

# DOKTORSKA DISERTACIJA

Mr Dušan Lazar

F<sub>1</sub>-33

UNIVERZITET U NOVOM SADU  
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
INSTITUT ZA FIZIKU

Mr Dušan Lazar

STRUKTURNA I ENERGIJSKA ISTRAŽIVANJA NEKIH POTENCIJALNIH  
ANTIESTROGENA: MEĐUZAVISNOST STRUKTURE I AKTIVNOSTI

DOKTORSKA DISERTACIJA

NOVI SAD, 1993.

Ova disertacija je radjena u Institutu za fiziku Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, najvećim delom u okviru Laboratorije za rentgeno-struktturnu analizu kristala.

Zahvaljujem se svom mentoru prof. dr Slobodanki Stanković na predloženoj temi, kao i na nesebičnoj i dragocenoj pomoći i podršci u svim fazama izrade ove disertacije.

Akademiku prof. dr Béli Ribáru, mom učitelju i prijatelju, dugujem veliku zahvalnost ne samo za pomoć pri izradi ove disertacije, već i za njegovu spremnost da u svakom trenutku prenese svoje znanje i iskustvo od prvog dana naše saradnje.

Zahvaljujem se prof. dr Dušanu Miljkoviću i njegovim saradnicima za sintezu jedinjenja koja su bila predmet istraživanja i na pomoći i brojnim korisnim sugestijama pri izradi disertacije.

Dr Ljiljani Dosen-Micovic, docentu Hemijskog fakulteta u Beogradu, zahvaljujem se na pomoći u savladjivanju problematike molekularne mehanike, koja je za mene bila potpuno nova oblast.

Zahvalnost dugujem dr Radmili Kovacević, redovnom profesoru PMF-a u Novom Sadu, za određivanje bioloske aktivnosti, kao i za korisne sugestije pri interpretiranju dobijenih rezultata.

Zahvaljujem se dr László Párkányiju, saradniku Centralnog hemijskog istraživačkog instituta Mađarske akademije nauka, koji mi je pomogao u savladjivanju koriscenja molekularno-mehaničkog programa PCMODEL-a prilikom boravka u Budimpešti u okviru saradnje sa Mađarskom akademijom nauka.

Zahvaljujem se tehničkom saradniku Ljubomiru Labusu na pomoći na tehničkoj opremi disertacije.



## SADRŽAJ

U.	UVOD	1
U. 1.	Funkcija steroida	1
U. 2.	Steroidna nomenklatura	2
U. 3.	Literatura	5
K.	KONFORMACIONA ANALIZA	6
K. 1.	Definisanje konformacije pomoću torzionih uglova	6
K. 1.1.	Konformacija ciklopentana i cikloheksana	8
K. 1.1.1.	Simetrija prstena	8
K. 1.1.2.	Simetrija i konformacija ciklopentana	8
K. 1.1.3.	Simetrija i konformacija cikloheksana	11
K. 2.	Definicija konformacije pomoću koordinata nabiranja	13
K. 3.	Konformaciona analiza nabiranja prstena pomoću teorije grupa	18
K. 3.1.	Primena metode Boeyensa i Evansa	20
K. 4.	Asimetrija cikličnih molekula	20
K. 4.1.	Parametri asimetrije	21
K. 5.	Konformaciona analiza estrogenih jedinjenja	25
K. 5.1.	Sterične relacije na spoju prstenova	25
K. 5.1.1.	<i>trans</i> fuzija	25
K. 5.1.2.	<i>cis</i> fuzija	26
K. 5.1.3.	Kvazi- <i>trans</i> i kvazi- <i>cis</i> fuzije	27
K. 5.2.	Globalna konformacija steroida	28
K. 5.2.1.	Konformacija $17\beta$ bočnog lanca	29
K. 5.2.2.	Voluminozni supstituenti	31
K. 5.2.3.	Očekivana i opservirana geometrija steroida	31
K. 5.2.3.1.	1,3,5(10)-Estratrieni	32
1.	Srednje vrednosti dužina veza i uglova	32
2.	Konformacija B-prstena	33
3.	Korelisane promene	35
4.	Ograničena fleksibilnost	39
5.	Konformacija D-prstena	41
6.	$17\beta$ -acetatni i benzoatni supstituenti	42
K. 5.2.4.	Intermolekularne sile i kristalno pakovanje	44

1.	Obrazovanje lanaca	44
2.	Obrazovanje slojeva	45
3.	Obrazovanje spirala	45
4.	Izomorfni i polimorfni oblici	47
K. 6.	Literatura	49
M.	MOLEKULARNO-MEHANIČKI PRORAĆUNI	52
M. 1.	Metode energijsko-konformacionih proraćuna	52
M. 2.	Molekularna mehanika	56
M. 3.	Born-Oppenheimerova aproksimacija	56
M. 4.	Polje sila	57
M. 4. 1.	Formalizam spektropskopskih polja sila i molekularna mehanika	57
M. 4. 2.	Molekularno-mehaničko polje sila	59
M. 4. 2. 1.	Mehanički model molekula	60
M. 4. 2. 2.	Istezanje veze i savijanje ugla	60
M. 4. 2. 3	Problem ciklobutana	63
M. 4. 2. 4.	Naprezanje usled odstupanja od ravni	63
M. 4. 2. 5.	Interakcije valentno nevezanih atoma	65
M. 4. 2. 6.	Torziona energija *	70
M. 4. 2. 7.	Polje sila za molekule koji sadrže delokalizovane $\pi$ -elektrone	72
M. 4. 2. 8.	Toplota stvaranja	74
M. 4. 2. 9.	Energija naprezanja	75
M. 4. 2. 10.	Heteroatomi i molekularno-mehaničko polje	77
M. 4. 2. 10. 1.	Halogeni atomi	79
M. 4. 2. 10. 2.	Atom kiseonika	79
M. 4. 2. 10. 3.	Atom azota	81
M. 4. 2. 10. 4.	Veliki molekuli - steroidi	82
M. 4. 2. 11.	Mogućnosti koje pruža molekularna mehanika	85
M. 5.	Zašto je Alligerovo polje sila korišćeno u ovom radu?	86
M. 6.	Literatura	88
A.	MEDJUZAVISNOST STRUKTURA-AKTIVNOST	93
A. 1.	Životni ciklus steroida	94
A. 2.	Aktivni i neaktivni oblici receptora	97

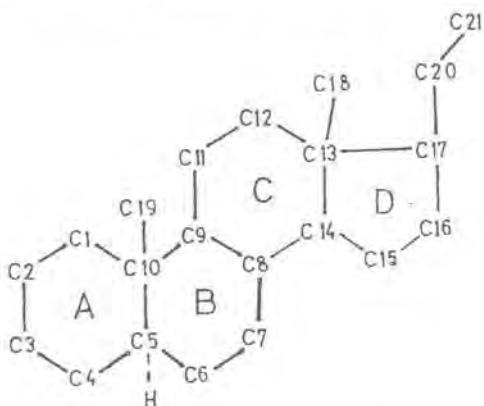
A. 3.	Estrogeni i antiestrogeni: struktura i vezivanje za receptor	98
A. 3.1.	Estrogenska struktura i vezivanje za receptor	98
A. 3.2.	Estrogeni antagonisti - antiestrogeni	103
A. 3.2. 1.	Konformacija antiestrogena i vezivanje za receptor	103
A. 3.3	Kontrola aktivnosti D-prstenom	107
A. 4.	Literatura	109
R.	EKSPERIMENTALNI REZULTATI	112
R. 1.	3-Metoksi-D-homo-16-amino-17-fenil-17 $\alpha$ -keto-estra-1,3,5(10,16-tetraen (I)	113
	<i>Kristalografski podaci</i>	113
	<i>Struktura - difrakcija X-zraka</i>	114
	<i>Struktura - molekularno-mehanicki proračuni</i>	114
	<i>Konformaciona analiza</i>	114
	<i>Medjuzavisnost struktura-aktivnost</i>	117
R. 2.	3-Metoksi-17 $\beta$ -hidroksiestra-1,3,5(10)-trien-7-oksimino-6-on (II)	137
	<i>Uvod</i>	137
	<i>Kristalografski podaci</i>	137
	<i>Struktura - difrakcija X-zraka</i>	137
	<i>Struktura - molekularno-mehanicki proračuni</i>	138
	<i>Konformaciona analiza</i>	138
	<i>Medjuzavisnost struktura-aktivnost</i>	140
R. 3.	3-Metoksi-16-oksimino-17 $\alpha$ -benzil-17 $\beta$ -hidroksi-estra-1,3,5(10)-trien (III)	159
	<i>Uvod</i>	159
	<i>Kristalografski podaci</i>	159
	<i>Struktura - difrakcija X-zraka</i>	159
	<i>Struktura - molekularno-mehanicki proračuni</i>	160
	<i>Konformaciona analiza</i>	160
	<i>Medjuzavisnost struktura-aktivnost</i>	161
R. 4.	3-Metoksi-17 $\alpha$ -hidroksi-17 $\beta$ -benzil-estra-1,3,5(10)-trien-16-on (IV)	192
	<i>Kristalografski podaci</i>	192
	<i>Struktura - difrakcija X-zraka</i>	192

	<i>Struktura - molekularno-mehanicki proračuni</i>	192
	<i>Konformaciona analiza</i>	192
	<i>Medjuzavisnost struktura-aktivnost</i>	194
R. 5.	3-Metoksi-17-keto-17-fenil-16, 17-sekoestra- -1,3,5(10)-trien-16-nitril (V)	210
	<i>Kristalografski podaci</i>	210
	<i>Struktura - difrakcija X-zraka</i>	210
	<i>Struktura - molekularno-mehanicki proračuni</i>	210
	<i>Konformaciona analiza</i>	210
	<i>Medjuzavisnost struktura-aktivnost</i>	212
R. 6.	3-Metoksi-17-keto-17-benzil-16, 17-sekoestra- -1,3,5(10)-trien-16-nitril (VI)	230
	<i>Kristalografski podaci</i>	230
	<i>Struktura - difrakcija X-zraka</i>	230
	<i>Struktura - molekularno-mehanicki proračuni</i>	230
	<i>Konformaciona analiza</i>	231
	<i>Medjuzavisnost struktura-aktivnost</i>	233
R. 7.	3-Metoksi-17S-hidroksi-17-fenil-16, 17-seko- estra-1,3,5(10)-trien-16-nitril (VII)	258
	<i>Kristalografski podaci</i>	258
	<i>Struktura - difrakcija X-zraka</i>	258
	<i>Struktura - molekularno-mehanicki proračuni</i>	258
	<i>Konformaciona analiza</i>	259
	<i>Medjuzavisnost struktura-aktivnost</i>	260
R. 8.	3-Metoksi-17S-hidroksi-17-benzil-16, 17-seko- estra-1,3,5(10)-trien-16-nitril (VIII)	275
	<i>Kristalografski podaci</i>	275
	<i>Struktura - difrakcija X-zraka</i>	275
	<i>Struktura - molekularno-mehanicki proračuni</i>	275
	<i>Konformaciona analiza</i>	275
	<i>Medjuzavisnost struktura-aktivnost</i>	276
R. 9.	Uporedna analiza zavisnosti geometrije molekula ispitivanih jedinjenja od konformacije B prstena	293
R. 10.	Literatura	305
	ZAKLJUČAK	306

## U. UVOD

### U.1. Funkcija steroida

Steroidi su grupa prirodnih organskih jedinjenja i njihovi sintetički derivati koji imaju karakteristični ugljenični skelet ili jezgro sačinjen od tri šestočlana i jednog petočlanog prstena (slika U1.). Najvažnije klase steroida su a) polni hormoni, odgo-



Slika 1. Osnovna struktura steroida sa standardnom numeracijom atoma i označavanjem prstenova.

vorni za razvoj i održavanje primarnih i sekundarnih seksualnih karakteristika; b) nadbubrežni kortikoidni hormoni, važni za metabolizam ugljenih hidrata i održavanje ravnoteže soli i vode; c) žučne kiseline koje se nalaze u žući životinja (koriste se i za hemijsku sintezu anti-inflamatornih agenasa); d) sterolni konstituenti membrana ćelija i e) kardiotonici koji se koriste u lečenju kongestivnih srčanih oboljenja. Osim navedenih regulatornih funkcija, steroidi igraju značajnu ulogu u odgovoru organizma na emocijalne i fizičke stresove i bolesti.

Rezultati terapijske primene visokih doza određenih steroida i njihovih analoga u obolelih od raka ukazuju na njihovu značajnu ulogu u nastanku i lečenju ove bolesti. Estrogena, androgena i kortikoidna terapija raka dojke kod žena, primena androgena i veštackih estrogena u lečenju raka mlečnih žlezda kod muškaraca, kao i kortikoidna terapija limfoma i leukemije predstavljaju nekoliko primera najčešće primenjivanih hormonskih terapija maligniteta.

## U.2. Steroidna nomenklatura

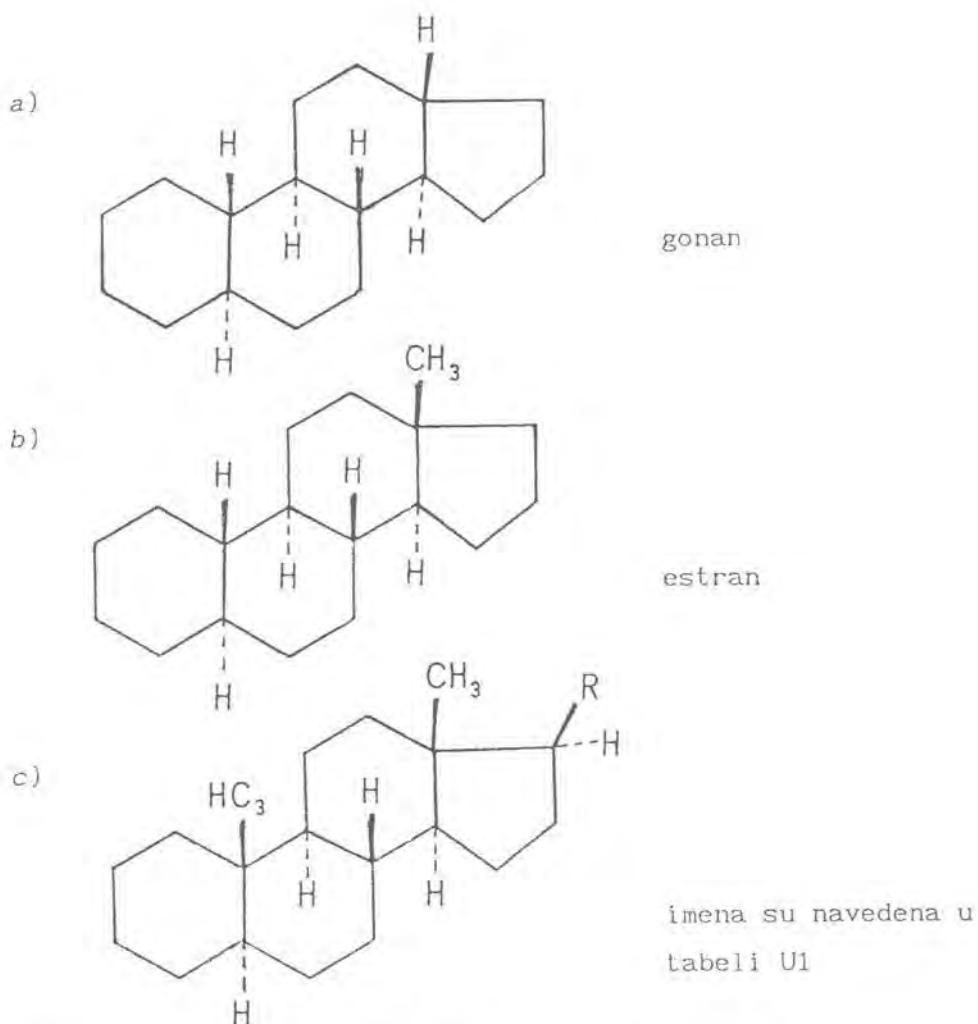
Nomenklatura steroida je izvedena na osnovu strukturnih i funkcionalnih karakteristika ovih jedinjenja. Kako je strukturna klasifikacija sledila razvoj trivijalne nomenklature, jer se spoznalo da su funkcionalne promene uvek praćene odgovarajućim strukturalnim promenama, danas paralelno egzistiraju dva klasifikaciona sistema, što je ilustrovano u Tabeli U1. Mada su mnoga od tri-

Tabela U1.

Klasifikacija steroida	
Strukturalna	Funkcionalna
Estrani	Estrogeni
Androstani	Androgeni
Pregnani	Progesterini Glikokortikoidi Mineralokortikoidi
Holani	Žučne kiseline
Holestani	Steroli

vijalnih naziva izvedena na osnovu molekulske funkcije ili tkiva odakle potiču još uvek u upotrebi, nomenklatura zasnovana na strukturalnim karakteristikama je neophodna za racionalnu komparativnu analizu steroida. Steroidna nomenklatura je potpuno sistematizovana IUPAC-ovim konvencijama tako da je moguće svakom steroidu dati ime koje jednoznačno određuje njegov sastav, konstituciju i konfiguraciju /1/.

Osnovni tetraciclični ugljovodonik bez metilnih grupa na C10 i C13 i bez bočnog lanca na C17 naziva se *gonan* (slika U2a). Tetraciclični ugljovodonik sa metilnom grupom na C13, ali bez metilne grupe na C10 i bez bočnog lanca na C17, naziva se *estran* (slika U2b). Za tetraciclične ugljovodnike sa metilnim grupama i na C10 i C13 (slika U2c) upotrebljavaju se nazivi navedeni u Tabeli U2.



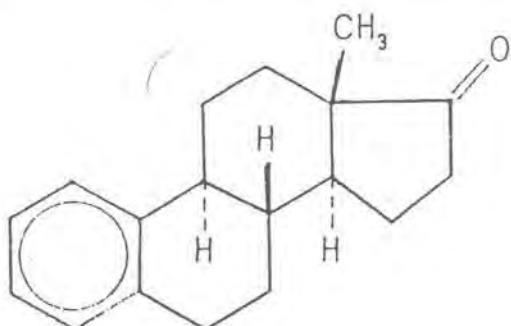
Slika U2. Osnovni nazivi steroidnih jedinjenja

Tabela 2.

R	NAZIV
H	androstan
$C_2H_5$	pregnan
$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$	holan
$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$	holestan
$CH(CH_3)CH_2CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)_2$	ergostan
$CH(CH_2)CH_3CH_3CH(C_2H_5)CH(CH_3)_2$	stigmastan

Nezasićenost i supstituenti u nazivima steroida označavaju se na nacin uobičajen u organskoj hemiji. Primer molekula iz serije

estrogena (slika U3) ilustruje jednostavan slučaj.



Slika U3. 1,3,5(10)-estratrien-17-on

Strana steroidnog molekula prema kojoj su usmerene C10- i C18-metilne grupe naziva se  $\beta$ -, a ona druga, koja se uzima za donju stranu,  $\alpha$ -stranom (pogledati sliku A2). Osnovna karakteristika  $\beta$ -strane je da je ona hidrofobna, za razliku od  $\alpha$ -strane, koja je hidrofilna.

Prema pravilima nomenklature steroida za stepenasto proširenje i smanjenje sistema prstenova upotrebljavaju se termini *homo* i *nor*, respektivno. Izraz *seko* se upotrebljava za reduktivno cepanje sistema prstenova, a izraz *abeo* za formalne migracije veze.

Ovo su bila samo neka od osnovnih pravila i principa nomenklature steroida. Opširnije o njima može se naći u Steroidnoj nomenklaturi /2/, kao i u njoj citiranoj literaturi.

## U.5. Literatura

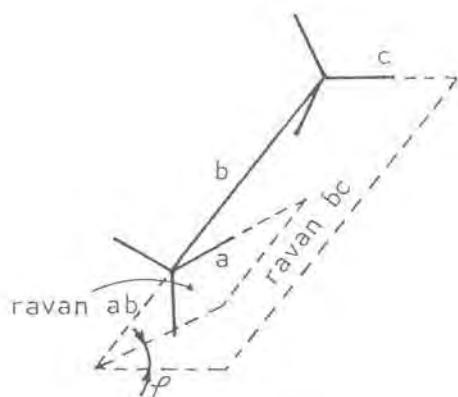
1. Duax, W.L., Weeks, C.M. & Rohrer, D.C. (1976), in *Topics in Stereochemistry*, 6, 271.
2. Sarac-Arneli, R i Lačan, M. (1982) *Kem. Ind.*, 31 (12), C1.

## K. KONFORMACIONA ANALIZA CIKLIČNIH UGLJOVODONIKA

Konformacija, a uporedno s njom i sterična struktura su izrazi koji se koriste za označavanje geometrijskog rasporeda atoma u prostoru. U ovoj glavi će biti reči o konformacijskoj analizi peto- i sestočlanih neplanarnih prstenova, odnosno ciklopentana i cikloheksana kao referentnih ugljovodoničnih prstenova sa čistim jednostrukim vezama, sa jedne strane i prstenova u ispitivanim jedinjenjima, sa druge strane. Naime, mnogobrojne analize višečlanih prstenova u cikličnim jedinjenjima koji sadrže zasicene veze pokazuju da minimum potencijalne energije prsten postiže kada je naboran, odnosno odstupa od planarnosti.

### K.1. Definisanje konformacije pomoću torzionih uglova

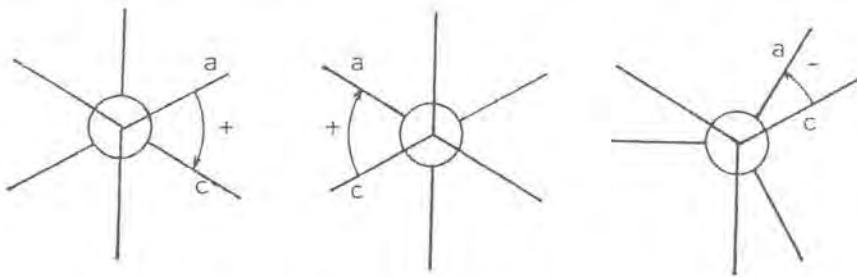
Torzioni ugao  $\phi$  se definiše pomoću tri uzastopne valentne veze  $a$ ,  $b$  i  $c$  koje određuju dve ravni  $ab$  i  $bc$  (slika K1). Ove



Slika K1. Definicija torzionog ugla

ravni grade diedar kome je veza  $b$  ivica. Ugao ovog diedra se naziva torzionim uglom. Vrednost torzionog ugla varira od 0 do  $\pm 180^\circ$ . Da bismo lakše definisali predznak ovog ugla, uvešćemo tzv. Newmanovu projekciju /1,2/. Ako diedar sa slike 1. posmatramo duž veze  $b$ , tada se u ravni normalnoj na ovu vezu torzionalni ugao javlja u prirodnoj veličini kao ugao koji grade projekcije veza  $a$  i  $c$  (slika K2). Torzionalni ugao je pozitivan ako se smer rotacije koja dovodi do poklapanja prednje veze sa zadnjom poklapa sa smerom

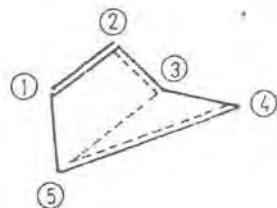
kretanja kazaljke na satu, a negativan u obrnutom slučaju. Ovako



Slika K2. Definicija predznaka torzionog ugla

definisan znak je isti bez obzira da li se posmatranje vrši sa strane veze *a* ili *c*.

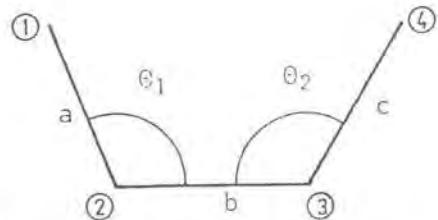
Može se pomenuti još jedna vrsta torzionog ugla koji se koristi u konformacionoj analizi, a definišu ga atomi koji ne grade tri uzastopne veze. U slučaju petočlanog prstena sa jednom dvostrukom vezom, koji je uzet za primer (slika K3), može da se definise tzv. "nepodesan", odnosno kvazi torzioni ugao  $\omega_{2354}$  izmedju



Slika K3. "Nepodesan" torzioni ugao.

ravni definisanih atomima 5, 1, 2, 3 i 3, 4, 5.

Torzioni ugao se može izračunati ukoliko su poznate veličine valentnih veza i uglova. Ako se veze izmedju četiri atoma i uglovi izmedju njih označe kao na slici K4, tada se torzioni ugao izmedju



Slika K4. Definicija valentnih veza i uglova: *a*, *b* i *c* – valentne veze;  $\vartheta_1$  i  $\vartheta_2$  – valentni uglovi izmedju valentnih veza *a* i *b*, odnosno *b* i *c*, respektivno.

četiri atoma  $\phi_{1234}$  (jedan način obeležavanja), odnosno tri valen-  
tne veze  $\phi_{abc}$  (drugi način obeležavanja) može definisati relacijom  
/3/:

$$\cos\phi_{1234} = \frac{(a \times b) (b \times c)}{ab^2c \sin\vartheta_1 \sin\vartheta_2} \quad K. 1.$$

### K. 1.1. Konformacija ciklopentana i cikloheksana

Zbog neusaglašene terminologije u našem jeziku, kod defini-  
sanja konformacionih formi na početku će se dati i engleski ter-  
min, a kasnije uz naš naziv i oznaka izvedena iz engleskog naziva  
date konformacije. Medjutim, kako i u engleskom jeziku postoji za  
dva konformaciona oblika šestočlanog prstena više naziva, odlučeno  
je da se prema Boeyensu /4/ koriste oni koji su prvi navedeni u  
sledeća dva niza: twist-boat/skew-boat i envelope/half-boat/sofa.  
U slučaju petočlanog prstena od half-chair i twist naziva za jed-  
nu konformaciju koristi se onaj prvi.

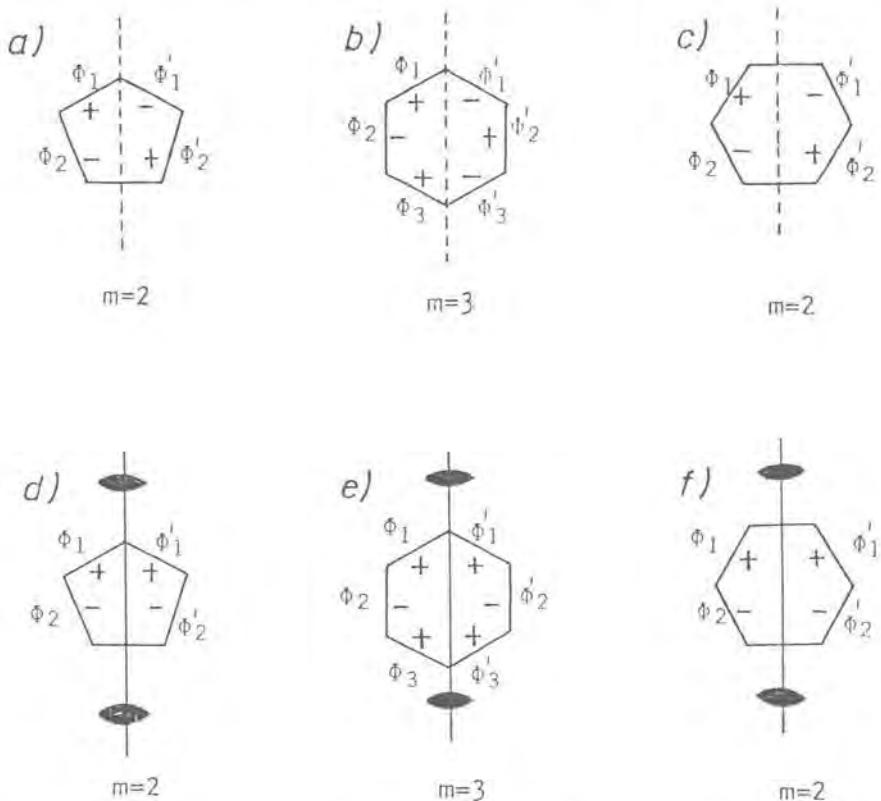
#### K. 1.1.1. Simetrija prstena

Ogledalske ravni koje su normalne na najbolju ravan prstena  
i ose drugog reda koje leže u ravni prstena su dva elementa sime-  
trijske koje je neophodno uzeti u razmatranje s ciljem da se odredi  
konformacija prstena. Oba ova simetrijska elementa mogu se naći u  
jednom od tri niže opisana položaja. Položaj simetrijskog elementa  
u prstenu zavisi od broja atoma koji sačinjavaju prsten. Ako je  
broj atoma neparan, svi elementi simetrije prolaze kroz jedan atom  
prstena i polove suprotnu vezu (slika K5a i d). U prstenu koji sa-  
drži paran broj atoma, simetrijski elementi mogu prolaziti kroz  
dva nasuprot smeštena atoma prstena (slika K5b i e) ili poloviti  
dve suprotne veze (slika K5c i f).

#### K. 1.1.2. Simetrija i konformacija ciklopentana

Aston sa saradnicima /5,6/ je na osnovu izmerene entropije  
ciklopentana u gasnom stanju prvi ukazao na neplanarnu geometriju  
molekula. Analizirajući ciklopentan, Kilpatrick sa saradnicima /7/

je kasnije opisao dva načina nabiranja, pri čemu u jednom slučaju

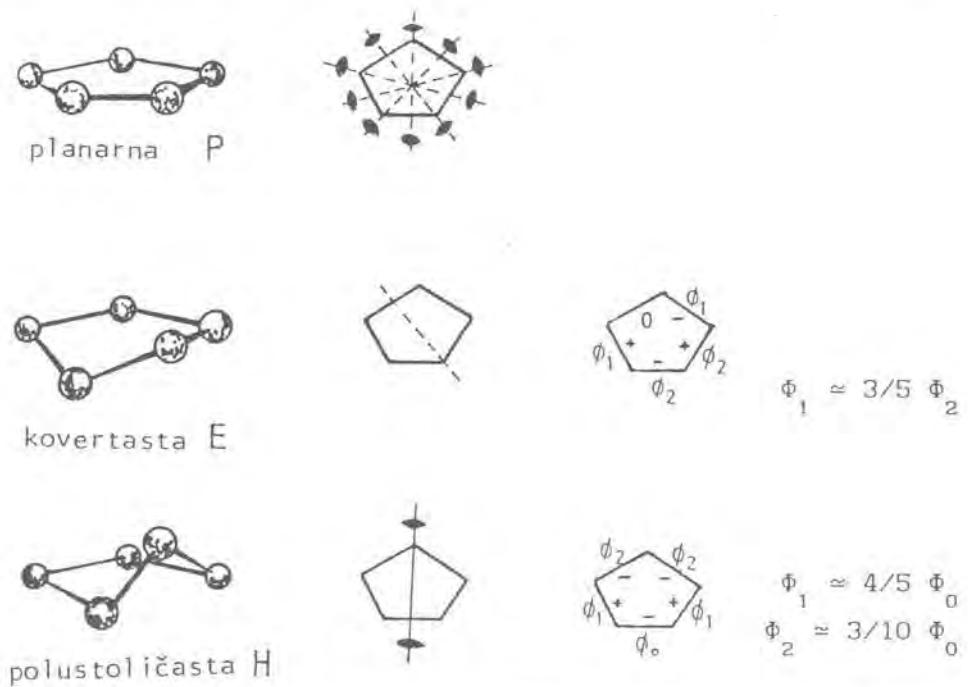


Slika K5. Predznaci torzionih uglova kod peto- i šestočlanih prstenova opisuju simetričan raspored atoma povezanih simetrijskom operacijom. Torzioni uglovi definisani nizovima atoma povezanih ogledalskom ravni (----) imaju suprotan predznak (a, b, c), dok torzioni uglovi u slučaju prisustva ose drugog reda ( $\phi$ ) imaju isti predznak (d, e, f). Ako su peto- i šestočlani prstenovi idealni, simetrijski povezani torzioni uglovi imaju istu absolutnu vrednost.  $m$  predstavlja broj parova torzionih uglova.

molekul poprima  $C_s$ , a u drugom pak  $C_2$  simetriju.

Deset mogućih elemenata simetrije ciklopentana čine pet ogledalskih ravni i pet osa drugog reda. Slika K6 prikazuje idealne konformacije ciklopentana koje se koriste u cilju klasifikacije petočlanih prstenova, kao i položaje simetrijskih elemenata i relativne velicine torzionih uglova u odnosu na mogući maksimalni torzioni ugao u prstenu. Planarni prsten ima najvišu simetriju i ona poseduje svih deset mogućih simetrijskih elemenata (slika

K6a). Idealna kovertasta konformacija E (envelope) ima samo jednu



Slika K6. Konformacije idealnog ciklopentana. Vrste i položaj elemenata simetrije su dati u srednjoj, a relativne veličine torzionih uglova u desnoj koloni.

ogledalsku ravan  $C_s$  koja prolazi kroz atom koji odstupa od ravni planarnog pentagona (slika K6b). Kada dva uzastopna atoma odstupaju od ravni (jedan ispod, a drugi iznad), prsten ima konformaciju H (half-chair). Prsten tada sadrži samo jednu osu drugog reda  $C_2$  koja polovi vezu izmedju ona dva atoma koja odstupaju od ravni.

Preferentne konformacije ciklopentana su  $C_2$  i  $C_s$ , dok planarna konformacija nije energijski povoljna. Objavljeno je nekoliko molekularno mehaničkih proračuna za ciklopentan /8,9,10,11/. Mada se primenjena polja sile značajno razlikuju, svi rezultati se slažu da kovertasta E i polustoličasta H konformacija imaju istu energiju i da je pseudorotacija, koja je objašnjena u poglavljju K.2., praktično slobodna (energijska barijera je manja od 0.4 kJ). Prema Allingeru i saradnicima /12/ energija kovertaste E konformacije iznosi 30.89, a polustoličaste H 30.72 kJ/mol, dok je za planarni ciklopentan ona znatno veća (57.31 kJ/mol).

### K. 1.1.3. Simetrija i konformacija cikloheksana

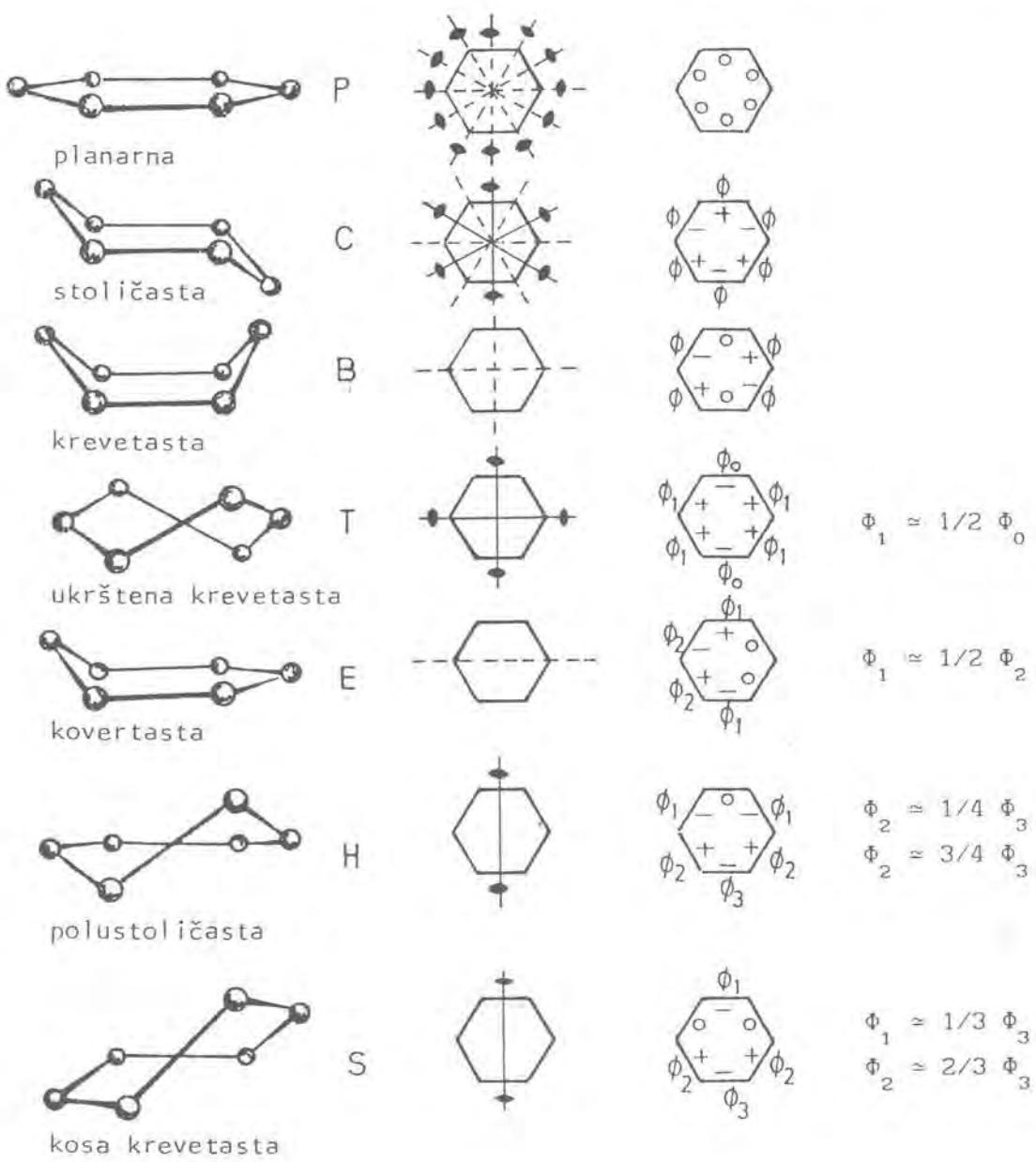
Konformacije ovog najviše proučavanog prstena u organskoj hemiji predmet je mnogobrojnih analiza počev od kraja prošlog veka /13, 14/.

