако координате атома означимо са *p*, *q* и *r* дефинишемо фракционе координате које се користе у кристалографији, а које представљају однос координате атома и дужине одговарајуће осе и обележавају се са *x*, *y* и *z*. Атом који се налази у исходишту има координату (0,0,0) атоми који се налазе на координатним осама две координате 0, док атоми који се налазе на пљоснима ћелије имају једну координату 0. С обзиром да је  $x = \frac{p}{a}$   $y = \frac{q}{b}$   $z = \frac{r}{c}$ , могући распон координата за остале атоме у посматраној елементарној ћелији је од 0 до 1.

Избор елементарне ћелије са одговарајућим симетријама доводи до чињенице да се све транслационе решетке могу поделити у седам основних

кристалографских система. Системи се међусобно разликују што је условљено постојањем одређених симетрија елемената у свакој класи. У табели 1, дате су кристалографски системи са метриком.

Назив система	Однос периода	Однос углова
Кубни (тесерални)	a = b = c	$\alpha = \beta = \gamma = 90^{\circ}$
Тетрагонални	a = b ≠ c	$\alpha = \beta = \gamma = 90^{\circ}$
Орторомбични	a≠ b ≠ c	$\alpha = \beta = \gamma = 90^{\circ}$
Мониклинични	a≠b≠c	$\alpha = \gamma = 90^{\circ} \neq \beta$
Триклинични	a≠b≠c	α ≠ β ≠ γ ≠ 90°
Хексагонални	a = b ≠ c	$\alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$
Тригонални (ромбоедрални)	a = b = c	$\alpha = \beta = \gamma \neq 90^{\circ} < 120^{\circ}$

Табела 1. Одос периода и углова у основним кристалографским системима

#### 3.2. Бравеове решетке

Бравеове решетке (Auguste Bravais) настају као резултат комбинације кристалних система и могућих транслација структурног мотива. Најједноставније решетке називају се примитивне решетке и означавају се словом Р. Изузетак је само примитивна ромбоедарска решетка која се обележава словом R. Код њих се транслација врши искључиво за дужину кристалографске осе, а тачке решетке налазе се само на рогљевима јединичне ћелије. Свака тачка на рогљу истовремено је тачка 8 суседних јединичних ћелија и зато свакој Р- решетки укупно гледано припада само једна тачка. Решетке код којих се транслација врши за половину дужине једне или више оса су центриране решетке. Ове решетке се могу схватити као комбинација најмање две идентичне примитивне решетке које су померене једна у односу на другу. Том операцијом померају се и структурни мотив и сви елементи симетрије. Зависно од избора вектора транслације овакве решетке могу бити пљосно или површински центриране (F), базно центриране (C) и запремински центриране (I). Свакој центрираној решетки припада више од једне тачке решетке. Постоје 7 примитивних и 7 центрираних решетки, што чини укупно 14 Бравеових решетки приказаних на слици 8. [1]



Слика 8. Бравеове решетке

## 3.3. Милерови индекси

Битна особина код кристалне решетке, коју ћемо касније користити у дифракцији, је да се кроз решетку могу поставити различите еквидистантне равни. Оне могу бити у произвољним правцима. Растојање између двеју суседних равни истог низа означава се са *d* и назива се међупљосно растојање и карактеристично је за одређену кристалну структуру. Равни решетке се обележавају тачкама *h, k* и *I* које представљају целе бројеве који се дефинишу као реципрочне вредности одсечка датих равни са кристалографским осама. Они се називају Милерови (*Kelly Miller*) индекси, (*h k I*). Треба обратити на пожњу да Милерови индекси могу бити и негативни, а ако раван прави одсечак у бесконачности, то значи да је та раван паралелна датој кристалографској оси и индекс је 0. На слици 9. можемо видети три примера кристалографских равни са одговарајућим Милеровим индексима.



Слиика 9. Милерови индекси

#### 3.4. Реципрочна решетка

Да бисмо спознали кристалну структуру, коју не можемо директно опазити, користимо се дифракцијом. О самој методи биће разматрано у наредним поглављима. Такође, за то се показала корисном конструкција једне друге решетке која се назива реципрочна решетка. Да бисмо њу дефинисали морамо прво дефинисати реципрочан простор. Нека је одабрна кристалографски систем  $(\vec{a}, \vec{b}, \vec{c})$ . Одговарајући систем реципрочног простора се дефинише као простор  $\Re^3$  с координатним системом одређеним осама  $(\vec{a}^*, \vec{b}^*, \vec{c}^*)$ . Реципрочна решетка је скуп свих тачака простора  $\Re^3$  који чине осе  $\vec{a}^*$ ,  $\vec{b}^*$  и  $\vec{c}^*$  и са истим координатним почетком као и права решетка такође са целобројним координатама.

Реципрочна решетка се још назива и имагинарна решетка јер је она геометријска конструкција која не постоји у стварности. Тачка реципрочне решетке лежи на правој која почиње из исходишта и нормална је на раван коју граде тачке h,k,l а налази се на удаљености  $\frac{1}{d_{hkl}}$ , где  $d_{hkl}$  представља нормално растојање равни од исходишта. Ако погледамо слику 10, и посматрамо више hkl равни и нормале на њих, на одговарајућим растојањима  $\frac{1}{d_{hkl}}$  од исходишта добићемо низ тачака које образују реципрочну решетку. Приказана је конструкција за низ равни h10. Тачке реципрочне решетке hk0 (k = 2,3, .....) такође формирају паралелне низове тачака сличне приказаном низу h10. На исти начин можемо показати да тачке hkl реципрочне решетке леже у равнима нормалним на  $\vec{a}$ - осу и равнима

нормалним на  $\vec{b}$  - осу. Такав распоред тачака гради имагинарну кристалну решетку приказану на слици 11 [3].



Слика 10. Конструисање имагинарне кристалне решетке



Слика 11. Реципрочан простор са hkl равнима

У реципрочној решетки можемо поред реципрочних оса  $\vec{a}^*$ , $\vec{b}^*$  и  $\vec{c}^*$  дефинисати и реципрочне углове  $\alpha^*$   $\beta^*$  и  $\chi^*$  који граде реципрочну јединичну ћелију. Облик и величина реципрочне јединичне ћелије зависе само од облика и

величине јединичне ћелије кристала. Кристалне осе и реципрочне осе имају исти правац само ако су кристалне осе ортогоналне док су њихове дужине у општем случају различите.

Веза између јединичне ћелије кристалне решетке и јединичне ћелије реципрочне решетке, као и релације за запремине истих, дате су следећим формулама.

$$a^* = \frac{1}{a};$$
  $b^* = \frac{1}{b};$   $c^* = \frac{1}{c};$ 

$$a^* = \frac{\vec{b} \times \vec{c}}{\vec{a} \cdot (\vec{b} \times \vec{c})}; \qquad b^* = \frac{\vec{c} \times \vec{a}}{\vec{b} \cdot (\vec{c} \times \vec{a})}; \qquad c^* = \frac{\vec{a} \times \vec{b}}{\vec{c} \cdot (\vec{a} \times \vec{b})},$$

$$\cos\alpha^* = \frac{\cos\beta\cos\chi - \cos\alpha}{\sin\beta\sin\chi}; \ \cos\beta^* = \frac{\cos\alpha\cos\chi - \cos\beta}{\sin\alpha\sin\chi}; \cos\chi^* = \frac{\cos\alpha\cos\beta - \cos\chi}{\sin\alpha\sin\beta},$$

$$d_{hkl} = \frac{1}{\left|\vec{r}_{hkl}^*\right|};$$

$$V = ab\sin\chi \cdot d_{001} = \frac{ab\sin\chi}{c^*} = \frac{ac\sin\beta}{b^*} = \frac{bc\sin\alpha}{a^*}$$
$$V^* = \frac{1}{V};$$

## 4. Дифракција рендгенских зрака на кристалима

Почетком прошлог века, када је откривено рендгенско зрачење многи научницу су вршили експерименте и тражили примену рендгенских зрака. Један од њих, Макс Лауе (*Max von Laue*) се истакао у својим истраживањима и закључио да би на уређеној кристалној решетки требало очекивати позитивну интерференцију редндгенских зрака. Одмах потом приступило се експерименту и као кристал послужио је бакар сулфат који је стављен на пут Х- зрацима а иза се налазила фотографска плоча. На плочи су се поред упадљивог трага директног снопа регистровале и тачке скренуте са праволинијске путање. Био је то први експеримент интерференције Х- зрака и Лауе је 1914. године добио Нобелову награду [2].

### 4.1. Дифракција Х-зрака

Да би дошло до дифракције X зрака основни услов који треба испунити јесте да таласна дужина зрачења и димензије решетке буду блиске. Овај услов је задовољен јер рендгенски зраци имају таласну дужину око 1 Å, док су међупљосна растојања *d* кристалне решетке реда величине **1-10** Å. Приликом проласка рендгенског зрака кроз кристал, атоми, јони или молекули почињу да делују као нови, секундарни извори зрачења. Долази до тзв. расејања зрака и њихове интеракције, при чему се део таласа појачава, а део слаби, па чак и нестаје тј. поништава се. Као што смо већ раније напоменули та појава се назива дифракција и постоје два начина објашњавања овог феномена: Брагов закон и Лауеови услови за дифракцију.

#### 4.1.1. Брагов закон

Посматрајмо кристалну решетку у две димензије као на слици 12. Видећемо еквидистантне равни који за рендгенско зрачење делују као полупропусна огледала. На слици су приказана три паралелна зрака који падају на суседне равни кристала под углом  $\theta$ . Да би рефлектовани таласи у тачкама С и Н били у фази, путна разлика EFG мора бити целобројни умножак таласне дужине рендгенског зрачења. Из сличности троуглова и синусне теореме добијамо следеће изразе:

#### $n\lambda = 2d\sin\theta$

Овај израз је познат као Брагов закон или Брагова једначина где је n цео број,  $\lambda$  - таласна дужина X зрака, d растојање између суседних равни у кристалу,  $\theta$  упадни угао снопа X зрака. [3]



Слика 12. Извођење Брагов закон помоћу кристалографских равни

#### 4.1.2. Лауеови услови за дифракцију

Ако рендгенски зраци падају на низ тачака једнаког међусобног растојања, долазиће до расипања у свим правцима. Али, због појаве интерференције, дођи ће до појачавања и слабљења зрака на одређеним правцима који су нстали расипањем на низу тачака. На слици 13. видимо хипотетички једнодимензиони кристал; слично као код Браговог закона можемо наћи релацију која повезује међуатомско растојање, а таласну дужину и угао дифракције:



Слика 13. Дифракција на низу тачака

Како је дифракција присуна у сва три правца, са сваког низа тачака, добијамо дифрактовани сноп конусног облика. Дакле, добијамо три једначине које се још и називају Лауеове једначине или Лауеови услови за дифракцију:

$$g\sin(\varphi_0 - \varphi) = n\lambda$$
;  
Могу се још написати и као:  
 $a_1 \sin \varphi_1 = n\lambda$   
 $a_2 \sin \varphi_2 = n\lambda$   
 $a_3 \sin \varphi_3 = n\lambda$ 

и при томе свака представља услов за дифракцију на једном низу атома у одређеном правцу. Да бисмо добили дифракциону слику, морају истовремено бити задовољене све три једначине, слика 14.



Слика 14. Формирање конуса дифрактованог зрака

# 4.2. Интензитет дифракције. Општи фактори од значаја за интензитет

Битна особина рендгенског зрачања у кристалографији јесте сам интензитет дифрактованог снопа зрачења. На њега директно утиче сама структура кристалне решетке, али и низ других фактора. Зависност интензитета дифракције не само да је релативно сложена у односу на велики број параметара који на њега утичу, него је у односу на неке битне величине само имплицитна, што ствара додатне тешкоће. Међутим, тек прецизно одређивање интензитета и сложена аналитичка обрада омогућује најсуптилније коришћење ове методе у циљу веома прецизних одређивања структурних детаља у конкретним материјалима, те су разумљиви напори и потреба да се питање интензитета до краја аналитички обради.

Свакако да се интензитет мора везати за одређени дифракциони рефлекс, који је последица дифракције са неке конкретне кристалографске равни дефинисане Милеровим индексима (*hkl*), тако да се они јављају као индикативни параметар. Уобичајено је да се интензитет са неке равни обележава као I(*hkl*), што је аналитички описано релацијом:

$$I(hkl) = KMAL_p \left| F_c(hkl) \right|^2$$

Где је: К фактор нормирања

А фактор апсорпције

М фактор мултиплицитета

L<sub>p</sub> Лоренц-поларизациони фактор

 $|F_{c}(hkl)|$  амплитуда структурног фактора

Фактор нормирања (К) је константа пропорционалности која омогућава међусобно поређење интензитета дифракције код датог кристала, независно од услова конкретних мерења. Наиме, у сваком конкретном експерименту, у зависности од свих експерименталних услова, као и од величине кристала, апсолутне вредности интензитета дифракције се по правилу значајно разликују. Фактор К се према усвојеној конвенцији одређује тако да најинтензивнија рефлексија има вредност 100. Множењем са тако добијеним фактором утврђују се вредности интензитета за све дифракционе тачке које морају бити мање од 100.

Фактор мултиплицитета (*M*) представља корекцију на могућност да се у случају виших симетрија на истом месту појави дифракциона тачка која је последица рефлексије од различитих равни. Код метода које користе обртање узорка у циљу остваривања услова за позитивну интерференцију, или код метода које користе поликристалне узорке, могуће је да због појаве рефлексије на истом месту од симетријски еквивалентних равни, рачунат интензитет треба множити са одговарајућим целобројним фактором да би се могао поредити са одговарајућом експерименталном вредношћу.

**Фактор апсорпције** (**A**) везан је за карактеристике методе снимања интензитета, атомског састава и облика узорка. Треба истаћи да на апсорпцију битно утичу атоми са већим редним бројем у периодном систему, тако да у случају када они нису заступљени у узорку, по правилу корекција на ову величину није ни потребна.

**Лоренц-поларизациони фактор** (*L*<sub>*p*</sub>) је по свом узорку сложен, јер је последица две независне појаве. Изражава се као јединствен из разлога што су оба фактора последица методе и угла дифракције, па је логично да се обједине у јединствен аналитички израз. [4]

Структурни фактор ћемо образложити детаљније.

#### 4.2.1. Структурни фактор

Структурни фактор неког расејавајућег објекта  $F(\vec{S})$  дефинише се као однос резултујуће комплексне амплитуде таласа расејаног овим објектом и комплексне амплитуде таласа који би расејавао у том правцу један електрон када би се налазио у координатном почетку.