Ako se izuzmu ose drugog, trećeg i šestog reda normalne na najbolju ravan, cikloheksan poseduje dvanaest potencijalnih elemenata simetrije. Na slici K7 prikazani su simetrijski elementi koji definišu idealne oblike konformacije. Planarni prsten ima najvišu simetriju i poseduje svih dvanaest elemenata simetrije. U stabilnoj formi, cikloheksan ima stoličastu C (chair) konformaciju, koja je druga po visini simetrije. Ovaj oblik poseduje tri ogledalske ravni i tri ose drugog reda. Krevetasta B (boat) i ukrštena krevetasta T (twist-boat) konformacija imaju dva međusobno normalna simetrijska elementa. Kovertasta E (envelope), polustoličasta H (half-chair) i kosa krevetasta S (screw-boat) konformacija poseduju samo jedan simetrijski elemenat.

Stoličasta C i ukrštena krevetasta T konformacija su energijski najstabilnije konformacije cikloheksana, stim da se ukrštena krevetasta konformacija T nalazi u višem energijskom minimumu od praktično krute stoličaste konformacije C. Kako interkonverzija različitih ukrštenih kreveta preko krevetastih oblika pseudorotacijom zahteva malu aktivacionu energiju, za razliku od stoličaste konformacije ukrštena krevetasta se smatra fleksibilnom. Hendrickson je za ovaj proces našao da aktivaciona energija iznosi 6.70 /8/, odnosno 3.34 kJ/mol /15/. Slične vrednosti u rasponu od 2.51 – 7.61 kJ/mol dobili su i drugi autori /11, 12, 16, 17/.

Interkonverzionalni put stoličaste ka krevetastoj, odnosno ukrštenoj krevetastoj konformaciji predstavljena je na slici K8. Po Hendricksonu /8, 17/, na ovom putu prsten zadržava određenu simetriju. Polazeci od stoličaste konformacije, na putu na kome se zadržava  $C_s$  simetrija dostiže se vrh energijske barijere od 47.3 kJ neposredno posle prolaska prstena kroz kovertasti E oblik (slika K8 IIb), koji ima pet koplanarnih atoma. Na putu na kome se zadržava  $C_2$  simetrija i na kome prsten prolazi kroz polustoličastu H konformaciju (Ib), visina barijere iznosi 45.2 kJ/mol i niža je za 2.1 kJ od predhodne /18/. Odbacujući sve restrikcije u odnosu na

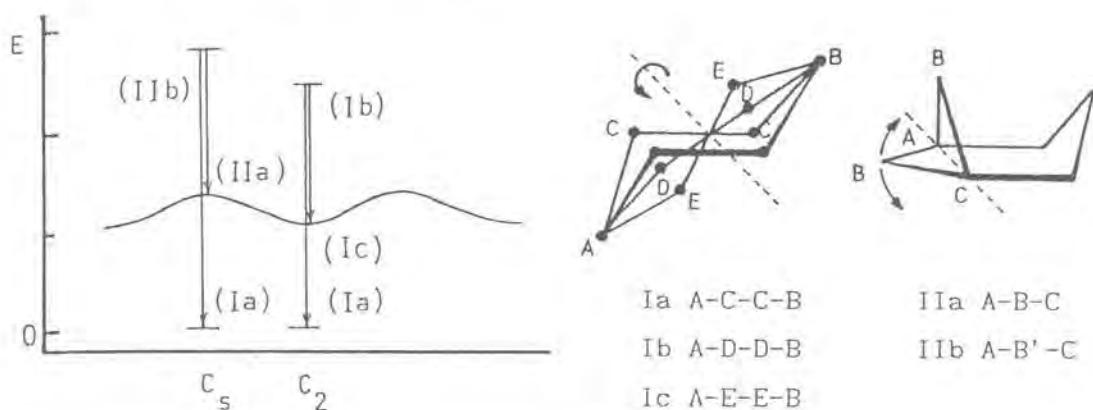
simetriju, Wiberg i Boyd /19/ su došli do prelaznog oblika bliskog



Slika K7. Konformacije idealnog cikloheksana. Vrste i položaj simetrijskih elemenata su dati u srednjoj, a relativne veličine torzionih uglova u desnoj koloni.

Hendricksonovoj prelaznoj polustoličasatoj konformaciji. Na osnovu drugih polja sila utvrđeno je da svi ovi prelazni oblici imaju približno iste energije /2, 10, 16, 17/, na osnovu čega se može za-

ključiti da je cikloheksanski prsten u prelaznom stanju podložan gotovo slobodnoj pseudorotaciji.



Slika K8. Energija i pseudorotacija cikloheksana

## K.2. Definisanje konformacije pomoću koordinata nabiranja

Prvi pokušaj kvantitativnog opisa neplanarnog prstena izveli su Kilpatrick, Pitzer i Spitzer /7/ za molekulsku strukturu ciklopentana. Oni su pokazali da se normalno odstupanje *i*-tog ugljenikovog atoma od ravni pravilnog pentagona može opisati pomoću relacije:

$$z_i = (2/5)^{1/2} q \cos[2\psi + 4\pi(i-1)/5] \quad K.2.$$

gde je  $q$  amplituda nabiranja, a  $\psi$  fazni ugao koji opisuje različite vrste nabiranja. Kretanje koje nastaje usled promene ugla  $\psi$  pri  $q = \text{const}$  naziva se pseudorotacijom. Ovaj model dobro funkcioniše za pravilan pentagon, dok se u slučaju petočlanih prstenova sa nejednakim dužinama i uglovima veza ne može jednostavno primeniti. Geise, Altona, Romers i Sunderalingam /20,21,22/ su pokušali definisati generalizovani skup koordinata nabiranja uključujući u kvantitativni opis deformacija petočlanog prstena pet torzionih uglova  $\phi$  umesto normalnih odstupanja od neke ravni:

$$\phi_i = \phi_m \cos[P + 4\pi(i-1)/5] \quad K.3.$$

gde ponovo  $\phi_m$  predstavlja amplitudu, a  $P$  fazni ugao nabiranja. Ako su poznate vrednosti svih pet torzionih uglova, fazni ugao  $P$  se dobija iz relacije:

$$\operatorname{tg} P = (\phi_3 + \phi_5 - \phi_2 - \phi_4) / [2\phi_1 (\sin \pi/5 + \sin 2\pi/5)] \quad K.4.$$

a  $\phi_m$  se zatim određuje iz relacije K.3. za određeni atom.

Mada se metoda Geisea i njegovih saradnika može direktno koristiti u slučaju bilo kojeg petočlanog prstena, njena primena je ograničena pošto je relacija K.3. aproksimativna i amplituda nabiranja P zavisi od toga koji će se atom uzeti za atom 1. Dobrim se pokazala u slučaju kada nabiranje, odnosno deformacija prstena nije suviše velika.

Dunitz /23/ je kasnije pokazao da za infinitezimalno odstupanje pravilnog pentagona od planarnosti postoji direktna linearna veza između torzionih uglova  $\phi_j$  i normalnih odstupanja atoma od sredje ravni  $z_j$ . Međutim, za konačne deformacije kakve nalazimo kod ciklopentana, odstupanje od ovih linearnih zavisnosti su značajna.

Konačno, opštu definiciju koordinata nabiranja prstenova (puckering coordinates) koji se može primeniti na bilo koji ciklični molekul ako su date koordinate položaja atoma u prstenu dali su Cremer i Pople /24/.

Da bi postavili sistem koordinata nabiranja, Cremer i Pople su prvo definisali srednju ravan u odnosu na koju se određuje pomeranje svakog atoma. Ovu ravan su odredili tako da prolazi kroz koordinatni početak pravouglog koordinatnog sistema smeštenog u geometrijski centar nabranog prstena koji sadrži N atoma. Osa z je normalna na ovu ravan, a y osa prolazi kroz projekciju položaja atoma 1 na ovu ravan. Srednja ravan ( $z = 0$ ) jednoznačno je određena i fiksirana u prostoru sa sledećim trima jednačinama:

$$\sum_{j=1}^N z_j = 0 \quad K.5.$$

$$\sum_{j=1}^N z_j \cos[2\pi(j-1)/N] = 0 \quad K.6.$$

$$\sum_{j=1}^N z_j \sin[2\pi(j-1)/N] = 0 \quad K.7.$$

Potpuni skup pomeranja od srednje ravni je dat skalarnim proizvodom:

$$\vec{z}_j = \vec{R}_j * \vec{n} \quad j = 1, \dots, N \quad K. 8.$$

gde je  $\vec{R}_j$  vektor položaja atoma, a  $\vec{n}$  jedinicni vektor srednje ravni. Pozitivan smer vektora  $\vec{n}$  definiše gornju stranu prstena na kojoj su atomi numerisani u smeru kretanja kazaljke na satu.

Ako je broj atoma  $N$  neparan i  $N > 3$ , generalisane koordinate nabiranja  $(q_m, \phi_m)$  su definisane izrazima:

$$q_m \cos \phi_m = (2/N)^{1/2} \sum_{j=1}^N z_j \cos[2\pi m(j-1)/N] \quad K. 9.$$

$$q_m \sin \phi_m = - (2/N)^{1/2} \sum_{j=1}^N z_j \sin[2\pi m(j-1)/N] \quad K. 10.$$

gde  $m$  uzima vrednosti  $2, 3, \dots, (N-1)/2$ . Ovi izrazi predstavljaju skup koordinata nabiranja koje sačinjavaju amplitude  $q_m$  ( $\geq 0$ ) i fazni uglovi ( $0 \leq \phi_m \leq 2\pi$ ). Ako je broj atoma u prstenu  $N$  paran, u jednačinama (9, 10) zbir ide do  $m = N/2$  za koju vrednost postoji samo jedna koordinata nabiranja:

$$q_{N/2} = 1/\sqrt{N} \sum_{j=1}^N z_j \cos[(j-1)\pi] = 1/\sqrt{N} \sum_{j=1}^N (-1)^{j-1} z_j \quad K. 11.$$

Za razliku od ostalih amplituda, ova može imati bilo koji predznak. Kako se u izrazima K.9-11 javlja indeks  $(j-1)$ , odgovarajući uglovi su jednak nuli za atom 1 koji se uzima za vrh deformisanog prstena. Ukupan broj koordinata nabiranja je  $(N-3)$ . Faktori normiranja u jednačinama K.9-11 su tako određeni da je

$$\sum_{j=1}^N z_j^2 = \sum_m q_m^2 = Q^2 \quad K. 12.$$

gde je veličina  $Q$  ( $\geq 0$ ) tzv. totalna amplituda nabiranja.

Naravno, mogu se inverznim transformacijama izraziti  $N$  odstupanja  $z_j$  preko koordinata nabiranja  $q_m$  i  $\phi_m$  /24/:

$$z_j = (2/N)^{1/2} \sum_{m=2}^{2(N-1)} q_m \cos[\phi_m + 2\pi m(j-1)/N] \quad K. 13.$$

$N$  neparan

$$z_j = (2/N)^{1/2} \sum_{m=2}^{N/2-1} q_m \cos[\phi_m + 2\pi m(j-1)/N] +$$



$$+ N^{-1/2} q_{N/2} (-1)^{j-1} \quad K. 14.$$

N paran

Za  $N = 5$  postoji samo jedan par amplituda-faza  $(q, \phi)$  za koji izraz K. 13. postaje:

$$z_j = (2/5)^{1/2} q \cos[\phi + 4\pi(j-1)/5] \quad K. 15.$$

sto upravo predstavlja izraz koji su dali Kilpatrick i saradnici, stim da  $\phi$  odgovara veličini  $2\psi$  u izrazu K.2.

U slučaju ciklopentana (paralelna pomeranja atoma pravilnog planarnog pentagona), vrednostima  $\phi = 0, 36, 72^\circ \dots$  odgovaraju deset kovertastih E konformacija sa  $C_s$  simetrijom, dok  $\phi = 18, 54, 90^\circ \dots$  daje deset polustoličastih H konformacija /7/. Prema Altonu i Sundaralingamu /22/ veza izmedju parametara nabiranja i simetričnih (klasičnih) oblika može se prikazati u polju parametara nabiranja kao na slici K9.

Za šestočlani prsten ( $N = 6$ ) postoje tri koordinate nabiranja. To su jedan par amplitude i faze  $(q_2, \phi_2)$  i jedna amplituda  $q_3$ . Ove koordinate se mogu zameniti sfernim polarnim koordinatama  $(Q, \vartheta, \phi = \phi_2)$  /25/, gde je Q ukupna amplituda nabiranja, a  $\vartheta$  ugao ( $0 \leq \vartheta \leq \pi$ ) takav da je

$$q_2 = Q \sin \vartheta \quad K. 16.$$

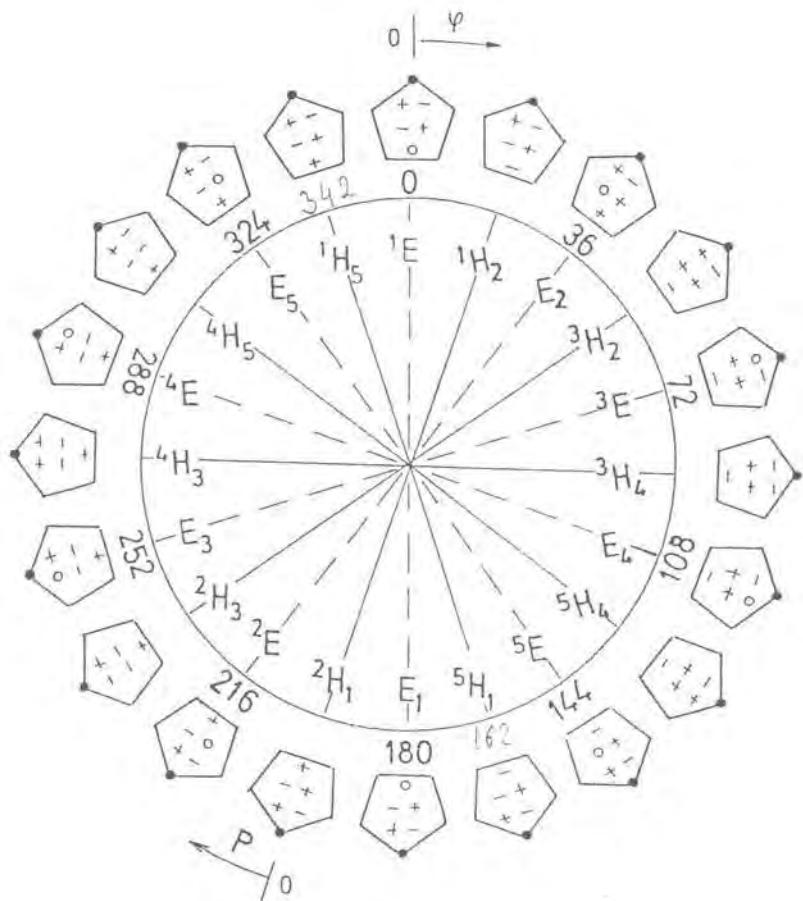
$$q_3 = Q \cos \vartheta \quad K. 17.$$

Ovaj koordinatni sistem omogućava da se prikažu svi tipovi nabiranja na površini sfere radijusa Q (slika K10). Slika K11 predstavlja projekciju ove sfere na ekvatorijalnu ravan, koju je dao Boeyens /4/. Svaki šestougaonik predstavlja jednu od šest kanonskih konformacija.

Simboli na ivicama šestougaonika ukazuju na predznak endocikličnih torzionih uglova. Ukoliko se atomi numerišu u smislu kretanja kazaljke na satu, uzimajući proizvoljni atom za atom 1, gornji levi indeksi uz oznaku konformacije označavaju redne brojeve atoma koji su iznad, a donji desni pak atome koji su ispod srednje ravni.

Na polu ( $\vartheta = 0$ ) nalazi se stoličasta konformacija  ${}^1C_4$ . Koordinate nabiranja su  $q_2 = 0$  i  $q_3 = Q$ . Položaji na ekvatoru sfere

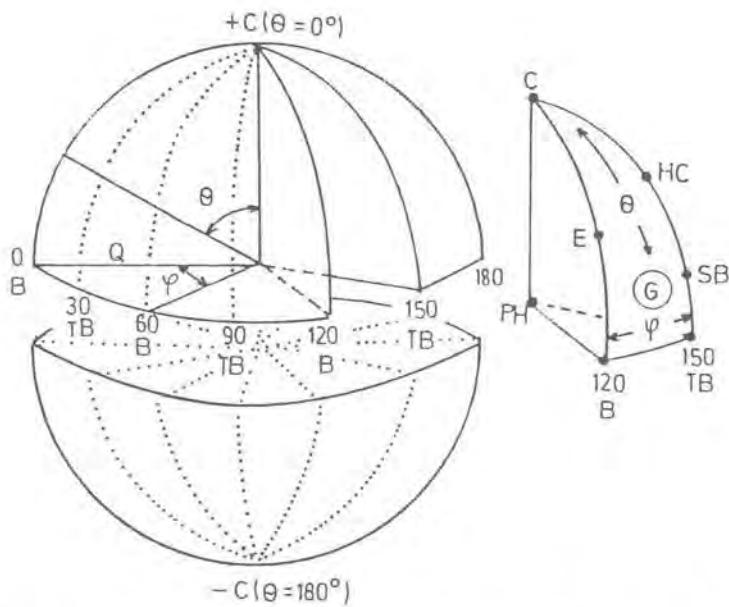
(slika K11) imaju koordinate  $\vartheta = 90^\circ$ ,  $q_2 = Q$  i  $q_3 = 0$ . Kada se menja



Slika K9. Pseudorotacioni put ciklopentanskog prstena. Svaka tačka u krugu predstavlja određenu vrednost faznog ugla pseudorotacije  $\phi$ . Ako se kanonski oblici predstave u zavisnosti od faznog ugla nabiranja P Geisea i njegovih saradnika, nula je pomerena za  $198^\circ$  u odnosu na  $\Phi = 0$ , kao što je naznačeno na slici.

fazni ugao, konformacija prolazi kroz seriju od šest krevetastih B ( $\phi = 0, 60, 120, 180, 240$  i  $300^\circ$ ) i šest ukrštenih stoličastih T konformacija ( $\phi = 30, 90, 150, 210, 270$  i  $330^\circ$ ). One se mogu pseudorotacijom prevesti jedna u drugu.

Predstavljanje konformacionih formi na Boeyensovoj projekciji objedinjuje sve konformacije šestočlanih prstenova. Svaki od simbola na slici sadrži kompletну informaciju o konformaciji i mehanizmu bilo kog konformacijskog prelaza.



Slika K10. Jedan oktant sfere na kojoj se za  $Q = \text{const}$  mogu prikazati konformacije šestočlanih prstenova

K.3. Konformaciona analiza nabiranja prstana pomoću teorije grupa

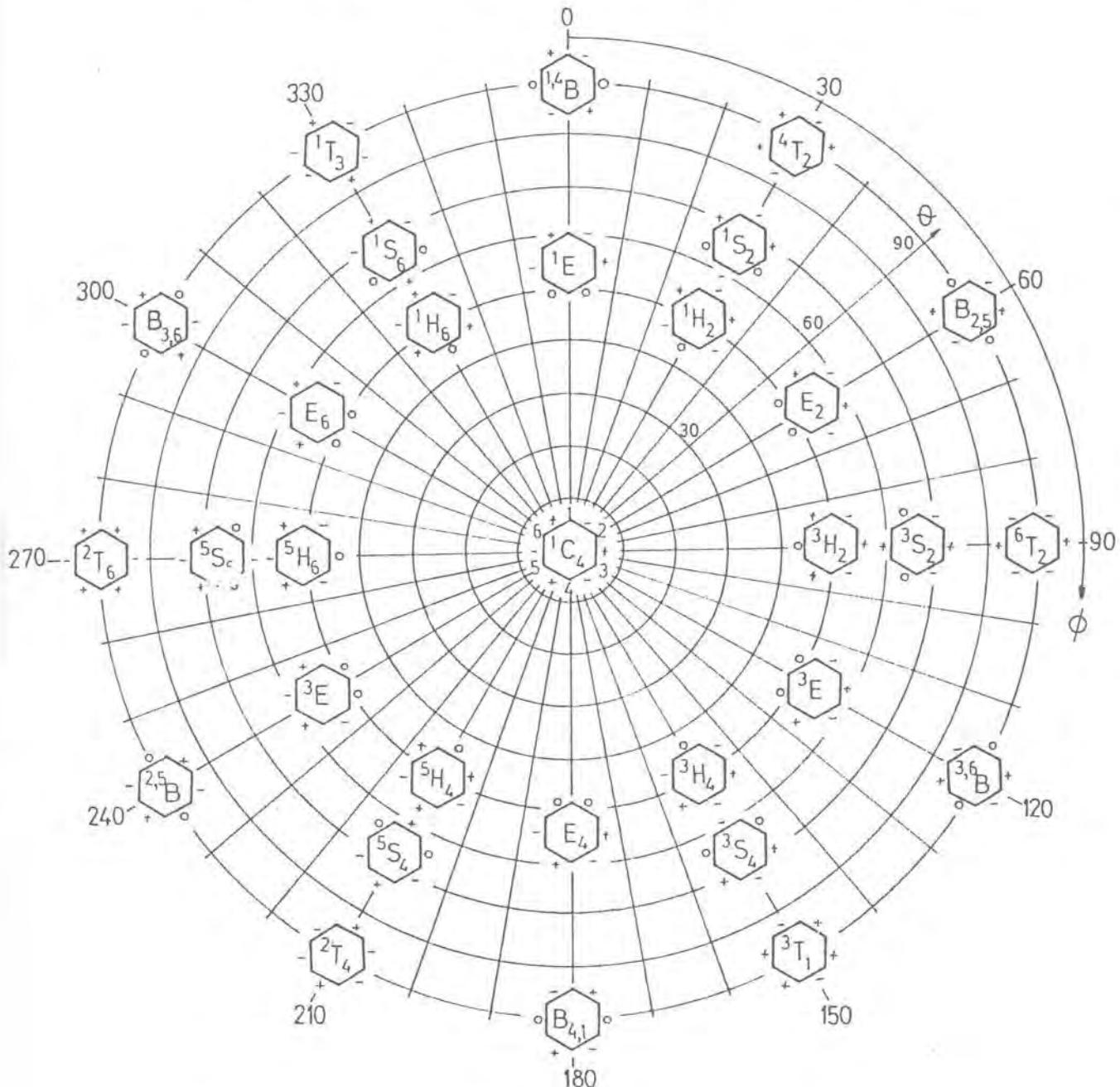
U ovom odeljku biće ukratko opisana konformaciona analiza nabiranja prstena zasnovana na teoriji grupa. Izneće se samo osnovna ideja bez ulazeња u matematički formalizam i dace se osnovni rezultati ove teorije.

Prema Pickettu i Straussu /26/ nabiranje N-točlanog prstena može se generisati simetrijski dozvoljenim normalnim pomeranjima atoma pravilnog planarnog mnogougona koji poseduje simetriju  $D_{Nh}$ . S druge strane, Cremer i Pople /24/, kao što smo videli, razvili su teoriju kojom nabiranje datog prstena svode na pomeranja atoma od projekcije prstena na srednju ravan.

Polazaći od modela Picketta i Straussa, Boeyens i Evans /27,28/ su na osnovu ireducibilne reprezentacije simetrijske grupe  $D_{Nh}$  definisali konformaciju opšteg nabranog prstena pomoću linearne kombinacije normalnih modova atomskih pomeranja u odnosu na ravni pravilnog mnogougla.

Ovim radovima, Boeyens i Evans su pokazali da su metode koje su dali Pickett i Strauss /26/ i Cremer i Pople /24/ konzistentne, odnosno da je definicija konformacija pomoću teorije grupa u zavisnosti od normalnih modova pomeranja atoma pravilnih mnogougao-

nika ekvivalentna opisu konformacija pomocu koordinata nabiranja definisanih u odnosu na srednju ravan i da su posebni uslovi kojim su Cremer i Pople definisali srednju ravan prirodna posledica teorije grupa. Ovo s druge strane znači da je konformacija bilo kog N-točlanog prstena u potpunosti definisana jednodimenzionalnim simetričnim pomeranjima atoma pravilnog mnogougaonika i da je uvek



Slika 11. Dvodimenzionalna polarna projekcija Hendricksonove sfere

moguća konformaciona analiza u odnosu na jednoznačno definisanu srednju ravan.

#### K.3.1. Primena metode Boeyensa i Evansa

Svaki normalni mod dat teorijom grupa predstavlja jedan primitivni konformacijski oblik. Na taj način konformacija bilo kog prstena se praktično može predstaviti linearnom kombinacijom primitivnih oblika. Linearni koeficijenti su nezavisni od amplitude nabiranja i šeme numerisanja. Primitivne forme su relativno jednostavne konformacije  $C_s$  ili  $C_2$  simetrije koje se u slučaju manjih prstenova mogu interpretirati kao krevetasta, stoličasta i njihovi ukršteni parovi. To znači da su primitivni oblici česlo klasični oblici. Tako na primer, kod petočlanih prstenova tzv. cos forma odgovara koverti E, a sin forma ukrštenoj formi T /22/. U slučaju šestočlanih prstenova primitivni oblici odgovaraju stoličastoj C, krevetastoј B i ukrštenoj krevetastoј T formi.

Da bi se rezultati lakše interpretirali i vizualizirali, linearni koeficijenti se po izračunavanju normalizuju na jedinicu. Tako dobijene vrednosti koeficijenata uz normalne modove pomerenja predstavljaju relativni, odnosno procentualni udeo pojedinih primitivnih oblika u datoј konformaciji.

#### K.4. Asimetrija sikličnih molekula

U ovoј glavi je do sada bilo reči o idealnim oblicima koje mogu poprimiti zasaćeni ciklični ugljovodonici. Međutim, najčešće prsten ne poprima simetričnu formu. Pogotovo prsten koji sadrži i nezasaćene veze, kao i heterociklični prsten sa različitim supstituentima, posebno u kristalu gde sile pakovanja mogu igrati značajnu ulogu, ne mora poprimiti konformaciju energijski povoljnu za nesupstituisane ciklične alkane. Do odstupanja od idealne konformacije, kao što ćemo kasnije videti, može doći i kod kondenzovanih prstenova policikličnih jedinjenja gde se distorzija jednog prstena prenosi na drugi.

#### K. 4. 1. Parametri asimetrije

Parametri asimetrije predstavljaju meru odstupanja neidealnih prstenova od idealne simetrije na mogućim položajima simetrijskih elemenata.

Prvu metodu određivanja stepena odstupanja prstena od idealne simetrije dao je Altona sa saradnicima /21/ za petočlani prsten. Uvodjenjem smene  $P = \Delta/2$  u jednačine K.3 i 4 dobija se veličina  $\Delta = 2P$  koja pokazuje o kakvoj se konformaciji radi. Kada prsten poseduje idealnu simetriju drugog reda  $C_2$ , vrednost za  $\Delta$  iznosi  $0^\circ$  (odnosno uzimajući u obzir pseudorotaciju  $\Delta = n \cdot 72^\circ$ ;  $n = 0, 1, 2, 3, 4$ ). U slučaju ogledalske simetrije  $C_s$ , vrednost ovog parametra iznosi  $36^\circ$ , ili, uzimajući u obzir i pseudorotaciju,  $36^\circ + n \cdot 72^\circ$ ;  $n = 0, 1, 2, 3, 4$ . Svako odstupanje od ovih vrednosti omogućuje procenu deformacije u odnosu na jednu od idealnih konformacija.

Drugi, i danas opšteprihvacen način procene deformacije predložili su Duax, Weeks i Rohrer /31/. Polazeći od karakteristika međusobno simetrijski zavisnih torzionih uglova, odnosno da torzioni uglovi povezani osom drugog reda imaju kod idealnih simetrija istu veličinu i isti predznak, a torzioni uglovi povezani ogledalskom ravni istu veličinu i suprotne predznače (slika K5), oni su uveli parametre asimetrije tako definisane da u slučaju idealne simetrije imaju vrednost 0:

$$\Delta C_2 = \left\{ \frac{\sum_{i=1}^m (\omega_i - \omega'_i)^2}{m} \right\}^{1/2} \quad \text{osa drugog reda} \quad \text{K. 18.}$$

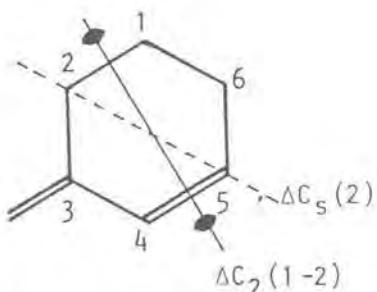
$$\Delta C_s = \left\{ \frac{\sum_{i=1}^m (\omega_i + \omega'_i)^2}{m} \right\}^{1/2} \quad \text{ogledalska simetrija} \quad \text{K. 19.}$$

gde  $m$  predstavlja broj parova torzionih uglova. U slučaju neidealne simetrije prstena, vrednosti parametara asimetrije će biti razlike od nule i rašće sa stepenom odstupanja od idealne simetrije.

Mada parametri asimetrije imaju dimenziju (stepen), u konfor-

macionim analizama se po pravilu ona izostavlja.

Uz oznaku parametra asimetrije mora da se da i oznaka atoma, odnosno veze koja određuje položaj elementa simetrije u odnosu na koji se definiše ovaj parametar. Da bi se jednoznačno odredio položaj parametra asimetrije, dovoljno je uz oznaku ovog parametra navesti naziv samo jednog atoma, odnosno para atoma u zavisnosti da li atomi ili veze određuju položaj elementa simetrije. Uvek se navodi atom koji u šemi numeracije ima niži redni broj, odnosno onaj par atoma koji sadrži atom sa najnižim rednim brojem (slika K12).

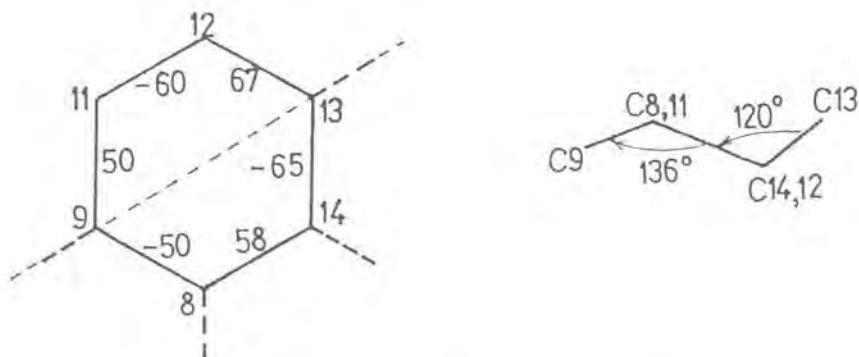


Slika K12. Obeležavanje položaja parametra asimetrije.

Pomoću parametra asimetrije je moguće odrediti prirodu deformacije prstena prouzrokovane spajanjem prstenova i naprezanjem koje unose supstituenti. U stoličastoј konformaciji C zasitenog šestočlanog prstena idealne simetrije, na primer, šest parametara asimetrije (tri ose rotacije i tri ogledalske ravni) imaju vrednost nula. Pojedini zasiteni prstenovi u molekulu steroida obično zadržavaju neku simetriju na račun drugih. Na osnovu parametara koji imaju veće vrednosti može se odrediti da li dolazi do gubitka simetrije usled uvrtanja, opružanja ili nabiranja prstena. Ako je "dobra" ogledalska ravan normalna na "slabu" osu rotacije, prsten je ispružen pri jednom, a nabran kod suprotnog atoma (slika K13). U ovom slučaju srednja vrednost apsolutnih veličina torzionih uglova koji čine par pri nabranom delu prstena je veća od one koje imaju dva torziona ugla pri ispruženom delu prstena. Ako je sačuvana jedna "dobra" osa rotacije i normalna je na "slabu" ogledalsku ravnu, prsten je uvrnut.

Kao treća metoda određivanja asimetrije prstena može se navesti Boyens i Evansova metoda konformacione analize /28, 29/ sa

kojom smo se ukratko upoznali u tačci K.3, i koja danas još nije



Slika K13. Deformacije tipične za zasicene šestočlane prstenove ilustrovane su pomoću C prstena  $17\beta$ -bromoacetoksi- $1\beta$ ,  $2\beta$ -(1', 1'-dihloro)-etilen- $5\alpha$ -androstan-3-on, koji ima izvanrednu ogledalsku simetriju  $\Delta C_s(9) = 0.9$ , ali je ispružen pri C(9) i nabran pri C(13), kao što je prikazano međuplanarnim uglovima od  $136^\circ$  i  $120^\circ$ , respektivno.

opšte prihvaćena. Međutim, zbog jednostavnosti analize dobijenih rezultata i očiglednog predstavljanja istih i u slučaju složenijih prstenova, što će se demonstrirati na primerima, smatram da će ova metoda u budućnosti imati važnu ulogu.

U tabeli K1. su dati uporedni rezultati analize dva petočlana

Tabela K1. Analiza petočlanih prstenova

Prsten	$q_2$	$\varphi_2$	$a[\varphi(E)] + b[\varphi(H)]$
1	0.49	342.90	5 [20] + 95[ 19]
2	0.48	348.70	37 [20] + 63[ 19]

$q_2, \varphi_2$  – koordinate nabiranja;  $a, b$  – linearni koeficijenti izraženi u procentima; [ ] – primitivni oblici petočlanog prstena: kovertasta E i polustoličasta H konformacija čiji su fazni uglovi  $\varphi(E)$ , odnosno  $\varphi(H)$  izraženi kao multipl od  $\pi/2N$ , respektivno.

prstena /32/. U drugoj i trećoj koloni su date koordinate nabiranja prema Cremer i Pople /25/, a u četvrtoj pak rezultati dobijeni

na osnovu konformacione analize zasnovane na teoriji grupa. Prema programu CONFOR, koji su napisali Boyens i Evans, prsten 1 je najbolje opisan kao plustoličasta forma H (95 %) sa faznim uglom  $\varphi = 19\pi/10 = 342^\circ$  (videti sliku K9). Prsten 2. ima polustoličastu konformaciju H sa  $\varphi = 19\pi/10 = 342^\circ$  (63 %) pokazujući deformaciju prema kovertastoj formi E sa  $\varphi = 20\pi/10 = 0^\circ$  (37 %).