Нека је дат модел који се састоји само од једног електрона који је на растојању  $\vec{r}$  у односу на координатни почетак. Ако искористимо израз за електромагнетни талас који емитује електрон из координатног почетка у правцу јединичног вектора  $\vec{s}$ 

$$E(\vec{R},t) = \tilde{E}_0(\vec{R}) \exp(2\pi i (\nu t - \frac{\vec{s} \cdot \vec{R}}{\lambda}))$$

Можемо добити израз за талас који расејава овај електрон

$$E'(\vec{R},t) = \tilde{E}_0(\vec{R}) \exp(2\pi i \vec{S} \cdot \vec{r}) \exp(2\pi i (\nu t - \frac{\vec{s} \cdot \vec{R}}{\lambda}))$$

где  $\vec{S}$  представља вектор расејања који зависи од упадног угла  $\theta$ ,  $\left|\vec{S}\right| = \frac{2\sin\theta}{\lambda}$ .

Однос амплитуде овог таласа и таласа који расејава електрон који би се налазио у координатном почетку представља структурни фактор овог модела и дат је изразом:

$$F(\vec{S}) = \exp(2\pi i \vec{S} \cdot \vec{r})$$

Атомски фактор расејања је функција која показује амплитуду рендгенских зрака расутих са појединачних атома и има ознаку f, уз индекс којим се означава тип атома, на пример  $f_{Cu}$ ,  $f_F$  итд. Атомски фактор расејања дефинише се као

ефикасност расипања датог атома у посматраном правцу, што се може приказати односом амплитуда:

$$f = \frac{A_A}{A_E}$$

где је  $A_A$  амплитуда таласа расутог са једног атома а  $A_E$  амплитуда таласа расутог са једног електрона. Атомски фактор расипања назива се понекад и "форм фактор", јер зависи од распореда електрона око атомског језгра, тј. од облика (форме) електронског омотача [1, 4].

Како у атому имамо више електрона можемо уочити у једном делу простора атома малу запремину dV. Талас расејан овим елементом запреминског наелектрисања у правцу јединичног вектора  $\vec{s}$ , имаће амплитуду пропорционалну броју електрона, тј.  $\rho(\vec{r})dV$ , али ће се разликовати у фази од таласа који би у том правцу расејавао један електрон који би се налазио у центру атома (координатном почетку).

Структурни фактор овог елемента запремине је

$$F(\vec{S}) = \rho(\vec{r}) \exp(2\pi i \vec{S} \cdot \vec{r}) dV$$

Структурни фактор читавог атома добили бисмо сумирањем структурних фактора свих елемената тј. интеграцијом по читавој запремини:

$$F_a(\vec{S}) = \int_V \rho(\vec{r}) \exp(2\pi i \vec{S} \cdot \vec{r}) dV$$

$$F_a(\vec{S}) = 4\pi \int_0^\infty \rho(r) \cdot r^2 \frac{\sin 2\pi Sr}{2\pi Sr} dr = f(S)$$

Из израза вдимо да је f(s) реална величина и као што смо рекли назива се атомски фактор расејања или атомски форм-фактор [4].

#### 4.3. Одређивање расподеле електронске густине у кристалу

#### 4.3.1. Фуријеова синтеза

Идеални кристални простор карактерише се тродимензионом периодичном грађом која се може приказати хомогеним скупом елементарних ћелија у којима се понавља један исти структурни мотив. Ако се одреди расподела електронске густине у једној од елементаних ћелија, на местима максимума те густине налазиће се атоми који улазе у структуру сваке елементарне ћелије, па би тиме и структура кристала била решена. Како положаји атома у елементарној ћелији могу бити додатно повезани одређеним елементима симетрије, то се при одређивању расподеле електронске густине бира само један део запремине елементарне ћелије и у том делу се одређује расподела електронске густине, што је довољно да се симетријским операцијама може наћи распоред атома у целој елементарној ћелији. Тај део елементарне ћелије се назива асиметрични део.

Ако расподелу електронске густине  $\rho(\vec{r})$  у елементарној ћелији схватимо као континуирану са максимумима на местима где се налазе центри атома, тада се структурни фактор елементарне ћелије у интегралној форми може записати као:

$$F(\vec{S}) = \int_{V} \rho(\vec{r}) \exp(2\pi i \vec{S} \cdot \vec{r}) dV,$$

где се интеграција врши по запремини елементарне ћелије.

Из горње релације уочавамо да F(S) представља Фуријеову трансформацију  $\rho(\vec{r})$ . Тада је и  $\rho(\vec{r})$  инверзна Фуријеова трансформација  $F(\vec{S})$ , па се може писати:

$$\rho(\vec{r}) = \frac{1}{V} \int_{V^*} F(\vec{S}) \exp(-2\pi i \vec{S} \cdot \vec{r}) dV^*,$$

где се интеграција врши по целој запремини реципрочног простора.

Како се у реципрочном простору  $F(\vec{S})$  не мења континуирано, већ има вредности различите од нуле само у чворовима реципрочне решетке одређеним са *hkl*, то се интеграција може заменити сумирањем по свим могућим вредностима *hkl* од  $-\infty$  до  $+\infty$ :

$$\rho(xyz) = \frac{1}{V} \sum_{h} \sum_{k} \sum_{l} F(hkl) \exp\left[-2\pi i (hx + ky + lz)\right]$$

Овај поступак израчунавања расподеле електронске густине у једној елементарној ћелији помоћу структурних фактора назива се Фуријеова синтеза. Ако се структурни факстор представи у облику:

$$F(hkl) = \left| F(hkl) \cdot \exp[i\alpha(hkl)] \right|$$

Тада се расподела електронске густине може рачунати као:

$$\rho(xyz) = \frac{1}{V} \sum_{h} \sum_{k} \sum_{l} F(hkl) \exp\left[-2\pi i \cdot (hx + ky + lz - \alpha(hkl))\right]$$

Уколико кристални простор поседује одређене елементе симетрије, горњи израз се може упростити[4].

#### 4.3.2. Решавање структуре кристала Фуријеовом анализом.

При решавању структуре кристала, експериментално се могу одредити само модули структурних фактора, док се њихове фазе могу добити неким индиректним разматрањем које ћемо навести у оквиру "фазног проблема".

Ако је на неки начин могуће одредити фракционе координате (изражене у деловима осних јединица) једног или више атома, тада њихове познате положаје можемо искористити за приближно израчунавање структурних фактора као:

$$F_{cal}(hkl) = \sum_{j=1}^{N_{poz}} f_j(hkl) \exp[2\pi i (hx_j + ky_j + lz_j)]$$

Структурни фактор елементарне ћелије кристала може се приказати као збир структурног фактора који потиче од атома са познатим положајима и атома са још непознатим положајима:

$$F_{c}(hkl) = \sum_{j=1}^{N_{poz}} f_{j}(hkl) \exp[2\pi i(hx_{j} + ky_{j} + lz_{j})] + \sum_{N_{poz}+1}^{N} f_{j}(hkl) \exp[2\pi i(hx_{j} + ky_{j} + lz_{j})]$$

Где је N<sub>poz</sub> број атома са познатим положајима, а N укупан број атома у елементарној ћелији. Поступак израчунавања структурних фактора из познатих положаја атома назива се **Фуријеова анализа**.

Структурни фактори из претходне релације се могу приказати и као:

$$F_{c}(hkl) = |F(hkl)|_{0} \exp[i\alpha_{poz}(hkl)] + |F(hkl)|_{0} \exp[i\alpha_{nepoz}(hkl)]$$

Модули структурних фактора "познатих" атома биће:

$$|F_{poz}(hkl)| = (F_{rpoz}^2 + F_{ipoz}^2)^{1/2}$$

где су

$$F_{rpoz}^{1} = \sum_{j=1}^{N_{poz}} f_{j} \cdot \cos 2\pi (hx_{j} + ky_{j} + lz_{j})$$
  
$$F_{ipoz}^{1} = \sum_{j=1}^{N_{poz}} f_{j} \cdot \sin 2\pi (hx_{j} + ky_{j} + lz_{j})$$

А фазе које условљавају "познати" атоми

$$\alpha_{poz}(hkl) = arctg \frac{F_{ipoz}(hkl)}{F_{rpoz}(hkl)}$$

Овако добијене фазе се придруже уз експериментално измерене модуле свих структурних фактора, те на тај начин добијамо скуп приближних вредности структурних фактора. Са овако добијеним приближним вредностима структурних фактора може се израчунати расподела елекстронске густине, у првој апроксимацији (Фуријеова синтеза). Овде треба напоменути да су експерименталне вредности сакупљене у коначном броју чворова реципрочне решетке, те ће се индекси *hk*l мењати у коначном интервалу, што ће утицати на моћ разлагања и изазвати "грешку због прекида реда".

У тако израчунатој Фуријеовој синтези појавиће се максимуми електронске густине и на неким другим местима, осим у близини оних на којима се налазе "познати" атоми. Ти максимуми се идентификују као нови познати атоми и придружују се раније познатим, а за координате раније одређених атома узимају се оне које даје Фуријеова синтеза у последњем циклусу, те поново рачунамо модуле и фазе структурних фактора. Овако побољшане фазе придружују се експериментално измереним вредностима структурних аплитуда и рачуна нова расподела електронске густине. Овај процес назива се **Фурије- утачњавање**.

#### 4.3.3. Диферентна Фуријеова анализа

У општем случају кристалографска истраживања подразумевају дифракцију таласа који интерагују са атомима и чије су таласне дужине упоредиве са атомским растојањима у кристалима (10<sup>-10</sup> m) и низ метода на основу којих се из дифракционе слике добијају информације о структури.

Као што смо рекли, структурна анализа помоћу дифракције Х-зрака позиције атома одређује се помоћу Фуријеове синтезе, у којој се електронска густина израчунава на основу структурног фактора *F<sub>hkl</sub>*, на следећи начин:

$$\rho_{xzy} = \frac{1}{V} \sum_{-\infty}^{h=\infty} \sum_{-\infty}^{k=\infty} \sum_{-\infty}^{l=\infty} F_{hkl} e^{-2\pi i (hx+ky+lz)}$$

 $F_{hkl}$  је комплексан број са амплитудом  $|F_{hkl}|$  и фазом  $\alpha_{hkl}$ , где само  $|F_{hkl}|$  може директно да се мери за сваку рефлексију јер је интензитет сваке рефлексије дат као.

$$I(hkl) = KMAL_p \left| F_{hkl} \right|^2$$

где је К фактор нормирања, А фактор апсорпције, М фактор мултиплицитета, *L*<sub>p</sub> Лоренц-поларизациони фактор.

Интензитет дифрактованог зрачења, не само да је релативно сложена функција у односу на велики број параметара, него од неких битних физичких величина зависи само имплицитно. Међутим, тек прецизно одређивање интензитета и сложена аналитичка обрада омогућује најсуптилније коришћење дифракционих метода у циљу веома прецизних одређивања структурних детаља.

Одређивање друге компоненте структурног фактора, односно, одређивање фазе, познато је као фазни проблем. Фазни проблем је био решен помоћу директног метода за који су Х. Хауптман и Ј. Карле 1985. године добили Нобелову награду. Када се одреде фазе структурних фактора, може се Фуријеовом трансформацијом структурних фактора (Фуријеова синтеза) рачунати расподела електронске густине у елементарној ћелији и на основу тога одредити положај свих атома у њој.

Водоникови атоми се локализују у међуфази структурног утачњавања (метода утачњавања биће касније објашњена), односно, када се заврши утачњавање за неводоникове атоме са изотропним температурним факторима и пре почетка утачњавања са анизотропним температурним факторима. Позиције водоникових атома могу бити одређене помоћу диферентне Фуријеове анализе. Ова анализа се састоји у следећем: на основу познатих положаја атома у елементарној ћелији могу се израчунати структурни фактори

$$F_{cal}(hkl) = |F(hkl)|_{cal} e^{-i\alpha_{cal}(hkl)},$$

а на основу њих Фуријеова синтеза даје електронске густине

$$\rho_{cal} = \frac{1}{V} \sum_{-\infty}^{h=\infty} \sum_{-\infty}^{k=\infty} \sum_{-\infty}^{l=\infty} F_{cal}(hkl) e^{-2\pi i (hx+ky+lz)}$$

Ако се сада израчунате фазе  $ho_{cal}$  припишу измереним модулима структурних фактора добиће се "опажени" (*observed*) структурни фактори:

$$F_{obs}(hkl) = |F(hkl)|_0 e^{-i\alpha_{cal}(hkl)}$$

Помоћу ових структурних фактора може се израчунати "опажена" електронска густина:

$$\rho_{obs} = \frac{1}{V} \sum_{-\infty}^{h=\infty} \sum_{-\infty}^{k=\infty} \sum_{-\infty}^{l=\infty} F_{obs}(hkl) e^{-2\pi i (hx+ky+lz)}.$$

Одузимањем  $ho_{cal}$  од  $ho_{obs}$ добијамо функцију  $\Delta 
ho$  :

$$\Delta \rho = \rho_{obs} - \rho_{cal} = \frac{1}{V} \sum_{-\infty}^{h=\infty} \sum_{-\infty}^{k=\infty} \sum_{-\infty}^{l=\infty} \left( F_{obs} - F_{cal} \right) e^{-2\pi i (hx + ky + lz)}$$

Диферентне мапе  $\Delta \rho(xyz)$  имају следеће особине:

- 1. за тачно одређен положај атома  $\varDelta 
  ho$  ће бити приближно нула
- 2. за погрешно лоциран атом у диферентној мапи ће се појавити негативна вредност за  $\Delta \rho$
- ако у претпостављеној структури није предвиђен атом који у реалној структури постоји, на том месту појавиће се изразити максимум Др

Из расподеле рачунате у диферентној Фуријеовој синтези могу се одредити веома мале разлике у електронској густини, па се због тога ова метода може користити за одређивање положаја атома водоника. Положај водониковог атома одређује се из диферентне мапе као максимум у близини неводоникових атома. Овако добијене позиције водоникових атома се затим укључују у утачњавање, али се водоници утачњавају са изотропним температурним факторима.

Одређивање положаја водоникових атома помоћу диферентне мапе је тешко због извесних недостатака. Пре свега често се дешава да се положај неког од водоникових атома не може одредити јер је његов максимум маскиран "таласањем" електронске густине услед присуства тешких атома. Међутим, најважнији недостатак одређивања положаја Х-атома из диферентне мапе је грешка коју у себи носи метода дифракције Х-зрака на кристалу. Овом се методом одређује положај електронског облака атома који је код тежих атома мање-више сферно симетричан, па се његов центар поклапа са положајем језгра датог атома. Код водоника постоји само један електрон који "пулсира" око везе водоника са тежим атомом, тако да је центар електронског облака померен ка том тежем атому, па се положај водониковог атома овом методом не одређује прецизно. Овај проблем се решава нормализацијом дужине водоничне везе.

Често се за одређивање положаја водоникових атома користи метода генерисања. Проучавање великог броја молекула у гасовитом стању дало је бројне податке о везама С–Н, О–Н, N–Н итд., на основу којих се тачно знају њихове дужине и вредности валентних углова. Кристално поље, које не утиче на дужине веза и само незнатно мења вредности валентних углова, неће битно променити положаје водоника када се једињење налази у кристалном стању. Тако се методом генерисања могу добити прецизни положаји водоникових атома у молекулу. [5]

#### 4.3.4. Утачњавање структуре. Метода најмањих квадрата.

Оно што добијамо Фуријеовом синтезом или диферентном Фуријеовом синтезом је приближни модел молекуларне и кристалне структуре. Његова приближност се огледа у томе што још увек постоје значајне разлике између неких измерених амплитуда структурних фактора  $|F|_0$  и оних израчунатих  $|F|_c$  на основу фаза структурних фактора.

Наиме, након одређивања фаза структурних фактора, оне се придружују уз експериментално измерене модуле свих структурних фактора, те на тај начин добијамо скуп приближних вредности структурних фактора  $|F|_c$ . Са овако добијеним приближним вредностима структурних фактора може се рачунати расподела електронске густине у првој апроксимацији. У тако израчунатој Фуријеовој синтези појавиће се максимуми електронске густине и на неким другим местима осим у близини оних на којима се налазе "познати" атоми. Ти максимуми се идентификују као нови "познати" атоми и придружују се раније "познатим", а за координате раније одређених атома узимају се оне које даје Фуријеова синтеза у последњем циклусу, те поново рачунамо модуле и фазе структурних фактора. Овако побољшане фазе се придружују експериментално измереним вредностима структурних амплитуда и рачуна нова расподела електронске густине. Овај процес се назива Фурије - утачњавање.

Да би се побољшало слагање између измерених и израчунатих вредности структурних амплитуда, односно завршно утачнио модел структуре, користимо методу најмањих квадрата.

Према методу најмањих квадрата најбоље слагање између измерених и израчунатих вредности структурних амплитуда добиће се за оне вредности параметара за које је сума квадрата разлика измерених и израчунатих вредности за сва мерења најмања.

$$Q = \sum_{hkl} w(hkl) \left( \left| F \right|_0 - \left| F \right|_c \right)^2 ,$$

Где *w(hkl)* представља статистичку тежину мерења, која исказује поузданост мерења рефлекса са индексима *hkl*. [5]

#### 4.3.5. Фактор поузданости R

У циљу квалитетне процене степена слагања добијеног модела кристалне структуре са стварном структуром, врши се поређење измерених амплитуда структурних фактора  $|F|_{c}$  рачунатих помоћу

познатих атома и њихових положаја. Као мера слагања добијеног модела и стварне структуре дефинише се величина:

$$R = \frac{\sum \left\| F \right|_{0} - \left| F \right|_{c} \right|}{\sum \left| F \right|_{0}},$$

где се сумирање врши по свим индексима измерених дифракционих максимума. R се назива фактор поузданости и што је мањи, то је модел ближи стварној структури која је извршила расејање монохроматског зрачења и дала измерене вредности структурног фактора  $|F|_{0}$ .

Упоредо са вредношћу R рачуна се и "отежани" фактор поузданости *R*<sub>w</sub> према релацији:

$$R_{w} = \left(\frac{\sum w \left( |F|_{0} - |F|_{c} \right)^{2}}{\sum w |F|_{0}^{2}} \right)^{1/2},$$

где је *w* тежински коефицијент мерења структурног фактора. Он исказује поузданост извршеног мерења и једнак је :

$$w = \frac{1}{\sigma^2}$$
 ,

дге је  $\sigma$ стандардна девијација.

Сматра се да је структура задовољавајуће решена ако се координате и анизотропни температурни фактори тако утачне да је *R*<6%, али прихватљива вредност за *R* зависи и од структуре.
## 5. Стероидни хормони

По хемијском саставу хормони су беланчевине или липидни молекули. Стероидни хормони припадају групи сложених липидних молекула. Производи их кора надбубрежне жлезде, полне жлезде (код жена јајници, код мушкараца семеници), постељица у трудноћи, а сматра се да мале количине продукују и ћелије мозга [49], па чак и ћелије ретине [50].

Основну структуру стероида представљају угљеникови атоми повезани у три шесточлана и један петочлани прстен (слика 15).



Слика 15. Основна структура стероида са стандардном нумерацијом атома угљеника.

Производња стероидних хормона у одговарајућим ткивима почиње од молекула холестерола. Холестерол се углавном сматра "лошим" молекулом због везе између повећаног нивоа у крви (хиперхолестеролемије) и ризика од настанка кардиоваскуларних болести. Но, холестерол је истовремено нужан састојак свих наших ћелије, без којег ћелије не би могле преживети па ни производити тако важне супстанце као што су стероидни хормони, жучне киселине (које омогућују пробаву масти) и витамин Д. Ћелијама је, дакле, на располагању холестерол који потиче из три различита извора. Један су липопротеини плазме (код човека липопротеини мале густине – LDL), други су липидне капи где је холестерол похрањен у облику холестерол естара, а трећи и највећи извор холестерола је његова биосинтеза из ацетил-коензима А (acetil-CoA). Холестерол (27С) се транспортује до митохондрија где се одиграва кључна реакција у процесу стероидогенезе, тако што се део бочног ланца холестерола отцепљује уз настанак прегненолона (21С) [51] (слика 16). Настали прегненолон се транспортује у цитоплазму где се врши његова даља конверзија у прогестерон. Прогестерон даље учествује у синтези хормона коре надбубрежне жлезде (минерало и гликокортикоида: кортизол, алдостерон, као и андрогена), хормона оваријума

(естрогена: естрадиол, естрон) и хормона тестиса (андрогена: тестостерон и други њему слични, нпр. андростендион, дехидроепиандростерон, дихидротестостерон) (слика 16).

Стероидни хормони се, дакле, стварају у врло сложеном току хемијских реакција од холестерола, преко прегненолона, који је први претходник свих стероидних хормона, до прогестерона. Прогестерон је познат као женски полни хормон. Ипак, од њега настају хормони коре надбубрежне жлезде и полни хормони. Занимљиво је да од прогестерона, односно прегненолона, настају и мушки и женски полни хормони, а још је занимљивије да естрогени заправо настају хемијском реакцијом из тестостерона. То заправо значи да и мушкарци и жене у организму имају способност производње и мушких и женских полних хормона, али постоји полна разлика у количини произведених хормона.



Слика 16. Шематски приказ биосинтезе андрогена где су словима поред стрелица обележени ензими који катализују приказане реакције. Ензими који учествују у процесу стероидогенезе су: **a**) P450scc; **b**) 3βHSD; **c**) 21-хидросксилаза; **d**) 11β-хидроксилаза, 18-хидроксилаза, 18-оксидаза; **e**) P450c17; **f**) 17βHSD; **g**) P450аром; **h**) 5α-редуктаза; **i**) 11β-хидроксилаза.

За трансформацију холестерола у андрогене хормоне одговорни су следећи ензими: цитохром P450<sub>scc</sub>, 3 $\beta$ HSD, цитохром P450c17 і 17 $\beta$ HSD док је ензим 5 $\alpha$ -редуктаза (5 $\alpha$ R) одговоран за превођење тестостерона у дихидротестостерон.

Цитохром P450<sub>scc</sub> (P450<sub>side Chain Cleveage</sub>), иначе лоциран у унутрашњој страни митохондрија, одговоран је за иницирање стероидогенезе на тај начин што од њега зависи раскидање бочног ланца холестерола [52]. У току овог процеса врши се постепена хидроксилација у положајима C22 и C20, а затим и раскидање везе између ова два атома деловањем ензима цитохром P450<sub>scc</sub> [53]. Настали прегненолон се транспортује у цитоплазму где се врши његова даља конверзија у прогестерон уз учешће Зβ-хидроксистероид дехидрогенезе/ $\Delta^5$ , $\Delta^4$  изомеразе (ЗβHSD [54]. Прво се C3 хидроксилна група прегненолона оксидује у C3 кето групу, а затим се C5-C6 двострука веза премешта на C4-C5, при чему настаје прогестерон. Прогестерон даље учествује у синтези хормона коре надбубрежне жлезде (минерало-и глико-кортикоида, као и андрогена), хормона оваријума (естрогена) и хормона тестиса (андрогена).

Прелазак прогестерона у андрогене као 19С-стероиде подразумева хидроксилацију на С17, а затим одцепљење С20 и С21 ланца, где су обе реакције катализоване ензимом цитохром Р450 17α-хидроксилазом (Р450с17) [53].

Даљи ток стероидогенезе може бити остварен преко тзв.  $\Delta^5$ (5-ен-3 $\beta$ хидрокси) пута или  $\Delta^4$  (4-ен-3-оксо) путем. У хуманим тестисима доминантан је  $\Delta^5$ пут [55]. Пут  $\Delta^5$  подразумева настанак 17 $\alpha$ -хидрокси прегненолона, а затим дехидроепиандростерона (DEHA) који се каталитичким дејством ензима 17 $\beta$ хидроксистероид дехидрогеназе (17 $\beta$ HSD) дехидрогенује у 5-андростендиол. Из 5андростендиола дехидрогенацијом и изомерацијом, уз каталитичко дејство 3 $\beta$ HSD, настаје тестостерон. Затим, ензим 5 $\alpha$ -редуктаза омогућава да тестостеронон пређе у дихидротестостерон (DHT). Према  $\Delta^4$  путу дехидроепиандростерон прелази у андростендион дејством ензима 3 $\beta$ HSD, а затим андростендион у тестостерон под утицајем ензима 17 $\beta$ HSD. У даљој стероидогенези, тестостерон се трансформише у естрадиол, андростендион у естрон под утицајем ензима Р450<sub>аrom</sub> [56].

#### 5.1. Естрогени: структура и везивање за рецептор

Естрогени су група стероидних једињења који примарно функционишу као женски полни хормони. Естрогене луче јајници. Обзиром да се јајници састоје из две ендокрине творевине, Графових фоликлула и жутог тела, прецизније је рећи да Графови фоликули луче естрогене док жуто тело лучи прогестерон.

Требало би нагласити да естрогени нису искључиво женски хормони. Они се синтетишу и у организму мушкараца, али у много мањој мери. Естрогени хормони представљају један од фактора који омогућава нормалну циркулацију крви захваљујући њиховом вазодилататорском ефекту (ширење крвних судова). Поред тога утичу на смањење концентрације липида у крви, а одговорни су и за задржавање натријума, калцијума и фосфора у органима. Стимулацијом синтезе протеина естрогени подстичу сазревање фоликула, овоцитогенезу, развитак млечних каналића у млечним жлездама, као и развитак примарних и секундарних полних особина које карактеришу женски пол. Естрогени стимулишу развој вагине, утеруса, пролиферативни раст ендометријума као и раст утериних жлезда. Они утичу на развој и грађу костура (посебно изглед карлице). Распоред длакавости женског типа, развој млечних жлезда, итд. Јетра је главни орган у којем се врше метаболичке трансформације естрогена.

Основни естрогени хормони су: естрол, естрадиол и естрон (слика 17). Од пубертета до менопаузе примарни естроген је 17β-естрадиол. У менопаузи јајници престају да продукују естрогене. Тада секундарни извори естрогена, као што су надбубрежна жлезда, адипозно ткиво, мишићи, кожа и јетра постају посебно важни. Пошто се дојке углавном састоје од масног и жлезданог ткива, оне такође продукују естрогене. У периоду менопаузе у телу жене главни естроген постаје естрон.

Синтеза естрогена, као и свих стероидних хормона, почиње од холестерола. Холестерол се трансформише у андростендион и тестостерон (слика 16). Кључна фаза у биосинтези естрогена је превођење ових адреналних андрогена у естрон и естрадиол. Овај последњи корак синтезе катализује ензим цитохром Р450 ароматаза (слика 16). Естрадиол настаје из тестостерона, а естрон из андростедиона.



Слика 17. Основни естрогени хормони: естрол (а), естрадиол (b), естрон (с).

Рејнод са сарадницима [57] је упоредио афинитет везивања 104 стероида за пет различитих рецептора: естрогени рецептор (EP) из утеруса миша, прогестински рецептор (ПР) из утеруса зеца, андрогени рецептор (АР) из простате пацова, гликокортикоидни рецептор (ГР) из јетре пацова и минералокортикоидни рецептор (МР) из бубрега пацова. Утврђено је да постоји знатна конкуренција у везивању између многих стероида који се снажно везују за ПР, АР, ГР и МР рецепторе. Насупрот овоме, једињења са високим афинитетом према овим рецепторима показују низак или никакав афинитет према естрогеном рецептору. Основна структурна разлика између стероида који се добро везују за естрогени рецептор и оних који се добро везују за остале рецепторе је у томе да први без изузетка садрже фенилни А прстен.

Испитивање структура једињења која имају афинитет за естрогене, прогестинске и кортикоидне рецепторе довело је до закључка да је везивање између рецептора и ових стероида примарно резултат интеракције између рецептора и стероидног А прстена [58]. Слика 18 илуструје поклапање фенилних А прстенова за шест различитих стероидних једињења и показује да скоро сва ова једињења могу да се вежу за естрогени рецептор. Међутим, биолошка активност естрогена, прогестина и кортикоида је контролисана структурним карактеристикама D прстена [58].



Слика 18. Приказ суперпозиције фенилних прстенова шест молекула који се везују за естрогени рецептор. Ова илустрација сугерише да се разлике у структури D прстена и његовој оријентацији у односу на везивање за рецептор толеришу [58]

Антагонисти који компетитују за естрогене рецепторе имају композицију и конформацију А прстена потребну за везивање за рецептор, али недостатак функционалних група и конформационих одлика код D прстена који стабилишу и омогућавају одговарајуће функције рецептора неопходне за активност [58].

# 6. Деривати салицилне киселине и естрогени као потентни антиоксиданси

Због штетних ефеката реактивних врста кисеоника (*reactive oxygen species-ROS*), као што су водоник пероксид, хидроксилни радикали (•OH) и анјони супероксида ( $O_2^{-}$ ), све ћелије одржавање антиоксидантни систем одбране који укључује оба антиоксидантна ензима и неензимске антиоксиданте (нпр. глутатион, витамини, итд.). Оксидативни стрес у организму се дефинише као неравнотежа између продуката ROS и деловање антиоксидантног система [6,7]. Мозак је посебно осетљив на оксидативни стрес, посебно због своје високе потрошње кисеоника, повишеног садржаја полинезасићених липида и високе концентрације гвожђа, као и његове ниске ензимске антиоксидативне активности [8,9]. Многи истраживачи су закључили да су естрогени важни мождани заштитници због својих антиоксидантних активности у неуронима [10, 11, 12].