U tabeli K2. su dati uporedni rezultati analize šestočlanih

Tabela K2. Analiza šestočlanih prstenova

Prsten	$q_2$	$q_3$	$\varphi_2$	$a[(\pm 1)] + b[\varphi(B)] + c[\varphi(T)]$
1 <sup>a</sup>	0.05	0.554	183.7	92 (+1) + 7 (12) + 1 (14)
2 <sup>b</sup>	0.286	0.244	47.0	45 (+1) + 31 (-4) + 24 (2)

$q_2, q_3, \varphi_2$  - koordinate nabiranja;  $a, b, c$  - linearni koeficijenti izraženi u procentima;  $[ ]$  primitivni oblici šestočlanog prstena: stoličasta C ( $+1 \equiv {}^1C_4$ ,  $-1 \equiv {}^4C_1$ ), krevetasta B i ukrštena krevetasta T konformacija čiji su fazni uglovi  $\varphi(B)$ , odnosno  $\varphi(T)$  izraženi kao multipl od  $\pi/2N$ , respektivno.

<sup>a</sup>Cremer i Pople /25/; <sup>b</sup>Gál i saradnici /33/.

prstenova. Prsten 1 u mnogome liči na stoličastu formu C. Udeo idealne krevetaste forme B pri  $\varphi = \pi$  (videti sliku K11) u deformaciji prstena procenjen je na 7 %.

Prsten 2 predstavlja cikloheksen. Linearni koeficijenti daju lako objasnjaviv opis konformacije ovog prstena.

Ovi primeri su pokazali kako se lako mogu interpretirati rezultati ove metode koja daje tačnu vrednost stepena odstupanja konformacije od idealne.

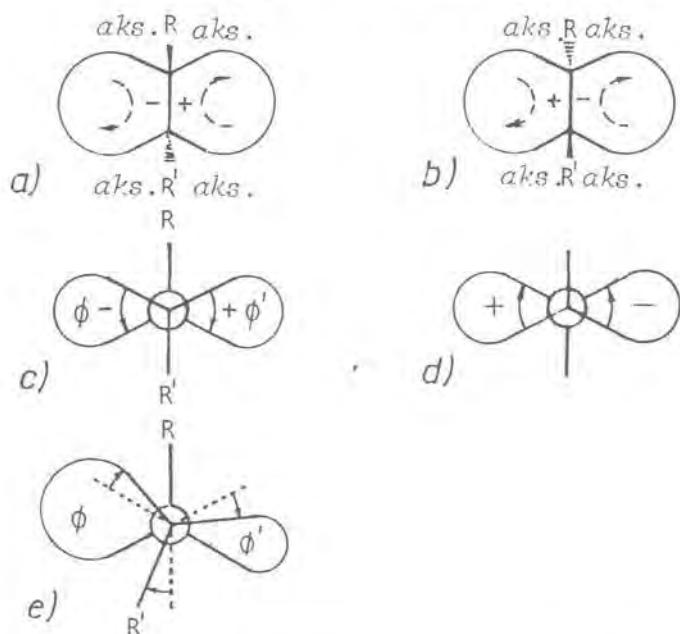
## K.5. Konformaciona analiza estrogenih jedinjenja

### K.5.1. Sterične relacije na spoju prstenova

U policikličnim molekulima, kao što su estrogeni, fuzija izmedju dva prstena predstavlja područje gde se deformacija jednog prstena može preneti na drugi. A ovo ima primarnu ulogu u pojavljenju konformacione transmisije /29, 30/.

#### K.5.1.1. *trans* fuzija

Kada su dva prstena spojena na *trans* način (slika K14.a i b),



Slika K14. Pravila prenosa deformacije na *trans* spoju. Predznaci: suprotni i fiksirani. Deformacije: suprotnog su smera. *Aks.* označava da je supstituent aksijalan.

njihove Newmanove projekcije c i d pokazuju da "torzionni uglovi spoja"  $\Phi$  i  $\Phi'$  imaju suprotne predzname /2/. Predznaci su određeni α ili β orientacijom supstituenata R i R', koji su u slučaju *trans* spoja uvek aksijalni u odnosu na oba prstena.

Newmanova projekcija e prikazuje rezultat deformacije prstena. Ako se geometrija leve strane prstena menja na takav način da dolazi do otvaranja torzionog ugla  $\Phi$ , torzionni ugao  $\Phi'$  se zatvara

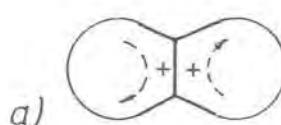
s obzircu da tri veze s prednje strane Newmanove projekcije grade relativno kruti sistem, tako da rotacija jedne veze mora izazvati rotaciju druge u istom smeru. Suprotno ovome, deformacija koja prouzrokuje zatvaranje torzionog ugla spoja indukovaće otvaranje istog u drugom prstenu. Drugim rečima, na *trans* spoju preneta deformacija je po smeru suprotna u odnosu na onu koja je indukuje.

#### K.5.1.2. *cis* fuzija

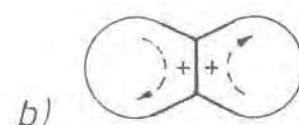
Na Newmanovoj projekciji (slika K15.c), koja odgovara *cis*

*ekv.R aks.*

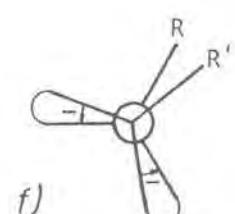
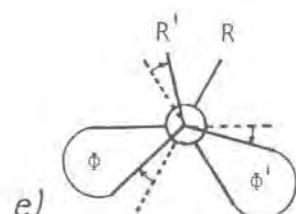
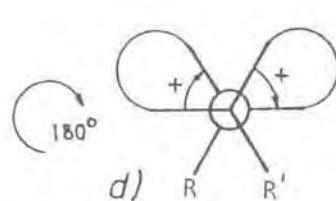
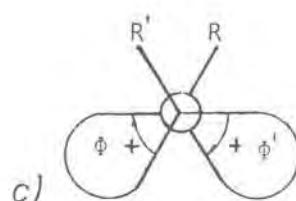
*aks.R ekv.*



*aks.R ekv.*



*ekv.R aks.*



Slika K15. Pravila prenosa deformacija na *cis* spoju. Predznaci: isti; istovremeno mogu biti invertovani. Deformacije: istog su smera. *Aks.* označava aksijalan, a *ekv.* ekvatorijalan položaj substituenta u odnosu na ravan prstena.

fuziji a, oba torziona ugla spoja su pozitivna /2/. Kada se torzionalni ugao u jednom prstenu zatvara, u drugom se takođe zatvara, i obrnuto. Ako se rotacija naznačena na slici K15.e nastavi, tri ve-

ze na prednjoj strani Newmanove projekcije mogu preći preko zadnjih veza, pri čemu se dobija nov raspored atoma i promena predznaka oba torziona ugla (slika K15.f). Tako, nasuprot *trans* fuziji, predznaci torzionih uglova spoja u slučaju *cis* fuzije nisu fiksirani, što je posledica činjenice da je *cis* veza fleksibilna, a *trans* relativno kruta.

Kod *cis* fuzije predznaci torzionih uglova spoja nisu povezani sa  $\alpha$  ili  $\beta$  orijentacijom supstituenata, kao u slučaju *trans* fuzije. Ako sliku K15.c zarođivamo u ravni crteža za  $180^\circ$ , dobicemo projekciju K15.d koja odgovara *cis* fuziji K15.b sa oba supstituentima u  $\alpha$  položaju, pri čemu se za razliku od slučaja *trans* spoja predznaci torzionih uglova nisu promenili. Međutim, aksijalnost supstituent je u zavisnosti od orijentacije aksijalan u odnosu na jedan, a ekvatorijalan u odnosu na drugi prsten, i obrnuto (uporediti slike K15.a i b). Njegova aksijalnost je povezana i sa predznakom torzionog ugla spoja, što se može zaključiti na osnovu analize i uporedjivanja slika K15.d i f.

Pri *cis* fuziji torzioni uglovi kao i prenute deformacije moraju biti identični, što pokazuje slika K15.e.

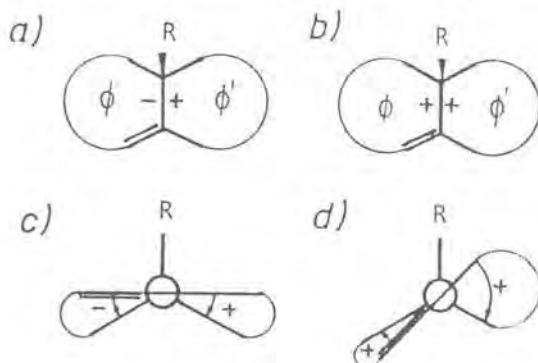
Naravno, ovo pravilo se, kao i u slučaju *trans* fuzije, mora uzeti kao aproksimacija, posebno u slučajevima kada se radi o neidentičnim supstituentima i deformacijama valentnih uglova u oba prstena. Ipak, iako aproksimativno, ovo pravilo čini dobru osnovu za analizu konformacione transmisijske.

#### K.5.1.3. Kvazi-*trans* i kvazi-*cis* fuzije

Ako je u spoju izmedju dva prstena uključen i jedan trigonalni atom ugljenika, kao na slici K16, tada postoje dve mogućnosti /2/: prva, da se ostvari kvazi-*trans* fuzija u kojoj su predznaci torzionih uglova spoja suprotni kao i u slučaju *trans* fuzije, zbog čega je na osnovu analogije ovaj spoj i dobio naziv. Druga mogućnost je da se ostvari tzv. kvazi-*cis* fuzija sa torzionim uglovima spoja koji imaju isti predznak kao i u slučaju *cis* fuzije, po čemu je, ponovo na osnovu analogije i dobio naziv ovaj spoj.

*A priori*, kvazi-*cis* fuzija ima višu energiju od odgovarajuće

*kvazi-trans* fuzije usled prekomernog otvaranja torzionog ugla spo-



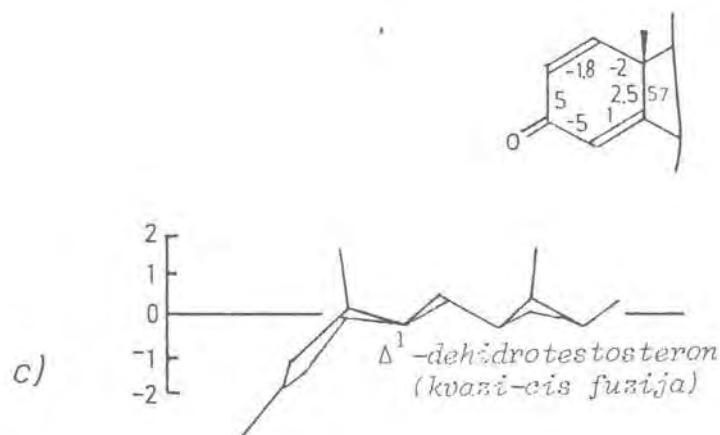
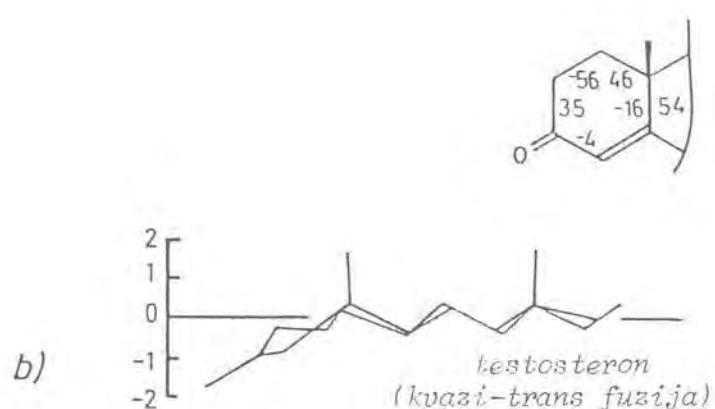
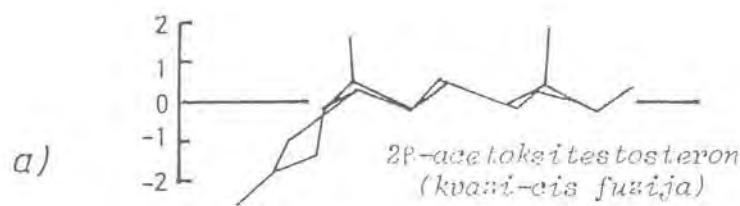
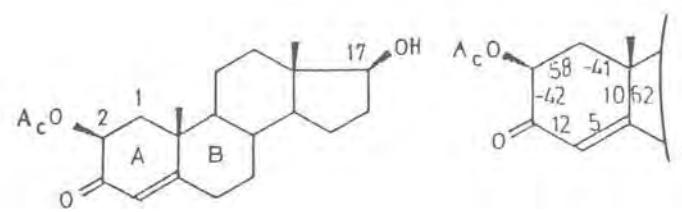
Slika K16. Fuzija koja uključuje  $sp^2$  atom ugljenika

ja  $\Phi'$  (slika K16.d). Stoga, *kvazi-cis* fuzija će se normalno ostvareti samo kada su u jedinjenju prisutni konformacioni parametri koji ne pogduju ostvarenju *kvazi-trans* fuzije. Ovo imamo u slučaju  $2\beta$ -supstituisanog testosterona  $2\beta$ -acetoksitestosterona /34/ u kome je acetoksi grupa u ekvatorijalnom položaju (slika K17.a). U konformaciji testosterona (slika K17.b) ovaj supstituent bi morao biti aksijalan, zbog čega bi došlo do jake za molekul energijski nepovoljne 1,3-diaksijalne interakcije sa  $10\beta$ -metilnom grupom.

Kao primer *kvazi-cis* fuzije prouzrokovane geometrijskom promenom, odnosno dodatnom dvostrukom vezom u A prstenu testosterona, možemo navesti  $\Delta^1$ -dehidrotestosteron /35/ (slika 17.c).

#### K.5.2. Globalna konformacija steroida

Kako B/C i C/D spojevi prstenova samo iznimno imaju *cis* konformaciju, najbolja ravan definisana atomima B, C i D prstenova [C(5)-C(17)] je uzeta za referentnu ravan u odnosu na koju se izvodi većina konformacionih analiza steroidnih jedinjenja /31/ (slika K18.). Udaljenost funkcionalnih grupa od ove ravni se određuje i analizira. Uglovi nagiba najbolje ravni A prstena u odnosu na referentnu ravan se upoređuju za srođne strukture. Urvanje oko dužine steroida se u slučaju androstana i pregnana određuje veličinom torzionog ugla C(19)-C(10)...C(13)-C(18), a u slučaju estrana, gde spadaju i estrogeni, veličinom torzionog ugla C(1)-C(10)...C(13)-C(18).

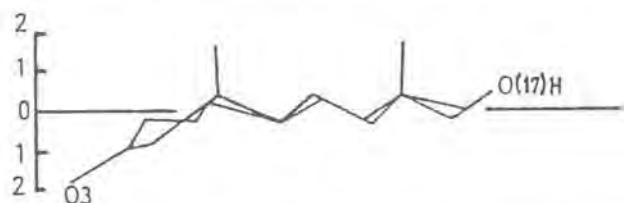


Slika K17. Primeri kvazi-cis fuzije

#### K.5.2.1. Konformacija $17\beta$ bočnog lanca

Na primeru  $17\beta$  bočnog lanca tipičnog za progestine i kortikoidne upoznaćemo se sa osnovama konformacione analize fleksibilnih

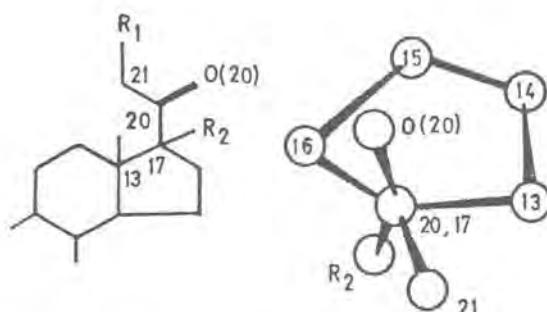
substituenata i bočnih lanaca, kao i korišćenom terminologijom,



Slika K18. Referentna ravan odredjena atomima C(5)-C(17) se koristi za proučavanje relativne orijentacije funkcionalnih grupa različitih steroida. Molekul se posmatra paralelno sa ovom ravnim i normalno na C(8)-C(14) vezu. U svim ovakvim dijagramima skala se zada u angstremima.

koju su uveli Klyne i Prelog /36/.

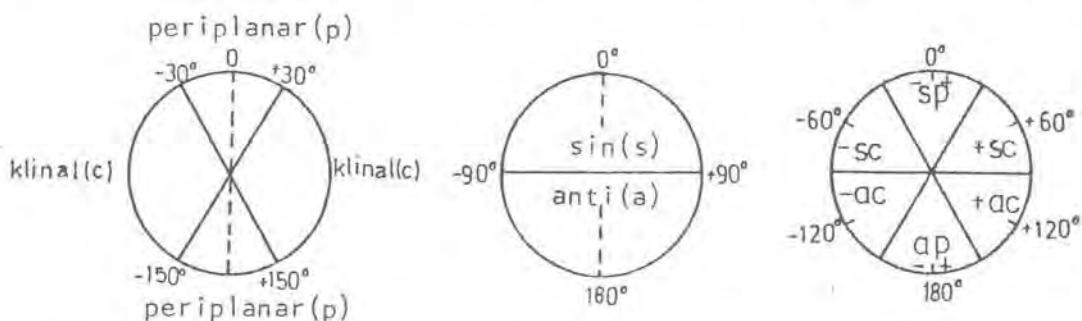
Najbolja ravan koja je definisana atomima C(17), C(20), O(20) i C(21) i njena orijentacija u odnosu na referentnu ravan predstavljava jedan od elemenata u konformacionoj analizi bočnog lanca. Konformacija bočnog lanca je takođe definisana torzionim uglom C(13)-C(17)-C(20)-O(20) (slika K19). Kod struktura koje imaju



Slika K19. Konformacija bočnog lanca tipične za progestine i kortikoidne definije se pomocu torzionog ugla C(13)-C(17)-C(20)-O(20).

substituent na atomu C21), relativni položaj supstutenta je određen torzionim uglom O(20)-C(20)-C(21)-R(21). Pored toga, položaj atoma O(20) u odnosu na C(13) i supstutenta R(21) u odnosu na O(20) mogu se opisati sa jednim od pojmoveva sinperiplanarna, sinklinalna, antiperiplanarna i antiklinalna /36/, kao što je prikazano na slici K20. Često ćemo u literaturi, međutim, naći i druge pojmove sa istim značenjem. Tako, gore navedeni konformacijski ob-

lici se u našoj literaturi najčešće opisuju kao potpuno zasenjena



Slika K20. Termonologija koju su izveli Klyne i Prelog za kvantitativni opis konformacije fleksibilnih supstituenata i bočnih lanaca.

ili ekliptična, u engleskoj fully eclipsed ili cis, kosa/staggered, gauche ili syn, delimično zasenjena/partially eclipsed i trans/fully staggered, anti ili trans, respektivno.

#### K.5.2.2. Voluminozni supstituenti

Mnogi steroidi sadrže acetate, benzoate ili neke druge voluminozne supstituente. U nekim slučajevima kristali acetatnih mogu biti boljeg kvaliteta od izvornih alkoholnih steroida. Halogenidni supstituenti se obično dodaju da bi se olakšalo određivanje kristalne strukture. Međutim, ukoliko se želi sačuvati agonistično dejstvo, mora se voditi računa da se uvodjenjem teškog atoma korisnog u određivanju strukture ne zamaskiraju mogući funkcionalni, odnosno aktivni centri steroida. S druge strane, ako je pak cilj suptitucijom dobiti antagonistično dejstvo, o čemu će kasnije biti više reči, efekat maskiranja određenih aktivnih centara upravo može biti poželjan.

Uočeno je da fleksibilni supstituenti u kristalu poprimaju predodredjenu konformaciju. O relativnim konformacijama acetatnih i benzoatih supstituenata će kasnije biti više reči.

#### K.5.2.3. Očekivana i opservirana geometrija steroida

Razlike u dužinama i uglovima veza opserviranih kod kristal-

nih struktura steroida su osobine ovih molekula, a ne puki rezultat gresaka u merenju ili posledica sila pakovanja. Možda najizrazitiji primer odstupanja molekulske geometrije steroida od teorijskih ili očekivanih vrednosti zasnovanih na razmatranju jednostavnih sistema predstavljaju valentni uglovi C(8)-C(14)-C(15) i C(14)-C(13)-C(17). Srednje vrednosti ovih uglova kod 91 steroida iznose  $119.3 \pm 1.9$  i  $99.2 \pm 2.2^\circ$ , respektivno /31/.<sup>1</sup> Ovo izuzetno naprezanje je rezultat fuzije peto- i šestočlanih prstenova pri C(13)-C(14) vezi. Samo tri C(8)-C(14)-C(15) i šest C(14)-C(13)-C(17) uglova u ovom primeru odstupaju za više od dve standardne devijacije od srednje vrednosti. Konformacione razlike se u nekim slučajevima mogu pripisati naprezanjima koje prouzrokuju neuobičajeni supstituenti, a u drugim pak greškama u određivanju strukture.

Da bi se procenila važnost pojedinih odstupanja u molekulskoj geometriji i konformaciji, potrebno je sistematizovati opservirana odstupanja i srednje vrednosti geometrijskih parametara unutar grupe sličnih steroidnih jedinjenja.

#### K.5.2.3.1. 1,3,5(10)-Estratrieni

Analizirana grupa jedinjenja obuhvata strukture koje imaju 1,3,5(10)-estratrien skelet, kao i u ovom radu ispitivana jedinjenja.

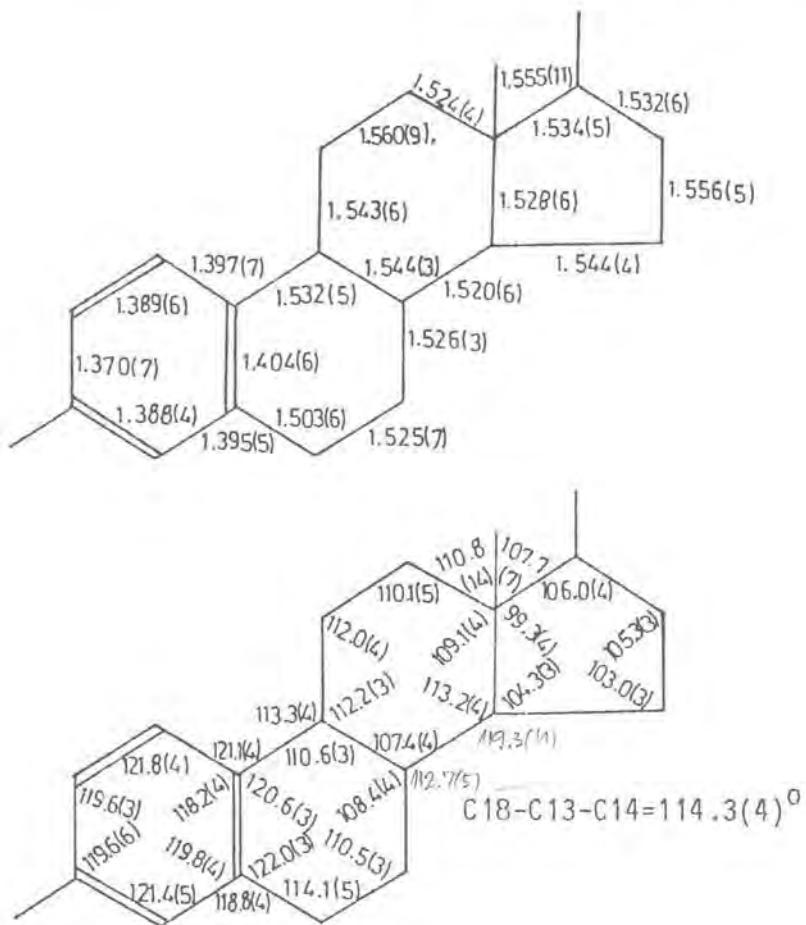
##### 1. Srednje vrednosti dužina veza i uglova

Strukture koje imaju konfiguraciju 1,3,5(10)-estratriena od posebnog su značaja, jer uključuju prirodne estrogene i mnoge njihove prekurzore i metabolite. Srednje vrednosti dužina veza i uglova sedamnaest struktura koje pripadaju ovoj grupi i imaju sve

\*\*\*\*\*

<sup>1</sup>Analiza od 105 iz Cambridge data base-a nasumice odabranih 20 steroida iz grupe estrana, cije su strukture rešene u periodu od 1977. do 1990. godine, pokazala je da su vrednosti ovih uglova  $119.1 \pm 2.1$  i  $99.5 \pm 2.0^\circ$ , respektivno, što potvrđuje rezultate Duaxa i saradnika.

*trans* spojeve izmedju prestenova, date su na slici K21 /31/.



Slika K21. Srednje vrednosti dužina veza (a) i uglova (b) za sedamnaest 1,3,5(10)-estratriena. Empirijske standardne devijacije su date u zagradama.

Empririjkska standardna devijacija ovih veličina definisana je izrazom:

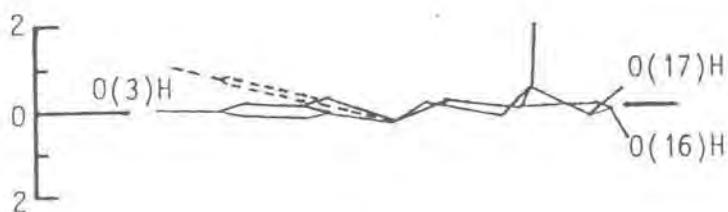
$$S = \left[ n^{-1} (n-1)^{-1} \sum_{i=1}^n (q_i - \bar{q})^2 \right]^{1/2} \quad K. 20.$$

gde je  $n$  broj opservacija, a  $\bar{q}$  srednja vrednost veličina  $q_i$ , takođe je zadata na slici.

## 2. Konformacija B-prstena

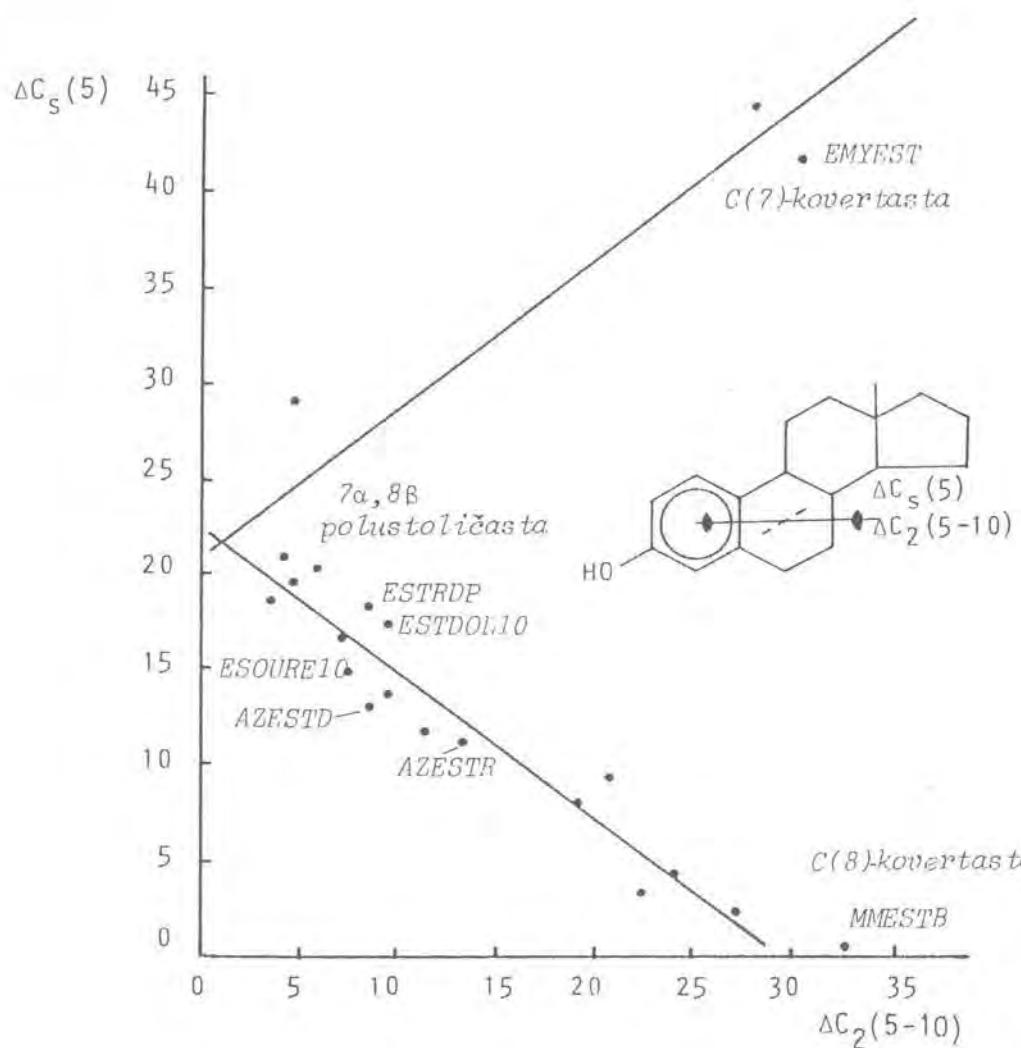
Ključ molekulske fleksibilnosti u ovoj seriji steroida leži u prstenu B. Sa jednim, verovatno i jedinstvenim izuzetkom, a radi

se o 3-metoksi- $\alpha$ , $17\beta$ -dihidroksiestra-1,3,5(10)-triene-7-on oksimu u kome B prsten jednog konformeru ima krevetastu B konformaciju /37/, nadjeno je da konformacija ovog prstena varira u rasponu od  $7\alpha$ , $8\beta$ -polustolicaste H do  $8\beta$ -kovertaste E konformacije. Dva kristalografski različita molekula estriola (1,3,5(10)-estratrien-3,16 $\alpha$ , $17\beta$ -triol) /38/ predstavljaju primer ekstremnih konformacija. Kod jednog konformeru B prsten ima gotovo idealnu  $7\alpha$ , $8\beta$  polustolicastu H konformaciju. Odstupanja atoma C(7) i C(8) od najbolje ravni definisane atomima C(5), C(6), C(9) i C(10) iznose -0.34 i 0.44 Å, respektivno. B prsten drugog konformeru ima  $8\beta$  kovertastu E konformaciju. Odstupanje atoma C(8) od najbolje ravni koju obrazuju ostalih pet atoma B prstena iznosi 0.70 Å. Uticaj ove razlike u konformaciji B prstena na orijentaciju A prstena u odnosu na ostatak molekula prikazan je na slici K22.



Slika K22. Superpozicija dva konformeru estriola: molekul sa kovertastim B prstenom prikazan je isprekidanom linijom, a molekul sa polustolicastim B prstenom punom linijom.

Relativne konformacije B prstena 1,3,5(10)-estratrien struktura predstavljene su krivom zavisnosti rotacione asimetrije  $\Delta C_z$  (5-10) od ogledalske asimetrije  $\Delta C_s$  (5) (Slika K23). Dve prave opisuju prelaz izmedju idealne kovertaste E i idealne polustolicaste H konformacije. Grupisanje tačaka pri krajevima prave i prisustvo tačaka i u jednoj i drugoj grupi za molekule identične konstitucije i konfiguracije (tabela K3), upućuje na to da za mnoge molekule  $8\beta$  kovertasti i  $7\alpha$ , $8\beta$  polustolicasti konformeri predstavljaju energetski najpovoljnije oblike koji su odvojeni konačnom energetskom barijerom. Uslovi kristalizacije i sile pakovanja mogu stabilizovati jedan ili drugi konformer (ESTRON10 i 11), ili omogućiti kristalizaciju oba konformeru u istoj kristalnoj rešetci (ESTRIO A i B, ESTRON12 A i B, BRESTO11 A i B).



Slika K23. Medjuzavisna promena parametara asimetrije B prstena 1,3,5(10)-estratrien struktura.

### 3. Korelisane promene

Prelaz B prstena iz  $8\beta$  kovertaste E u  $7\alpha,8\beta$  polustoličastu H konformaciju izaziva odredjene promene u molekulskoj geometriji i konformaciji u drugom delu steroida, što se može povezati sa raniјe opisanim efektima konformacione transmisiјe. Da bi se odredilo kakve promene izaziva prelaz B prstena iz jedne u drugu konformaciju, uporedjena je geometrija struktura koje imaju  $8\beta$  kovertastu E konformaciju B prstena sa onom koju imaju strukture čiji B prstenovi poseduju  $7\alpha,8\beta$  polustoličastu H konformaciju /31/.

Statistički signifikantne razlike u dužinama veza i valentnim

uglovima prikazane su na slici K24. Srednje vrednosti endociklič-

Tabela K3. Konformacioni izomeri u seriji 1,3,5(10)-estratriena

Struktura	Konformacija B prstena	
	8β kovertasta	7α,8β polustoličasta
Estriol	ESTRIO <sup>1</sup> A <sup>2</sup>	ESTRIO B
Estron	ESTRON12 A	ESTRON12 B ESTRON10 i 11
2,4-dibromoestradiol	BRESTO11 A BRESTO10	BRESTO11 B

<sup>1</sup>Referentni kod jedinjenja prema Cambridge database-u:

ESTRIO /38/ - 1,3,5(10)-estratrien-3,16α,17β-triol

ESTRON12 /39/ - 3-hidroksi-1,3,5(10)-estratrien-17-on

(form iii)

ESTRON10 /39/ - - II - (form ii)

ESTRON11 /39/ - - II - (form i)

BRESTO11 /40/ - 2,4-dibromo-1,3,5(10)-estratrien-3,17β-diol

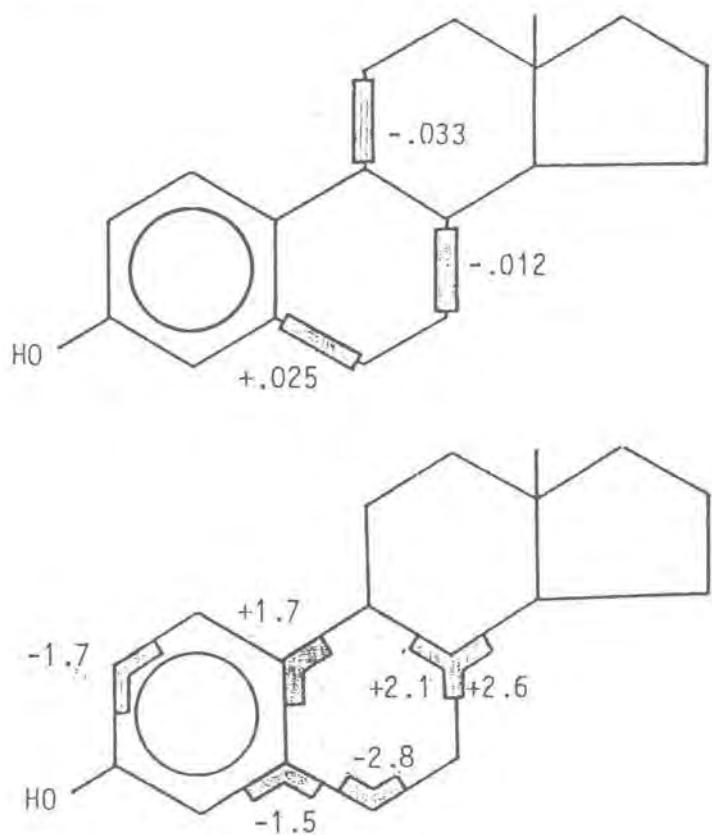
(form B)

BRESTO10 /40/ - - II - (form A)

<sup>2</sup>Konformer

nih torzionih uglova konformeru sa različitom konformacijom B prstena uporedjene su na slici K25. Vredno je napomenuti da se predznaci usrednjениh torzionih uglova A prstena naizmenično menjaju ukazujući na blago simetrično nabiranje prstena, što je signifikantno izraženije u slučaju konformeru sa kovertastom konformacijom B prstena.

Uvrtanje po duzini steroida [C(1)-C(10)...C(13)-C(18)], kao što je prikazano na slici K26, funkcija je konformacije B prstena. Zavisnost relativnog položaja od B prstena dalekih voluminoznih i funkcionalnih grupa prikazana je na slici K27. Položaj C(18) metilne grupe u odnosu na najbolju ravan atoma C(5) do C(17) visoko je korelisan sa parametrom asimetrije  $\Delta C_2(5-10)$ , odnosno konformacijom B prstena, kao i položaj O(3) atoma. Međutim, za razliku od negativne korelacije u slučaju atoma C(18), u slučaju atoma O(3) korelacija, koja je nešto niža, pozitivna je. "Gužva" na β strani

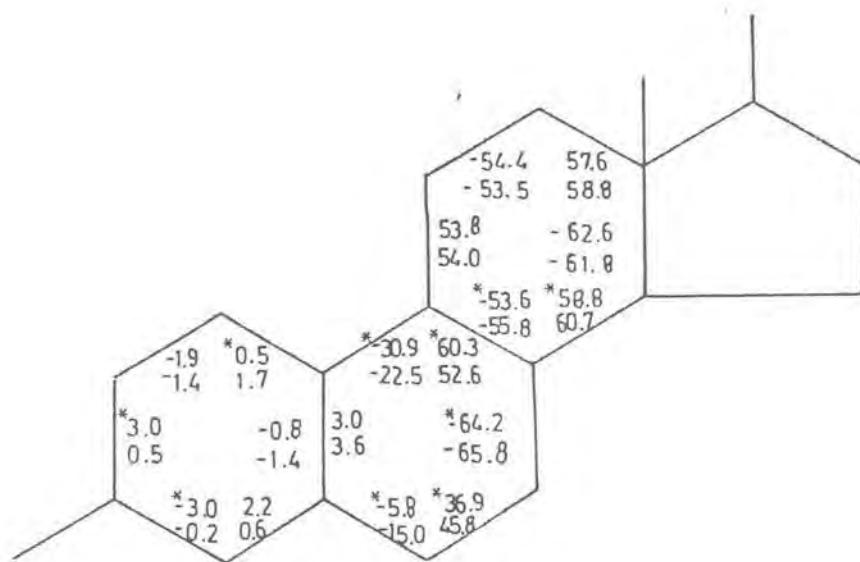


Slika K24. Statistički signifikantne razlike u dužinama veza i valentnim uglovima. Razlike su dobijene oduzimanjem srednjih vrednosti parametara konformera sa kovertastom konformacijom od odgovarajućih srednjih vrednosti u konformerima sa polustoličastom konformacijom B prstena.

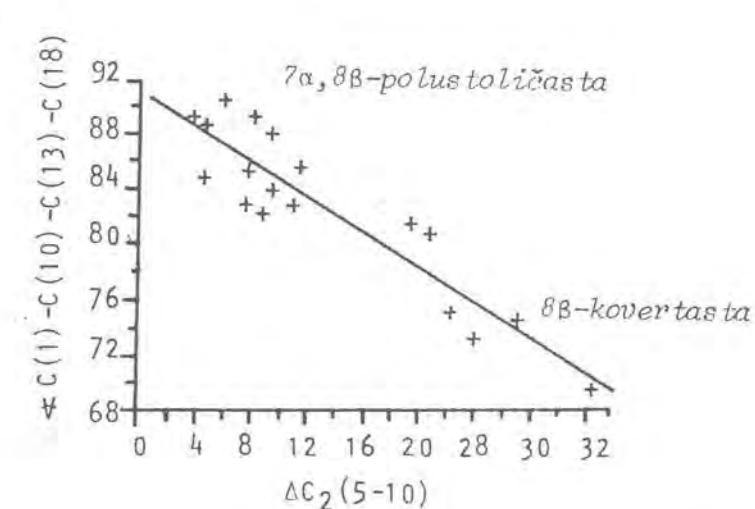
(3-metoksi- $8\beta$ -metil-1,3,5(10)-estratrien-17 $\beta$ -il-bromoacetat /41/) odgovorna je za konformacione anomalije koje su evidentno prisutne u ovoj strukturi. Rastojanje atoma C(18) od najbolje ravni u strukturi BRESON (4-bromo-3-hidroksi-1,3,5(10)-estratrien-17-on /42/) je takođe neobično velik, ali nema objašnjenja za ovu anomaluju.

Uočeno je takođe da konformacija B prstena utiče na rastojanje izmedju O(3) i C(18) atoma (slika K28 a), simetriju C prstena (slika K28 b) i torzioni ugao C(14)-C(8)-C(9)-C(11) (slika K28 c). Promene ovih parametara kod struktura koje imaju B prsten sa  $7\alpha, 8\beta$  polustoličastom H konformacijom [ $\Delta C_2(5-10) \approx 0$ ] veće su nego kod

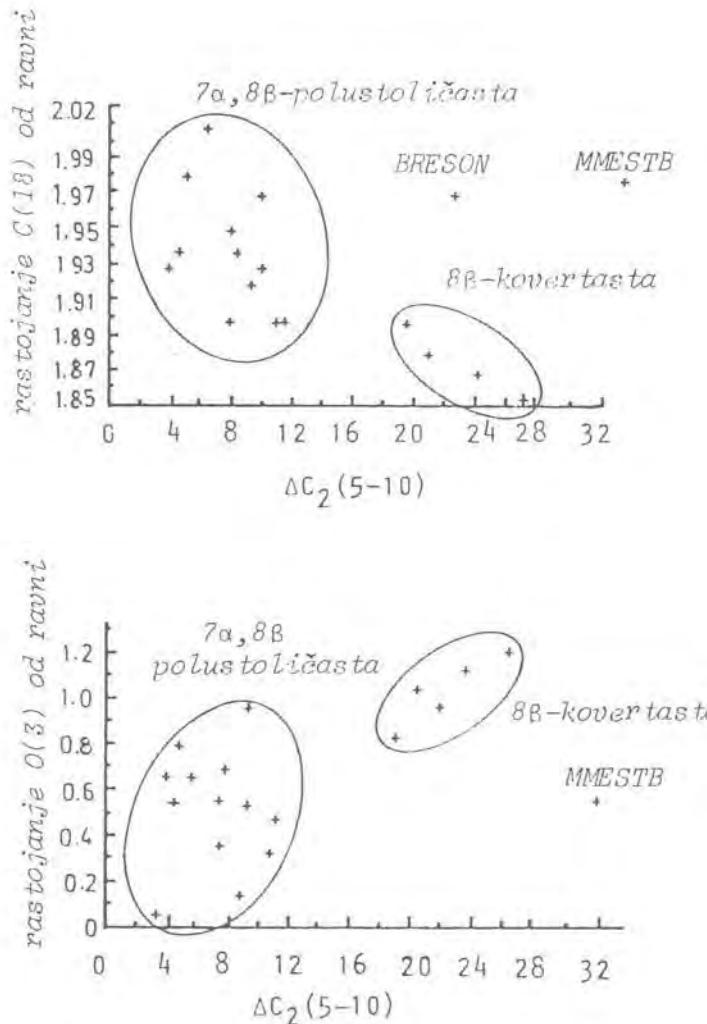
struktura koje imaju ovaj prsten sa  $8\beta$  kovertastom E konformacijom. Ponovo, konformacija strukture sa  $8\beta$  metilnom grupom (MMESTB) je netipična.



Slika K25. Uporedjivanje srednjih vrednosti torzionih uglova  $8\beta$  kovertastih i  $7\alpha,8\beta$  polustoličastih konformera sa 1,3,5(10)-estratrien strukturama. Signifikantne razlike su označene zvezdicama.



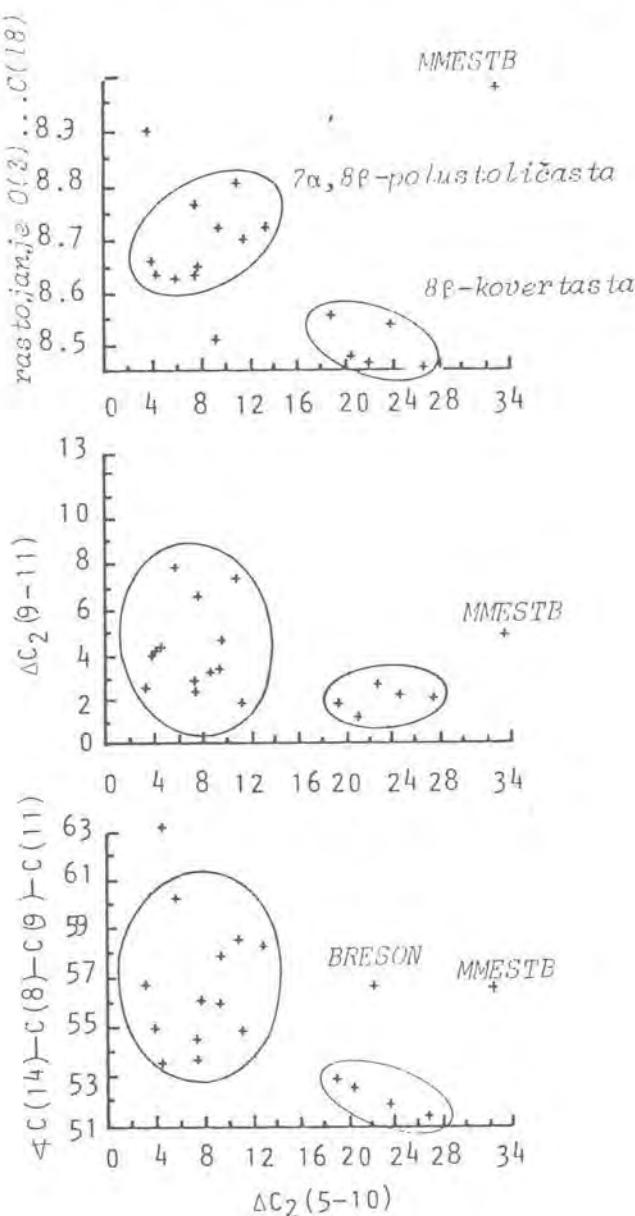
Slika K26. Zavisnost torzionog ugla  $C(1)-C(10)\dots C(13)-C(18)$  od konformacije B prstena. Tačke ne odstupaju znatno od najbolje prave.



Slika K27. Rastojanje (a) ugljenikovog atoma  $18\beta$ -metilne grupe i (b)  $O(3)$  supstituenta od najbolje ravni definisane atomima  $C(5)-C(17)$  kao funkcija konformacije B prstena. Rastojanja su data u angstremima.

#### 4. Ograničena fleksibilnost

Odredjene konfiguracije imaju manju fleksibilnost nego druge. Kod sva tri kristalna kompleksa estradiola [ESTDOL10 - 1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol hemihidrat /43/, ESTRDP - 1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol urea (1:1) /44/ i ESOURE10 - 1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol propanol (1:1) /45/] razlike u konformaciji B prstena su neznatne. Heterosupstitucija steroidnog skeleta ili nagomilavanje supstituenata može prouzrokovati stabilizaciju određenog konformera. Tako, konformacije B prstena dva 8-aza suptutisanog



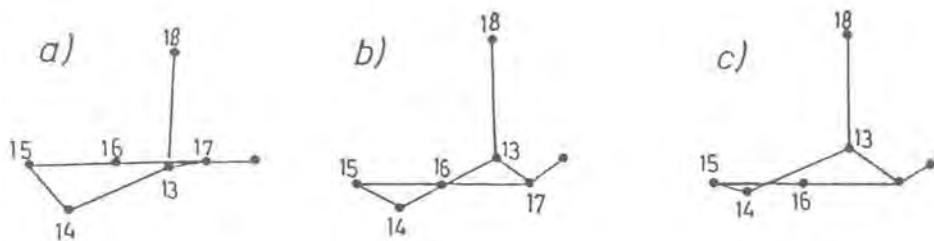
Slika K28. Promene (a) medjuatomskog rastojanja O(3)...C(18), (b) simetrije C prstena i (c) torzionog ugla C(14)-C(8)-C(9)-C(11) zavisne od konformacije B prstena.

i AZESTR - ( $\pm$ )-3-hidroksi-8-aza-1,3,5(10)-estratrien-17-on hidro-bromid /47/) su gotovo identične (slika K23). B prsten 8 $\beta$ -metil derivata 1,3,5(10)-estratrien jezgra, MMESTB, ima gotovo idealnu 8 $\beta$ -kovertastu E konformaciju [ $\Delta C_s(5) = 0.5$ ]. Medjutim, ako se atomima C(6), C(7) i C(8) doda metilidin grupa, B prsten će poprimiti

$7\alpha$ -kovertastu konformaciju (EMYEST - 17-etilendioksi-3-metoksi- $6\beta, 7\beta, 8\beta$ -metilidin-1,3,5(10)-estratrien /48/, slika K23).

### 5. Konformacija D-prstena

Konformacije D prstena steroidnih jedinjenja pokrivaju raspon od  $14\alpha$ -kovertaste E preko  $13\beta, 14\alpha$ -polustoličaste H do  $13\beta$ -kovertaste E konformacije. D prstenovi navedenih idealnih konformacija nadjeni su kod struktura BRESON /42/,  $17\beta$ -acetoksi- $9\beta, 10\alpha$ -estr-4-en-3-on /49/ i ESTRIO A /38/, respektivno. Konformacije ovih prstenova prikazane su na slici K29 a, b i c.



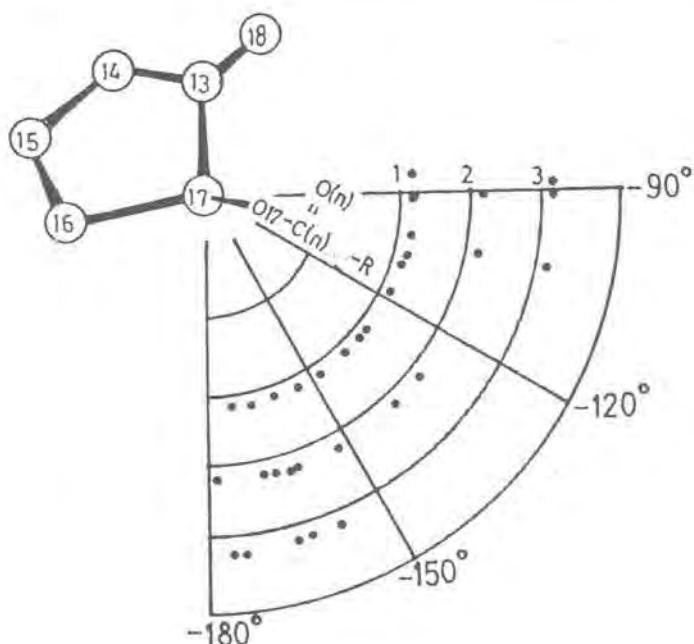
Slika K29.  $14\alpha$ -kovertasta E (a),  $13\beta, 14\alpha$ -polustoličasta H (b) i  $13\beta$ -kovertasta E idealne konformacije D prstena kod navedenih jedinjenja.

Od struktura koje imaju konformacije D prstena u uskom rasponu od  $14\alpha$ -kovertastog E ( $\Delta = 0^\circ$ ) ka  $13\beta, 14\alpha$ -polustoličastom H obliku ( $\Delta = -3.5^\circ$ ), kod najvećeg broja ovakva konformacija je rezultat  $sp^2$  hibridizacije atoma C(17). Kod ostalih jedinjenja, koji čine manje od jedne trećine, D prstenovi su  $17\alpha$  ili  $16\alpha$  supstituisani /31/.

D prstenovi koji imaju sve  $sp^3$  hibridizirane atome ugljenika obično imaju konformacije izmedju  $13\beta, 14\alpha$ -polustolice H ( $\Delta = 0^\circ$ ) i  $13\beta$ -koverte E ( $\Delta = 35^\circ$ ). D prstenovi steroida koji imaju  $17\beta$ -acetatni i  $17\beta$ -benzoatni supstituent nadjeno je da pokrivaju celokupni raspon konformacija od  $13\beta, 14\alpha$ -polustolice H do  $13\beta$ -koverte E. Konformacije  $17\beta$ -hidroksi-estrana pokrivaju središnji deo navedenog raspona konformacija.

#### 6. $17\beta$ -acetatni i benzoatni supstituenti

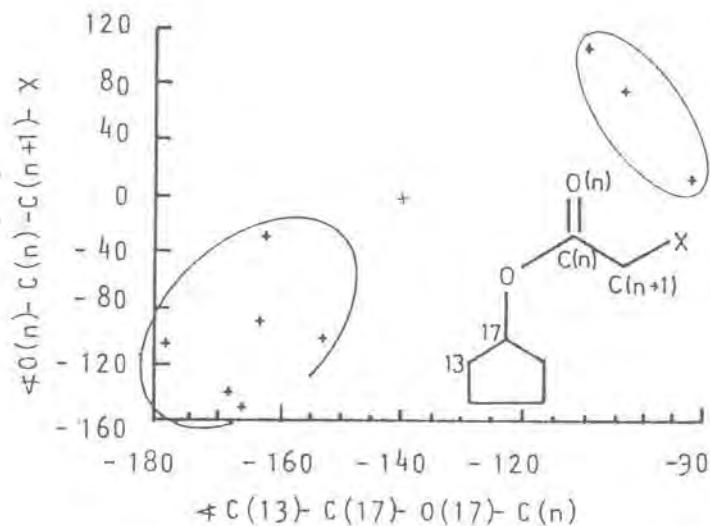
Podaci za ispitivane strukture koje imaju  $17\beta$ -acetatne i  $17\beta$ -benzoatne supstituente /31/ pokazuju da su supstituenti ograničene konformacione fleksibilnosti. Njihova orijentacija u odnosu na D prsten određena je torzionim uglom  $C(13)-C(17)-O(17)-C(n)$ , gde je  $C(n)$  keto ugljenik. Opservirane vrednosti ovog ugla, koje su predstavljene su na slici K30, kreću se u opsegu od  $90^\circ$  izmedju



Slika K30. Raspodela konformacija  $17\beta$ -acetatnog i  $17\beta$ -benzoatnog supstituenata. Opservirane vrednosti torzionog ugla  $C(13)-C(17)-O(17)-C(n)$ , gde je  $C(n)$  keto ugljenik, predstavljene su za  $17\beta$ -acetate na konturi 1, za  $17\beta$ -haloacetate na konturi 2 i  $17\beta$ -benzoate na konturi 3.

antiperiplanarnih položaja u odnosu na  $C(13)-C(17)$  i  $C(16)-C(17)$  veze. Kao što se vidi,  $17\beta$ -acetatne konformacije su uniformno rasporedjene u ovom opsegu od  $90^\circ$ . Nasuprot ovome, konformacije  $17\beta$ -benzoatnih supstituenata su grupisane pri granicama opsega. Mada  $17\beta$ -haloacetati imaju izvesnu sklonost ka graničnim konformacijama, za njih je karakterističnije da postoji veza izmedju torzionog ugla  $C(13)-C(17)-O(17)-C(n)$  i torzionog ugla koji određuje orijentaciju veze ugljenik-halogeni atom u odnosu na keto kiseonik.

Kako se orijentacija acetatne grupe menja od antiperiplanarne ka klinalnoj u odnosu na C(13)-C(17) vezu, položaj halogenog atoma u odnosu na keto kiseonik se menja za  $260^\circ$  od -antiperiplanarnog do +antiperiplanarnog prolazeći kroz sinperiplanarni položaj, kao što je prikazano na slici K31.



Slika K31. Promena orijentacije halogenog atoma u odnosu na karbonilnu grupu je korelisana sa promenom u orijentaciji acetatne grupe u odnosu na C(13)-C(17) vezu od antiperiplanarne do klinalne.

Ispitivanjem kristalnog pakovanja  $17\beta$ -acetatnih i benzoatnih derivata utvrđeno je da za ova jedinjenja ne postoji predodređeni način pakovanja. Činjenica da se acetatna i haloacetatna jedinjenja javljaju u različitim modifikacijama kristalnog pakovanja ukazuje na to da je ograničenje u orijentaciji acetatne grupe na opserviranih  $90^\circ$  nezavisno od kristalnog pakovanja. Štaviše, unutar ovih  $90^\circ$  ne postoji ni očigledna korelacija izmedju kristalnog pakovanja i konformacije. Na primer, konformacije acetatne grupe u strukturama koje su na isti način pakovane pokrivaju gotovo celokupni opseg opserviranih konformacija ovih supstituenata. Konačno, kristalno pakovanje je potpuno različito za svako  $17\beta$ -benzoatno jedinjanje, što potvrđuje da ograničeni opseg konformacija nije posledica pakovanja molekula u kristalu. Ograničeni opseg u orijentaciji acetatne grupe, veća konformaciona sklonost koju po-

kazuju benzoati i intramolekularne korelacije u konformaciji  $17\beta$ -haloacetata ukazuje na to da je intramolekularna kontrola konformacije u velikoj meri neometana i nezavisna od promena u kristalnom pakovanju /31/.

#### K.5.2.4. Intermolekularne sile i kristalno pakovanje

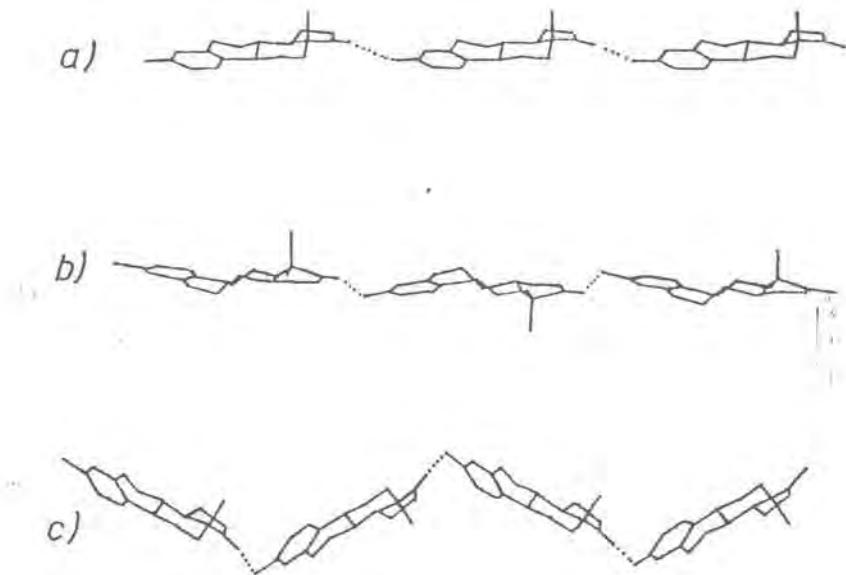
Pakovanje steroida odredjeno je molekulskom konformacijom, kao i hidrofiličnom i hidrofobičnom prirodom molekula. Mada su vodonične veze najjače intermolekularne interakcije u steroidnim kristalima, sklop svih drugih interakcija izmedju molekulske površine, kao što su van der Waalsov interakcije, mogu biti značajni faktori u određivanju pakovanja. Ne dovodeći u pitanje važnost hidrofobičnih ineterakcija, za stvaranje "izduženih" kristalnih struktura su najčešće odgovorne vodonične veze kojima se molekuli medjusobno povezuju.

##### 1. Obrazovanje lanaca

Jedna od karakteristika pakovanja steroida je stvaranje neprekidnih lanaca. Obično se javlja tzv. glava-prema-repu vodonična veza koja povezuje susedne "karike". Od različitih tipova lanaca koji se obrazuju u steroidnim kristalima, većinom se javljaju sledeći:

1. Lanci u kojima su susedne karike translatorno ekvivalentne. Obično ih obrazuju molekuli koji su relativno ravni [1,3,5-(10)-estratrien strukture] i pri položajima C(3) i C(17) imaju grupe pogodne za stvaranje vodoničnih veza. Kod tri kristalna oblika estrona je nadjeno da se molekuli na tri različita načina vezuju u lanac glava-prema-repu vodoničnom vezom (slika K32).

2. Uvrnuti lanci u kojima su susedne karike rotaciono ekvivalentne češće se javljaju u kristalima androstana koji su nešto savijeni prema  $\alpha$ -licu. Ravn molekuli se redje javljaju u uvrnutim lancima (slika K32 b,c).



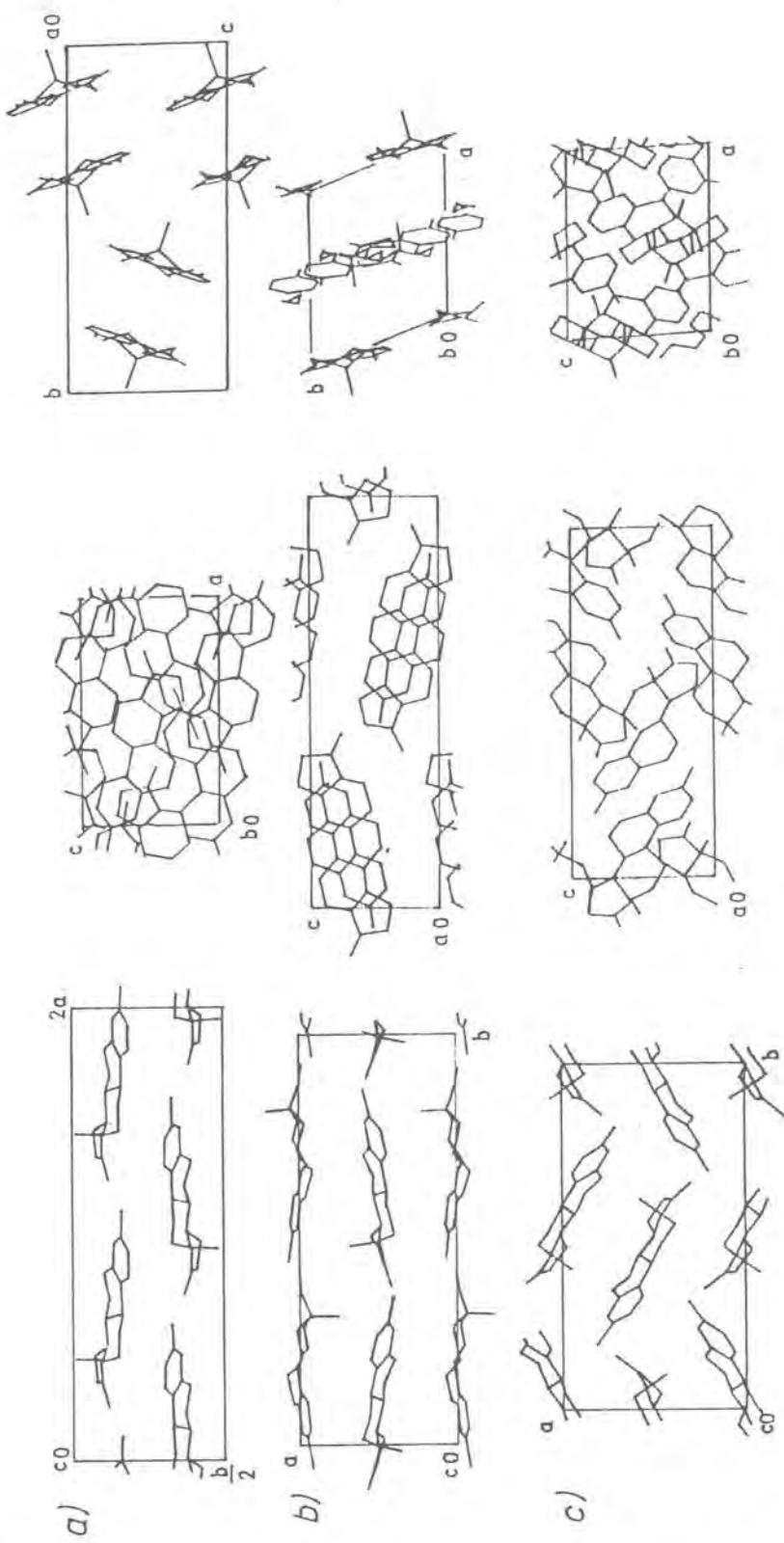
Slika K32. Tri kristalna oblika estrona ilustruju varietet u obrazovanju lanaca molekula koji su povezani glava-prema-repu vodoničnom vezom. U obliku (a) ESTRON11 susedne karike lanca su translaciono, a u oblicima (b) ESTRON12 i (c) ESTRON10 rotaciono povezane.

## 2. Obrazovanje slojeva

U opštem slučaju, ravni i uvrnuti lanci se tako pakuju da obrazuju slojeve. Pakovanje tri estronska lanca u njihovim kristalima (slika K33) ilustruje da su slojevi mnogo bolje definisani u strukturama koje imaju izdužene lance (slika K33 a i b) nego u strukturama gde su lanci uvrnuti (slika K33c).

## 3. Obrazovanje spirala

Lanci u kojima su rotacionom simetrijom povezani steroidni molekuli vezani vodoničnom vezom i u kojima je dužina molekula pre normalna nego paralelna u odnosu na osu rotacije, mogu se nazivati i spiralama. Spirale se obično susreću u kristalima  $\Delta^4$ -3-on pregnana kod kojih se nezasićenje (dvostruka veza izmedju atoma C4 i C5) A prstena i "gužvanje" supstituenata na  $\beta$  strani steroida kombinuju tako da pojačavaju savijanje molekula, što olakšava stvaranje spirala.



Slika K33. Slojevi estronskih molekula se javljaju u kristalnom pakovanju najizduženijih oblika lanaca a) ESTRON11 i b) ESTRON12. Nasuprot ovome, molekuli u uvrnutim lancima u c) ESTRON10 ne leže u određenim ravnima.

#### 4. Izomorfni i polimorfni oblici

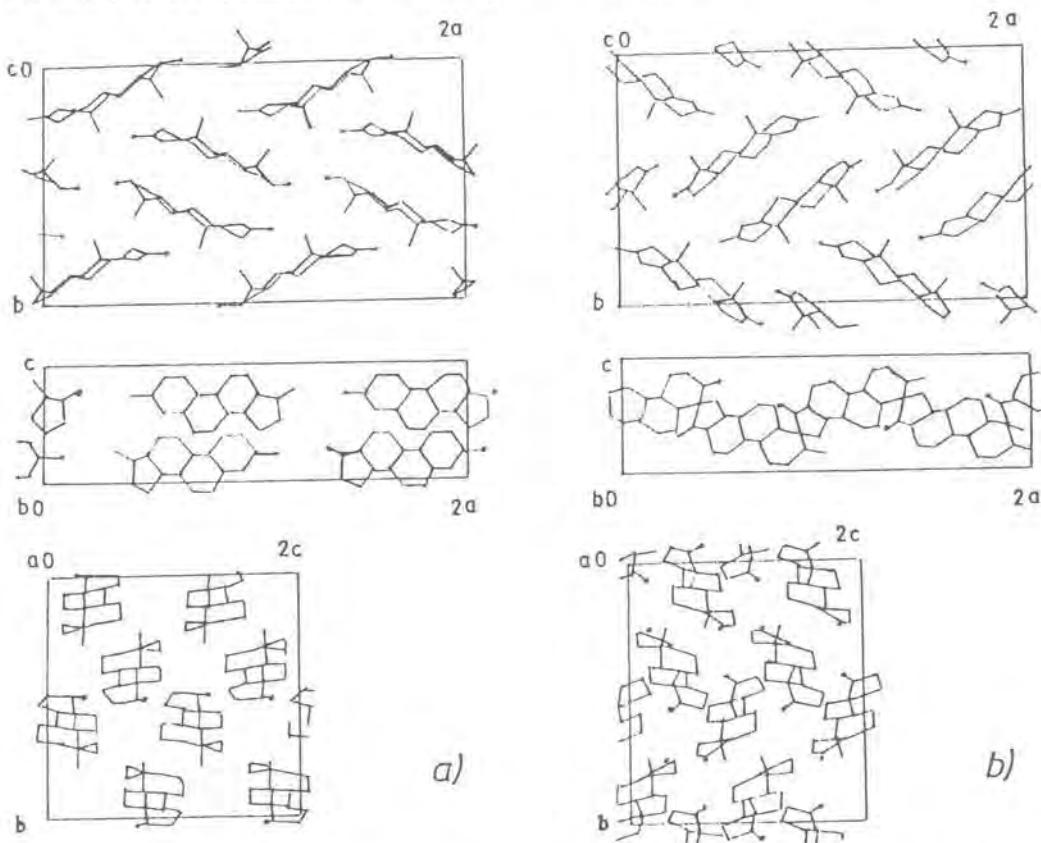
Postoji iznenadjujuće mali broj primera identičnog kristalnog pakovanja (izomorfizam) uprkos sličnostima molekulskih struktura estrana, androstana i pregnana i očinjenici da 85 % njih kristališe u  $P2_{1}2_{1}2_{1}$  ili  $P2_1$  prostornoj grupi. Naprotiv, postoji beskonačan varietet u pakovanju. Izdužene strukture (lanci, spirale, ravni) se takođe javljaju u različitim kristalnim oblicima. I kod njih je globalno pakovanje retko identično. Izuzetno retko su trodimenzionalne mreže vodoničnih veza čak i u izomorfnim parovima identične, što ukazuje na to da ne postoji jednostavna korespondencija ni izmedju vodoničnog vezivanja molekula i kristalnog pakovanja.

Minorne promene u orijentaciji molekula uveliko menjaju intermolekularne kontakte. Razlika od  $15^\circ$  u orijentaciji ose steroida u odnosu na jednu od ivica elementarne celije se toliko poveća simetrijskim operacijama da se intermolekularni kontakti bitno razlikuju. Ako uporedimo dve strukture koje imaju slično globalno pakovanje, ali se blago razlikuju u orijentaciji molekula (slika K34), vidimo da jedva primetljive razlike u kristalnom pakovanju menjaju pojedine međjuatomske interakcije: od 19 analiziranih međjuatomskih kontakata manjih od  $3.8 \text{ \AA}$ , samo su tri slična.

Druga važna odlika pakovanja steroidnih kristala je da fleksibilni steroidi, kao što su estroni, testosteroni i progesteroni, poseduju polimorfne oblike koji se u potpunosti razlikuju u kristalnom pakovanju.

Postojanje polimorfa (različite kristalne forme istog molekula) je uobičajeno kod prirodnih steroida. Analiza različitih kristalnih oblika istog steroida daje informacije o fleksibilnosti konformacije ili mogućoj egzistenciji konformacionih izomera. Nadjeno je da se konformacije molekula u polimorfima manje menjaju nego kristalno pakovanje. Najveće razlike u konformaciji postoje izmedju nezavisnih molekula u kristalima koji imaju udvostručenu asimetričnu elementarnu celiju. U mnogim slučajevima, naime, određeni kristalni oblik može sadržati dva kristalografski nezavisna molekula koji imaju različita okruženja /52/ ili neuredjene molekule sa parcijalnim (manjim od 1.) okupacionim faktorima /53/. Za asimetrične elementarne celije takvih kristala se kaže da su udvo-

stručene, a za elementarnu celiju da sadrže dimer. U najvećem bro-



Slika K34. Mada je globalno kristalno pakovanje u  $17\beta$ -hydroksi-4-androsten-3-on monohidratu /50/ slično pakovanju 4-androsten-3,17-diona /51/, najbliži medjuatomski kontakti se potpuno razlikuju.

ju slučajeva dva kristalografski nezavisna molekula su i konformatorno različita. Analiza podataka o steroidu ukazuje na to da su molekuli u stvari konformacioni izomeri koji imaju konačnu energetsku barijeru interkonverzije. Konformacije u drugim polimorfima istog molekula, kako je nadjeno, odgovaraju konformaciji jednog ili drugog molekula u udvostručenoj elementarnoj čeliji.

Na slici, analize pokazuju da ne postoje jake korelacije ni izmedju sastava molekula i kristalnog pakovanja. Naime, uprkos sličnosti u sastavu i mogućnosti ostvarivanja vodoničnih veza kortizola [ $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroksi-4'-pregnen-3,20-dion metanol (1:1)] /54/ i njegova tri  $9\alpha$ -halo derivata ( $9\alpha$ -fluoro /55,56/, bromo /57/ i hloro /58/ - $11\beta, 17\alpha, 21$ -trihidroksi-4'-pregnen-3,20-dion), ova jejenjenja kristalisu u tri različita kristalna sistema.