Да би могли да функционишу као потенцијални антиоксиданти против липопротеина, естрогени прво треба да се конвертују у своје липофилне деривате масних киселина, естара естрогена. Естроген метокси деривати су такође у функцији да пруже снажну антиоксидативну заштиту [13]. Поред тога, испитане су особине антиоксиданата нових деривата естрадиола [14]. Неки естрански деривати су показали антиоксидантна својства у различитим тестовима [15-20]. Естрадиол валерат и тиболон су показали заштитне ефекте од оксидативног стреса на мозгу [21].

Такође је добро познато да су многе синтетичке [25,26] и природне феноличке супстанце биљног порекла, [23, 24] моћни антиоксиданси. У ствари, нека феноличка једињења су показала да су ефикасна у смањењу учесталости различитих карцинома [23, 25, 27, 28].

Многа стероидна цитотоксична једињења су синтетисана купловањем различитих цитотоксичних агенаса са стероидним једињењима [29-41]. Стероидни деривати салицилне киселине такође показују цитотоксичност.

Узимајући ово у обзир, идеја овог рада је била да се ситетизују и анализирају нови стероидни (естрански) дервивати салицилне киселине као могући антиоксиданти и цитотоксични агенси.

## 7. Експериментални део

У експериметалном делу овог рада и у оквиру дискусије биће дати резултати:

- 1. рендгенске структурне анализе,
- 2. анализе водоничних веза,
- 3. молекуларно механичких прорачуна и
- 4. биолошке активности

за два новосинтетисана стероидна салицилоил деривата односно за једињења 3метоксиестра-1,3,5(10)-триен-17β-ил салицилат **(1**) и 3-оксоестра-4-ен-17β-ил салицилат **(2**)

## 7.1. Рендгенска структурна анализа. Опис апаратуре

Да би се одредила структура неког молекула, односно начин на који су атоми у молекулу повезани један за други као и њихов распоред у тродимензионом простору, потребно је дато једињење у облику кристала (монокристала) изложити снопу рендгенских зрака. У контакту рендгенских зрака, чије су таласне дужине упоредиве са атомским растојањима у кристалима (10<sup>-10</sup> m) и електронским облацима атома у молекулима испитиваног кристала, долази до дифракције рендгенских зрака. Ова дифракциона слика се затим реконструише у низу компјутерских техника и на основу резултата ових анализа добија се тродимензиони распоред атома у молекулу.

Дифрактометар Gemini Xcalibur је уређај високе технологије намењен рендгенском испитивању првенствено монокристалних, али и прашкастих кристалних узорака у циљу проналажења кристалне структуре органских, неорганских и органо-металних једињења, као и минералних и биолошких узорака. Уређај који се користи на Департману за физику у Новом Саду може користити рендгенско зрачење две различите таласне дужине које се генерише са две рендгенске цеви (бакарне и молибденске) и ССD камеру нове генерације Saphire CCD као детектор на кристалним узорцима расејаног зрачења. Узорци се монтирају на четворо-осни капа-геометријски гониометар који обезбеђује оријентацију узорака у широком опсегу углова. Уређај је опремљен оптичким микроскопом са видео камером која слику шаље на монитор унутар самог уређаја, као и на монитор рачунара којим се управља комплетним системом, тако да је могуће пратити узорак у било ком тренутку. По потреби је могуће снимање на ниским температурама (до -183 °C), а постижу се посебним додатком који млаз течног азота усмерава на узорак. Снимање на ниским температурама је погодно због смањених осцилација молекула у кристалној решетки, што резултује тачнијим одређивањем структуре. У саставу инструмента се налазе и два хладњака, са отвореним и полуотвореним системом течног хлађења који одводе топлоту са детектора и рендгенских цеви.



Слика 19. Приказ уређаја:

- 1. Четворо-осни капа геометријски гониометар
- 2. ССD камера (детектор)
- 3. Кућиште са генераторима високог напона
- 4. Носач топа са течним азотом
- 5. Управљачки софтвер инсталиран на рачунарској станици
- 6. Хладњак детектора
- 7. Хладњак рендгенске цеви



Слика 20. Увећани приказ ССД камере и гониометра

## 7.2. Дифракциони, кристалографски и подаци о утачњавању

Резултати дифракције за једињења 3-метоксиестра-1,3,5(10)-триен-17β-ил салицилат (1) и 3-оксоестра-4-ен-17β-ил салицилат (2) прикупљени су на собној температури уз употребу дифрактометра са МоК<sub>α</sub> зрачења ( $\lambda$  = 0,7107 Å). Редукција података за једињења 1 и 2 је изведена применом програмског пакета *CrysAlis RED* [42]. Структуре 1 и 2 су решене директним методама употребом *SIR92* [43]. За оба једињења неводонични атоми су утачњавани анизотропно. С-Н водоникови атоми су генерисани и постављени на фиксиране позиције од 0,93 Å за СН или 0,97 Å за CH<sub>2</sub>, а при утачњавању третирани изотропно. Водоникови атоми везни за кисеоник пронађени су из диферентне Фуријеове мапе и при утачњавању третирани изотропно. Сви прорачуни су извршени применом SHELXL97 [44], PARST [45] и PLATON [46] који су саставни део система програма WINGX [47]. Кристалографски подаци и параметри утачњавања су сумирани у табелама 2 и 3. Одбране дужине веза, углови веза и торзиони углови дати су у Табелама 8-17 у прилогу. Изглед молекуларне структуре за једињења 1 и 2 је приказан на сликама 23. и 24., респективно.

Табела 2. Кристалографски подаци и подаци о утачњавању за једињење 1.

Хемијска формула	C26 H30 O4	
Mr	406.52	
Температура	293(2) K	
Таласна дужина	0.71073 Å	
Кристалографски систем	Мониклинични	
Просторна група	P2 <sub>1</sub>	
Параметри јединичне ћелије	<i>a</i> = 8.7603(5) Å	α= 90°.
	<i>b</i> = 7.3556(4) Å	β= 90.743(5)°.
	<i>c</i> = 16.8503(9) Å	γ = 90°.
Запремина	1085.70(10) Å <sup>3</sup>	
Ζ	2	
Густина	1.244 Mg/m <sup>3</sup>	
Абсорпциони коефицијент	0.082 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	436	
Димензије кристала	0.5748 x 0.2116 x 0.1505 mm <sup>3</sup>	



heta oncer	3.33 to 26.10°.
Милерови индекси	-9<=h<=10, -9<=k<=9, -20<=l<=17
Број сакупљених рефлексија	5595
Број независних рефлексија	2312 [ $R_{int} = 0.0247$ ]
Попуњеност до $\theta$ = 25.00°	99.6 %
Корекција на абсорпцију	Аналитички
Максимална и минимална трансмисија	0.989 and 0.958
Рефлексије / блага ограничења / параметри	2312 / 1 / 369
Фактор доброте на $F^2$	0.849
Финални <i>R</i> фактор [ <i>I</i> >2 <i>σ</i> ( <i>I</i> )]	R1 = 0.0316, wR2 = 0.0594
R фактор (све рефлексије)	R1 = 0.0659, wR2 = 0.0663
$\Delta  ho_{ m max},  \Delta  ho_{ m min}$	0.092, -0.117 e/Å <sup>-3</sup>

Табела 3. Кристалографски подаци и подаци о утачњавању за једињење 2.

Хемијска формула	C25 H30 O4		
Mr	394.49		
Температура	293(2) K		
Таласна дужина	0.71073 Å		
Кристалографски систем	Орторомбични		
Просторна група	P212121		
Параметри јединичне ћелије	a = 7.1646(3) Å	α= 90°.	
	b = 11.5003(5) Å	β= 90°.	
	c = 25.5462(10) Å	$\gamma = 90^{\circ}$ .	
Запремина	2104.88(15) Å <sup>3</sup>		
Ζ	4		
Густина	1.245 Mg/m <sup>3</sup>		
Абсорпциони коефицијент	0.083 mm <sup>-1</sup>		
<i>F</i> (000)	848		
Димензије кристала	0.4054 x 0.3552 x 0.1540	0.4054 x 0.3552 x 0.1540 mm <sup>3</sup>	



Слика 22. Изглед другог кристала ( <b>2</b> )	
heta oncer	3.35 to 29.49°.
Милерови индекси	-5<=h<=9, -12<=k<=14, -33<=l<=31
Број сакупљених рефлексија	7010
Број независних рефлексија	2799 [ $R_{\rm int} = 0.0206$ ]
Попуњеност до $\theta$ = 25.00°	99.1 %
Корекција на абсорпцију	Полуемпиријска
Максимална и минимална трансмисија	1.00000 and 0.94910
Рефлексије / блага ограничења / параметри	2799 / 0 / 279
Фактор доброте на $F^2$	0.856
Финални <i>R</i> фактор [ <i>I</i> >2 <i>о</i> ( <i>I</i> )]	R1 = 0.0384, wR2 = 0.0721
R фактор (све рефлексије)	R1 = 0.0777, wR2 = 0.0790
$\Delta  ho_{ m max},  \Delta  ho_{ m min}$	0.109, -0.106 e.Å <sup>-3</sup>

На сликама 23. и 24. приказани су изгледи молекулске структуре једињења 1 и 2.



Слика 23. ORTEP приказ молекулске структуре за једињење 3-метоксиестра-1,3,5(10)-триен-17β-оил салицилат (1)



Слика 24. ORTEP приказ молекулске структуре за једињење 3-оксоестра-4-ен-17β-оил салицилат (**2**)

## 8. Дискусија

### 8.1. Анализа водоничних веза

Информације о интрамолекулском водоничном везивању су веома корисне за разумевање различитих особина молекула (геометрије молекула, стабилности одређене доминантне конформације, а са тим и биолошке активности). Као што се може видети са слика 23. и 24., оба једињења (**1** и **2**) садрже интрамолекулске O-H…O водоничне везе. Интрамолекулске водоничне везе типа O-H…O између фенолне хидроксилне групе и карбонилне групе из састава салицилоил групе стабилизују конформације ових једињења. Параметри ових водоничних веза су дате у табели 4.

Табела 4.	Параметри водонич	них веза за	једињење <b>1</b> и	2.
-----------	-------------------	-------------	---------------------	----

D–H…A	D–H	НА	DA	D–H…A
једињење 1				
O4-H4O3	1.04(4) Å	1.68(4) Å	2.605(3) Å	145(4)°
једињење 2				
O4-H4O3	0.91(3) Å	1.78(3) Å	2.609(3) Å	150(3)°

### 8.2. Молекуларно механички прорачуни

С обзиром да смо желели да испитамо антиоксидантно понашање и цитотоксичност једињења **1** и **2** интересовале су нас конформације молекула ослобођеног утицаја кристалног поља. Након одеђивања тродимензионалне структуре ових једињења у кристалном стању, дефинисали смо конформације молекула **1** и **2** у условима минимума енергије. Да бисмо то урадили, извршили смо молекуларно механичке прорачуне (*MMC - Molecular Mechanics Calculations*) користећи PCMODEL [48]. Резултати MMC су показали да конформације молекула остају стабилне у својим енергетским минимумима упркос значајном броју међуатмских једноструких веза. Ово је потврђено упоређивањем одабраних торзионих углова у молекулима добијених кристало-структурним анализама, а потом и MMC (Табела 5). Табела 5. Упоредна анализа одабраних торзионих углова (°) за једињење **1** и **2** у кристалном стању

Торзиони углови	Кристална структура	ММС структура
Једи	ињење1	
C19 – O1 – C3 - C2	175.2(3)	177.8
C19 – O1 – C3 – C4	-3.8(4)	-1.8
C17 – O2 – C20 – O3	-7.4(4)	-5.1
C17 – O2 – C20 - C22	174.3(3)	173.3
O3 – C20 - C21 – C22	-8.7(4)	-33.4
O3 – C20 - C21 – C26	170.1(3)	-31.2
C20 - C21 – C22 – O4	-179.8(3)	-0.1
C20 - C21 – C26 – C25	0.8(4)	179.9
Једи	іњење 2	
O1 - C3 - C2 - C1	-155.7(2)	-146.0
O1 – C3 – C4 – C5	-173.9(3)	176.2
C17 – O2 – C19 – O3	4.8(3)	1.4
C17 – O2 – C19 - C20	-173.56(17)	161.4
O2 – C19 - C20 – C21	169.62(19)	146.4
O2 – C19 - C20 – C25	-9.0(3)	-32.3
O3 – C19 – C20 – C21	-8.6(3)	-33.4
C19 - C20 - C21 - O4	1.5(3)	0.3

и након ММС прорачуна.

Слике 25. и 26. илуструју веома добро преклапање молекулских структура у кристалном стању и након ММС за оба молекула (**1** и **2**). Чини се да присуство интрамолекулских водоничних веза у оба молекула стабилизује њихове конформације упркос могућем утицају кристалног паковања.



Слика 25. Преклапање молекулских структура у кристалном стању и након ММС за једињење 1.



Слика 26. Преклапање молекулских структура у кристалном стању и након ММС за једињење 2.

Као што је илустровано на сликама 25. и 26. интрамолекулске О-Н…О водоничне везе су такође очуване у кристалном стању у оба једињења (**1** и **2**) и након ММС. Кристалана паковања за једињења **1** и **2** приказана су на сликама 27. и 28.



Слика 27. Кристално паковање за једињење 1.



Слика 28. Кристално паковање за једињење 2.

Са слика 27. и 28. се види да је кристално паковање доминантно уређено, постојањем Ван дер Валсових интеракција односно да нема класичних водоничних веза. То је сигурно један од разлога зашто се конформације молекула оба једињења (**1** и **2**) не мењају након оптимизације енергије у односу на кристално стање.

### 8.3. Биолошка активност

Биолошка активност испитиваних једињења (1 и 2) одређена је са два аспекта:

- а) антиоксиданта активност
- b) цитотоксична активност
- а) Испитивање антиоксидантне активности изведено је помоћу следећих тестова:
  - 1. Одређивање капацитета хватања DPPH радикала
  - 2. Одређивање продукције ОН радикала

1. За одређивање капацитета хватања слободних радикала (*Radikal Scavenging Capacity* = *RSC*) испитиваних једињења примењен је DPPH тест. Метода се заснива на праћењу промене боје љубичасто обојеног раствора, стабилног, азотцентрираног DPPH радикала (1,1-дифенил-2-пикрилхидрозил) у редуковану, жутообојену форму DPPH–H. Обезбојење раствора се мери спектрофотометријски на таласној дужини од 515 nm. Затим је одређена IC<sub>50</sub> вредност (концентрација испитиване супстанце при којој је неутралисано 50% радикала).

Капацитет хватања DPPH радикала (RSC<sub>DPPH</sub>) је рачунат на основу следеће једначине:

$$\% RSC_{DPPH} = 100 - \frac{A_{uzorka} \times 100}{A_{kontrole}} (\%)$$

За добијене вредности за RSC нацртане су криве зависности РСЦ од масене концентрације једињења из којих су одређене IC<sub>50</sub> вредности.