## K.6. Literatura

1. Mihajlović, M.Lj. (1975). "Osnovi teorijske organske hemije", Gradjevinska knjiga, Beograd.
2. Bucourt, R. (1974). in *Topics in Stereochemistry* Vol. 9, 159.
3. Ermer, O. (1976). *Structure and Bondings* 27, 161.
4. Boyens, J.C.A. (1978). *J. Cryst. Mol. Struct.* 8, 317.
5. Aston, J.G., Schumann, S.C., Fiuk, H.L. & Doty, P.M. (1941). *J. Am. Chem. Soc.* 63, 2029.
6. Aston, J.G., Fiuk, H.L. & Schumann, S.C. (1943). *J. Am. Chem. Soc.* 65, 341.
7. Kilpatrick, J.E., Pitzer, K.S. & Spitzer, R. (1947). *J. Am. Chem. Soc.* 69, 2483.
8. Hendrickson, J.B. (1961). *J. Am. Chem. Soc.* 83, 4537.
9. Pitzer, K.S. & Donath, W.E. (1959). *J. Am. Chem. Soc.* 81, 3213.
10. Picket, H.M. & Strauss, H.R. (1970). *J. Am. Chem. Soc.* 92, 376.
11. Allinger, N.L., Tribble, M.T., Miller, M.A. & Wertz, D.H. (1971). *J. Am. Chem. Soc.* 93, 1637.
12. Allinger, N.L., Hirsch, J.A., Miller, M.A., Tyminski, I.J. & Van-Catledge, F.A. (1968). *J. Am. Chem. Soc.* 90, 1199.
13. Sachse, H. (1890). *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 23, 1363.
14. Sachse, H. (1892). *Z. Phys. Chem.* 10, 203.
15. Hendricson, J.B. (1967). *J. Am. Chem. Soc.* 89, 7036.
16. Picket, H.M. & Strauss, H.R. (1970). *J. Am. Chem. Soc.* 92, 7281.
17. Strauss, H.L. (1971). *J. Chem. Ed.* 48, 221.
18. Hendrickson, J.B. (1967). *J. Am. Chem. Soc.* 89, 7047.
19. Wiberg, K.B. & Boyd, R.H. (1972). *J. Am. Chem. Soc.* 94, 8426.
20. Geise, H.J., Altona, C. & Romers, C. (1967). *Tetrahedron Lett.* 15, 1383.
21. Altona, C., Geise, H.J. & Romers, C. (1968). *Tetrahedron* 24, 13.
22. Altona, C. & Sunderalingam, M. (1972). *J. Am. Chem. Soc.* 94, 8205.
23. Dunitz, J.D. (1972). *Tetrahedron* 28, 5459.
24. Cremer, D. & Pople, J.A. (1975). *J. Am. Chem. Soc.* 97, 1354.

25. Hendrickson, J.B. (1967). *J. Am. Chem. Soc.* 89, 7047.  
 26. Picket, H.M. & Strauss, H.L. (1971). *J. Chem. Phys.* 55, 324.  
 27. Boyens, J.C.A. & Evans, D.G (1989). *Acta Cryst.* B45, 577.  
 28. Evans, D.G. & Boyens, J.C.A. (1989) *Acta Cryst.* B45, 581.  
 29. Barton, D.H.R. (1955). *Experientia*, Suppl. II, 121.  
 30. Hanack, M. (1965). "Conformation Theory", Academic Press, New York.  
 31. Duax, W.L., Weeks, C.M. & Rohrer, D.C. (1976). In *Topics in Stereochemistry*, Vol. 19, 271.  
 32. Boyens, J.C.A., Bull, J.R., Tuimann, A. & Van Rooyen, P.H. (1979). *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1279.  
 33. Gál, M., Fehér, O., Tihanui, E., Horváth, G., Jerkovich, G., Argay, Gy. & Kálmán, A. (1980). *Tetrahedron* 21, 1567.  
 34. Bucourt, R. & Hainant, D. (1966). *Bull. Soc. Chim. France*, 501.  
 35. Lajzérowicz-Bonuetean, J. (1968). *Acta Cryst.* B24, 196.  
 36. Klyne, W. & Prelog, V. (1960). *Experientia*, 16, 521.  
 37. Ribár, B., Stanković, S., Mészáros, Cs., Miljković, D., Pejanović, V. & Petrović, J. (1993). *Crystal and Molecular Structure of 3-Methoxy-6 $\alpha$ ,17 $\beta$ -dihydroxyestra-1,3,5(10)-triene-7-one Oxime* (in press).  
 38. Cooper, A., Norton, D.A. & Hauptman, H. (1969). *Acta Cryst.* B25, 814.  
 39. Busetta, B., Courseille, C. & Hospital, M. (1973). *Acta Cryst.* B29, 298.  
 40. Cody, V., DeJarnette, F., Duax, W.L. & Norton, D.A. (1971). *Acta Cryst.* B27, 2458.  
 41. Tshukuda, Y., Sato, T., Shiro, M. & Koyama, H. (1969). *J. Chem. Soc. B*, 336.  
 42. Norton, D.A., Kartha, G. & Lu, C.T. (1963). *Acta Cryst.* 16, 89.  
 43. Busetta, B. & Hospital, M. (1972). *Acta Cryst.* B28, 560.  
 44. Busetta, B., Courseille, C., Geoffoe, S. & Hospital, M. (1972). *Acta Cryst.* B28, 1349.  
 45. Duax, W.L. (1972). *Acta Cryst.* B28, 1864.  
 46. Brown, J.N. & Trefonas, L.M. (1972). *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4311.

47. Majesta, R. & Trefonas, L.M. (1969). *J. Am. Chem. Soc.* 91, 1508.
48. Weber, H.P. & Galantay, E. (1972). *Helv. Chim. Acta* 55, 544.
49. Busetta, B., Courseille, C. & Hospital, M. (1972). *Cryst. Struc. Comm.* 1, 235.
50. Precigous, G., Hospital, M. & Van den Bosche, G. (1973). *Cryst. Struc. Comm.* 1, 435.
51. Busetta, B., Comberton, G., Courseille, C. & Hospital, M. (1972). *Cryst. Struc. Comm.* 1, 129.
52. Kilbourn, B.T. & Owston, P.G. (1970). *J. Chem. Soc. B*, 1.
53. Rohr, D.C. & Fullerton, D.S. (1980). *Acta Cryst.* B36, 1565.
54. Roberts, P.J., Coppola, J.C., Isaacs, N.W. & Kennard, O. (1973). *J. Chem. Soc., Perkin II*, 774.
55. Weeks, C.M., Duax, W.L. & Wolff, M. (1973). *J. Am. Chem. Soc.* 95, 2865.
56. Dupont, L., Dideberg, O. & Campstyu, H. (1972). *Acta Cryst.* B28, 3023.
57. Weeks, C.M. & Duax, W.L. (1973). *Acta Cryst.* B29, 2210.
58. Weeks, C.M., Duax, W.L. & Wolff, M.E. (1974). *Acta Cryst.* B30, 2516.

## M. MOLEKULARNO-MEHANIČKI PRORAĆUNI

Rentgeno-struktturnom analizom odredjene strukture ispitivanih jedinjenja podvrgnute su i energijskoj minimizaciji i drugim energijsko-konformacionim proraćunima. Korišćen je komercijalni program PCMODEL 4.0 Serena Software institucije iz Bloomingtona, namenjen radu na personalnim računarima.

PCMODEL je program za molekularno modeliranje i koristi se za proučavanje organskih i neorganskih molekula na osnovama tzv. molekularne mehanike. Jednostavan je u pogledu korišćenja i ima brojne mogućnosti za kreiranje, prikaz i energijsku minimizaciju struktura.

### M. 1. Metode energijsko-konformacionih proraćuna

"Kompjutaciona hemija" doživila je izuzetno veliki napredak od dana nastanka prvih digitalnih kompjutera pre četrdesetak, a posebno u poslednjih pet-šest godina kada su se pojavili moći računari sa pratećom periferijom visoke tehnologije. Metodi koji se koriste u ovoj grani hemije omogućuju da se osobine molekula, kao što su energija, geometrija, elektronska gustina, vibracione frekvencije i druge termodinamičke funkcije mogu teorijski odrediti i za to postoje tri pristupa.

1. Kvantnomehanički pristup ovom problemu je rešavanje Schrödingerove jednačine za dati elektronski sistem. U opštem slučaju, ovo se čini za različite pretpostavljene ili nekom metodom određene položaje atomskih jezgara i tada se nalazi minimum ukupne energije molekula kao funkcija rastojanja izmedju jezgara. Ovaj princip, poznat pod imenom *ab initio* metod /1/, u principu ne zahteva nikakve empirijske parametre. Ta osobina mu daje znatnu prednost nad ostalim metodima. Međutim, egzaktni proraćuni su mogući samo za jon vodonikovog molekula  $H_2^+$  /2/. Vec u slučaju molekula  $H_2$  nastaju problemi koji se mogu prevazići jedino uvodjenjem određenih aproksimacija, a one postaju brojnije ukoliko je molekul komplikovaniji. Postoji nekoliko ozbiljnih ograničenja u primeni ove metode /3/. Prvo, talasna funkcija koja predstavlja beskonačni red mora da bude prekinuta posle određenog broja članova,

sto unosi grešku u proračune. Drugi nedostatak leži u činjenici da je *ab initio* metod u stvari metod samousaglašenog polja, prema kojem se svaki elektron kreće u srednjem polju ostalih elektrona i jezgara, dok bi realno kretanje svakog elektrona trebalo tretirati nezavisno. Zbog ovoga se ne uzima u proračun "korelaciono" kretanje elektrona koje znatno smanjuje energiju odbijanja izmedju elektrona. Elektronska korelacija je, ustvari, uzrok Van der Waalsovog privlačenja. Dakle, metod samousaglašenog polja ne uzima u obzir ovaj značajan fenomen. Treće ograničenje proističe iz činjenice da *ab initio* proračuni ne uzimaju u obzir termalne vibracije i rotacije, tako da dobijeni rezultati ne odgovaraju stvarnom stanju molekula na sobnoj temperaturi. Četvrti problem predstavlja vreme potrebno za ovu vrstu proračuna, koje raste približno sa četvrtim stepenom broja atoma. Uzimajući sve navedeno u ozir, može da se zaključi da *ab initio* proračuni imaju smisla kada su u pitanju relativno mali molekuli. Tada se mogu dobiti veoma dobri rezultati uz razumno utrošak vremena za računanje /4,5,6/. Sa povećanjem broja atoma u molekulu smanjuje se pouzdanost i tačnost rezultata, a vreme računanja enormno raste.

2. Drugu grupu metoda čine tzv. *semi-empirijske* metode. Kako je napred rečeno, u kvantno-mehaničkom prilazu određivanja strukture molekula moraju se načiniti određena pojednostavljenja problema; po pravilu ovo se postiže primenom aproksimacije samousaglašenog polja (Hartree-Fock /7/). Do ove tačke se proračuni obično nazivaju *ab initio* proračunima.

U cilju da se ekonomiše sa vremenom potrebnim za ovakve proračune, mogu se uvesti daljne aproksimacije u *ab initio* proračune, koje će dati dobre rezultate uz manju cenu koštanja. Tako modifikovane metode /1,8,10/ se nazivaju *semi-empirijskim* metodama. Detalji proračuna od metode do metode se mogu razlikovati, ali cilj ovih metoda je uvek isti: na neki način izostaviti koliko god je moguće elektronskih integrala tipa

$$\int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \psi_1(1) \psi_2(1) \frac{1}{r_{12}} \psi_3(2) \psi_4(2) dx_1 dy_1 dz_1 dx_2 dy_2 dz_2$$

gde  $\psi_s$  u opštem slučaju predstavljaju četiri različite orbitale, a za elektrone 1 i 2, respektivno;  $r_{12}$  je rastojanje izmedju elek-

trona. Mada se ovi integrali mogu lako odrediti pomoću kompjutera ako su talasne funkcije  $\psi_s$  Gaussovog tipa, oni se u Schrödingerovoj jednačini koja opisuje molekul srednje veličine javljaju u tolikom broju da iziskuju puno kompjuterskog vremena. Ovi se integrali mogu grupisati u različite familije i izostavljanjem nekih od ovih familija, potrebno kompjutersko vreme značajno se može skratiti. Ako se familije koje trebaju biti izostavljene pravilno odaberu, vreme računanja se uveliko može smanjiti bez velikog uticaja na konačne rezultate. Ove metode se nazivaju *semi-empirijskim* zbog nastojanja da se izostavljane ovih integrala kompenzuje prilagođavanjem nekih brojeva koji ulaze u proračun da bi se dobilo što bolje slaganje sa *ab initio* ili eksperimentalnim rezultatima. Na nesreću, na ovaj način uvedene aproksimacije smanjuju tačnost i pouzdanost rezultata.

*Semi-empirijske* procedure su prvi put bile primenjene na  $\pi$  sisteme, pošto se proračuni ove vrste mogu izvesti i bez kompjutera. Prvi uspešan široko korišćeni i u slučajevima jednostavnih molekula (ali ne samo u slučajevima  $\pi$  sistema) primenjivan metod ove vrste je bio tzv. CNDO (*Complete Neglect of Differential Overlap*) proračun /9/. U cilju poboljšanja tačnosti kojom će se reproducirti rezultati, ovaj metod je tokom godina značajno modifikovan. Najviše korišćen program ovog tipa je MNDO (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*) program /11/. Ovaj i slični programi MINDO/3 (*Modified Intermediate Neglect of Differential overlap*) /12/ i PRDDO (*Partial Retention of Diatomic Differential Overlap*) /13, 14/ uspešno smanjuju kompjutersko vreme potrebno za *ab initio* proračune, ali nisu dovoljno uspešni u pogledu tačnosti rezultata. Međutim, posve mogućnosti da se *semi-empirijske* metode bitno poboljšaju tako da u budućnosti daju tačnije rezultate uz manju cenu koštanja.

3. Teorijski pristup koji se u osnovi bitno razlikuje od prethodno pomenutih je empirijska metoda poznata kao *molekularna mehanika*. Pod *molekularnom mehanikom* podrazumevamo široko korišćen računski metod razvijen za određivanje tačnih *a priori* struktura i energija molekula. Ova metoda je prirodna posledica ranijih ideja o vezama izmedju atoma u molekulima i van der Waalsovih sila izmedju nevezanih atoma. Uključuje u sebe fundamentalne formulaci-

je vibracione spektroskopije i nekih osnovnih ideja Andrewsa iz 1930 godine /15/. Osnovna ideja je ta da veze imaju "prirodne" dužine i uglove i da će molekuli prilagoditi svoju geometriju tako što će u jednostavnim slučajevima poprimiti ove vrednosti. Pored toga, uzete su u obzir sterične interakcije uključivanjem funkcija van der Waalsovog potencijala. U napregnutijim sistemima, molekuli će se deformisati na predvidjen način sa energijom naprezanja koja se može tačno izračunati.

Mada osnovne ideje o molekularnoj mehanici datiraju iz 1930., ozbiljniji pokušaji da se ova metoda i praktično primeni nisu učinjeni sve do 1946. godine, kada su se iz ove oblasti pojavila tri važna, međusobno nezavisna naučna rada /16,17,18/. Ovi radovi zajedno predstavljaju osnovu za kasniji razvoj molekularno-mehaničke metode.

Medjutim, može se reći da je Westheimer sa svojim radovima /18,19,20,21/ najviše doprineo uvodjenju i ranom razvoju ove metode. Svojim proračunima je pokazao da se molekularno-mehanička metoda može koristiti da se objasne odredjene osobine molekula, kao što su njihova geometrija i energija. Ipak, tek sa pojavom kompjutera pedesetih godina i njihovim naglim razvojem iza toga je za ovakav prilaz odredjivanju i razumevanju strukture molekula naglo poraslo interesovanje do te mere da se danas može reći da je molekularna mehanika postala jedna od standarnih metoda u strukturnoj hemiji. Izraz Westheimerova metoda je sinonim za molekularno-mehaničku metodu, a i izraz proračuni (*empirijskog*) polja sila se često koristi sa istim značenjem. Spektroskopisti često koriste izraz polje sila pod čime se podrazumeva sličan skup jednačina postavljenih da se reprodukuju i predvide vibracioni spektri. Zaista tačno polje sila treba da dà strukturu, spektar i odgovarajuće osobine. Medjutim, sadašnje spektroskopsko polje sila ne može se obično koristiti da se odredi struktura, a ni polje sila molekularne mehanike obično ne daje dobre spektre.

Polje sila koje se koristi u PCMODEL programu naziva se MMX i izvedeno je iz MM2 (QCPE-395) polja sila iz 1977. godine od Allingera i Yuha (videti referencu /22/ i тамо citirane radove). Pi-VESCF (Variable Electronegativity Self Consistent Field) proračuni za delokalizovane  $\pi$ -sisteme, koji cine originalni rad Al-

### M.2. Molekularna mehanika

Molekularna mehanika, kao što je rečeno, predstavlja empirijsku metodu. Razvijena je fitovanjem jednačina i parametara na eksperimentalne rezultate. U molekularno-mehaničke proračune ulazi veliki broj funkcija i parametara koji za svaki dati molekul moraju biti poznati, odnosno određeni proučavanjem drugih molekula iz iste klase. Ovo nameće određeno ograničenje u primeni metode u smislu da proučavani molekul mora pripadati klasi molekula na kojoj su parametri i određeni. Tako, ako se neke od funkcija extrapolisu iza oblasti u kojoj su one određene, tada se dovodi u pitanje pouzdanost proračuna. Međutim, u praksi se obično koriste male ekstrapolacije uz cenu da izračunate veličine mogu biti manje pouzdane i tačne od očekivanog.

*Ab initio* proračuni ne podležu ovim ograničenjima, što ih čini uz sve njihove nedostatke, a posebno neekonomičnost, pogodnim za proučavanje potpuno novih vrsta molekula.

### M.3. Born-Oppenheimerova aproksimacija

Prema Born-Oppenheimerovoj aproksimaciji /24/ Schrödingerova jednačina za molekul se može razdvojiti na dva dela tako da se kretanje elektrona može posmatrati odvojeno od kretanja jezgara. Ova aproksimacija se koristi na dva različita načina. Prvo, što se tiče elektronske strukture, najpre se nekom metodom odrede položaji jezgara i potom proučava elektronska struktura pri konstantnim položajima jezgara. U molekularnoj mehanici i vibracionoj spektroskopiji se postupa obrnuto. Proučava se kretanje jezgara, a elektroni se eksplicitno ne ispituju. Jednostavno se smatra da su optimalno rasporedjeni oko jezgara.

Energija molekula u ovoj aproksimaciji se može prikazati kao funkcija položaja jezgara. Ova funkcija definiše multidimenzionalnu energetsku površinu, tzv. Born-Oppenheimerovu (BO) površinu. U molekularnoj mehanici ona se obično zove samo površina potencijalne energije.

U opštem slučaju, potencijalna energija ima više minimuma različitih dubina. U prvoj apsoksimaciji molekul je opisan strukturom koja odgovara najdubljem energijskom minimumu. U sledećoj aproksimaciji, on je opisan ravnotežnom mešavinom molekula različitih minimuma potencijalne energije u Boltzmanovoj raspodeli. U još finijoj aproksimaciji, molekuli nisu nepokretni na dnu energijskih jama, već osciliraju oko energijskih minimuma. Ako je energija termalnog kretanja jednaka ili veća od Gibbsove slobodne energije aktivacije, molekuli mogu preci usled termalnog kretanja iz jedne u drugu potencijalnu jamu.

#### M. 4. Polje sila

Za Born-Oppenheimerovu površinu se u molekularno-mehaničkim proračunima koriste empirijski izvedeni skupovi jednačina. Ovaj skup potencijalnih funkcija, koji se naziva *poljem sila*, sadrži parametre koji se optimizacijom tako podešavaju da se dobije najbolje slaganje izmedju proračunatih i eksperimentalnih osobina molekula, kao što je energija, toplota stvaranja i drugo. U molekularnoj mehanici se uvek pretpostavlja da se odgovarajući parametri i konstante sila mogu preneti sa jednog na drugi molekul. Drugim rečima, ove veličine, o čemu je već nešto rečeno, određuju se za skup jednostavnih jedinjenja i zatim se mogu koristiti za druga slična jedinjenja. Međutim, nije moguće dokazati da je ova pretpostavka ispravna. Tako, spektroskopska polja sila /7/ imaju parametre koji se u opštem slučaju (izuzetak čini ograničen skup jedinjenja) ne mogu preneti na druge molekule zato što se iz ovakvih polja izostavlja većina ili sve važne van der Waalsove interakcije izmedju nevezanih atoma.

##### M. 4. 1. Formalizam spektroskopskih polja sila i molekularna mehanika

U molekularnoj mehanici se primenjuju polja sila koja su prvično razvijena u vibracionoj analizi u fizički rigoroznjem obliku. Da si razumeli molekularno-mehanička polja sila, pogodno je upoznati se sa formalizmom polja sila koja se primenjuju u vibra-

cionalnoj analizi.

Kada molekul sa  $n$  atoma, definisanih skupom od  $3n$  koordinata  $x_i$ , odstupi od svoje geometrije sa minimalnom potencijalnom energijom  $V_0$  i koordinatama  $x_i^0$ , potencijalna energija se može razviti u Taylorov red /7/:

$$V_{\text{pot}} = V_0 + \sum_{i=1}^{3n} \left[ \frac{\partial V}{\partial x_i} \right]_0 \Delta x_i + \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^{3n} \left[ \frac{\partial^2 V}{\partial x_i \partial x_j} \right]_0 \Delta x_i \Delta x_j + \dots + \frac{1}{6} \sum_{i,j,k=1}^{3n} \left[ \frac{\partial^3 V}{\partial x_i \partial x_j \partial x_k} \right]_0 \Delta x_i \Delta x_j \Delta x_k + \text{viši članovi} \quad M.1.$$

U vibracionoj analizi molekula sa geometrijom koja odgovara energijskom minimumu, član  $V_0$  se uzima da je nula. Inače je konstanta i jedino je od važnosti kada se želi izračunati toplota stvaranja, o čemu će kasnije biti više reči. Iz definicije potencijalne energije sledi da je i drugi član nula. Za dovoljno male deformacije, članovi viši od kvadratnog se zanemaruju (harmonijska aproksimacija /27-30/). Ako druge izvode, koje nazivamo konstantama sile, zamenimo simbolima  $f_{ij}$ , dobijamo jednostavnu relaciju harmonijskog polja sila

$$V_{\text{pot}} = \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^{3n} f_{ij} \Delta x_i \Delta x_j \quad M.2.$$

Ova jednačina definiše kuplovane harmonijske oscilatore u potpunosti, a u okviru harmonijske aproksimacije, tačno. Obično se konstante sile uredjuju u obliku matrice u kojoj članovi sa  $i = j$  čine dijagonalne, a unakrsni članovi sa  $i \neq j$  nedijagonalne članove. Ako se u tu u obzir samo dijagonalni članovi, što podrazumeva da oscilatori nisu kuplovani, dobija se Hookeov zakon. Međutim, u opštem slučaju se mora uključiti u analizu veliki broj unakrsnih članova, koji odgovaraju istovremenom pomaku po dvema koordinatama.

Pri većim amplitudama pomeranja atoma, kada se izlazi iz oblasti primenljivosti harmonijske aproksimacije, viši članovi u jednačini M.1. se više ne mogu zanemariti. Međutim, anharmonijski efekti će se tretirati na zadovoljavajući način ako se u polje sila uključe barem kubni članovi. Druga mogućnost bi bila da se har-

monijski potencijal zameni Morseovom funkcijom, o čemu će kasnije biti više reči.

#### M. 4.2. Molekularno-mehaničko polje sila

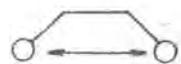
Jednostavna molekularno-mehanička polja sila uključuju deformaciju [istezanje (stretching)] veza, deformaciju [savijanje (bending)] uglova, deformaciju torzionih uglova i van der Waalsove interakcije.

$$V = \sum V_{\text{stretch}} + \sum V_{\text{bend}} + \sum V_{\text{torsion}} + \sum V_{\text{VDW}} \quad \text{M. 3.}$$

gde se sumiranje vrši po svim vezama, valentnim uglovima, torzionalnim uglovima i tzv. nevezanim interakcijama izmedju svih atoma koji nisu vezani jedan za drugog ili za zajednički atom (odnosno 1,4- i višim interakcijama). Poboljšana polja sila mogu sadržati i



1,3-interakcija



1,4-interakcija

Urey-Bradleyeve članove (1,3-interakcije /25/) ili članove unakrsne interakcije, kao i elektrostatičke i druge članove. Suma svih ovih članova se naziva *steričnom energijom* molekula. U najjednostavnijim poljima sila dovoljno je desetak parametara (videti M. 4.2.2.) da bi se opisali alkani. Takvo polje sila daje prihvatljive strukture molekula i razlike u energijama, ali vrednosti dobijene ovim poljem sila su lošije od eksperimentalno izmerenih. Da bi se bolje reprodukovali raspoloživi eksperimentalni rezultati, parametri se dalje poboljšavaju ili uvode novi, modifikujući tako jednačine koji čine polje sila. Kada imamo modifikovane jednačine, ponovo je potrebno poboljšati parametre.

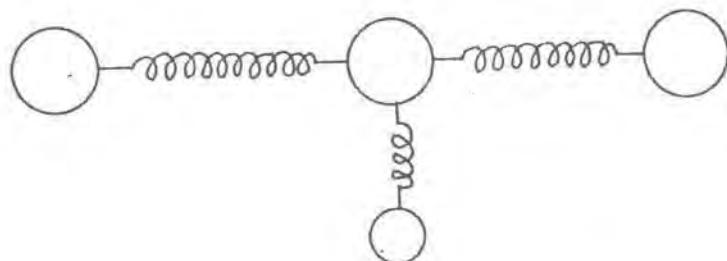
U pogledu izbora jednačina, da bi postigli što bolje slaganje sa eksperimentalnim rezultatima, različiti autori uvode različite jednačine. Međutim, svi se slažu da dobro polje sila mora da sadrži odredjene jednačine, o kojima će biti više reči. Ostale jednačine se ponekad koriste, a ponekad ne u "izgradnji" polja sila.

Ipak, sve ove jednačine su dovoljno jednostavne da mogu biti modernim kompjuterima veoma brzo rešene, što omogućava primenu ovakvih proračuna i na velike molekule.

#### M. 4.2.1. Mehanički model molekula

Jednostavno polje sila koje najbolje odgovara hemijskoj predstavi prirode sila koje deluju u molekulu je *valentno polje sila* /7/, koje se definiše preko unutrašnjih koordinata i to obično svih medjuatomskih rastojanja, skupa nezavisnih uglova veza i torsionih uglova. Sile koje deluju u molekulu deluju duž i normalno na kovalentne veze.

Da bi razvili mehaničko-molekularno valentno polje sila, zamislimo molekul kao skup masa međusobno povezanih oprugama (slika M1), koji održavaju "prirodne" dužine i uglove veza /3/. U daljem



Slika M1. Mehanički model molekula

pojednostavljanju modela uzima se da su opruge nezavisne, odnosno da oscilatori nisu kuplovani, čime se iz izraza za potencijalnu energiju molekula izbacuju svi unakrsni članovi. Jednačina u kojoj figurišu samo dijagonalni članovi čini *dijagonalno valentno polje sila*.

#### M. 4.2.2. Istezanje veze i savijanje ugla

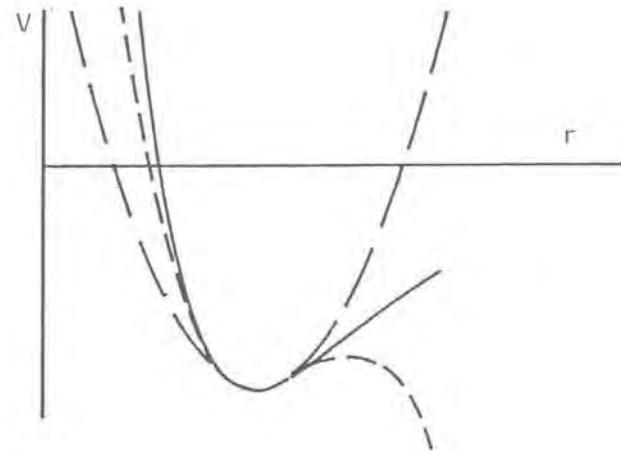
Kada dolazi do deformacije molekula, u prvoj aproksimaciji se može smatrati da važi Hookeov zakon, kao u slučaju elastičnih opruga. Tako, za molekul se može definisati potencijalna energija istezanja  $V_1$  i savijanja  $V_2$  pošto sledećih jednačina:

$$V_I = \frac{1}{2} \sum k_I (l - l_o)^2 \quad M. 4.$$

$$V_\vartheta = \frac{1}{2} \sum k_\vartheta (\vartheta - \vartheta_o)^2 \quad M. 5.$$

u kojima se sumiranje vrši po svim dužinama ( $l$ ) i uglovima veza ( $\vartheta$ ) u molekulu.  $k_I$  predstavlja konstantu sile istezanja veze, a  $k_\vartheta$  konstantu sile savijanja ugla. Dimenzije su im energija po kvadratu dužine i energija po kvadratu ugla, respektivno.  $l_o$  i  $\vartheta_o$  predstavljaju ravnotežne vrednosti dužina veza i valentnih uglova, respektivno.  $k_I$ ,  $k_\vartheta$ ,  $l_o$  i  $\vartheta_o$  su definisani za svaki tip veze, odnosno ugla u molekulu. Konstante sile i ravnotežne vrednosti dužina veza i valentnih uglova koji se uključuju u *polje sile*, nazivamo parametrima polja. Ravnotežne, odnosno standardne ili prirodne dužine veza ( $l_o$ ), valentnih ( $\vartheta_o$ ) i torzionih uglova ( $\omega_o$ ) nazivamo geometrijskim parametrima polja sile.

Hookeov zakon je dobra aproksimacija samo u slučaju malih deformacija. Za veće deformacije mogu se uvesti dodatni članovi (trećeg, četvrtog itd. reda) ili harmonijska funkcija zameniti Morseovom funkcijom (slika M2) /26/. Uopšteno, jednostavne funkci-



Slika M2. Harmonijske i anharmonijske funkcije istezanja i savijanja: — Morseov tip funkcija, — — — harmonijski potencijal, - - - - harmonijski potencijal sa dodatim kubnim članom.

je se koriste kada je to moguće, a one složenije kada je neophodno. Suvise komplikovane funkcije mogu reprodukovati bilo koje željeno

ljene osobine. Međutim njihova primena zahteva dodatne proračune, a sa druge strane, što se više parametara uvodi, stim je smisao rezultata teže razumljiv.

Morseove funkcije imaju opšti karakter i najbolje opisuju potencijalnu energiju deformacije valentnih veza i uglova, što ih čini, posebno u slučaju velikih deformacija kada se javljaju anharmonijski efekti, prihvatljivijim od harmonijskog potencijala. Međutim, ove funkcije se u molekularno-mehaničkom polju sila ne koriste generalno jer zahtevaju izuzetno veliku količinu kompjuterskog vremena.

Teorijski najprihvatljivija aproksimacija je da se Taylorov red M. 1. za istezanje veze i savijanje ugla prekine posle člana koji je viši od kvadratnog /31, 32/. Potencijalna funkcija koja uključuje kubni član, kao što je jednačina

$$V_1 = \sum \frac{k_1}{2} (1 - \frac{l}{l_0})^2 + k' (1 - \frac{l}{l_0})^3 \quad M. 6.$$

ima željene osobine u određenom opsegu i dobro funkcioniše za valentne veze koje su neobično dugačke. Međutim, pri velikim deformacijama kubna funkcija se invertuje. Kada se izvodi minimizacija energije sa jako slabom geometrijom ovo može dovesti do nezgode - "razletanja" molekula. Zato se kubni član mora koristiti u kasnijem stadijumu energijske minimizacije, izuzev ako kompjuterski program nije u stanju da automatski vodi računa o ovom problemu. Funkcija sa parnim eksponentima se ponaša simetrično i problem bezanja iz potencijalne jame se ne javlja. Takve se funkcije koriste za savijanje u Schleyerovom /31/ i Allingerovom MM2 /34/ polju sile.

Očigledno je da nije teško obrazovati dobre anharmonijske potencijale istezanja veza i savijanja uglova. Za sad, međutim, nije poznato gde je granica harmonijske aproksimacije za savijanje ugla. Za neobično široko otvorene uglove, kao kod di- i tri-t-butilmetana, odstupanje ugla od normalnog je oko  $15^\circ$ . Ne postoji podaci da kvadratna funkcija nije adekvatna za deformacije ove veličine. Mnogo veće deformacije ugla javljaju se samo u suprotnom smeru, posebno u slučaju tro- i četvorocranih prstenova.

#### M. 4.2.3. Problem ciklobutana

U ciklobutanu, tipičnom predstavniku jedinjenja sa četvoročlanim prstenom, smanjenje tetraedralnog ugla na približno  $90^\circ$  praćeno je neobično velikim izduženjem veza. Deformacija ugla se može minimizirati ako uzmemo da je ciklobutan planaran. Međutim prsten značajno odstupa od planarnosti ( $20-40^\circ$ ), što dovodi do daljnje kompresije uglova /3/.

Činjeni su različiti pokušaji da se reše ovi problemi /34-38/. Rešenje za neobično izduženje veza u ciklobutanu se našlo dodavanjem unakrsnog člana potencijalnoj funkciji /39, 40/

$$V_{1/\vartheta} = \sum k_{1\vartheta} (1 - l_0)(\vartheta - \vartheta_0) \quad M.7.$$

Problem nabiranja je rešen dodavanjem člana /32/

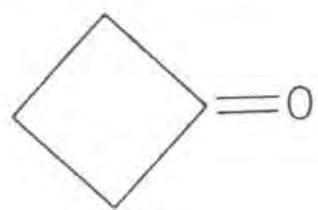
$$V_{\vartheta/\omega} = \sum k_{bt} (\omega - \omega_0)(\vartheta - \vartheta_0) \quad M.8.$$

gde  $\omega$  i  $\omega_0$  predstavljaju aktuelni i "prirodni" torzioni ugao, respektivno.

#### M. 4.2.4. Naprezanje usled odstupanja od ravni

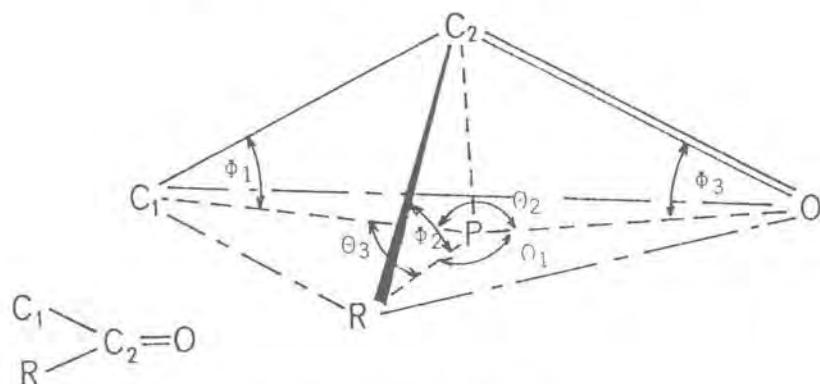
Deformacije savijanjem oko karbonilnog ugljenika koji ima minimum energije kada gradi planarnu grupu, obično se tretiraju na isti način kao deformacije u slučaju tetraedralnog ugljenika. Ovo predstavlja pod određenim uslovima zadovoljavajuću aproksimaciju /57/. Međutim, kod proračuna struktura sa malim prstenom koji sadrži ovu vrstu atoma, može doći do ozbiljnijih grešaka. Prirodni valentni uglovi oko centranog ugljenikovog atoma karbonilne grupe iznose približno  $120^\circ$ . Ako se C-C-C uglovi smanje na mnogo manju vrednost, što se dešava npr. u molekulu ciklobutanona (slika M3), C-C=O ugao neophodno poprima veliku vrednost ( $133^\circ$ ). U opštem slučaju molekularno-mehanički proračun teži da ovaj ugao vrati na  $120^\circ$ , što može učiniti izdizanjem kiseonika iz ravni koju obrazuju tri ugljenika karbonilne grupe. U stvarnosti ovo bi deformisalo  $\pi$  vezu u tolikoj meri da bi porast  $\pi$  energije dvostrukе veze daleko

premašio energiju oslobođenju opuštanjem ugaonog naprezanja u σ



Slika M3. Ciklobutanon.

kosturu veza. Stoga se u slučaju dvostrukih veza pored deformacija uglova koje ne narušavaju π vezu (u-ravni deformacije) moraju uzeti u obzir i deformacije koje narušavaju ovu vezu (iz-ravni deformacije) /54,58/ i to sa konstantama sile razlicitim od onih za u-ravni deformacije. Drugim rečima, u sistemu od četiri atoma sa valentnim vezama kao u karbonilnoj grupi deformacija savijanjem se može razlagati na dve grupe komponenti (slika M4). U-ravni kompon-



Slika M4. Odstupanje-od-ravni deformacija.

nente se odnose na uglove R-P-O, R-P-C i C<sub>1</sub>-P-O, gde je P projekcija centralnog atoma C<sub>2</sub> na ravan ostala tri atoma. Ovi uglovi su označeni kao θ<sub>1</sub>, θ<sub>2</sub> i θ<sub>3</sub>, respektivno. Iz-ravni komponente se odnose na uglove C<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-P, C<sub>2</sub>-R-P i C<sub>2</sub>-O-P i označeni su kao φ<sub>1</sub>, φ<sub>2</sub> i φ<sub>3</sub>, respektivno.