2. Одређивање продукције ОН радикала одређиван је тако што је садржај ОН радикала мерен на основу реакције овог радикала са 2-деокси-D-рибозом, при чему долази до деградације шећерне компоненте.

Капацитет хватања радикала (RSC<sub>DPPH</sub>) је рачунат на основу следеће једначине:

$$\% RSC_{OH} = 100 - \frac{A_{uzorka} \times 100}{A_{kontrole}} (\%)$$

За добијене вредности за RSC нацртане су криве зависности РСЦ од масене концентрације једињења из којих су одређене IC<sub>50</sub> вредности.

Добијени резултати антиоксидантне активности представљени су у табели 6.

Табела 6. Радикалска скевинџер активност тестираних једињења и комерцијалних антиоксиданата

(ВНТ, ВНА) изражена као  $IC_{50}$  вредност

Једињење	DPPH (IC <sub>50</sub> mM)	OH (IC <sub>50</sub> mM)
1	0.16	0.95
2	1.30	0.35
внт	0.04	1.94
вна	0.012	2.13

Из резултата антиоксидантне активности се види да су оба испитивана једињења ефикаснији при неутрализацији ОН радикала од оба комерцијална антиоксиданса

(ВНТ, ВНА). Претпоставља се да је кето група на СЗ атому код једињења **2** одговорна за његову бољу неутрализацију ОН радикала у односу на једињење **1** које у том положају, поред везаног О атома за СЗ атом, има и метил групу везану за атом кисеоника. С друге стране, претпоставља се да ова СН<sub>3</sub> група побољшава капацитет хватања DPPH радикала код једињења **2** у односу на једињење **1**.

b) Испитивање цитотоксичне активности. Основни циљ синтезе антитуморних агенаса је постизање што већег степена инхибиције раста неопластичних ћелија са што нижим концентрацијама испитиваног једињења. Способност испитиваног једињења да инхибира раст култура ћелија квантитативно се изражава као IC<sub>50</sub> вредност, односно као концентрација испитиване супстанце, при којој се број третираних ћелија смањује за 50% у односу на нетретирану контролу. Према опште критеријумима, неко прихваћеним једињење показуіе задовољавајућу цитотоксичност, уколико је његова IC<sub>50</sub> вредност нижа од 20 µМ. Ако је IC<sub>50</sub> вредност у интервалу 20 – 100 µM, супстанца показује умерену или слабу цититоксичност, док се једињења чија вредност IC<sub>50</sub> прелази 100 µM сматрају нетоксичним. Међутим, уколико је IC<sub>50</sub> вредност нижа од 10 μМ, молекул показује јаку антипролиферативну активност.

Цитотоксичност једињења одређена је према ћелијама МСF7 (ћелије хуманог аденокарцинома дојке ER+), MDA-MB-231 (ћелије хуманог аденокарцинома дојке ER-), PC3 (ћелије хуманог аденокарцинома простате) као и према здравим ћелијама хуманог фибробласта плућа MRC-5. Цитотоксична активност је одређена стандардним SRB тестом, након излагања ћелија канцера тестираним једињењима током 48h. Добијени резултати су представљени у Табели 7.

	IC <sub>50</sub> (μM)			
једињење	MCF-7	MDA-MB-231	PC-3	MRC-5
1	53.56	52.33	59.67	>100
2	>100	9.27	>100	>100
DOX	0.75	0.12	95.61	0.12
ВНТ	>100	>100	>100	>100
ВНА	>100	>100	>100	>100

Табела 7. *In vitro* цитотоксичност за испитивана једињења (**1** и **2**), за комерцијалне антиоксидансе (ВНТ, ВНА) и за комерцијални антиканцер лек Доксорубицин (**DOX**) изражена као IC<sub>50</sub> вредност Једињење **1** је активно према свим испитиваним ћелијским линијама хуманих тумора, али његова активност је слаба. Дериват **2** је са друге стране неактиван према MCF7 и PC3 ћелијама, али се његова цитотоксична активност снажно испољава према MDA-MB-231 ћелијама. Оба испитивана једињења не показују биолошку активност према MRC-5 ћелијама што доказује њихову неактивност, нешкодљивост према здравим ћелијама.

## 9. ЗАКЉУЧАК

У овом раду су испитиване особине за два новосинтетисана стероидна салицилоил деривата, тачније, једињења:

- 3-метоксиестра-1,3,5(10)-триен-17β-ил салицилат (**1**) и
- 3-оксоестра-4-ен-17β-ил салицилат (2).

Ренденском стукторном анализом недвосмислено је одређена молекулска структура оба једнињења и добијени резултати су искоришћени за анлизу молекулске структуре. Детаљна анализа молекуске структуре новосинтетисаних једињења нас је довела до следећих закључака:

- 1. све дужине веза и сви углови веза атома у молекулима испитиваних једињења имају очекиване вредности
- 2. оба једињења (**1** и **2**) садрже интрамолекулске О-Н…О водоничне везе
- 3. интрамолекулске водоничне везе типа O-H…O између фенолне хидроксилне групе и карбонилне групе из састава салицилоил групе стабилизују конформације ових једињења
- 4. кристално паковање за оба једињења је доминантно уређено Ван дер Валсовим интеракцијама односно нема класичних водоничних веза
- 5. резултати MMC (*Molecular Mechanics Calculations*) су показали да конформације молекула остају стабилне у својим енергетским минимумима
- 6. из резултата антиоксидантне активности се види да су оба испитивана једињења ефикаснији при неутрализацији ОН радикала од оба комерцијална антиоксиданса (ВНТ, ВНА). Претпоставља се да је кето група на СЗ атому код једињења 2 одговорна за његову бољу неутрализацију ОН радикала у односу на једињење 1 које у том положају, поред везаног О атома за СЗ атом, има и метил групу везану за атом кисеоника. С друге стране, претпоставља се да ова СН<sub>3</sub> група побољшава капацитет хватања DPPH радикала код једињења 2 у односу на једињење 1
- 7. резултати цитоксичности показују да је једињење 1 активно према свим испитиваним ћелијским линијама хуманих тумора, али његова активност је слаба. Дериват 2 је са друге стране неактиван према MCF7 и PC3 ћелијама, али се његова цитотоксична активност снажно испољава према MDA-MB-231 ћелијама. Оба испитивана једињења не показују биолошку активност према MRC-5 ћелијама што доказује њихову неактивност, нешкодљивост према здравим ћелијама.

## Прилог

Табела 8. Координате атома (х 10<sup>4</sup>) и еквивалентни изотропни параметри померања (Å<sup>2</sup>х 10<sup>3</sup>) за једињење **1**.

	x	У	Z	U(eq)
C(20)	11685(3)	6322(4)	9795(2)	63(1)
O(2)	11527(2)	6102(3)	9016(1)	71(1)
O(3)	11181(2)	7627(3)	10148(1)	81(1)
O(1)	5512(2)	5670(3)	3301(1)	90(1)
C(19)	5492(3)	7164(5)	2770(2)	100(1)
O(4)	12703(2)	6515(3)	11395(1)	86(1)
C(21)	12570(3)	4847(4)	10171(2)	57(1)
C(26)	12930(3)	3241(4)	9770(2)	69(1)
C(22)	13042(3)	5035(4)	10958(2)	61(1)
C(23)	13902(3)	3663(5)	11321(2)	71(1)
C(25)	13745(3)	1899(5)	10134(2)	79(1)
C(24)	14241(3)	2119(5)	10907(2)	77(1)
C(10)	7516(3)	6305(4)	5551(1)	55(1)
C(8)	9256(3)	8109(3)	6481(1)	53(1)
C(9)	8077(3)	6554(3)	6405(1)	55(1)
C(14)	9642(3)	8364(3)	7349(1)	54(1)
C(4)	6986(3)	7491(4)	4242(2)	62(1)
C(11)	8644(4)	4806(4)	6809(2)	70(1)
C(3)	6230(3)	5940(4)	4025(2)	67(1)
C(1)	6773(3)	4714(4)	5309(2)	70(1)
C(13)	10280(3)	6655(3)	7744(1)	57(1)
C(2)	6139(3)	4529(5)	4557(2)	77(1)
C(17)	10551(3)	7374(4)	8574(2)	62(1)
C(5)	7622(3)	7700(4)	5001(2)	57(1)
C(12)	9124(4)	5125(4)	7677(2)	68(1)
C(6)	8424(4)	9465(4)	5186(2)	76(1)
C(15)	10752(4)	9837(5)	7618(2)	72(1)
C(7)	8647(4)	9785(4)	6074(2)	67(1)

C(18)	11811(3)	6078(4)	7388(1)	82(1)
C(16)	11256(4)	9270(4)	8467(2)	72(1)

Табела 9.	Дужине веза [Å]	и углови [°]за	једињење 1

C(20)-O(3)	1.216(3)
C(20)-O(2)	1.327(3)
C(20)-C(21)	1.471(4)
O(2)-C(17)	1.464(3)
O(1)-C(3)	1.380(3)
O(1)-C(19)	1.417(4)
C(19)-H(19A)	0.9600
C(19)-H(19B)	0.9600
C(19)-H(19C)	0.9600
O(4)-C(22)	1.349(3)
O(4)-H(4)	1.03(5)
C(21)-C(22)	1.391(3)
C(21)-C(26)	1.399(4)
C(26)-C(25)	1.359(4)
C(26)-H(26)	0.99(2)
C(22)-C(23)	1.396(4)
C(23)-C(24)	1.368(4)
C(23)-H(23)	0.98(2)
C(25)-C(24)	1.378(4)
C(25)-H(25)	1.00(3)
C(24)-H(24)	0.96(3)
C(10)-C(5)	1.386(3)
C(10)-C(1)	1.397(4)
C(10)-C(9)	1.526(3)
C(8)-C(7)	1.505(4)
C(8)-C(14)	1.509(3)
C(8)-C(9)	1.545(3)
C(8)-H(8)	1.029(18)
C(9)-C(11)	1.534(4)
C(9)-H(9)	1.05(2)

C(14)-C(15)	1.521(4)
C(14)-C(13)	1.525(3)
C(14)-H(14)	0.98(2)
C(4)-C(3)	1.367(4)
C(4)-C(5)	1.396(3)
C(4)-H(4A)	1.01(3)
C(11)-C(12)	1.535(4)
C(11)-H(11A)	1.05(3)
C(11)-H(11B)	0.92(3)
C(3)-C(2)	1.375(4)
C(1)-C(2)	1.383(4)
C(1)-H(1)	0.96(3)
C(13)-C(17)	1.512(3)
C(13)-C(12)	1.517(4)
C(13)-C(18)	1.536(3)
C(2)-H(2)	0.93(3)
C(17)-C(16)	1.537(4)
C(17)-H(17)	0.95(2)
C(5)-C(6)	1.507(4)
C(12)-H(12B)	0.99(2)
C(12)-H(12A)	1.06(3)
C(6)-C(7)	1.525(4)
С(6)-Н(6В)	1.00(4)
C(6)-H(6A)	0.97(2)
C(15)-C(16)	1.548(4)
C(15)-H(15A)	0.98(3)
C(15)-H(15B)	1.09(3)
С(7)-Н(7В)	1.02(3)
С(7)-Н(7А)	0.96(3)
C(18)-H(18A)	0.9600
C(18)-H(18B)	0.9600
C(18)-H(18C)	0.9600
C(16)-H(16B)	0.98(3)
C(16)-H(16A)	1.00(2)
O(3)-C(20)-O(2)	123.1(3)

O(3)-C(20)-C(21)	124.3(2)
O(2)-C(20)-C(21)	112.6(3)
C(20)-O(2)-C(17)	118.5(2)
C(3)-O(1)-C(19)	116.6(2)
O(1)-C(19)-H(19A)	109.5
O(1)-C(19)-H(19B)	109.5
H(19A)-C(19)-H(19B)	109.5
O(1)-C(19)-H(19C)	109.5
H(19A)-C(19)-H(19C)	109.5
H(19B)-C(19)-H(19C)	109.5
C(22)-O(4)-H(4)	107(2)
C(22)-C(21)-C(26)	118.6(3)
C(22)-C(21)-C(20)	119.1(3)
C(26)-C(21)-C(20)	122.4(2)
C(25)-C(26)-C(21)	121.1(3)
C(25)-C(26)-H(26)	126.6(17)
C(21)-C(26)-H(26)	112.3(17)
O(4)-C(22)-C(21)	122.4(3)
O(4)-C(22)-C(23)	117.7(2)
C(21)-C(22)-C(23)	119.9(3)
C(24)-C(23)-C(22)	119.8(3)
C(24)-C(23)-H(23)	124.2(15)
C(22)-C(23)-H(23)	116.0(15)
C(26)-C(25)-C(24)	119.9(3)
C(26)-C(25)-H(25)	119.7(15)
C(24)-C(25)-H(25)	120.3(15)
C(23)-C(24)-C(25)	120.8(3)
C(23)-C(24)-H(24)	114.9(17)
C(25)-C(24)-H(24)	124.3(17)
C(5)-C(10)-C(1)	117.4(2)
C(5)-C(10)-C(9)	121.2(2)
C(1)-C(10)-C(9)	121.2(2)
C(7)-C(8)-C(14)	114.4(2)
C(7)-C(8)-C(9)	109.6(2)
C(14)-C(8)-C(9)	108.28(19)
C(7)-C(8)-H(8)	110.2(11)

C(14)-C(8)-H(8)	108.9(10)
С(9)-С(8)-Н(8)	104.9(11)
C(10)-C(9)-C(11)	114.6(2)
C(10)-C(9)-C(8)	112.0(2)
C(11)-C(9)-C(8)	111.8(2)
C(10)-C(9)-H(9)	106.2(12)
C(11)-C(9)-H(9)	107.5(13)
C(8)-C(9)-H(9)	103.8(13)
C(8)-C(14)-C(15)	120.8(2)
C(8)-C(14)-C(13)	113.4(2)
C(15)-C(14)-C(13)	103.2(2)
C(8)-C(14)-H(14)	106.8(12)
C(15)-C(14)-H(14)	107.4(14)
C(13)-C(14)-H(14)	103.9(13)
C(3)-C(4)-C(5)	121.6(3)
C(3)-C(4)-H(4A)	122.2(13)
C(5)-C(4)-H(4A)	116.2(13)
C(9)-C(11)-C(12)	112.2(3)
C(9)-C(11)-H(11A)	107.2(15)
C(12)-C(11)-H(11A)	110.8(15)
C(9)-C(11)-H(11B)	108.3(19)
C(12)-C(11)-H(11B)	109.8(18)
H(11A)-C(11)-H(11B)	108(3)
C(4)-C(3)-C(2)	119.1(2)
C(4)-C(3)-O(1)	124.8(3)
C(2)-C(3)-O(1)	116.0(3)
C(2)-C(1)-C(10)	121.9(3)
C(2)-C(1)-H(1)	119.1(17)
C(10)-C(1)-H(1)	119.0(17)
C(17)-C(13)-C(12)	115.1(2)
C(17)-C(13)-C(14)	99.64(19)
C(12)-C(13)-C(14)	109.8(2)
C(17)-C(13)-C(18)	109.3(2)
C(12)-C(13)-C(18)	110.6(2)
C(14)-C(13)-C(18)	112.0(2)
C(3)-C(2)-C(1)	119.8(3)

C(3)-C(2)-H(2)	120.9(17)
C(1)-C(2)-H(2)	119.2(17)
O(2)-C(17)-C(13)	109.3(2)
O(2)-C(17)-C(16)	114.0(2)
C(13)-C(17)-C(16)	105.5(2)
O(2)-C(17)-H(17)	103.1(13)
C(13)-C(17)-H(17)	112.9(12)
C(16)-C(17)-H(17)	112.3(14)
C(10)-C(5)-C(4)	120.1(2)
C(10)-C(5)-C(6)	122.3(2)
C(4)-C(5)-C(6)	117.6(2)
C(13)-C(12)-C(11)	111.0(2)
C(13)-C(12)-H(12B)	107.9(15)
C(11)-C(12)-H(12B)	107.4(13)
C(13)-C(12)-H(12A)	104.2(16)
C(11)-C(12)-H(12A)	112.1(15)
H(12B)-C(12)-H(12A)	114(2)
C(5)-C(6)-C(7)	112.9(2)
С(5)-С(6)-Н(6В)	113.8(19)
С(7)-С(6)-Н(6В)	112.2(18)
C(5)-C(6)-H(6A)	107.1(18)
C(7)-C(6)-H(6A)	107.4(17)
H(6B)-C(6)-H(6A)	102(2)
C(14)-C(15)-C(16)	104.9(2)
C(14)-C(15)-H(15A)	113.1(16)
C(16)-C(15)-H(15A)	114.0(15)
C(14)-C(15)-H(15B)	108.9(16)
C(16)-C(15)-H(15B)	115.2(14)
H(15A)-C(15)-H(15B)	101(2)
C(8)-C(7)-C(6)	111.1(2)
С(8)-С(7)-Н(7В)	107.1(17)
С(6)-С(7)-Н(7В)	111.4(15)
C(8)-C(7)-H(7A)	113.6(17)
C(6)-C(7)-H(7A)	107.5(16)
H(7B)-C(7)-H(7A)	106(2)
C(13)-C(18)-H(18A)	109.5

C(13)-C(18)-H(18B)	109.5
H(18A)-C(18)-H(18B)	109.5
C(13)-C(18)-H(18C)	109.5
H(18A)-C(18)-H(18C)	109.5
H(18B)-C(18)-H(18C)	109.5
C(17)-C(16)-C(15)	104.1(2)
C(17)-C(16)-H(16B)	110.5(18)
C(15)-C(16)-H(16B)	113.8(17)
C(17)-C(16)-H(16A)	111.4(15)
C(15)-C(16)-H(16A)	110.0(13)
H(16B)-C(16)-H(16A)	107(2)

Табела 10. Анизотропни параметри померања (Å<sup>2</sup>x 10<sup>3</sup>) за једињење **1**.

	U <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
C(20)	61(2)	67(2)	59(2)	-9(2)	2(1)	-5(2)
O(2)	81(1)	72(1)	59(1)	-7(1)	-7(1)	17(1)
O(3)	102(1)	74(1)	65(1)	-13(1)	-8(1)	19(1)
O(1)	94(1)	103(2)	74(1)	3(1)	-20(1)	-32(1)
C(19)	109(2)	108(3)	82(2)	8(2)	-35(2)	-12(2)
O(4)	105(2)	86(2)	66(1)	-22(1)	-17(1)	13(1)
C(21)	49(1)	63(2)	59(2)	-2(2)	0(1)	-1(1)
C(26)	64(2)	74(2)	71(2)	-10(2)	-2(1)	5(2)
C(22)	55(2)	67(2)	62(2)	1(2)	-1(1)	-4(2)
C(23)	60(2)	90(3)	62(2)	-1(2)	-5(1)	1(2)
C(25)	77(2)	72(2)	89(2)	-6(2)	1(2)	15(2)
C(24)	62(2)	86(2)	83(2)	10(2)	-5(2)	10(2)
C(10)	57(2)	50(2)	59(2)	-2(2)	1(1)	-2(1)
C(8)	59(2)	46(2)	55(1)	-2(1)	2(1)	-1(1)
C(9)	62(2)	44(2)	57(2)	-4(1)	4(1)	-4(1)
C(14)	59(2)	43(2)	59(2)	-5(1)	3(1)	-3(1)
C(4)	68(2)	59(2)	58(2)	2(2)	-4(1)	-7(2)
C(11)	90(2)	51(2)	70(2)	2(2)	-5(2)	-8(2)
C(3)	58(2)	79(2)	63(2)	-3(2)	-6(1)	-18(2)

C(1)	82(2)	60(2)	68(2)	3(2)	-6(2)	-21(2)
C(13)	63(2)	54(2)	55(2)	-3(1)	3(1)	6(1)
C(2)	78(2)	73(2)	81(2)	-6(2)	-4(2)	-29(2)
C(17)	64(2)	65(2)	58(2)	-8(2)	-2(1)	10(2)
C(5)	59(2)	51(2)	63(2)	-1(2)	0(1)	-9(1)
C(12)	92(2)	54(2)	59(2)	1(2)	-3(2)	-6(2)
C(6)	109(3)	53(2)	65(2)	7(2)	-12(2)	-18(2)
C(15)	85(2)	57(2)	73(2)	-4(2)	-7(2)	-7(2)
C(7)	95(2)	40(2)	67(2)	0(2)	-9(2)	-9(2)
C(18)	86(2)	92(2)	68(2)	-8(2)	4(1)	26(2)
C(16)	75(2)	69(2)	73(2)	-12(2)	-10(2)	-1(2)

Табела 11. Координате атома водоника (х 10<sup>4</sup>) и еквивалентни изотропни параметри померања за једињење **1**.

	x	У	Z	U(eq)
H(19A)	5116	8222	3037	150
H(19B)	4839	6890	2324	150
H(19C)	6509	7393	2588	150
H(4A)	7060(20)	8580(40)	3879(12)	58(7)
H(1)	6670(30)	3740(50)	5680(15)	87(9)
H(7B)	7640(30)	10110(40)	6340(16)	96(10)
H(7A)	9300(30)	10840(40)	6138(16)	87(9)
H(6B)	7970(40)	10540(50)	4912(19)	120(13)
H(2)	5630(30)	3470(40)	4427(15)	84(9)
H(6A)	9430(30)	9400(40)	4953(16)	101(11)
H(8)	10210(20)	7640(30)	6194(10)	46(6)
H(11A)	9570(30)	4320(40)	6477(15)	84(9)
H(9)	7140(30)	7030(30)	6725(13)	72(7)
H(14)	8680(30)	8570(30)	7621(11)	55(7)
H(12B)	8200(30)	5500(30)	7967(13)	71(8)
H(11B)	7870(30)	3950(40)	6783(16)	94(11)
H(12A)	9690(30)	3990(40)	7924(16)	94(9)

H(16B)	10910(30)	10100(40)	8882(17)	103(10)
H(17)	9650(20)	7410(30)	8880(12)	47(6)
H(16A)	12390(30)	9230(30)	8505(13)	68(8)
H(15A)	10320(30)	11070(40)	7584(15)	79(9)
H(15B)	11670(30)	9940(40)	7190(16)	97(9)
H(23)	14220(20)	3890(40)	11869(14)	72(8)
H(26)	12490(20)	3210(40)	9226(14)	76(8)
H(25)	14000(30)	770(40)	9835(14)	83(9)
H(24)	14820(30)	1230(40)	11200(15)	85(9)
H(4)	12000(50)	7330(70)	11050(20)	190(19)
H(18A)	12540	7042	7454	123
H(18B)	11671	5823	6833	123
H(18C)	12179	5007	7654	123

Табела 12. Торзиони углови [°] за једињење **1**.

O(3)-C(20)-O(2)-C(17)	-7.4(4)
C(21)-C(20)-O(2)-C(17)	174.3(2)
O(3)-C(20)-C(21)-C(22)	-8.6(4)
O(2)-C(20)-C(21)-C(22)	169.7(2)
O(3)-C(20)-C(21)-C(26)	170.1(3)
O(2)-C(20)-C(21)-C(26)	-11.6(3)
C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	-1.1(4)
C(20)-C(21)-C(26)-C(25)	-179.8(2)
C(26)-C(21)-C(22)-O(4)	-178.0(2)
C(20)-C(21)-C(22)-O(4)	0.8(3)
C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	2.2(3)
C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	-179.0(2)
O(4)-C(22)-C(23)-C(24)	178.4(3)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-1.7(4)
C(21)-C(26)-C(25)-C(24)	-0.6(4)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	0.1(4)
C(26)-C(25)-C(24)-C(23)	1.1(5)
C(5)-C(10)-C(9)-C(11)	-150.5(2)
C(1)-C(10)-C(9)-C(11)	34.3(3)

C(5)-C(10)-C(9)-C(8)	-21.8(3)
C(1)-C(10)-C(9)-C(8)	163.0(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	49.7(3)
C(14)-C(8)-C(9)-C(10)	175.1(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(11)	179.9(2)
C(14)-C(8)-C(9)-C(11)	-54.7(3)
C(7)-C(8)-C(14)-C(15)	-55.9(4)
C(9)-C(8)-C(14)-C(15)	-178.5(2)
C(7)-C(8)-C(14)-C(13)	-179.1(2)
C(9)-C(8)-C(14)-C(13)	58.3(3)
C(10)-C(9)-C(11)-C(12)	-177.4(2)
C(8)-C(9)-C(11)-C(12)	53.8(3)
C(5)-C(4)-C(3)-C(2)	-2.2(4)
C(5)-C(4)-C(3)-O(1)	176.8(2)
C(19)-O(1)-C(3)-C(4)	-3.8(4)
C(19)-O(1)-C(3)-C(2)	175.2(3)
C(5)-C(10)-C(1)-C(2)	-1.2(4)
C(9)-C(10)-C(1)-C(2)	174.2(2)
C(8)-C(14)-C(13)-C(17)	179.3(2)
C(15)-C(14)-C(13)-C(17)	46.9(3)
C(8)-C(14)-C(13)-C(12)	-59.4(3)
C(15)-C(14)-C(13)-C(12)	168.2(2)
C(8)-C(14)-C(13)-C(18)	63.8(3)
C(15)-C(14)-C(13)-C(18)	-68.6(3)
C(4)-C(3)-C(2)-C(1)	1.7(4)
O(1)-C(3)-C(2)-C(1)	-177.3(2)
C(10)-C(1)-C(2)-C(3)	-0.1(4)
C(20)-O(2)-C(17)-C(13)	-168.5(2)
C(20)-O(2)-C(17)-C(16)	73.7(3)
C(12)-C(13)-C(17)-O(2)	77.1(3)
C(14)-C(13)-C(17)-O(2)	-165.6(2)
C(18)-C(13)-C(17)-O(2)	-48.1(3)
C(12)-C(13)-C(17)-C(16)	-160.0(3)
C(14)-C(13)-C(17)-C(16)	-42.7(3)
C(18)-C(13)-C(17)-C(16)	74.8(3)
C(1)-C(10)-C(5)-C(4)	0.7(4)

C(9)-C(10)-C(5)-C(4)	-174.7(2)
C(1)-C(10)-C(5)-C(6)	-178.7(3)
C(9)-C(10)-C(5)-C(6)	5.9(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(10)	1.0(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-179.6(3)
C(17)-C(13)-C(12)-C(11)	166.3(2)
C(14)-C(13)-C(12)-C(11)	54.9(3)
C(18)-C(13)-C(12)-C(11)	-69.2(3)
C(9)-C(11)-C(12)-C(13)	-53.7(3)
C(10)-C(5)-C(6)-C(7)	-17.8(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	162.8(3)
C(8)-C(14)-C(15)-C(16)	-161.7(2)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-33.8(3)
C(14)-C(8)-C(7)-C(6)	174.8(2)
C(9)-C(8)-C(7)-C(6)	-63.3(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	46.5(4)
O(2)-C(17)-C(16)-C(15)	142.2(3)
C(13)-C(17)-C(16)-C(15)	22.3(3)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	7.2(3)

Табела 13. Координате атома (х 10<sup>4</sup>) и еквивалентни изотропни параметри померања (Å<sup>2</sup>х 10<sup>3</sup>) за једињење **2**.

	x	у	Z	U(eq)
O(2)	-550(2)	7216(1)	4268(1)	58(1)
O(4)	-1(3)	4156(2)	5116(1)	87(1)
O(3)	1020(3)	6278(2)	4897(1)	85(1)
C(13)	332(2)	9071(2)	3867(1)	45(1)
C(11)	-961(3)	11091(2)	3742(1)	54(1)
C(17)	909(3)	8092(2)	4240(1)	58(1)
C(8)	2229(2)	10600(2)	3378(1)	50(1)
C(10)	790(3)	12606(2)	3209(1)	53(1)
C(25)	-3345(3)	5597(2)	4249(1)	60(1)
C(24)	-4654(3)	4733(2)	4203(1)	71(1)

C(9)	956(3)	11566(2)	3589(1)	47(1)
C(7)	4163(3)	11098(2)	3259(1)	68(1)
C(12)	-898(3)	10015(2)	4097(1)	55(1)
C(20)	-1756(3)	5436(2)	4552(1)	50(1)
O(1)	2045(4)	16041(2)	2819(1)	115(1)
C(18)	-552(3)	8545(2)	3374(1)	57(1)
C(19)	-314(3)	6330(2)	4598(1)	59(1)
C(14)	2280(3)	9605(2)	3760(1)	52(1)
C(22)	-2825(4)	3511(2)	4759(1)	72(1)
C(5)	2657(3)	12991(2)	2996(1)	58(1)
C(21)	-1515(3)	4372(2)	4813(1)	60(1)
C(15)	3513(3)	8549(2)	3651(1)	74(1)
C(1)	-222(3)	13627(2)	3457(1)	70(1)
C(16)	2746(3)	7608(2)	4023(1)	75(1)
C(6)	4032(3)	12061(2)	2856(1)	79(1)
C(2)	-211(4)	14702(2)	3110(1)	82(1)
C(23)	-4379(4)	3696(2)	4457(1)	72(1)
C(3)	1678(4)	15042(2)	2945(1)	77(1)
C(4)	3043(4)	14112(2)	2906(1)	68(1)

Табела 14. Дужине веза [Å] и углови [°]за једињење **2**.