Allinger je sa saradnicima /58/ opisao ove deformacije savijanjem sledećim izrazima:

$$V_{\vartheta} = \sum_{i=1}^3 k_i (\Delta\vartheta_i^2 + f\Delta\vartheta_i^3)$$

(u-ravni)

M. 9.

$$V_{\phi} = \sum_{j=1}^3 k_j (\Delta\phi_j^2 + f\Delta\phi_j^3) \quad M. 10.$$

(iz-ravni)

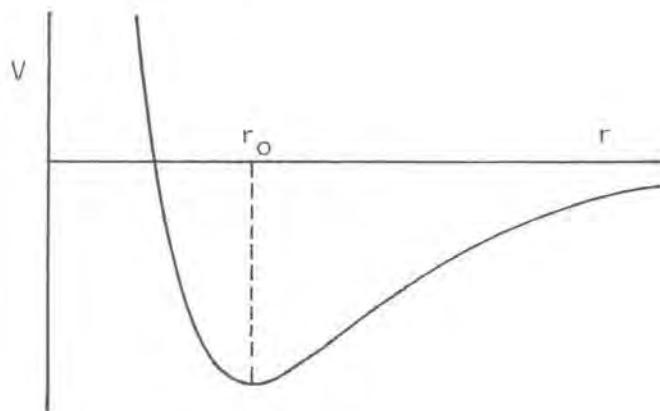
gde je  $k_i$  konstanta sile za u-ravni deformaciju, a  $k_j$  konstanta sile za iz-ravni deformaciju.  $f$  je konstanta kubičnog člana.  $\Delta\vartheta_i$  i  $\Delta\phi_j$  predstavljaju odstupanje opisanih uglova od prirodne vrednosti ( $\vartheta_i - \vartheta_i^0$ ) i ( $\phi_j - \phi_j^0$ ), respektivno.  $\phi_j^0 \equiv 0$ .

#### M. 4.2.5. Interakcije valentno nevezanih atoma

Pored navedenih članova, potencijalna funkcija mora da sadrži i članove koji opisuju van der Waalsove interakcije izmedju svih parova atoma koji nisu vezani jedan za drugog ili za zajednički atom. Naime, zadnje dve interakcije su isključene iz van der Waalsovih proračuna: u slučaju da su atomi medjusobno vezani, van der Waalsova interakcija je delimično uračunata u deformaciju dužine veze, a ako su atomi vezani za zajednički atom, u deformaciju ugla.

Uzimajući da se intra i intermolekularne interakcije valentno nevezanih atoma pokoravaju istim zakonima, molekularna mehanika je preuzeila potencijalne funkcije koje su prvobitno izvedene za potencijale interakcija atoma razredjenih gasova uz pretpostavku da su ovi atomi sfernog oblika.

Opšti oblik van der Waalsove potencijalne funkcije rezultira iz delovanja dveju sila: odbojne pri manjim i privlačne pri većim medjuatomskim rastojanjima (slika M5). Kriva se karakteriše



Slika M5. Funkcija van der Waalsove potencijalne energije.

rastojanjem koje odgovara energijskom minimumu i predstavlja zbir van der Waalsoih radijusa interagujucih atoma, dubinom potencijalne jame (vezano sa polarizabilnošću atoma) i strminom repulzivnog dela krive (tvrdoca).

Plemeniti gasovi i nepolarni molekuli sa zatvorenim elektronskim ljkuskama pri većim rastojanjima interaguju preko indukovanih električnih momenata, tj. Londonovih disperzionih sila

$$V_{\text{disp}} = - c_6 r^{-6} - c_8 r^{-8} - c_{10} r^{-10} - \dots \quad M. 11.$$

Prvi član, energija dipol interakcije trenutnog dipola sa indukovanim dipolom, preovladava pri velikim rastojanjima i privlačna sila se obično opisuje samo sa ovim članom; koeficijent  $c_6$  se može tako odabrat da se delimično uračunaju zanemareni članovi višeg reda. U slučaju molekula sa permanentnim nanelektrisanjem ili električnim dipolnim momentom energija interakcije se može izračunati na osnovu klasične elektrostatičke teorije. Za interakciju izmedju jona, Coulombova energija je data relacijom

$$V_q = \frac{q_i q_j}{Dr_{ij}} \quad M. 12.$$

U nenelektrisanim polarnim molekulama energija dipol/dipol interakcije je data relacijom

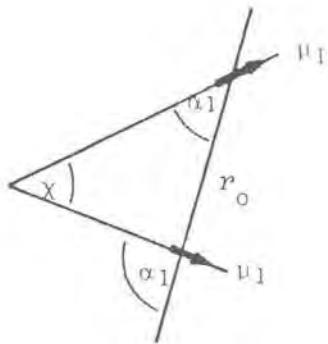
$$V_{\text{dipol}} = \frac{\mu_i \mu_j}{Dr_{ij}} (\cos \chi - 3 \cos \alpha_i \cos \alpha_j) \quad M. 13.$$

koja se naziva Jeansovom formulom. D predstavlja efektivnu dielektričnu konstantu,  $\chi$  je ugao izmedju dva dipola  $\mu_i$  i  $\mu_j$ , a  $\alpha_i$  i  $\alpha_j$  su uglovi koje dipoli zaklapaju sa vektorom koji spaja ove dipole (slika M6) /41/.

Pri dovoljno malim rastojanjima odbojna sila rezultira iz Paulieve isključivosti, ali oblik potencijalne funkcije koja se koristi za izračunavanje repulzivne energije odredjena je na principu svrsishodnosti.

Ukupna potencijalna energija interakcije izmedju para atoma je suma energija od privlačne i odbojne sile. Najopštiji oblik po-

tencijane energije interakcije neutralnih, nepolarnih atoma ili



Slika M6. Definicija geometrijskih veličina koje se javljaju u jednačini M. 13.

molekula po Lennard-Jonesu /42/ je dat jednačinom

$$V_{\text{VDW}} = \frac{n\epsilon}{n-m} \left[ \frac{m}{n} \left( \frac{r_0}{r} \right)^n - \left( \frac{r_0}{r} \right)^m \right] \quad \text{M. 14.}$$

$\epsilon$  definiše dubinu poetencijalne jame,  $r_0$  rastojanje koje odgovara minimumu energije, a eksponent repulzivnog člana  $n$  tvrdoču funkcije. Za eksponent potencijala privlačne sile  $m$  se iz gore iznetog razloga uzima 6. U slučaju odbojne sile, međutim, ne postoji teorijski zasnovan razlog da se za  $n$  uzme neka posebna vrednost, osim što mora biti veća od 6. Kada se za  $n$  uzme vrednost 12, jednačina poprima jednostavni oblik

$$V_{\text{VDW}} = \epsilon \left[ \left( \frac{r_0}{r} \right)^{12} - 2 \left( \frac{r_0}{r} \right)^6 \right] \quad \text{M. 15.}$$

koji se ranije često koristio.

Druga često korišćena potencijalna funkcija, koju je dao Buckingham /43/, sadrži eksponencijalnu repulzivnu funkciju i data je izrazom

$$V_{\text{VDW}} = \frac{\epsilon}{1 - \frac{6}{\alpha}} \left[ \frac{6}{\alpha} e^{\alpha/(1-r/r_0)} - \left( \frac{r_0}{r} \right)^6 \right] \quad \text{M. 16.}$$

Kriva koju opisuje ova funkcija ima (do repulzije od nekoliko kJ) sličnu strminu kao i Lennard-Jonesov 6/12 potencijal u oblasti od

opšteg interesa (do repulzije od nekoliko kJ), kada je vrednost  $\alpha$  izmedju 14 i 15.

Poseban, široko korišćen oblik Buckinghamovog potencijala /33/, koji nije potpuno isti kao onaj predstavljen jednačinom M. 16, dat je izrazom

$$V_{VDW} = 2.90 \times 10^5 \epsilon e^{-12.50r/r_0} - 2.55 \epsilon \left( \frac{r_0}{r} \right)^6 \quad M. 17.$$

Minimalna energija je  $-1.1\epsilon$  pri nevezanom rastojanju  $r_0$ . Hill je pokazao da ova jednačina dobro opisuje razredjene gasove i mnoge jednostavne molekule /44/. Problem izbora celokupne funkcije se tako praktično svodi na izbor dva parametara  $r_0$  i  $\epsilon$ . Nadjeno je da Lennard-Jonesov i Buckinghamov potencijal dobro funkcioniše i da se skoro ne razlikuju u oblasti od opšteg interesa. Međutim, u molekularnoj mehanici se pokazao boljim model koji se može dobiti iz jednačine M. 17 u kojoj se podešavaju tri parametra. Naime, Lennard-Jonesov potencijal ima određenu prednost u pogledu ugradjivanja u kompjuterske programe, jer izračunavanje eksponencijalne funkcije zahteva više vremena od računanja stepena od  $r$ . Buckinghamova funkcija se osim toga invertuje pri veoma malim rastojanjima, tako da se dva atoma stopaju jedan ako ih nepažnjom suviše približimo jedan drugom.

Korišćenje potencijala para za interakciju izmedju dva valentno nevezana atoma je pretrpeo određene kritike. Margenau i Kestner /45/ su istakli da potencijal para može biti suviše jednostavna aproksimacija zato što indukovani dipolni momenti dva atoma mogu biti značajno ometani od trećih atoma. Greške koje se tako unose mogu biti veoma značajne, posebno kada se visoko polarizabilni atomi poput sumpora nadju u blizini polarne grupe.

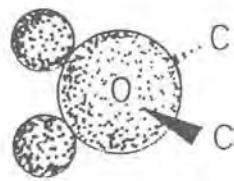
Druga ozbiljna kritika se odnosi na primenu potencijalnih funkcija medjumolekularnih interakcija za intramolekularne sile. Naime, nevezane interakcije izmedju atoma sa iste strane molekula se razlikuju od onih izmedju atoma sa suprotnih strana molekula, pošto su ove poslednje zasenjene elektronskom gustinom molekulskog tela /46/. Međutim, u molekularnoj mehanici nisu poznati primeri da je bilo koji ovaj efekat signifikantan.

Mnogo značajniji problem je da se atomi u Lennard-Jonesovom

ili Backinghamovom potencijalu tretiraju kao sferni, što je ispravno za izolovane atome plemenitih gasova, ali je aproksimacija za atome u molekulu. Nevezane interakcije su, naime, odredjene polarizabilnošću atoma i njihovim oblicima /47/.

Kako van der Waalsove interakcije primarno potiču od elektrona, aproksimacija sfernih atoma je bolja za veće atome. U molekularnoj mehanici se za najveći broj atoma uzima da su sferni sa centrom sfere u centru jezgra. Za male atome ova aproksimacija nije dobra i na primer, fluor i kiseonik su primetno nesferni. U slučaju vodonika odstupanje od sfere sa centrom u središtu jezgra je veoma veliko zato što atom ima samo jedan elektron koji se koristi za izgradnju veze. Najjednostavniji način, koji se u praksi pokazao dobrim da se reši ovaj problem, je da se vodonik smatra sfernim, ali sa jezgrom pomaknutim prema ugljeniku. Williams je našao da molekularno-mehaničko polje sila, u kojem je van der Waalsov centar vodonika premešten prema unutra za oko 10 % dužine veze, može bolje da izračuna kristalno pakovanje ugljovodonika, koje je određeno van der Waalsovim interakcijama, nego kada se van der Waalsov centar podudara sa centrom jezgra /48, 49/. Ovu proceduru primenjuje većina savremenih polja sila, medju njima i Allingerovo MMP polje sila /32, 33/.

Kiseonik i azot su druga dva atoma za koje je korisno upotrebiti nesferični van der Waalsov potencijal. Na primer, odbijanje od kiseonika mora biti veće u pravcu slobodnih elektronskih parova. Ovo se može simulirati uvodjenjem slobodnih parova u polje sila, kao pseudoatome sa svojim van der Waalsovim potencijalima (slika M7).



Slika M7. Etarski kiseonik sa slobodnim elektronskim parovima kao pseudoatomima.

#### M. 4. 2. 6. Torziona energija

Ako bi izračunali energiju molekula poput etana isključivo na osnovu deformacija valentnih veza i uglova i van der Waalsovog potencijala, dobili bi da je zasenjeni oblik manje stabilan od otvorenog kosog, što se i očekuje. Međutim, ako se primene van der Waalovi parametri dobijeni na osnovu difrakcionih eksperimenata ili proučavanja kristalnog pakovanja /50/, nije moguće ni približno dobiti korektnu energijsku razliku. Ako se van der Waalovi parametri odaberu tako da se reprodukuje torziona barijera, tada su oni neprihvatljivi za izračunavanje većine drugih osobina.

U molekularnoj mehanici se ovaj problem ipak rešava na osnovu van der Waalsova interakcija, ali uvedjenjem torzione energije, kao dodatnog člana u izraz M.3. U molekularno-mehaničkim proračunima je u slučaju torzije oko jednostrukih veza za ovaj član korisćena blizu dvadeset godina kosinusna funkcija

$$V_{\text{tor}} = \frac{k_t}{2} (1 - \cos 3\omega) \quad \text{M. 18.}$$

sa energijskim minimumima pri kosim i maksimumima pri zasenjenim konformacijama. Obično se smatra da ovaj energijski član potiče od repulzija koje nisu obuhvaćene van der Waalsovim interakcijama.

Jednačina M.18. predstavlja samo prvu aproksimaciju torzione energije. Potpuna torziona potencijalna energija za rotaciju oko veze se može napisati kao Fourierov red

$$V_{\text{tor}} = \sum_j \frac{1}{2} V_j [1 - \cos(j\omega)] \quad \text{M. 19.}$$

U slučaju molekula koji imaju  $C_3$  simetriju poput etana, svi članovi koji nemaju  $3n$ -struku periodičnost moraju iz simetrijskih razloga nestati. S druge strane, nedovoljan je broj eksperimentalnih podataka da se odredi veći broj članova reda M.19. Ovo je bio razlog zašto se obično torzionalni potencijal etana opisivao jednačinom M.16. Staviše, ona je u molekularnoj mehanici generalizovana na sve vrste torzionih uglova alkana, a ne samo na simetrične rotatore, poput metilnih grupa. Tek 1976. godine se spoznalo da se može postići veća tačnost sa molekularno-mehaničkim poljem sila ako se

Fusnota 71, strane

<sup>1</sup>Da bi razumeli značaj razvoja torziona potencijalne energije u Fourierov red, razmotrimo sliku M11 na kojoj su prikazane komponente ove funkcije za fluorometilamin. Član  $V_1$  je velik i negativan, što ukazuje na to da je trans oblik I povoljniji od cis oblika II. Ovo je u saglasnosti sa cinjenicom da su u tom obliku dipolni momenti suprotni, što je energijski povoljnije nego da su paralelni (i istog smera), kao što je slučaj sa cis oblikom.

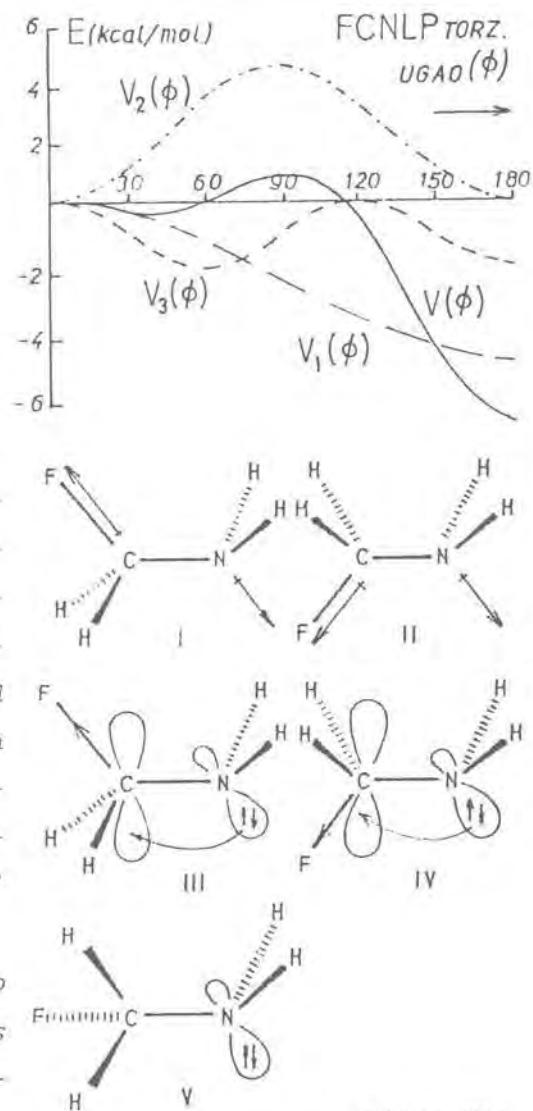
Drugi član, kako je receno, potiče od hiperkonjugacije. Povlačenjem elektrona prema elektronegativnijem fluoru duž C-F veze delimično se prazni ugljenikova  $2p$  orbitala, što omogućava donaciju od azotovog usamljenog para elektrona u anti (III) i sin (IV) periplanarnom položaju F-C-N-LP. Ovakva interakcija je minimalna u "okomitom" obliku V, što odražava i kriva  $V_2$ .

Funkcija  $V_3$  je negativna što ukazuje na to da su kosa i trans konformacije ( $\Phi = 60^\circ$  i  $180^\circ$ , respektivno) povoljnije od zasenjenih konformacija ( $\Phi = 0^\circ$  i  $120^\circ$ ).

Zbir ovih komponenti daje rezultatnu funkciju torziona potencijalne energije  $V(\phi)$  sa maksimumima i minimumima energije rotacije.

O uticaju članova  $V_1$ ,  $V_2$  i  $V_3$  na konformaciju molekula koji imaju  $C_3$  simetriju može se uopšteno reći sledeće:

- 1) Na unutrašnju osu rotacije normalne komponente dipolnih momenata teže da budu antiparalelne (član  $V_1$ ). 2) Osa orbite slobodnog para elektrona teži da bude koplanarna sa susednom polarnom vezom ili normalna na orbitalu susednog para slobodnih elektrona (član  $V_2$ ). 3) Član  $V_3$  ukazuje na to da je kosa konformacija rotamera najpovoljnija.



Slika M11.

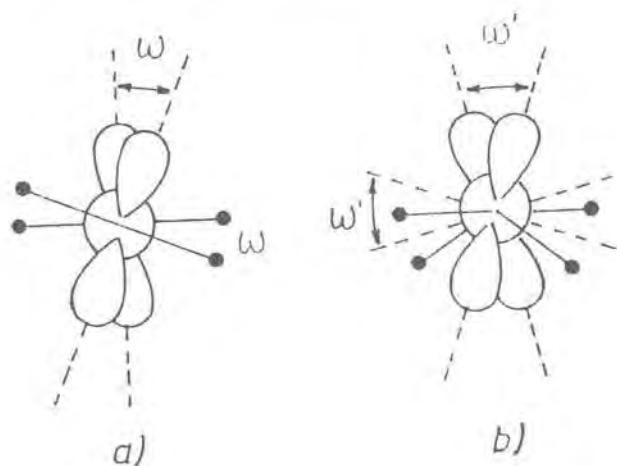
koriste i prva dva člana izraza M.19 /51,52/. Zadavanjem određenih malih vrednosti (reda veličine od 1 kJ/mol) članovima  $V_1$  i  $V_2$  za torzionalne uglove C-C-C-C postiglo se vidljivo poboljšanje rezultata molekularno-mehaničkih proračuna /33,40/. Fizički smisao ovih članova<sup>1</sup> je: prvi predstavlja dipol-dipol interakciju, drugi potiče od hiperkonjugacije kod alkana ili konjugacije kod nezasićenih sistema, a treći opisuje, kao što smo videli, stericne efekte – repulzivne interakcije /53/. *Ab initio* proračuni jasno pokazuju ovu podelu interakcija u molekulu 1,2-difluoroetana, gde svaki član ima veliku vrednost /53/. Ovakvi proračuni za alkane, međutim, nisu dovoljno tačni da se uverljivo tumače, uistinu čak ni da se na osnovu njih odrede članovi sa zavrtanjskom simetrijom prvog i drugog reda.

U etilenu torzioni potencijal oko dvostrukе veze, koji je uglavnom određen efektima drugaćajim od interakcija izmedju nevezanih atoma, ima simetriju uvrтанja drugog reda. Stoga se opisuje kosinusnom funkcijom

$$V_{\text{tor}} = \frac{V}{2} (1 - \cos 2\omega) \quad 3.20.$$

koja ima odgovarajuću simetriju tako da se minimumi potencijalne energije javljaju u dva zasenjena položaja /54,55/. Torzioni potencijal najvećim delom nastaje zbog narušavanja prekrivanja  $\pi$ -orbitala i sve dok je torzioni ugao, odnosno ugao izmedju orbitala  $\omega'$  jednak uglu  $\omega$  kojeg grade atomi vezani za dvostruku vezu (slika M8a), molekularno-mehanički proračuni torzionale energije su jednostavnii i daju korektne rezultate. Međutim, kada je simetrija Newmannove projekcije duž dvostrukе veze uništена odstupanjem od ravni (out-of-plane bending) (slika M8b), koje se često javlja kod *trans*-cikloolefina /56/, situacija postaje složenija i pored torzije, kao što smo videli, mora se razmatrati i odstupanje od ravni. Primalim iz-ravni deformacijama za torzioni ugao  $\pi$ -orbitala se uzima ugao koji zaklapaju simetrale torzionalnih uglova definisanih atomima vezanim za dvostruku vezu (slika M8b) ili se pojedinačno uzimaju u obzir sva četiri torziona ugla koji grade na dvostruku vezu "pričaćeni" atomi. Ova procedura funkcioniše dobro, ali se može očekivati odredjena greška pri ekstremno velikim torzija i/ili iz-ravni

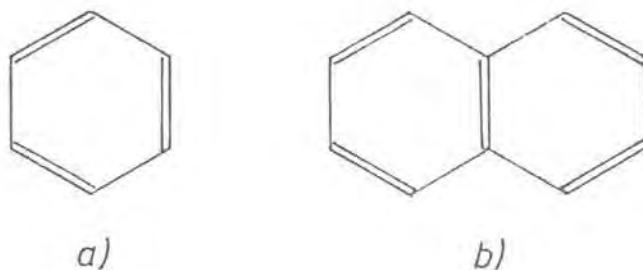
deformacijama, kao u slučaju adamantana /56/.



Slika M8. Simetrija Newmanove projekcije duž dvostrukih veze: a) nenarušena i b) narušena iz-ravni deformacijama

#### M. 4.2.7. Polje sila za molekule koji sadrže delokalizovane $\pi$ -elektrone

Konjugovani sistemi nameću molekularnoj mehanici posebne probleme koji se mogu prikazati na primeru molekula benzena i naftalena (slika M9). Dužine veza, koje će biti izmedju dužina jedno-



Slika M9. Molekuli a) benzena i b) naftalena.

strukih i dvostrukih ugljenik-ugljenik veza i drugi parametri se mogu odabrati tako da se struktura benzena može adekvatno reprodukovati. Ako se ovi parametri sada primene na molekul naftalena, proračunate dužine vaza će biti sve jednake i iste kao u benzenu. Eksperimentalno je međutim nadjeno da su neke veze u naftalenu po

dužini na dve trećine puta izmedju jednostrukih i dvostrukih veza, a druge na jednoj trećini puta, kao što se može predvideti na osnovu Kékuléove formule (slika M9b) gde se jednostrukih i dvostrukih veza naizmenično javljaju. Razlog ovom neuspehu je činjenica da su dužine veza u naftalenu u velikoj meri odredjene redom veze, a u benzenu on je isti za svaku vezu i stoga nije uključen u postupak parametrizacije. Da bi se korektno reprodukovala struktura naftalena i strukture konjugovanih molekula uopšte, efekat promene reda valentnih veza u različitim molekula se mora uzeti u obzir. Postoje dva nešto različita prilaza rešavanju ovog problema. Oni se razlikuju po molekularno-mehaničkoj proceduri i načinu uključivanja tretmana molekularnih orbitala  $\pi$ -sistema u proračune.

Najjednostavniji prilaz ovom problemu je u principu onaj koji su koristili Warshel i Karplus /59,60/. Proračuni počinju sa približnom strukturu na koju se prvo primenjuje proračun samousaglašenog polja (SUP) na  $\pi$ -sistem, a zatim odvojeno molekularno-mehanički postupak na  $\sigma$ -sistemu. Dobijene energije  $\pi$  i  $\sigma$ -sistema se potom sabiraju i optimizacijom strukture ovaj zbir minimizira.

Ovaj postupak daje dobre rezultate za planarne sisteme. Da bi se uzeli u obzir i efekti neplanarnosti  $\pi$ -sistema, SUP proračuni su modifikovani uključivanjem prekrivanja najbližih suseda.

Alternativni prilaz rešavanju ovog problema je onaj kojeg su primenili Allinger i Sprague u ranijoj verziji Allingerovog molekularno-mehaničkog programa MMP1 /23/. Polazeći od inicijalne geometrije prvo se kvantnomehaničkim VESCF proračunom primjenjenim na  $\pi$  sistem određuje red valentnih veza. Pod pretpostavkom da postoje linearne zavisnosti izmedju reda veze, s jedne strane i konstante sile istezanja, prirodne dužine veze i torzionalne barijere, s druge strane, izračunavaju se neophodne konstante sile i dužine veza, koji se zatim koriste u molekularno-mehaničkom polju sila. Od ove tačke pa nadalje, kvantno-mehanički proračun se više ne primenjuje. Optimizacija strukture se nastavlja na uobičajeni način, pošto se problem sveo na običan slučaj.

Navedene metode molekularno-mehaničkih proračuna za molekule sa delokalizovanim  $\pi$ -elektronima daju zadovoljavajuće dobre rezultate. U principu su primenljivi pored osnovnog i na  $\pi$ -elektronski pobudjena stanja.

#### M. 4.2.8. Toplota stvaranja

Kada se završi minimizacija energije, osnovne informacije koje se dobijaju o molekulu su njegova struktura i energija. Ova energija je sterična energija data izrazom M.3. i predstavlja relativnu energiju u odnosu na hipotetični referentni sistem. Ako se želi znati energijska razlika izmedju, recimo, konformacionih izomera, ona se direktno dobija iz razlike izračunatih steričnih energija pojedinih izomera. Međutim, ako želimo uporediti energije molekula koji se razlikuju u rasporedu veza (konstitucijski izomeri) nije dovoljno poznavati samo steričnu energiju. U ovom slučaju je potrebno izračunati *toplote stvaranja* koje se mogu direktno uporediti sa odgovarajućim eksperimentalnim rezultatima.

Toplota stvaranja se najjednostavnije može odrediti pomoću tablica energija veza. Iz njih se toplota stvaranja dobija na osnovu broja i vrsta veza u molekulu prostim sabiranjem energija pojedinih veza. Ovakve tablice su dobre za izračunavanje toplote stvaranja nenapregnutih molekula. Međutim, da bi imali toplotu stvaranja u slučaju realnog molekula, neophodno je tako izračunatoj energiji veza dodati steričnu energiju dobijenu molekularno-mehaničkim proračunima. U opštem slučaju toplota stvaranja realnog molekula je data izrazom

$$\Delta H_t^0 = E_s + \Delta H_{veze} + \Delta H_p \quad . \quad M. 21.$$

$E_s$  predstavlja steričnu energiju molekula,  $\Delta H_{veze}$  sumu energija veza i  $\Delta H_p$  neki drugi energijski priraštaji toploti stvaranja.

Vrste energijskih priraštaja koji ulaze u  $\Delta H_{veze}$  i  $\Delta H_p$  zavise od datog molekula i izbora pojedinca. Tako je, na primer, Allinger sa saradnicima u svojim poljima sila /32,33,37,61/ u  $\Delta H_{veze}$  uključio energijske priraštaje CC i CH veza dobijenih za *n*-alkane, a u  $\Delta H_p \Rightarrow \Delta H_{str}$  korekcije toplote stvaranja zbog grananja lanca molekula, čime se u molekul pored za *n*-alkane uobičajenih sekundarnih  $CH_2$  ugljenika u molekul uvode i primarni  $CH_3$ , tercijalni CH i kvaternarni C ugljenici.

Fizički smisao člana  $\Delta H_{veze}$  je da on predstavlja promenu energije usled obrazovanja veza izmedju atoma u molekulu. Struk-

turni član  $\Delta H_{str}$  je delimično potreban zbog van der Waalsovih interakcija između atoma vezanih za zajednički atom, jer se ove interakcije zanemaruju u valentnom polju sila. Geometrija molekula se koriguje u odnosu na ove interakcije podešavanjem vrednosti standardnih uglova veza i unakrsnih članova datih izrazom M.7., a energija se mora odvojeno korigovati upravo članom  $\Delta H_{str}$ .

Kako Allingerova molekularna mehanika računa toplotu stvaranja na  $25^{\circ}\text{C}$ , mora se uzeti u obzir i priraštaj toploti stvaranja  $\Delta H_{konf}$  koju daju konformacije sa visokom entalpijom pomešane sa najstabilnijom konformacijom. Konačno, jednačina toplote stvaranja u opisanom Allingerovom polju sila je data izrazom

$$\Delta H_t^0 = E_s + \Delta H_{veze} + \Delta H_{konf} + \Delta H_{str} \quad \text{M.22.}$$

gde je  $E_s$  sterična energija,  $\Delta H_{veze} = \Delta H_{\text{C-C}} + \Delta H_{\text{C-H}}$ ;  $\Delta H_{\text{C-C}}$  i  $\Delta H_{\text{C-H}}$  predstavljaju doprinos od C-C i C-H veza u molekulu, respektivno.  $\Delta H_{konf}$  je doprinos od drugih konformacija koje koegzistiraju sa osnovnom na  $25^{\circ}\text{C}$ .  $\Delta H_{str} = \Delta H_1^0 + \Delta H_3^0 + \Delta H_4^0$ ;  $\Delta H_i^0$  predstavljaju korekcije za primarni, tercijalni i kvaternarni ugljenik, respektivno.

#### M. 4.2.9. Energija naprezanja

Toplota stvaranja je, kako smo videli, korisna u slučaju uporedjivanja relativnih energija izomera. Međutim, da bi se uporedila jedinjenja koja nisu izomeri, ni toplota stvaranja ni sterična energija nisu od koristi. Takva uporedjivanja su moguća pomoću veličine koja se naziva *energijom naprezanja*.

Najranija i najpoznatija teorija naprezanja molekula je teorija koju je dao Baeyer /62/. Osnovna ideja ove teorije je da postoje jednostavni nenapregnuti molekuli i da su veliki molekuli nenapregnuti ako se njihove toplote stvaranja mogu dobiti kao suma energija veza i drugih priraštaja određenih na osnovu malih nenapregnutih molekula. Ako je stvarna toplota stvaranja pozitivnija od ovako izračunate, tada se kaže da je molekul napregnut. Molekularna mehanika, kojom se u toku minimizacije energije izračunava energija deformacija koje se javljaju u molekulima, stoga, pred-

stavlja idealnu metodu za izračunavanje energije naprezanja.

Da bi se našla energija naprezanja pomoću molekularne mehanike, moraju se uporediti proračunate energije datog molekula i njegovog hipotetičnog analoga sastavljenog od istog broja i vrsta ne-napregnutih delova. Na prvi pogled bi se moglo zaključiti da je sterična energija koju daje polje sila tražena veličina. Međutim, ni nenapregnuti molekuli ne moraju bezuslovno imati nulu za steričnu energiju, jer sve potencijalne funkcije ne moraju istovremeno imati minimum. Tako i jednostavni molekuli poput etana i propana imaju steričnu energiju različitu od nule. Ali, ako se žele uporediti energije naprezanja dva stereo izomera (konfiguraciona ili konformaciona), kako su članovi koji opisuju energiju veza dati u oba slučaja, relativna energija naprezanja je jednostavno datu relativnom steričnom energijom. Međutim, za jedinjenja koja su konstitucioni izomeri, ili uopšte nisu izomeri, sterična energija i energija naprezanja se ne mogu na ovako jednostavan način dovesti u međusobnu vezu.

U principu danas ne postoji opšte prihvaćena, jedinstvena definicija energije naprezanja. Uzrok ovome je činjenica da se mora odabrati neka vrsta referentne tačke u odnosu na koju će se odrediti energija naprezanja. U praksi je pogodno imati više različitih referentnih tačaka, uključujući vec pomenute primarne, sekundarne, tercijalne i kvaternarne ugljenike. Ove referentne tačke mogu biti odredjene eksperimentalnim putem ili nekim teorijskim proračunima. Izbor je potpuno proizvoljan i ni jedan izbor nema prednost nad drugim.

Polazeci od Schleyerove definicije naprezanja /63/, Allinger je sa saradnicima dao sledeću definiciju: Energija naprezanja je sa saradnicima dao sledeću definiciju: Energija naprezanja je proračunata energija stvaranja (jednačina M.22.) minus toplota stvaranja, koja je dobijena za derivate *n*-alkana iste molekulske formule korigovana za grananje lanca i funkcionalizaciju, data jednacjom

$$\Delta H_t^n = \sum \Delta H_{C-C} + \sum \Delta H_{C-H} + \sum \Delta H_1^\circ + \sum \Delta H_3^\circ + \sum \Delta H_4^\circ \quad M.23.$$

gde  $\Delta H_t^n$  predstavlja "nenapregnuto" toplotu stvaranja. Definicija ostalih članova je ista kao u slučaju jednačine M.22.

Za referentne nenapregnute molekule uzeti su *n*-alkani do heptana sa anti konformacijama i izobutan i neoheptan sa tercijalnim i kvaternarnim ugljenicima i na osnovu njih su odredjeni "nenapregnuti" parametri polja sila.

Nadjeno je da je za vecinu jednostavnih alifatičnih jedinjenja energija naprezanja mala. Za jako razgranata jedinjenja, kao što je heksametiletan, naprezanje je značajno. Ono potiče od prekomernih van der Waalsovih interakcija i energije deformacija koje nastaju u težnji da smanje ove repulzivne interakcije.

#### M. 4.2.10. Heteroatomi i molekularno-mehaničko polje sila

U većini polja sila za zasicene i nezasicene ugljovodonike interakcije izmedju nevezanih atoma su predstavljene isključivo pomoću van der Waalsovog potencijala. Kako je navedeno u tačci M.4.2.5. ovo je opravdano sve dok u molekulu nema permanentnog nanelektrisanja ili dipola. Ako oni postoje, disperzione sile nisu više dominantni članovi "nevezanih" interakcija. Dipolni momenti u ugljovodonicima su prilično mali, aproksimativno 0.3-0.55 D za C-H vezu /64,65/, tako da se ova jedinjenja obično tretiraju kao nepolarna. Međutim, u polarnijim jedinjenjima, kao što su etri i halogenidi, nanelektrisanja se moraju uzeti u obzir.