O(2)-C(19)	1.333(2)
O(2)-C(17)	1.453(3)
O(4)-C(21)	1.356(3)
O(4)-H(4)	0.91(3)
O(3)-C(19)	1.225(2)
C(13)-C(12)	1.516(3)
C(13)-C(17)	1.533(3)
C(13)-C(18)	1.534(2)
C(13)-C(14)	1.549(3)
C(11)-C(9)	1.529(3)
C(11)-C(12)	1.534(3)
C(11)-H(11A)	0.9700
C(11)-H(11B)	0.9700

C(17)-C(16)	1.533(3)
C(17)-H(17)	0.943(17)
C(8)-C(14)	1.506(3)
C(8)-C(7)	1.530(3)
C(8)-C(9)	1.535(3)
C(8)-H(8)	0.9800
C(10)-C(5)	1.512(3)
C(10)-C(1)	1.518(3)
C(10)-C(9)	1.544(3)
C(10)-H(10)	0.976(17)
C(25)-C(24)	1.371(3)
C(25)-C(20)	1.388(3)
C(25)-H(25)	0.9300
C(24)-C(23)	1.372(3)
C(24)-H(24)	0.9300
С(9)-Н(9)	0.9800
C(7)-C(6)	1.516(3)
C(7)-H(7A)	0.9700
С(7)-Н(7В)	0.9700
C(12)-H(12A)	0.9700
C(12)-H(12B)	0.9700
C(20)-C(21)	1.404(3)
C(20)-C(19)	1.462(3)
O(1)-C(3)	1.222(3)
C(18)-H(18A)	0.9600
C(18)-H(18B)	0.9600
C(18)-H(18C)	0.9600
C(14)-C(15)	1.527(3)
C(14)-H(14)	0.9800
C(22)-C(21)	1.371(3)
C(22)-C(23)	1.372(3)
C(22)-H(22)	0.9300
C(5)-C(4)	1.338(3)
C(5)-C(6)	1.496(3)
C(15)-C(16)	1.541(3)
C(15)-H(15A)	0.9700

C(15)-H(15B)	0.9700
C(1)-C(2)	1.522(3)
C(1)-H(1A)	0.9700
C(1)-H(1B)	0.9700
C(16)-H(16A)	0.9700
C(16)-H(16B)	0.9700
C(6)-H(6A)	0.9700
С(6)-Н(6В)	0.9700
C(2)-C(3)	1.471(4)
C(2)-H(2A)	0.9700
С(2)-Н(2В)	0.9700
C(23)-H(23)	0.9300
C(3)-C(4)	1.453(4)
C(4)-H(4A)	1.01(3)
C(19)-O(2)-C(17)	117.97(17)
C(21)-O(4)-H(4)	106(2)
C(12)-C(13)-C(17)	116.26(16)
C(12)-C(13)-C(18)	111.11(16)
C(17)-C(13)-C(18)	109.41(16)
C(12)-C(13)-C(14)	107.95(16)
C(17)-C(13)-C(14)	99.07(15)
C(18)-C(13)-C(14)	112.54(16)
C(9)-C(11)-C(12)	114.33(16)
C(9)-C(11)-H(11A)	108.7
C(12)-C(11)-H(11A)	108.7
C(9)-C(11)-H(11B)	108.7
C(12)-C(11)-H(11B)	108.7
H(11A)-C(11)-H(11B)	107.6
O(2)-C(17)-C(16)	112.57(18)
O(2)-C(17)-C(13)	110.18(15)
C(16)-C(17)-C(13)	105.85(18)
O(2)-C(17)-H(17)	105.4(12)
C(16)-C(17)-H(17)	112.5(12)
C(13)-C(17)-H(17)	110.4(11)
C(14)-C(8)-C(7)	113.00(17)

C(14)-C(8)-C(9)	109.64(15)
C(7)-C(8)-C(9)	109.71(17)
C(14)-C(8)-H(8)	108.1
C(7)-C(8)-H(8)	108.1
C(9)-C(8)-H(8)	108.1
C(5)-C(10)-C(1)	110.27(18)
C(5)-C(10)-C(9)	112.68(17)
C(1)-C(10)-C(9)	111.96(15)
C(5)-C(10)-H(10)	105.0(9)
C(1)-C(10)-H(10)	110.4(10)
C(9)-C(10)-H(10)	106.2(10)
C(24)-C(25)-C(20)	120.8(2)
C(24)-C(25)-H(25)	119.6
C(20)-C(25)-H(25)	119.6
C(25)-C(24)-C(23)	119.4(2)
C(25)-C(24)-H(24)	120.3
С(23)-С(24)-Н(24)	120.3
C(11)-C(9)-C(8)	111.41(16)
C(11)-C(9)-C(10)	111.56(15)
C(8)-C(9)-C(10)	112.62(15)
C(11)-C(9)-H(9)	107.0
C(8)-C(9)-H(9)	107.0
C(10)-C(9)-H(9)	107.0
C(6)-C(7)-C(8)	110.58(18)
C(6)-C(7)-H(7A)	109.5
C(8)-C(7)-H(7A)	109.5
C(6)-C(7)-H(7B)	109.5
C(8)-C(7)-H(7B)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	108.1
C(13)-C(12)-C(11)	111.49(15)
C(13)-C(12)-H(12A)	109.3
C(11)-C(12)-H(12A)	109.3
C(13)-C(12)-H(12B)	109.3
C(11)-C(12)-H(12B)	109.3
H(12A)-C(12)-H(12B)	108.0
C(25)-C(20)-C(21)	118.8(2)

C(25)-C(20)-C(19)	122.0(2)	
C(21)-C(20)-C(19)	119.17(19)	
C(13)-C(18)-H(18A)	109.5	
C(13)-C(18)-H(18B)	109.5	
H(18A)-C(18)-H(18B)	109.5	
C(13)-C(18)-H(18C)	109.5	
H(18A)-C(18)-H(18C)	109.5	
H(18B)-C(18)-H(18C)	109.5	
O(3)-C(19)-O(2)	122.0(2)	
O(3)-C(19)-C(20)	124.6(2)	
O(2)-C(19)-C(20)	113.40(19)	
C(8)-C(14)-C(15)	120.05(18)	
C(8)-C(14)-C(13)	113.19(15)	
C(15)-C(14)-C(13)	103.79(16)	
C(8)-C(14)-H(14)	106.3	
C(15)-C(14)-H(14)	106.3	
C(13)-C(14)-H(14)	106.3	
C(21)-C(22)-C(23)	120.0(2)	
C(21)-C(22)-H(22)	120.0	
С(23)-С(22)-Н(22)	120.0	
C(4)-C(5)-C(6)	120.7(2)	
C(4)-C(5)-C(10)	121.8(2)	
C(6)-C(5)-C(10)	117.3(2)	
O(4)-C(21)-C(22)	118.1(2)	
O(4)-C(21)-C(20)	122.0(2)	
C(22)-C(21)-C(20)	119.9(2)	
C(14)-C(15)-C(16)	103.88(17)	
C(14)-C(15)-H(15A)	111.0	
C(16)-C(15)-H(15A)	111.0	
C(14)-C(15)-H(15B)	111.0	
C(16)-C(15)-H(15B)	111.0	
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.0	
C(10)-C(1)-C(2)	112.56(17)	
C(10)-C(1)-H(1A)	109.1	
C(2)-C(1)-H(1A)	109.1	
C(10)-C(1)-H(1B)	109.1	
C(2)-C(1)-H(1B)	109.1	
---------------------	------------	--
H(1A)-C(1)-H(1B)	107.8	
C(17)-C(16)-C(15)	105.92(18)	
C(17)-C(16)-H(16A)	110.6	
C(15)-C(16)-H(16A)	110.6	
C(17)-C(16)-H(16B)	110.6	
C(15)-C(16)-H(16B)	110.6	
H(16A)-C(16)-H(16B)	108.7	
C(5)-C(6)-C(7)	113.66(18)	
C(5)-C(6)-H(6A)	108.8	
C(7)-C(6)-H(6A)	108.8	
C(5)-C(6)-H(6B)	108.8	
C(7)-C(6)-H(6B)	108.8	
H(6A)-C(6)-H(6B)	107.7	
C(3)-C(2)-C(1)	112.8(2)	
C(3)-C(2)-H(2A)	109.0	
C(1)-C(2)-H(2A)	109.0	
C(3)-C(2)-H(2B)	109.0	
C(1)-C(2)-H(2B)	109.0	
H(2A)-C(2)-H(2B)	107.8	
C(24)-C(23)-C(22)	121.2(2)	
С(24)-С(23)-Н(23)	119.4	
C(22)-C(23)-H(23)	119.4	
O(1)-C(3)-C(4)	122.0(3)	
O(1)-C(3)-C(2)	121.6(3)	
C(4)-C(3)-C(2)	116.3(2)	
C(5)-C(4)-C(3)	124.0(2)	
C(5)-C(4)-H(4A)	118.7(14)	
C(3)-C(4)-H(4A)	117.1(14)	

	U <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
O(2)	56(1)	50(1)	69(1)	7(1)	-12(1)	-1(1)
O(4)	101(1)	75(1)	85(1)	21(1)	-22(1)	13(1)
O(3)	88(1)	80(1)	85(1)	16(1)	-37(1)	1(1)
C(13)	38(1)	45(1)	53(1)	-6(1)	-5(1)	0(1)
C(11)	42(1)	50(1)	70(1)	-2(1)	13(1)	8(1)
C(17)	51(1)	57(2)	65(1)	-6(1)	-19(1)	2(1)
C(8)	34(1)	51(1)	65(1)	-11(1)	4(1)	0(1)
C(10)	49(1)	57(1)	52(1)	-6(1)	7(1)	1(1)
C(25)	61(1)	54(2)	66(1)	6(1)	-1(1)	11(1)
C(24)	63(1)	69(2)	83(2)	5(2)	-7(1)	-2(1)
C(9)	41(1)	48(1)	52(1)	-8(1)	2(1)	2(1)
C(7)	42(1)	60(2)	101(2)	-5(1)	17(1)	2(1)
C(12)	47(1)	57(1)	61(1)	-4(1)	8(1)	2(1)
C(20)	58(1)	46(1)	48(1)	0(1)	3(1)	9(1)
O(1)	159(2)	63(1)	121(2)	11(1)	38(1)	-8(1)
C(18)	53(1)	57(1)	61(1)	-1(1)	-6(1)	-5(1)
C(19)	67(2)	57(2)	53(1)	1(1)	-6(1)	15(1)
C(14)	36(1)	54(1)	67(1)	-10(1)	-7(1)	4(1)
C(22)	101(2)	53(2)	62(1)	8(1)	12(2)	3(2)
C(5)	57(1)	61(2)	57(1)	-9(1)	7(1)	-5(1)
C(21)	74(1)	57(2)	48(1)	-1(1)	2(1)	12(1)
C(15)	44(1)	63(2)	115(2)	-4(2)	5(1)	12(1)
C(1)	77(2)	59(1)	74(1)	9(1)	24(1)	15(1)
C(16)	56(1)	63(2)	106(2)	-1(2)	-14(1)	16(1)
C(6)	57(1)	76(2)	103(2)	-5(2)	29(1)	-5(1)
C(2)	106(2)	65(2)	73(1)	11(1)	24(2)	23(2)
C(23)	81(2)	63(2)	74(1)	-1(1)	12(2)	-11(2)
C(3)	112(2)	63(2)	55(1)	1(1)	17(2)	-7(2)
C(4)	78(2)	64(2)	64(1)	2(1)	9(1)	-13(2)

Табела 15. Анизотропни параметри померања (Å<sup>2</sup>x 10<sup>3</sup>) за једињење **2**.

	х	Ŷ	Z	U(eq)
H(11A)	-1639	10895	3425	65
H(11B)	-1652	11699	3920	65
H(8)	1692	10315	3049	60
H(25)	-3524	6299	4076	72
H(24)	-5719	4849	4002	86
H(9)	1537	11860	3910	57
H(7A)	4711	11400	3578	81
H(7B)	4967	10485	3128	81
H(12A)	-423	10235	4438	66
H(12B)	-2152	9715	4143	66
H(18A)	-1720	8187	3464	86
H(18B)	273	7970	3230	86
H(18C)	-761	9147	3121	86
H(14)	2709	9931	4093	63
H(22)	-2659	2801	4928	86
H(15A)	4810	8718	3728	89
H(15B)	3407	8305	3289	89
H(1A)	366	13813	3789	84
H(1B)	-1504	13406	3528	84
H(16A)	2528	6888	3835	90
H(16B)	3622	7459	4305	90
H(6A)	5254	12413	2815	94
H(6B)	3680	11726	2522	94
H(2A)	-964	14553	2802	98
H(2B)	-777	15343	3299	98
H(23)	-5263	3109	4424	87
H(10)	100(20)	12322(14)	2906(6)	39(5)
H(4A)	4320(40)	14320(20)	2768(9)	90(8)
H(17)	1030(30)	8379(16)	4584(7)	50(5)

Табела 16. Координате атома водоника (х 10<sup>4</sup>) и еквивалентни изотропни параметри померања за једињење **2**.