Postoje dva prilaza uključivanju nanelektrisanja atoma u molekularno-mehaničke proračune: model tačkastog nanelektrisanja, u kome se nanelektrisanja tretiraju kao geometrijske tačke smeštene u atomskim jezgrima i model dipola, u kome su tačkasti dipoli smešteni u vezama, u centru ili tačci dodirivanja kovalentnih radijusa.

U pristupu po modelu dipola određuje se skup dipolnih momenta veza zajedno sa momentima za usamljene elektronske parove tako da se mogu grubo reprodukovati opservirani dipolni momenti običnih monofunkcionalnih molekula /57/. U slučaju molekula koji sadrže dva ili više jedan od drugog dovoljno udaljenih dipola, ukupni dipolni momenat i energija interakcije izmedju njih se mogu izračunati pomoću Jeansove jednačine (M.13.). Ova aproksimacija je dovoljno dobra da da semikvantitativne vrednosti, ali je pregruba za molekularno-mehaničke proračune.

Da bi se izveli proračuni po modelu tačkastih naelektrisanja, prvo se moraju odrediti vrednosti tačkastih naelektrisanja. One se mogu dobiti pomoću preliminarnih molekularno-orbitalnih proračuna.

Pored kvantno-mehaničkih postoje i druge metode. Jednostavna semiempirijska metoda Del Rea /66/ korišćena je da se proračunaju naelektrisanja za peptide. Dipolni momenat, međutim, ne zavisi samo od naelektrisanja atoma, već i od polarizacije pojedinih atoma /1, 10/. Ova polarizacija je delom rezultat mešanja s i p orbitala istog atoma i naziva se *hibridizacionim članom* /1/. Na osnovu ovoga je razumljivo da su dipoli dobijeni koristeći samo atomsku naelektrisanja izračunatih pomoću opštih kvantno-mehaničkih metoda manji od eksperimentalno određenih dipolnih momenata ili onih određenih Del Reovom metodom.

Ako se dipol smesti blizu polarizabilnog sistema indukovane se dipol, koji će se tako orijentisati da energija sistema bude minimalna. U zavisnosti od slučaja, ova orijentacija može biti takva da će se veličina ukupnog momenta povećati, smanjiti ili ostati nepromenjana. Veličina efekta zavisi od polarizabilnosti sistema i njegove udaljenosti od dipola, kao i njegove orijentacije u odnosu na dipol. Smith sa saradnicima /67-71/ je razvio metodu za izračunavanje ovih indukovanih dipola, tako da se ispravno mogu izračunati dipolni momenti u složenijim molekulama. Postupak je pojestavljen tako da je zanemarena indukcija na atomima daljim od prvog susednog atoma.

Bolja aproksimacija je kada se uzmu u obzir sve veze u molekulama. Tako, Allinger i Wuesthoff /72, 73/ uzimaju u obzir naelektrisanje na svakom atomu u molekulu koje interaguje sa svakom vezom, pri čemu ih deformiše u zavisnosti od njihove longitudinalne polarizabilnosti. Konačne jednačine su ekvivalentne onima koje je dobio Del Re /66/. Još bolja aproksimacija se postiže ako se uzme u obzir i transverzalna polarizabilnost veza /74/. Izračunati dipolni momenti se ne razlikuju mnogo od onih dobijenih Weusthoffovom šemom i koji su već bili dovoljno dobri, ali je poboljšana elektrostaticka energija.

Drugačiji prilaz nekvantno-mehaničkom određivanju tačkastih naelektrisanja je koncept izjednačavanja elektronegativnosti. Kada se obrazuje veza izmedju dva atoma, gustina naelektrisanja

izmedju njih se pomera prema elektronegativnijem atomu. Ovo menja elektronegativnost atoma, što dovodi do pomeranja naelektrisanja nazad prema polaznim "polozajima". Ova metoda takođe uzima u obzir efekte indukcije, ali samo duž veza (longitudinalna polarizabilnost), uključujući i one nesusedne; manja transverzalna polarizabilnost veza se zanemaruje /75/.

Naravno, da bi se molekuli koji sadrže heteroatome adekvatno tretirali, pored opštih načela molekularno-mehaničkog postupanja sa njima neophodno je poznavati i osobenosti ovih atoma u zavisnosti od tipa jedinjenja koje oni grade, kao, uostalom, i u slučaju atoma ugljenika. Međutim, mora se istaci da su problemi vezani za određivanje parametara polja sila za isti heteroatom u različitim tipovima jedinjenja, kao što su kiseonik i azot, mnogo ozbiljniji i do danas mnogi od njih nisu na zadovoljavajući način rešeni. U narednim tačkama će biti nešto više reci o heteroatomima koji se pojavljuju u ovom radu i o nekim problemima vezanih za njihovo molekularno-mehaničko tretiranje.

#### M. 4. 2. 10. 1. Halogeni atomi

Halogeni atomi su bili medju prvim heteroatomima na koje su proširena polja sila ugljovodonika /57/. U principu, u molekularno-mehaničkim proračunima za alkilne halogenide ne bi trebalo da dodje do komplikacija, pošto halogenidi nastaju jednostavnom zamjenom atoma vodonika nešto većim i udaljenijim, ali grubo uzavši sfernim atomom halogena. Da bi se proračunale strukture i energije polihalogenida, moraju se uključiti i elektrostaticke interakcije između nanelektrisanih atoma ili dipola ugljenik-halogen veza.

#### M. 4. 2. 10. 2. Atom kiseonika

U pogledu veza koje ostvaruje u organskim molekulima, kiseonik se javlja u dvema u osnovi različitim situacijama, koje se u molekularnoj mehanici moraju različito tretirati. Karbonilni kiseonik (vezan samo za jedan atom) je mnogo ranije bio predmet molekularno-mehaničkih istraživanja, uglavnom zato što su 1,4-nevezane interakcije, koje se mogu dobro opisati superpozicijom van de Wa-

alsovih interakcija i torzione energije, jedine nevezane interakcije od značaja u pogledu konformacije u karbonilnim jedinjenjima. U slučaju etarskog kiseonika potreban je detaljniji opis njegovog potencijala nevezane interakcije. Ove dve vrste kiseonika se mogu naći u karboksilnim kiselinama i estrima, respektivno.

U poljima sila karbonilnih jedinjenja aproksimacija dipola se može primeniti u svom najjednostavnijem obliku pripisujući dipolne momente samo C=O i C-C vezama koje se završavaju na karbonilnom ugljeniku. U proračunima konformacija monoketona i generalno jedinjenja koja nemaju drugu polarnu grupu, elektrostaticke interakcije se mogu zanemariti. Ako u molekulu postoji i druga polarna grupa nije sasvim jasno da li je aproksimacija dipola dovoljna ili se rezultati mogu poboljšati uključivanjem i interakcija izmedju naveliktrisanja. U etrima i alkoholima elektrostaticke interakcije izmedju tačkastih naveliktrisanja određenih kvantno-mehaničkim putem se moraju uključiti u proračun konformacione energije, npr. 5-alkil-1,3-dioksana /76/, kao i rotamera alkohola, gde po važnosti čak nadmašuju van der Waalsove interakcije /77/.

Dok van der Waalsove interakcije vodonika i atoma halogena imaju  $C_{\infty}$  simetriju oko svojih veza sa ugljenikom, karbonilni i etarski kiseonici imaju samo lokalnu  $C_{2v}$  simetriju, i stoga, verovatno nižu simetriju u svojim nevezanim interakcijama nego atomi halogena. Stoga se postavlja pitanje da li je neophodno slobodne parove elektrona kiseonika eksplicitno uključiti u van der Waalsov potencijal ili je potencijal sferičnog kiseonika dovoljna aproksimacija. [U diferentnim mapama elektronske gustine dobijenim u finalnim koracima rentgeno-strukturalne analize jedinjenja koja sadrže kiseonik, slobodni elektronski parovi se u karbonilnoj grupi pojavljuju u ravni na  $120^{\circ}$  u odnosu na C=O vezu (slika M10 a), a u etrima tako da pokazuju prema temenima tetraedra koji nedostaju (slika M10 b)]. Slobodne parove nije neophodno uključiti u proračune karbonilnih jedinjenja. S druge strane, u slučaju polja sila etara proračunate konformacione energije se poboljšavaju tako što se atomu kiseonika dodaju slobodni parovi elektrona kao pseudoatomi sa svojim van der Waalsovim potencijalima /76, 78, 79/.

Slobodni parovi elektrona nemaju uticaja samo na van der Waalsov potencijal, već i na elektrostaticke interakcije. Dok su u



Slika M10. Položaj usamljenih elektronskih parova u slučaju a) karbonilne grupe i b) etarskog kiseonika.

uključeni tako što su im pripisani dipolni momenti "veza" /80,81/, u poljima Tvaroska i Bleha /80,81/ tačkasto nanelektrisanje je smešteno na simetralu COC ugla veze i podešeno tako da se dobro reprodukuju eksperimentalni rezultati.

Posebno važno pitanje je da li heteroatom na bilo koji način utiče na van der Waalsove karakteristike atoma ugljenika s kojim je on vezan. Ovo je posebno važno za karbonilni ugljenik koji je ranije zbog nedostatka eksperimentalnih podataka tretiran kao olefinski, stim da su uzeti u obzir posebnosti njegovog potencijala savijanja valentnih uglova računajući u-ravni i iz-ravni-deformacije odvojeno (vidi M.4.2.4.). Naime, elektronska gustina je na karbonilnom ugljeniku manja nego na olefinskom. Da bi se uzele u obzir razlike izmedju ovih ugljenika, a u cilju povećanja tačnosti proračuna u slučaju karbonilnih jedinjenja, u novije vreme je skup parametara u Allingerovom polju sila MM2 zamenjen novim skupom /82/, pri čemu su uzeti u obzir Wibergovi *ab initio* proračuni izvedeni za 2-butanon /83/ i drugi raspoloživi podaci.

#### M.4.2.10.3. Atom azota

Azot se pojavljuje u organskim molekulama u različitim funkcionalnim grupama. U svetu molekularne mehanike nitrilna grupa  $[-C\equiv N(sp)]$  ne predstavlja poseban problem i u pogledu molekularno-mehaničkog tretmana može se uporediti sa alkinima. Međutim, uopšteno gledano, atom azota, posebno aminski  $[-N(sp^2)H_2]$ , jedan je

od najnezgodnijih atoma uključenih u molekularno-mehaničke proračune. Mnogi problemi koji se javljaju u poljima sila etara takođe se javljaju u poljima sila amina i samo uključivanjem članova torzione energije nižeg reda (vidi M.4.2.6.) se dobijaju zadovoljavajući rezultati /84,85/. Prvo, ali nekompletno polje sila za azo jedinjenja  $[-N(sp^2)=N(sp^2)-]$  saopštili su Kao i Huang /86/. Oni su 1979. godine *ab initio* proračunima došli do nekih neophodnih konstanti sila, da bi 1988. Kao i Leister /87/ objavili kompletno polje sila sa poboljšanim konstantama koje su ranije odredili za ovaj tip jedinjenja.

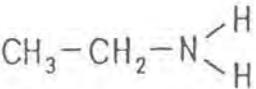
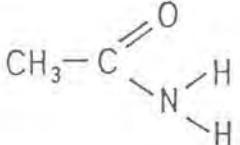
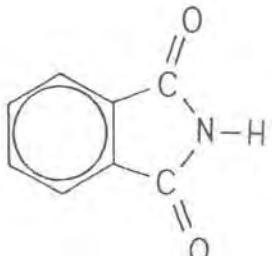
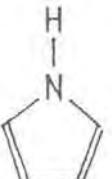
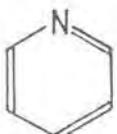
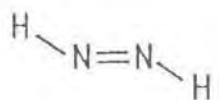
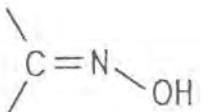
Poseban problem predstavljaju sistemi sa delokalizovanim elektronima. Stoga, iako su već ranije verzije Allingerovih molekularno-mehaničkih programa MM1(73) i MM2(82) imali opcije za tretman molekula koji sadrže heteroatome u delokalizovanom delu sistema, potpuna parametrizacija nije shodno tome izvršena. 1988. godine Tai i Allinger /88/ su MM2(85) program proširili na molekule koji sadrže konjugovane azote: pirolski tip  $[N(sp^2)]$  - bez slovnog elektronskog para: azot "prinosi" dva  $\pi$  elektrona] iminski [piridinski, azo) tip  $(N(sp^2))$  - pridodat slobodni elektronski par] (videti tabelu M1).

Polja sila su neprekidno predmet poboljšavanja i uključivanja novih parametara s ciljem da se što verodostojnije reprodukuju, a i predvide u slučaju novih jedinjenja struktura, energija i druge osobine ne samo jednostavnijih, već i složenijih i visoko napregnutih molekula. Kao rezultat intenzivnog istraživanja i poboljšavanja polja sila ugradjenih u Allingerove programe MM1 i MM2, što su omogućili i sve veći broj raspoloživih eksperimentalnih podataka, 1989. godine je objavljena treća generacija molekularno-mehaničkog programa MM3 za ugljovodonike /89,90,91/. 1990. program je proširen na alkohole i etre /92/ i alifatične amine /93/.

#### M.4.2.10.4. Veliki molekuli - steroidi

Molekularno-mehanički proračuni se mogu primeniti na daleko veće i složenije molekule nego što su ugljovodonici. Kompjuterski programi su napisani tako da omogućavaju potpunu relaksaciju svih dužina i uglova veza i torzionih uglova molekula koji sadrže neko-

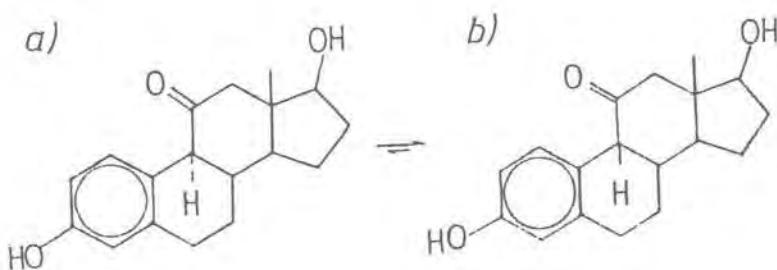
Tabela. M1.

	tip azotovog atoma	LP*
amin	$N(sp^3)$	
imin	$N(sp^2)$	$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{NH}$
amid	$N(sp^2)$	
imid	$N(sp^2)$	
pirol	$N(sp^2)$	
piridin	$N(sp^2)$	
azo	$N(sp^2)$	
oksim	$N(sp^2)$	

\* da li je atomu azota pridodat slobodni elektronski par u molekularno-mehaničkom proračunu?

liko stotina atoma. U dosada publikovanim molekularno-mehaničkim proračunima za steroide, dobijene geometrije obično pokazuju dobro slaganje sa onim koja je odredjenim rendgeno-strukturnim analizama.

Eksperimentalno je odredjeno /94/ da je sistem prstena 11-keto-9 $\alpha$ -estradiola, kao i u slučaju 11-keto-9 $\alpha$ -estrona (vidi A.1.2.1.), termodinamički nestabilan u odnosu na neprirodni 9 $\beta$  epimer. Molekularna mehanika (MM1) je pokazala da je nestabilnost 9 $\alpha$ -epimera (slika M11a) rezultat nepovoljne interakcije između



Slika M11. a) 11-keto-9 $\alpha$ -estradiol, b) 11-keto-9 $\beta$ -estradiol.

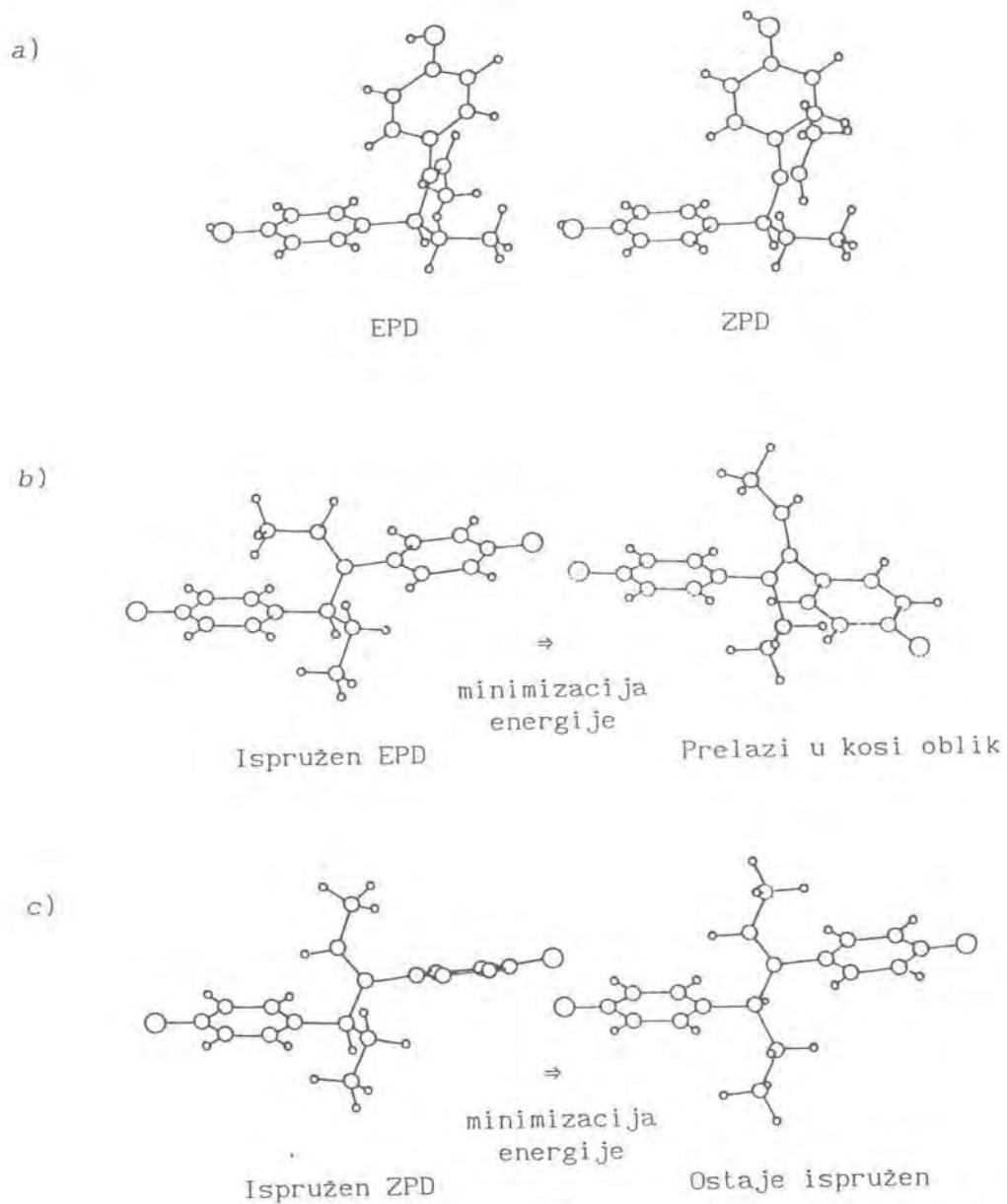
karbonilnog kiseonika i vodonika ugljenika C1. U 9 $\beta$  epimeru (slika M11b) nepovoljna repulzivna interakcija je u potpunosti eliminisana tako što se C prsten savio prema  $\alpha$ -strani molekula i postao gotovo normalan na aromatični A prsten. Vodonik ugljenika C9 je tako sada ekvatorijalan, a veza C9-C10 aksijalna u odnosu na C prsten.

Kristalografski rezultati i energijski proračuni ukazuju na to da savijeni oblik Z i E izomera pseudodietilstilbestrola, ZPD i EPD (vidi A.1.2.1.), predstavlja konformaciju sa energijskim minimumom. Oba izomera se vezuju za estrogenski receptor, ali samo Z oblik ispoljava značajnu aktivnost. Kada se kristalografski odredjene strukture EPD i ZPD podvrgnuti energijskoj minimizaciji, oni zadržavaju savijeni oblik uz minorne promene pojedinih torzionih uglova. Međutim, jedinjenja sa ovakvom konformacijom, za razliku od potentnog dietilstilbestrola DES sa ispruženom konformacijom, ne bi trebala ispoljiti neku značajniju estrogensku aktivnost. Zato je bilo važno odrediti da li ZPD može preci u metastabilno stanje sa ispruženom konformacijom, čime bi se mogla objasniti aktivnost ovog jedinjenja. Kristalografski odredjene strukture ZPD i

EPD su transformisane u ispruženu DES strukturu i podvrgnute energijskoj minimizaciji. Zbog ekstremno bliskih kontakata izmedju vodonika vezanih za C9 i  $\alpha$ -prsten EPD-a, energijski nepovoljna ispružena struktura tokom minimizacije poprima savijenu konformaciju koja podeljuje na kristalografski opserviranu. Nasuprot ovome, u ispruženoj konformaciji aktivnijeg Z izomera se ne javljaju nepovoljne nevezane interakcije. Posle minimizacije energije zadržava se konformacija koja liči na DES konformaciju odgovornu za biološku aktivnost Z izomera pseudodietilstilbestrola (slika M12) /95, 96/.

#### M. 4.2.11. Mogućnosti koje pruža molekularna mehanika

Zbog prisne veze izmedju strukture i energije molekularno-mehanički proračuni uvek daju jedno i drugo. Da bi se našla struktura, neophodno je odrediti gde se javljaju minimumi energije molekula. Ako se nadju strukture i njihove relativne energije, odnosno konformacije i konformacione energije, najveći deo informacija od interesa je dobijen. Međutim, proračune je moguće dovesti do višeg nivoa u kome se mogu dobiti suptilnije informacije. Ako se zna ravnotežni položaj svakog atoma, kao i potencijalna površina u blizini svakog atoma, tada se mogu izračunati vibracioni nivoi unutar potencijalne jame u blizini energetskih minimuma, odnosno vibracione frekvencije i njihove energije. Ovo nam daje frekvencije koje se mogu očekivati u vibracionim spektrima (infra-crvenim i Ramanovim), a takođe, koristeći Boltzmanovu raspodelu i populaciju različitih osnovnih i viših pobudjenih stanja. Na osnovu ovoga je dalje moguće odrediti vibracionu energiju svakog konformacionog oblika molekula. Mešanjem ovih oblika prema Boltzmannovoj raspodeli možemo dobiti toplotu celog sistema. Na osnovu populacije je moguće odrediti entropiju supstance, pošto ona zavisi od ukupnog broja zauzetih stanja. Konačno, mogu se naći termodinamičke funkcije koje zavise od načina kako se menja populacija pojedinih energetskih nivoa sa temperaturom.



Slika M12. a) kristalografski opservirane konformacije ZPD i EPD. Rezultati minimizacije energije ispruženih modela neaktivnog (EPD, b) i aktivnog (ZPD, c) izomera.

M.5. Zašto je Allingerovo polje sila korišćeno u ovom radu?

Zahvaljujući primenljivosti na široku lepezu različitih jedinjenja i pokazanim dobrim slaganjem rezultata, o čemu svedoče brojni objavljeni naučni radovi, Allingerovo polje sila je danas

opšteprihvaćeno i najviše korisćeno polje sila. Svoju popularnost može da zahvali pored brojnih mogućnosti molekularno-mehaničkih programa u koje je ugradjeno, o čemu je bilo reči na početku ovog poglavlja, i činjenici da je prilagodjeno i radu na personalnim računarima. Iako nam je PCMODEL 4.0, zasnovan na Allingerovom polju sila bio jedini program kojim smo raspolagali, zbog uspeha ovog polja sila i u slučajevima steroidnih jedinjenja (nekoliko primera je dato u ovom radu) nismo tražili programe sa drugim poljima sila. U ovome su nas opravdali rezultati koji su dobijeni za steroidna jedinjenja, koja su bila predmet našeg istraživanja.

## M.6. Literatura

1. Pople, A. & Beveridge, D.L. (1970). "Approximate Molecular Orbital Theory" McGraw-Hill, New York.
2. Syrkin, Y.K. & Dyatkina, M.E. (1964). "Structures of Molecules and Chemical Bond", Dover Publ., Inc., New York.
3. Allinger, N.L. (1976). In *Physical Organic Chemistry*, Vol. 13, 1., Academic Press, New York.
4. Clark, R.G. & Stewart, E.T. (1970). *Quart. Rev.* 24, 95.
5. Schaefer, M.F. (1972). "The electronic Structure of Atoms and Molecules", Addison-Wesley, Reading, Mass.
6. Hariharan, P.C. & Pople, J.A. (1974). *Mol. Phys.* 27, 209.
7. Burkert, U. & Allinger, N.L. (1982). "Molecular Mechanics", ACS Monograph 177, American Chemical Society, Washington, D.C.
8. Parr, R.G. (1963). "Quantum Theory of Molecular Electronic Structure", Benjamin W.A., New York.
9. Pople, J.A. & Segal, G.A (1966) *J. Chem. Phys.* 44, 3289.
10. Dewar, M.J.S. (1969). "The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry", McGraw-Hill, New York.
11. Dewar, M.J.S. & Thiel, W. (1977). *J. Am. Chem. Soc.* 99, 4899.
12. Dewar, M.J.S. (1978). in *Further Perspectives in Organic Chemistry*, 109, Elsevier, Amsterdam.
13. Halgren, T.A. & Lipscomb, W.N. (1981). *J. Chem. Phys.* 58, 1569.
14. Thiel, W.J. (1981). *J. Am. Chem. Soc.* 103, 1413.
15. Andrews, D.H. (1930). *Phys. Rev.* 36, 544.
16. Hill, T.L. (1946). *J. Chem. Phys.* 14, 465.
17. Dostrovsky, I., Hughes, E.D. & Ingold, C.K. (1946). *J. Chem. Soc.*, 173.
18. Westheimer, F.H. & Mayer, J.E. (1946). *J. Chem. Phys.* 14, 733.
19. Westheimer, F.H. (1947). *J. Chem. Phys.* 15, 252.
20. Rieger, M. & Weistheimer, F.H. (1950). *J. Am. Chem. Soc.* 72, 19.
21. Weistheimer, F.H. (1956). in "Steric Effects in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York.
22. Allinger, N.L. & Yuh, Y.H. (1980). *Quantum Chemistry Programme*

Exchange, QCPE Program No 395, Indiana University, Chemistry Department.

23. Allinger, N.L. & Sprague, J.T. (1973). *J. Am. Chem. Soc.* 95, 3893.
24. Náray-Szabó, G. (1979). "Alkalmazott Kvantumkémia", Műszaki Könyvkiadó, Budapest.
25. Schachtschneider, J.H. & Snyder, R.G. (1963). *Spectrochim. Acta* 19, 117.
26. Hagler, A.T., Stern, P.S., Lifson, S. & Ariel, S. (1979). *J. Am. Chem. Soc.* 101, 813.
27. Wilson, E.B., Jr, Decins, J.C. & Cross, P.S. (1955). "Molecular Vibrations", McGraw-Hill, New York.
28. Gans, P. (1971). "Vibrating Molecules", Chapman & Hall, London.
29. Herberg, G. (1945). "Infra-red and Raman Spectra", Van Nostrand-Reinhold, New York.
30. Fadini, A. (1976). "Molekülkraftkonstanten", Steinkopff, Darmstadt.
31. Eugster, E.M., Andose, J.D. & Schleyer, P.V.R. (1973). *J. Am. Chem. Soc.* 95, 8005.
32. Wertz, D.H. & Allinger, N.L. (1974). *Tetrahedron* 30, 1579.
33. Allinger, N.L. (1979). *J. Am. Chem. Soc.* 99, 8127.
34. Boyd, R.H. (1968). *J. Chem. Phys.* 49, 2574.
35. Shieh, C.F., McNally, D. & Boyd, R.H. (1969). *Tetrahedron* 25, 3053.
36. Boyd, R.H., Sanwal, S.N., Shary-Tehrany, S. & McNally, D. (1971). *J. Phys. Chem.* 75, 1264.
37. Allinger, N.L., Hirsch, J.A., Miller, M.A., Tyminski, J.J. & Van-Catledge, F.A. (1968). *J. Am. Chem. Soc.* 90, 1199.
38. Wiberg, K.B. & Lapman, D. (1966). *J. Am. Chem. Soc.* 88, 4429.
39. Ermer, O. (1974). *Tetrahedron* 30, 3103.
40. Fitzwater, S. & Bartell, L.S. (1976). *J. Am. Chem. Soc.* 98, 5107.
41. Lehn, J.M. & Ourisson, G. (1963). *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1113.
42. Lennard-Jones, J.E. (1924). *Proc. R. Soc. London, Ser. A* 106, 463.
43. Buckingham, A.D. & Utting, B.D. (1970). *Ann. Rev. Phys. Chem.* 21, 287.

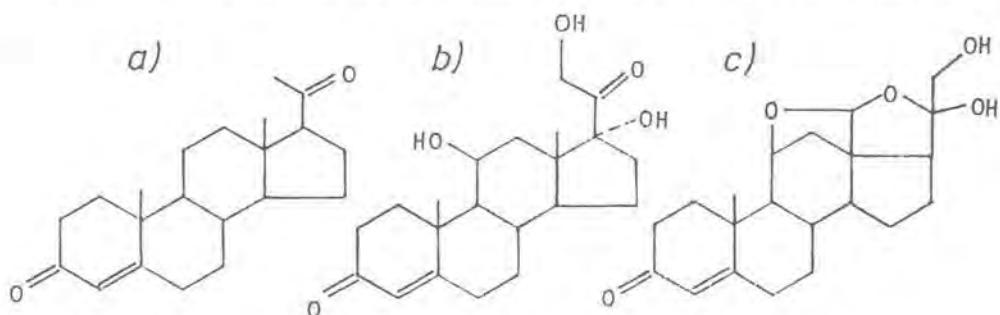
44. Hill, T.L. (1948). *J. Chem. Phys.* **16**, 399.
45. Margenau, H. & Kestner, N.R. (1969). "Theory of Intermolecular Forces", Pergamon, Oxford.
46. Williams, J.E., Stang, P.J. & Schleyer, P.v.R. (1968). *Ann Rev. Phys. Chem.* **19**, 531.
47. Pauling, L. (1960). "The nature of the Chemical Bond", Cornell Univ. Press, Ithaca.
48. Williams, D.E. (1965). *J. Chem. Phys.* **43**, 4424.
49. Williams, D.E. & Starr, T.L. (1977). *Comput. Chem.* **1**, 173.
50. Mason, E.A. & Kreevoy, M.M. (1955). *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 5808.
51. Bartell, L.S. (1977). *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 3279.
52. Allinger, N.L., Hindman, D. & Hönig, H.J. (1977). *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 3282.
53. Radom, L., Hehre, W.J. & Pople, J.A. (1972). *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 2371.
54. Ermer, O. & Lifson, S. (1973). *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 4121.
55. Allinger, N.L. & Sprague, J.T. (1972). *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 5734.
56. Burkert, U. (1977). *Chem. Ber.* **110**, 773.
57. Allinger, N.L., Hirsch, J.A., Miller, M.A. & Tyminski, J. (1969). *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 337.
58. Allinger, N.L., Tribble, M.T. & Miller, M.A. (1971). *Tetrahedron* **28**, 1173.
59. Warstel, A. & Karplus, M. (1972). *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 5612.
60. Warshel, A. (1977). *Comput. Chem.* **1**, 195.
61. Allinger, N.L., Miller, M.A., Tribble, M.T. & Wertz, D. (1971). *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1637.
62. v. Baeyer, A. (1885). *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **18**, 2269.
63. Schleyer, P.v.R., Williams, J.E. & Blauchard, K.R. (1970). *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2377.
64. Hiller, R.E. Jr. & Straley, J.W. (1960). *J. Mol. Spect.* **5**, 24.
65. Wiberg, K.B. & Wendolski, J.J. (1976). *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 5465.
66. Del Re, G.J. (1958). *J. Chem. Soc.*, 4031.
67. Smith, R.P., Ree, T., Magee, J.L. & Eyring, H. (1951). *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 2263.

68. Smith, R.P. & Eyring, H. (1952). *J. Am. Chem. Soc.* 74, 229.
69. Smith, R.P. & Eyring, H. (1953). *J. Am. Chem. Soc.* 75, 5183.
70. Smith, R.P. & Mortensen, E.M. (1956). *J. Am. Chem. Soc.* 78, 3932.
71. Smith, R.P. & Rasmussen, J.J. (1961) *J. Am. Chem. Soc.* 83, 3785.
72. Allinger, N.L. & Wuesthoff, M.T. (1977). *Tetrahedron* 33, 3.
73. Došen-Mičović, Lj. & Allinger, N.L. (1978). *Tetrahedron* 34, 3385.
74. Došen-Mičović, Lj. (1979). Ph. D. Dissertation, Univ. of Belgrade.
75. Gasteiger, J. & Marsili, M. (1978). *Tetrahedron Lett.*, 3181.
76. Burkert, U. (1977). *Tetrahedron* 33, 2237.
77. Burkert, U. (1977). *Tetrahedron* 35, 209.
78. Allinger, N.L. & Chung, D. (1976). *J. Am. Chem. Soc.* 98, 6798.
79. Allinger, N.L., Chang, S.H.-M., Glaser, D.H. & Höning, H. (1980). *Isr. J. Chem.* 20, 51.
80. Tvaroska, I. & Bleha, T. (1978). *Coll. Czech. Chem. Comm.* 43, 922.
81. Tvaroska, I. & Bleha, T. (1979). *Biopolymers* 18, 2537.
82. Bowen, J.P., Pathiaseril, A., Profeta, S. Jr. & Allinger, N.L. (1987). *J. Org. Chem.* Vol 52, 5163.
83. Wiberg, K.B. & Marlin, E. (1985). *J. Am. Chem. Soc.* 107, 5035.
84. Profeta, S. Jr. (1987). Ph. D. Thesis, Univ. of Georgia.
85. Profeta, S. & Allinger, N.L. (1985). *J. Am. Chem. Soc.* 107, 1907.
86. Kao, J. & Huang, T.-N. (1979). *J. Am. Chem. Soc.* 101, 5546.
87. Kao, J. & Leister, D. (1988). *J. Am. Chem. Soc.* 110, 7286.
88. Tai, J.C. & Allinger, N.L. (1988). *J. Am. Chem. Soc.* 110, 2050.
89. Allinger, N.L., Yuh, Y.H. & Lii, J.-H. (1989). *J. Am. Chem. Soc.* 111, 8551.
90. Lii, J.-H. & Allinger, N.L. (1989). *J. Am. Chem. Soc.* 111, 8556.
91. Lii, J.-H. & Allinger, N.L. (1989). *J. Am. Chem. Soc.* 111, 8576.
92. Allinger, N.L., Rahman, M. & Lii, J.-H. (1990). *J. Am. Chem.*

*Soc.* 112. 8293.

93. Schmitz, L.R. & Allinger, N.L. (1990). *J. Am. Chem. Soc.* 112, 8307.
94. Liang, C.D., Baran, J.S., Allinger, N.L. & Yuh, Y.H. (1976). *Tetrahedron* 32, 2067.
95. Duax, W.L. & Griffin, J.F. (1988). *Advances in Drug Research* Vol. 18, 115.
96. Duax, W.L., Wawrzak, Z. & Griffin, J.F. (1988). (Privatno sa-opštenje).