130(13)

C(19)-O(2)-C(17)-C(16)	65.5(2)
C(19)-O(2)-C(17)-C(13)	-176.58(16)
C(12)-C(13)-C(17)-O(2)	83.6(2)
C(18)-C(13)-C(17)-O(2)	-43.2(2)
C(14)-C(13)-C(17)-O(2)	-161.09(16)
C(12)-C(13)-C(17)-C(16)	-154.40(18)
C(18)-C(13)-C(17)-C(16)	78.8(2)
C(14)-C(13)-C(17)-C(16)	-39.13(19)
C(20)-C(25)-C(24)-C(23)	-0.4(3)
C(12)-C(11)-C(9)-C(8)	50.2(2)
C(12)-C(11)-C(9)-C(10)	176.97(16)
C(14)-C(8)-C(9)-C(11)	-52.2(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(11)	-176.80(18)
C(14)-C(8)-C(9)-C(10)	-178.38(15)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	57.0(2)
C(5)-C(10)-C(9)-C(11)	-172.37(17)
C(1)-C(10)-C(9)-C(11)	62.7(2)
C(5)-C(10)-C(9)-C(8)	-46.2(2)
C(1)-C(10)-C(9)-C(8)	-171.20(16)
C(14)-C(8)-C(7)-C(6)	177.67(17)
C(9)-C(8)-C(7)-C(6)	-59.7(2)
C(17)-C(13)-C(12)-C(11)	164.99(16)
C(18)-C(13)-C(12)-C(11)	-69.0(2)
C(14)-C(13)-C(12)-C(11)	54.8(2)
C(9)-C(11)-C(12)-C(13)	-52.5(2)
C(24)-C(25)-C(20)-C(21)	-0.3(3)
C(24)-C(25)-C(20)-C(19)	178.5(2)
C(17)-O(2)-C(19)-O(3)	4.8(3)
C(17)-O(2)-C(19)-C(20)	-173.48(17)
C(25)-C(20)-C(19)-O(3)	172.67(19)
C(21)-C(20)-C(19)-O(3)	-8.6(3)

Табела 17. То	рзиони углови	[°] за	једињење	2.
---------------	---------------	--------	----------	----

C(25)-C(20)-C(19)-O(2)	-9.1(3)
C(21)-C(20)-C(19)-O(2)	169.70(16)
C(7)-C(8)-C(14)-C(15)	-54.9(2)
C(9)-C(8)-C(14)-C(15)	-177.59(17)
C(7)-C(8)-C(14)-C(13)	-178.07(18)
C(9)-C(8)-C(14)-C(13)	59.2(2)
C(12)-C(13)-C(14)-C(8)	-60.6(2)
C(17)-C(13)-C(14)-C(8)	177.89(16)
C(18)-C(13)-C(14)-C(8)	62.4(2)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	167.63(17)
C(17)-C(13)-C(14)-C(15)	46.1(2)
C(18)-C(13)-C(14)-C(15)	-69.4(2)
C(1)-C(10)-C(5)-C(4)	-18.1(3)
C(9)-C(10)-C(5)-C(4)	-144.0(2)
C(1)-C(10)-C(5)-C(6)	165.53(19)
C(9)-C(10)-C(5)-C(6)	39.6(3)
C(23)-C(22)-C(21)-O(4)	179.78(19)
C(23)-C(22)-C(21)-C(20)	-0.9(3)
C(25)-C(20)-C(21)-O(4)	-179.76(19)
C(19)-C(20)-C(21)-O(4)	1.4(3)
C(25)-C(20)-C(21)-C(22)	1.0(3)
C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	-177.85(19)
C(8)-C(14)-C(15)-C(16)	-163.37(18)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-35.7(2)
C(5)-C(10)-C(1)-C(2)	47.4(3)
C(9)-C(10)-C(1)-C(2)	173.7(2)
O(2)-C(17)-C(16)-C(15)	138.72(19)
C(13)-C(17)-C(16)-C(15)	18.3(2)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	10.8(2)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	140.0(2)
C(10)-C(5)-C(6)-C(7)	-43.6(3)
C(8)-C(7)-C(6)-C(5)	52.9(3)
C(10)-C(1)-C(2)-C(3)	-53.8(3)
C(25)-C(24)-C(23)-C(22)	0.5(4)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	0.2(3)
C(1)-C(2)-C(3)-O(1)	-155.8(2)

C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	28.4(3)
C(6)-C(5)-C(4)-C(3)	169.0(2)
C(10)-C(5)-C(4)-C(3)	-7.2(4)
O(1)-C(3)-C(4)-C(5)	-173.9(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	1.9(4)

## Литература

- Љиљана Карановић, Дејан Полети, Рендгенска структурна анализа. Београд, 2003.
- Драгослав Петровић, Светлана Лукић, Експериментална физика кондензоване материје. Нови Сад, 2000.
- Срђан Ракић, Душан Лазар, Жељка Цвејић, Агнеш Капор, Основе рендгеноструктурне анализе монокристала и поликристалних прахова. Нови Сад 2013.
- Оливера Клисурић: "Кристалографска истраживања 2 (2 хидроксифенил) 4 хидроксиметил 4 (метил 2 хидроксибензоат) оксазолина, C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>6</sub>N",
   Мастер рад, Нови Сад, 2000.
- Оливера Клисурић: "Водоничне везе, структура и биофизички аспекти механизма активности стероидних хормона - андрогена и антиандрогена", Докторска дисертација, Нови Сад, 2007.
- 6. Storey KB (1996) Braz J Med Biol Res 29:1715-1733
- 7. Fridovich I (1998) J Exp Biol 201:1203-1209
- 8. Tian L, Cai Q, H. Wei (1998) Free Radic Biol Med 24:1477-1484
- 9. Liu J, Mori A (1999) Neurochem Res 24:1479-1497
- 10. Vedder H, Anthes N, Stumm G, Würz C, Behl C, Krieg JC (1999) J Neurochem 72:2531-2538

- 11. Rontu R, Solakivi T, Teisala K, Ki TL, Punnonen R, Jokela H (2004) Free Radic Res 38:129-173
- 12. Höckerstedt A, Jauhiainen M, Tikkanen M (2004) J Clin Endocrinol Metab 89:5088-5093
- 13. Badeau M, Adlercreutz H, Kaihovaara P, Tikkanen MJ (2005) J Steroid Biochem Mol Biol 96:271-278
- 14. Klinger W et al (2002) Toxicology Letters 128:129-144
- 15. Takanashi K, Watanabe K, Yoshizawa I (1995) Biol Pharm Bull 18:1120-1125
- 16. Lacort M, Leal AM, Liza M, Martin C, Martinez R, Ruiz-Larrea MB (1995) Lipids 30(2):141-146
- 17. Römer W, Oettel M, Droescher P, Schwarz S (1997) Steroids 62:304-310
- 18. Miller CP, Jirkovsky I, Hayhurst DA, Adelman SJ (1996) Steroids 61:305-308
- 19. Cai ZY, Covey DF (2007) Steroids 72:351-359
- 20. Römer W, Oettel M, Menzenbach B, Droescher P, Schwarz S (1997) Steroids 62:688-694; a) Pelissier MA, Trap C, Malewiak MI, Morfin R (2004) Steroids 69:137-144; b) Sadowska AM, Klebe B, De Backer WA (2007) Steroids 72: 1-6
- 21. De Aguiar RB, Dickel OE, Cunha RW, Monserrat JM, Barros DM, Martinez PE (2008) Biogerontology 9:285-298
- 22. Deroo BJ, Hewitt SC, Peddada SD & Korach KS 2004 Estradiol regulates the thioredoxin antioxidant system in the mouse uterus. *Endocrinology* **145** 5485–5492.

- 23. Al-Dabbas MM, Suganuma T, Kitahara K, Hou D, Fuujii M (2006) Journal of Ethnopharmacology 108:287–293
- 24. Ljubincic P, Azaizeh H, Portnaya I, Cogan U, Said O, Abu Saleh K, Bomzon AJ (2005) Journal of Ethnopharmacology 99:43-47
- 25. Fujisawa S, Atsumi T, Kadoma Y, Sakagami H (2002) Toxicology 177:39-54
- 26. Sestili P, Diamantini G, Bedini A, Cerioni L, Tommasini I, Tarzia G, Cantoni O (2002) Biochem J 364:121-128
- 27. Simpson J, Forrester R, Tisdale MJ, Billington DC, Rathbone DL (2003) Bioorg Med Chem Lett 13:2435-2439
- 28. Zheng LF, Wei QY, Cai YJ, Fang JG, Zhou B, Yang L, Liu ZL (2006) Free Radic Biol Med 41:1807-1816
- 29. Blickenstaff RT, Ed; Antitumor Steroids; Academic Press: California, 1992
- 30. Eisenbrand G, Berger MR, Fischer J, Schneider M.R, Tang W, Zeller W (1988) J Anti-Cancer Drug Des 2:351-359
- 31. (a) Eisenbrand G, Fischer J, Muhlbauer K, Schied G, Schreiber J, Tang W, Zelezny
  O (1989) Arch Pharm (Weinheim) 322(12):863-872; (b) Delbarre A, Oberlin R,
  Roques BP, Borgna JL, Rochefort H, Le Pecq JB, Jacquelin-Sablon A (1985) J Med
  Chem 28:752-761
- 32. Schonemann KH, van Vliet NP, Zeelen FJ (1980) J Med Chem 15:333-335
- Devraj R, Barrett JF, Fernandez JA, Katzenellenbogen JA, Cushman M (1996) J Med Chem 39:3367-3374

- 34. (a) Kasiotis KM, Magiatis P, Pratsinis H, Skaltsounis AL, Abadji V, Charlambous A,
  Moutsatsou P, Haroutounian SA (2001) Steroids 66:785-791; (b) Burke PJ, Koch
  TH (2004) J Med Chem 47:1193-1206
- 35. (a) Cassino C, Gabano E, Ravera M, Gravotto G, Palmisano G, Vessieres A, Jaouen G, Mundwiller S, Alberto R, Osella D (2004) Inorg Chim Acta 357:2157-2166; (b) Descoteaux C, Provencher-Mandeville J, Mathieu I, Perron V, Mandal SK, Asselin E, Berube G (2003) Bioorg Med Chem Lett 13:3927-3931
- 36. Jones GB, Hynd G, Wrigth JM, Purohit A, Plourde II GW, Huber RS, Mathews JE, Li A, Kilgore MW, Bubley GJ, Yancisin M, Brown MA (2001) J Org Chem 66:3688-3695
- 37. Liu C, Strobl JS, Bane S, Schilling JK, McCracken M, Chatterje SK, Rahim-Bata R, Kingston DG (2004) J Nat Prod 67:152-159
- 38. Ali H, Ouellet R, DaSilva JN, van Lier JE (1993) J Chem Res 92-93
- 39. Khan EH, Ali H, Tian H, Rousseau J, Tessier G, Shafiullah, van Lier JE (2003) Bioorg Med Chem Lett 13:1287-1290
- 40. James DA, Swamy N, Paz N, Hanson RN, Ray R (1999) Bioorg Med Chem Lett 9:2379-2384
- 41. a) van Lier JE, Kan G, Autenrieth D, Hulsinga E (1978) Cancer Treat Rep 62:12511253; b) van Lier JE, Kan G, Autenrieth D, Nigam VN (1977) Nature 267, 522-523;
  c) Ali H, Ahmed N, Tessiler G, van Lier J (2006) Bioorg Med Chem Lett 16:317-319
- 42. Oxford Diffraction CrysAlis CCD and CrysAlis RED. Versions 1.171., Oxford Diffraction Ltd, Abingdon, Oxfordshire, England, 2008.

- 43. Altomare A, Cascarano G, Giacovazzo C, Guagliardi A., *J. Appl. Cryst.*, **26**, 343-350, 1993.
- 44. Sheldrick GM, SHELX97, Programs for Crystal Structure Analysis; University of Göttingrn, Germany, 1997.
- 45. Nardelli MJ., Appl. Cryst., 28, 659-662, 1995.
- 46. Spek AL., PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, University of Utrecht, The Netherlands, 1998
- 47. Farrugia LJ., J. Appl. Cryst. , 32, 876-881, 1999
- 48. Serena Software. PCMODEL, version 4.0., Serena Software Bloomington, Indiana, USA, 1989.
- 49. Kawato et al. 2003
- 50. Guarneri et al. 1994
- 51. Miller, 1988
- 52. Rommerts, 1998
- 53. Hall, 1985
- 54. Luu-The et al. 1989
- 55. Roukonen et al. 1972; Laatikainen et al. 1971
- 56. Rubinow, Schmidt
- 57. Raynaud et al. 1979b
- 58. Duax et al. 1996
- 59. Internet

# Биографија



Драгиша Антић је рођен 22. фебруара 1988. године у Новом Саду. Након основног образовања у Буковцу, уписује гимназију "Јован Јовановић Змај" у Новом Саду и завршава 2007. године. Потом 2011. године завршава основне студије на Природно-математичком факултету у Новом Саду, смер медицинска физика. Исте 2011. године уписује мастер академске студије на матичном факултету, модул медицинска физика. Школску 2011/12. годину провео је на студентској размени на Масариковом универзитету, Брно, Република Чешка.

### УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

#### КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА Редни број:

РБР

### Идентификациони број: ИБР

Тип документације: тл	Монографска документација
Тип записа:	Текстуални штампани материјал
тз	, , , ,
Врста рада:	Мастер рад
BP	
Аутор:	
АУ	Драгиша Антић
Ментор:	
MH	Оливера Клисурић
Наслов рада:	
НР	Рендгенска структурна анализа биолошки активних стероидних деривата салицилне киселине
Језик публикације: ЈП	српски (ћирилица)
Језик извода: и	српски и енглески
	Србија
3П	chowla
Уже географско подручје: УГП	Аутономна покрајина Војводина
Година:	2014
ГО	
Издавач:	Ауторски репринт
ИЗ	
Место и адреса:	
MA	Природно-математички факултет, трг доситеја Обрадовића 4, нови Сад
Физички опис рада:	
Φ0	Поглавља 13 ; Страна 88; Литераура 59; Слика 28; Табела 17
Научна област:	
НО	Физика
Научна дисциплина:	
нд	Медицинска физика
Предметна одредница/ кључне	
речи:	Рендгенска структурна анализа, биолошки активни стероидни
ПО	деривати

#### удк

Чува се: ЧУ	Библиотека департмана за физику, ПМФ-а у Новом Саду
Важна напомена: ВН	нема
Извод: ИЗ	Након испитивања структуре синтетисаних једињења установљена је њихова детаљна грађа, елементарна ћелија, изглед решетке са параметрима, углови и водоничне везе. На крају је испитивана њихова биолошка активност
Датум прихватања теме од НН већа: ДП	Март, 2014.
Датум одбране: ДО	Април, 2014.
Чланови комисије: КО	
Председник:	Проф. др Катарина Пенов Гаши
члан:	Доц. др Едвард Петри
члан:	Проф. др Оливера Клисурић

#### UNIVERSITY OF NOVI SAD FACULTY OF SCIENCE AND MATHEMATICS

### KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession number:	
ANO	
Identification number:	
INO	
Document type:	Monograph publication
DT	
Type of record:	Textual printed material
TR	
Content code:	Master thesis
CC	
Author:	Dragiša Antić
AU	
Mentor/comentor:	Olivera Klisurić
MN	
Title:	X-ray structural analysis of the biologically active steroid derivatives of
ті	salicylic acid
Language of text: LT	Serbian (Cyrillic)
Language of abstract:	English
Country of publication:	Serbia
CP	
Locality of publication:	AP Vojvodina
Lr Publication year:	2017
PY	2014
Puhlisher	Author's reprint
PU	
Publication place:	Faculty of Sciences. Trg Dositeia Obradovića 4. Novi Sad
PP	
Physical description:	Chapters 13 ; Pages 88; Literature 59; Pictures 28; Table 17
PD	
Scientific field:	Physics
SF	
Scientific discipline:	Medical Physics
SD	
Subject/ Key words:	X-ray structure analysis,
SKW	a biologically active steroidal derivatives
UC	
Holding data: HD	Library of Department of Physics, Trg Dositeja Obradovića 4
Note:	none
Ν	
Abstract:	After examining the structure of the synthesized compounds was
АВ	determined the detailed structure, unit cell, a set of grid parameters, angles and hydrogen bonds. At the end, their biological activity

Accepted by the Scientific Board:	March, 2014.
ASB	
Defended on:	April, 2014.
DE	
Thesis defend board:	
DB	
President:	Prof. dr Katarina Penov Gaši
Member:	Doc. dr Edward Petri
Member:	Prof. dr Olivera Klisurić
Thesis defend board: <b>DB</b> President: Member: Member:	Prof. dr Katarina Penov Gaš Doc. dr Edward Petri Prof. dr Olivera Klisurić