Način na koji dati steroid deluje u normalnim, karcinogenim ili karcinostatičkim procesima neosporno zavisi od njegove ukupne strukture. Stoga, što nam je saznanje o strukturama pojedinih steroida podrobnije, lakše možemo naći vezu izmedju određenih detalja strukture i različitih steroidnih funkcija. Minorne promene u osnovnoj strukturi steroida potpuno menjaju biološku funkciju. Tako, slična jedinjenja poput progesterona, kortikola i aldosterona (slika A1.) od vitalnog su značaja za potpuno različite fiziološke



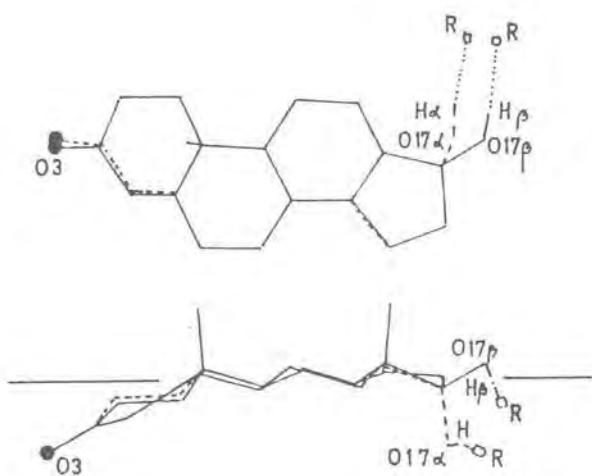
Slika A1. Tri od najaktivnijih derivata pregnana, a) progesteron, b) kortizol i c) aldosteron, imaju potpuno različite funkcije koje rezultiraju iz minornih razlika u supstinentima.

procese kao što su održavanje trudnoće, metabolizam proteina i održavanje ravnoteže elektrolita. Postoje izvesna preklapanja u dejstvima ovih steroida i pitanje koje razlike u sastavu i strukturi dovode do određenih promena u funkciji je od izuzetnog značaja.

Jasno je da su funkcija i aktivnost steroida određene njegovim sastavom (kompozicijom), gradjom (konstitucijom), konfiguracijom i konformacijom. Pod sastavom podrazumevamo broj i vrstu atoma koji izgradjuju molekul i predstavljena je hemijskom formulom. Gradja se odnosi na medjusobnu povezanost atoma i najlakše se prikazuje pomoću strukturne formule. Molekulska konfiguracija definiše kiralnost svih asimetričnih centara u molekulu /1,2/. Konformacija se odnosi na geometrijsku raspodelu ili razmeštaj atoma u prostoru /3/.

Da se funkcija steroida menja sa njegovim sastavom ne treba

posebno govoriti, dok se uticaj gradje na funkciju steroida može ilustrovati strukturnim izomerima (jedinjenja koja imaju istu molekulsku formulu, ali razne strukture, odnosno različit način vezivanja atoma u molekulu /4/) koji imaju razlike funkcije. Zavisnost funkcije od konfiguracije se može prikazati na primeru muškog polnog hormona testosterona  $17\alpha$ -hydroxy-4-androsten-3-one (slika A2.) i njegovog neaktivnog konfiguracionog izomera koji se



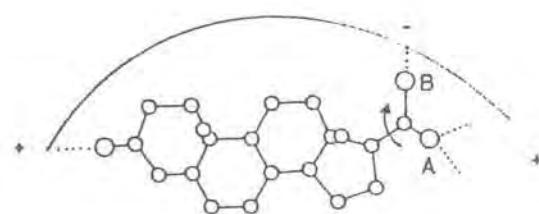
Slika A2. Konfiguraciona razlika pri atomu C(17) u aktivnom testosteronuu (puna linija) i neaktivnom epitestosteronu (isprekidana linija)

razlikuju samo u stereohemiji oko atoma ugljenika C(17). Zavisnost funkcije steroida od konformacije spoznata je u novije vreme. Na primer, ako oba kraja progesterona preko 3- i 20-keto grupa moraju istovremeno biti angažovana u interakciji sa proteinom da bi se ispoljila funkcija steroida, tada  $17\beta$  bočni lanac mora imati kao preduslov aktivnosti određenu konformaciju (slika A3.).

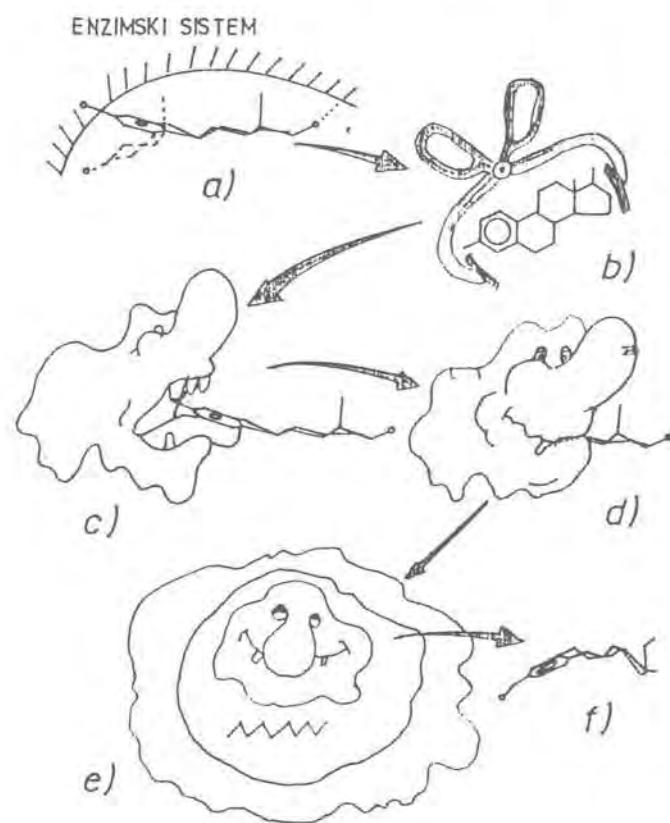
#### A.1. Životni ciklus steroida

Mada se može pokazati da je određena biološka funkcija direktno zavisna od datog steroida, priroda svih dogadjaja koji se dešavaju na molekulskom nivou u okviru strukturno zavisne funkcije, odnosno aktivnosti steroida do danas nije potpuno razjašnjena. Složena priroda pojedinih interakcija steroida u organizmu može se

prema Duaxu i saradnicima /3/ prikazati pomoću životnog ciklusa steroida (slika A4.). Ovaj dijagram je zasnovan na saznanjima i



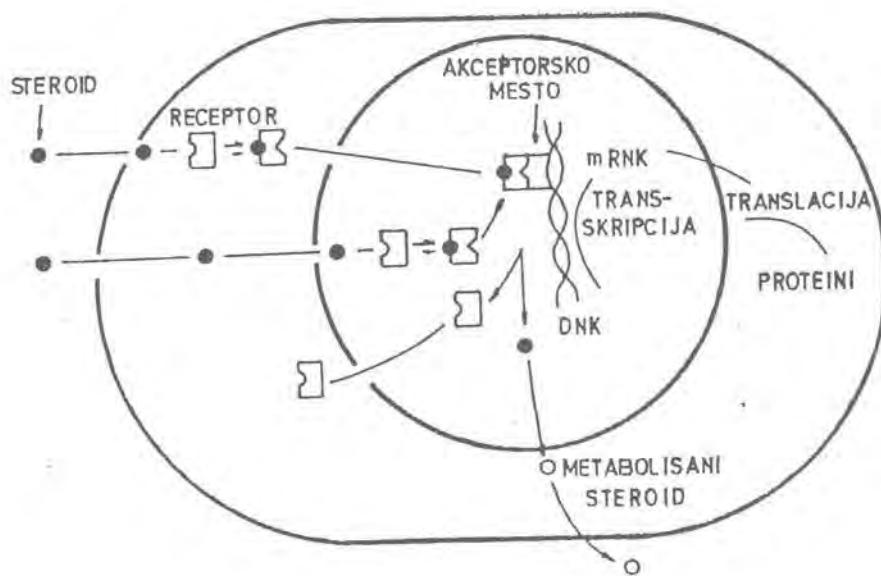
Slika A3. Orientacija 20-keto grupe  $17\beta$  bočnog lanca progesterona u odnosu na ostatak steroida može da odredi njegovu interakciju sa ciljnim proteinom: konformacija sa atomom O(20) u položaju A verovatno je pogodna, a konformacija B nije za ostvarivanje veze steroida sa receptorom.



Slika A4. Prirodni steroidni hormoni trpe niz složenih interakcija sa proteinima: a) biogeneza, b) transport, c) vezivanje za receptor, d) konformaciona promena receptora, e) ulazak u jedro ćelije i f) metabolizam.

teorijama koje se odnose na delovanje estrogena i glikokortikoida. Odredjeni strukturni detalji mogu biti važni za optimalno delovanje steroida u svakoj tačci niza dogadjaja koji uključuju sintezu, transport, interakciju sa ciljnom ćelijom i degradaciju. Drugi steroidi ili nesteroidni molekuli koji poseduju neke od ovih strukturalnih detalja dalje komplikuju sliku konkurišući osnovnom steroidu u određenom stadijumu njegovog životnog ciklusa. S druge strane, steroid sa slike A4. može interagovati sa drugim proteinima ili ciljnim molekulama i za njega neprimarnim metabolizirajućim enzimima.

Steroidni hormoni u većinu ćelija ulaze putem difuzije, a u nekim slučajevima aktivnim transportom (slika A5.) /5/. U ciljnim



Slika A5. Opšti model delovanja steroidnog hormona

ćelijama (ćelije koje su osetljive na hormone), steroid se vezuje za makromolekule koji se nazivaju receptorima. Ovo su relativno veliki proteinski molekuli koji imaju određena mesta za vezivanje hormona i mogu se naći kako u citoplazmi, tako i u jedru ćelije. Vezivanjem steroida za njegov receptor stvara se aktivisani ili transformisani receptor-steroidni kompleks koji ima afinitet prema razlicitim mestima vezivanja u jedru. Na slici A5. je prikazano vezivanje receptor-steroidnog kompleksa za akceptorski protein na

DNK. Akceptorska mesta su verovatno smeštena na ili blizu DNK sekvenci čija će transkripcija nastati pod dejstvom hormona. Međutim, receptor-steroidni kompleks se takođe može vezati za DNK i membranu jezgra. Aktivacija ili transformacija se javlja u citoplazmi, ali neke činjenice ukazuju na to da se ovaj proces može javljati i u unutrašnjosti jedra (obe mogućnosti su prikazane na slici A5.), kao što je slučaj sa estrogenim receptorima. Naime, King i Green /6/ su pokazali da su estrogenki receptori smešteni u jedru ciljne ćelije i da je presudna funkcija steroida da izazove konformacionu promenu receptora potrebnu da on interaguje sa molekulom DNK.

Vezivanjem receptor-steroidnog kompleksa za akceptorska mesta aktiviraju se specifični geni, odnosno izaziva njihova ekspresija. Kao rezultat, DNK, koji predstavlja genetski materijal, odnosno prenosioca genetskih informacija, reprodukuje mRNK, kao svoju kopiju. Taj proces se zove *transkripcija* ili *prepisivanje* genetskih informacija. mRNK zatim odlazi u citoplazmu i služi kao obrazac po kome se iz aminokiselina vrši sinteza proteina, koji menja funkciju, rast ili diferencijaciju ćeliјe. Zbog svoje posredničke uloge, ova ribonukleinska kiselina je nazvana *posrednik* ili *messinger* RNK, po čemu je i nazvana mRNK.

Aminokiseline koje se nalaze slobodne u citoplazmi skuplja, prenosi na mRNK i veže jedan drugi tip RNK, tzv. *solubilna* ili *prenosioc (transfer)* RNK, označena kao tRNK. Proces u kome se na mRNK vrši vezivanje aminokiselina u određenom redosledu, naziva se *translacija* ili *prevodjenje*.

Kada je jednom došlo do interakcije receptor-steroidnog kompleksa sa akceptorskim mestom, dolazi do sada nedovoljno poznatih reakcija u kojima se stvara slobodni receptor i eliminiše steroid iz ćelije. Disocijacijom nastali receptor se konvertuje u oblik koji sad može ponovo da veže hormon, a steroid se metabolise u derivat koji se ne vezuje za receptor, te se stoga difuzijom uklanja iz ćelije /5/.

#### A.2. Aktivni i neaktivni oblici receptora

Ako tkivo ili ćelije nisu bili izloženi dejstvu odgovarajućeg

hormona, receptori ostaju u neaktivnoj formi. Njihova transformacija /7/ u aktivni oblik, koja je praćena promenom određenih fizičko-hemijskih osobina, indukuje se vezivanjem hormona. Obično se ovaj proces opisuje kao aktivacija receptora /8,9,10/. Međutim, sposobnost vezivanja za DNK ne podrazumeva uvek i njegovu biološku aktivnost, zbog čega je poželjnije koristiti umesto aktivacije neodređen termin *transformacija*. Predloženo je da se *aktivacijom* opisuje proces koji dovodi do stvaranja biološki aktvinog receptor-hormonskog kompleksa /11/. Na primer, kada se vezuje antihormon bez agonističke aktivnosti, receptor se može transformisati. Transformisani receptor ima modifikovanu strukturu, a stoga i nove osobine, i pošto ne izaziva biološko delovanje, ne treba ga opisivati kao aktivisan. *Aktivacija je određena funkcionalna posledica transformacije receptora.*

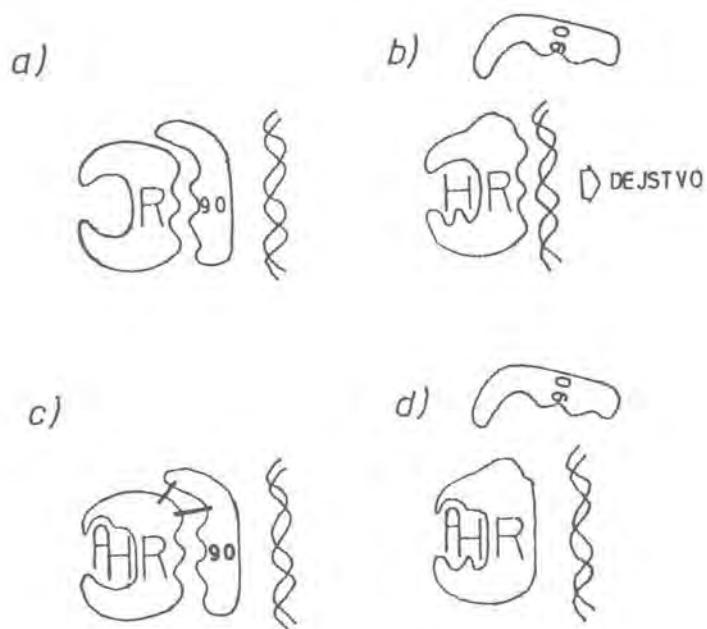
Na osnovu izloženog može se govoriti o najmanje dva tipa transformacije, u zavisnosti da li se stvara aktivni ili neaktivni oblik receptora (slika A6.). Trenutno se mogu opservirati samo relativno krupne promene fizičko-hemijskih parametara koji prate transformaciju, tako da za sada detalji ovog procesa ostaju nepoznati.

#### A.3. Estrogeni i antiestrogeni: struktura i vezivanje za receptor

##### A.3.1. Estrogenska struktura i vezivanje za receptor

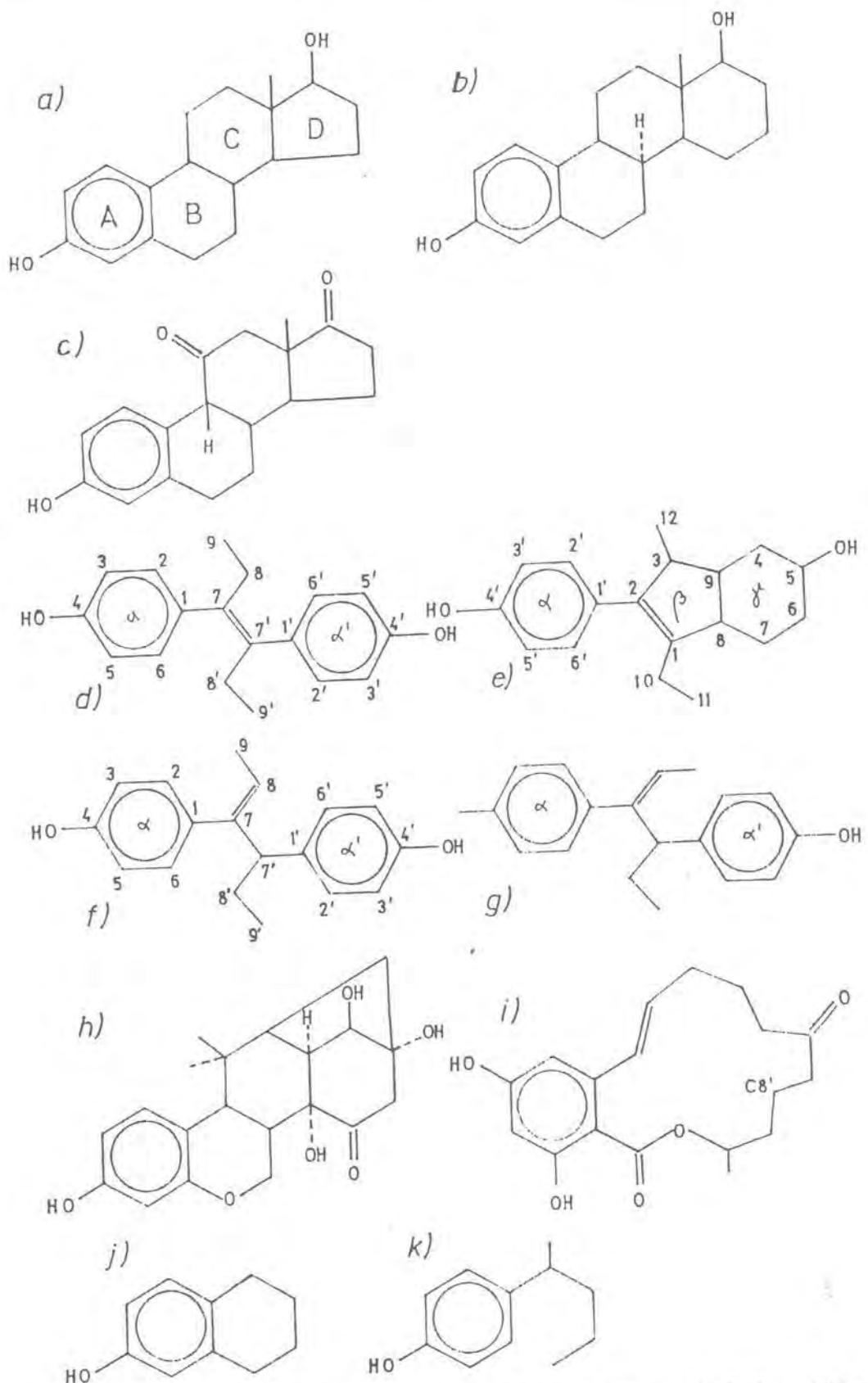
Raynaud sa saradnicima /12/ uporedio je afinitet vezivanja 104 steroida za pet različitih receptora: estrogeni receptor (Er) iz uterusa miša, progestinski receptor (Pr) iz uterusa zeca, androgeni receptor (Ar) iz prostate pacova, glikokortikoidni receptor (Gr) iz jetra pacova i mineralokortikoidni receptor (Mr) iz bubrega pacova. Utvrđeno je da postoji znatna konkurenčija u vezivanju i medju mnogih steroida koji se snažno vezuju za Pr, Ar, Gr i Mr receptore. Nasuprot ovome, jedinjenja sa visokim afinitetom prema ovim receptorima pokazuju niski ili nikakav afinitet prema estrogenom receptoru. Osnovna strukturalna razlika između steroida koji se dobro vezuju za estrogeni receptor i onih koji se

dobro vezuju za ostale receptore je u tome da prvi bez izuzetka sadrže fenilni A prsten.



Slika A6. Šematski prikaz delovanja hormona i antihormona pri steroidnom receptoru. a) Receptor u odstupstvu hormona. Hsp 90 blokira pozitivno nanelektrisano mesto za vezivanje za DNK. b) Posle vezivanja hormona, hsp 90 se otpušta i receptor može interagovati sa akceptorom, čime se izaziva odgovor na hormon. c) Antihormon, kao što je RU 486, stabilizuje interakciju izmedju receptora i hsp 90. d) Anttihormon, kao što je verovatno tamoksifen, transformiše receptor, hsp 90 se otpušta, ali receptor ne može da izazove odgovor na hormon.

Jedinjenja koja se vezuju za estrogeni receptor pokazuju izuzetnu raznolikost u kompoziciji i stereohemiji (slika A7). Oni poput prirodnog hormona estradiola (slika A7a), uključuju i polusintetičke steroide sa neprirodnom kiralnošću /13, 14/ (slika A7b,c), nesteroidna sintetička jedinjenja /15, 16/ (slika A7d-g), klinički korisne antikancerogene /17/ (slika A7h) i suspektne karcinogene supstance /18/ (slika A7i), kao i jednostavna jedinjenja sa jednim ili dva prstena /19/ (slika A7j,k).



Slika A7. Strukturne formule, numeracija atoma i obeležavanje prstenova za a) estradiol, b)  $8\alpha$ -D-homoestradiol, c) 11-ke-to- $9\beta$ -estron, d) dietilstilbestrol, DES, e) indenestrol A, I $\Delta$ , f) Z pseudo dietilstilbestrol, ZPD, g) E pseudo dietilstilbestrol, EPD, h) mirestrol, i) trans-zéralenon, j) tetrahidronaftol i k) p-1-metilbutil-fenol.

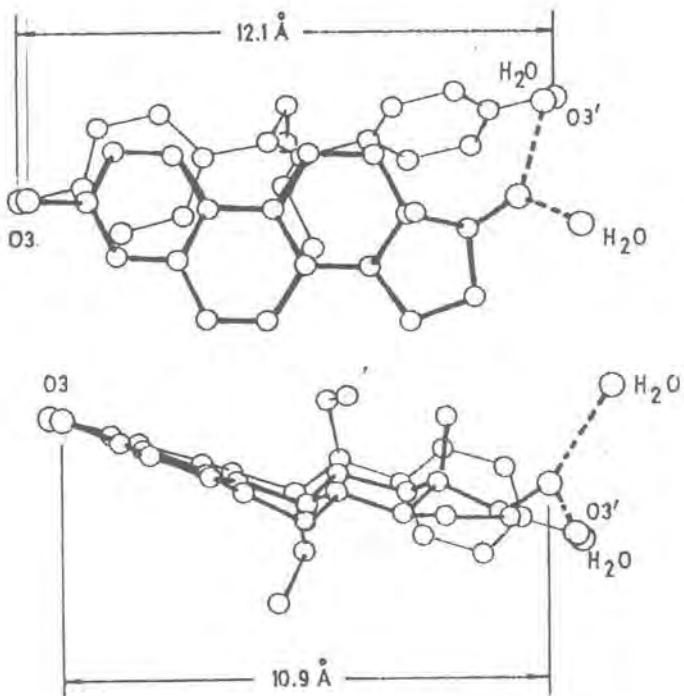
Aktivnost steroidnih i nesteroidnih estrogena su prvi pokušali objasniti Keasling i Schuler /21,22/ na osnovu sličnosti molekula i rastojanja izmedju hidroksilnih grupa kod potentnih steroidnih i nesteroidnih estrogena. Prema njima, osnovu estrogene aktivnosti čine dve hidroksilne grupe, 3- i 17-OH kod estradiola i fenilnih OH grupa kod DES (slika A7a i d), smeštene na krajevima ravnog hidrofobičnog molekula na rastojanju od 14.5 Å. Međutim, "kritično rastojanje" od približno 14.5 Å pokazalo se netačnim. Kristalografski odredjena rastojanja izmedju krajnjih hidroksilnih grupa u DES i estradiolu su zapravo 12.1 Å i 10.9 Å, respektivno /23/. U kristalu i plazmi steroidi su obično hidratisani, što je i slučaj sa estradiolom. Kao što je prikazano na slici A8, dva molekula vode su vodoničnim vezama vezana za 17-OH grupu estradiola. Rastojanje izmedju jednog molekula vode i 3-OH je tačno 12.1 Å /23/. Ako je rastojanje od 12.1 Å bitno zbog vezivanja molekula za estrogeni receptor, tada ovo upućuje na zaključak da voda može imati važnu ulogu u ovom procesu. Međutim, novija struktorna i biohemijska istraživanja pobudjuju sumnju da su ravan molekul i izrazito specifično rastojanje izmedju funkcionalnih grupa preduslovi za biološku aktivnost estrogena.

Uprkos savijenom obliku, *rac*-D-homo-8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol (slika A7b) ima viši afinitet prema estrogenom receptoru nego ravniji epimer (konfiguracioni izomer /1/) sa prirodnom 8β-konfiguracijom /14/. Slično, savijen 11-keto-9β-epimer ima jaču estrogenu aktivnost nego ravan 9α epimer /13/.

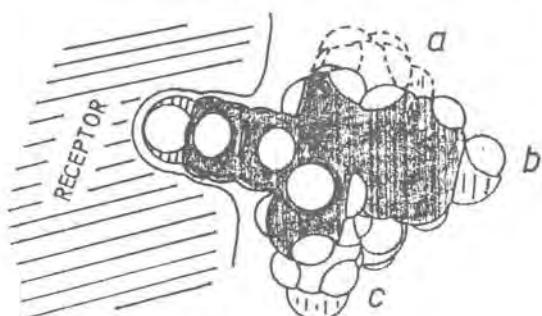
Jednostavne strukture sa jednim ili dva prestena, kao što su tetrahidronaftol i *p*-1-metilbutil-fenol, vezuju se za estrogene receptore sa visokim relativnim afinitetom vezivanja inhibirajući vezivanje estradiola i istiskujući već vezani estradiol /19/. Jedina zajednička crta struktura prikazanih na slici A7 je fenilni prsten analogan A prstenu estradiola. Stoga možemo zaključiti da ako je neki strukturalni detalj od posebnog značenja za visoki afinitet vezivanja za estrogeni receptor, to mora biti A prsten estradiola ili analogni prsten nesteroidnih jedinjenja. Drugim rečima, kada se estrogen vezuje za receptor, fenilni prsten imitira steroidni A prsten /15,16,20/.

Kada se fenilni prstenovi dietilstilbestrola, zeralenona i

11-keto- $9\beta$ -estriona polože na A prsten estradiola, u oblasti D prstenova molekula se javljaju signifikantne razlike (slika A9) /24/.



Slika A8. Uporedjivanje konformacija estradiola i DES. Puna linija: estradiol + (H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>; tanka linija: DES



Slika A9. Model vezivanja za estrogeni receptor u kome fenilni prsten dolazi u prisnu vezu sa receptorom i razlike u D prstenovima se tolerisu: a) trans-zeralenon, b) dietilstilbestrol i c) 11-keto- $9\beta$ -estron.

Dakle, na osnovu ovoga se može pretpostaviti da je ostvarivanje čvrste veze izmedju estrogena i receptora ograničeno na A, a verovatno i delimično na B prsten. U odnosu na oblast D prstena, receptor je ili fleksibilan ili neosetljiv /20,25/. Nalaz da se es-

tradiol dok se vezuje za receptor može enzimski pretvoriti u estrogen /26/ ukazuje na to da je D prsten slobodan, odnosno da ne učestvuje u primarnom vezivanju za receptor.

Kako smo videli, molekuli koji imaju visoki relativni afinitet vezivanja za estrogeni receptor, gotovo bez izuzetka sadrže fenilni prsten. Međutim, po pitanju važnosti dve hidroksilne grupe 3- i 17-OH u vezivanju steroida za receptor, nije se došlo do konačnog zaključka /39/. Kada se kod estradiola metoksi grupom zameni samo 3-OH ili 17-OH, ili obe ove grupe, ili se ukloni samo 17-OH, jedinjenja imaju relativni afinitet vezivanja RAV < 1 ( $RAV_{estradiol} = 100$ ) /27/. Prema Hähnelu i saradnicima /28/ fenilna hidroksilna grupa 3-OH je preko potrebna funkcionalna grupa, dok je 17-OH grupa potrebna, ali nije od osnovne važnosti. U prilog ove hipoteze idu rezultati Chernayaeva i saradnike /29/, po kojima 17-dezoksi-estradiol ima signifikantno viši RAV nego 3-dezoksi-estradiol.

#### A.3.2. Estrogeni antagonisti - antiestrogeni

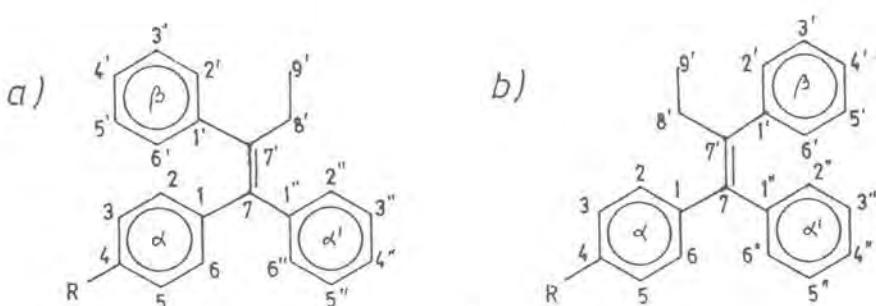
Termin antiestrogeni upotrebljava se za jedinjenja koja poseduju antagonistička svojstva u odnosu na estrogene. Ona se karakterisu time da inhibišu i modifikuju dejstvo estrogena i da izazivaju mali ili nikakav karakteristični hormonski odgovor.

Postojanje antagonista koji visokim afinitetom konkurišu agonistima pri vezivanju za receptore pokazuje da su vezivanje i aktivnost u najmanju ruku nezavisni. Ako agonisti i antagonisti konkurišu za ista mesta na receptorima, uporedjivanje njihovih trodimenzionalnih struktura mora da omogući da se identificuje koji su to strukturni detalji koji su odgovorni za vezivanje i koji kontrolišu aktivnost jedinjenja /30/.

##### A.3.2.1. Konformacija antiestrogena i vezivanje za receptor

Brojni trifeniletilen derivati koji pokazuju antiestrogenne osobine koriste se u hemoterapiji raka /31/. *Trans* ili Z izomer tamoksifena (slika A10a) je jedan od najpotentnijih antiestrogena. Nasuprot ovome, E izomer (slika A10b) je slab estrogen. Terapeutske

osobine *trans*-tamoxifena su primarno rezultat konkurancije pri ve-

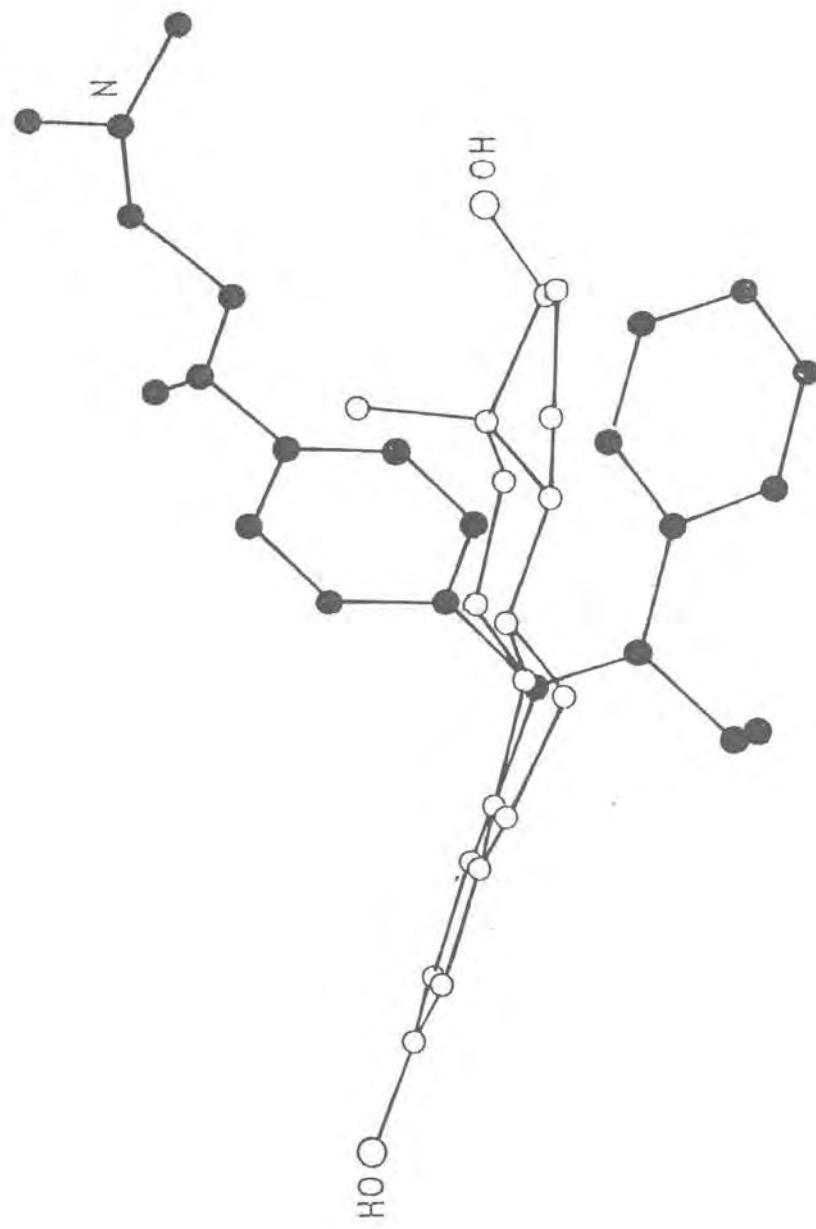


Slika A10. Strukturalna formula, označavanje atoma i identifikacija prstenova kod: a) *trans* i b) *cis*-tamoksifena. R ≡  $(CH_3)_2N(CH_2)_2O^-$ .

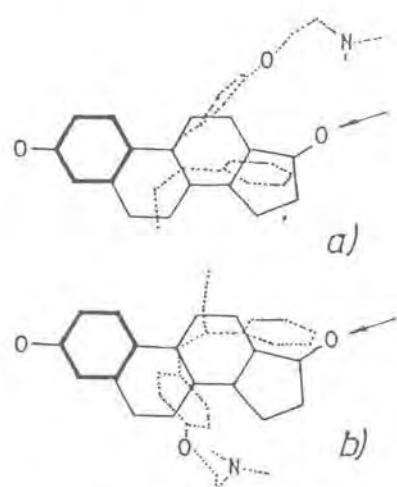
zivanju za estrogeni receptor njegovog glavnog metabolita, 4-monohidroksi tamoksifena /32/, u kome je hidroksilna grupa dodata ugljeniku 4"  $\alpha'$ -prstena. Mada kristalna struktura 4-monohidroksi *trans*-tamoksifena još nije odredjena, kristalne strukture *trans* /33/ i *cis* /34/ izomera tamoksifena i devet drugih trifeniletlen derivata /33,35,36,37,38,39/ omogućuju da se odredi verovatna konformacija aktivnog metabolita (slika A11).

Logično je pretpostaviti da u slučaju 4-hidroksi-tamoksifena hidroksilizirani  $\alpha'$ -fenilni prsten imitira estradiolski A prsten u interakciji sa receptorom /30,40,41,42/. Logično je, dalje, pretpostaviti da će se u odnosu na estradiolski A prsten, fenilni prsten 4-hidroksi *trans* tamoksifena vezati za receptor na jedan od dva moguća načina prikazana na slici A12. I u jednoj i u drugoj orijentaciji odsutnost supstitucije koja može da ostvari vodoničnu vezu i koja odgovara atomu O(17) estradiola, može biti odgovorna za neaktivnost ili antagonizam jedinjenja. Pored toga, voluminozni amino supstituisani prsten, koji se proteže približno normalno u odnosu na ostatak molekula, može da smeta konformacionoj promeni receptora, koje po Duaxu i Griffinu /43/ predstavlja preduslov da dođe do interakcije hormon-receptor kompleksa sa makromolekulom DNK i ispoljavanja hormonske aktivnosti.

Tamoksifen pored jakog antiestrogenog pokazuje i slabo estro-



Slika A11. Verovatna konformacija 4-hidroksi-tamoksifena (crni kružići) uporedjena sa konformacijom estrogena (beli kružići).



Slika A12. Dve moguće superpozicije A prstena estradiola i  $\alpha'$ -fenantrenolnog prstena *in vivo* hidroksiziranog *trans*-tamoksifena. Strelica označava  $17\beta$ -OH grupu estradiola koji nedostaje kod antiestrogena *trans*-tamoksifena.

geno dejstvo. Ovo se verovatno može objasniti mogućnošću "izbora" orijentacije pri čemu će u jednoj ispoljavati antiestrogenu, a u drugoj orijentaciji pak slabu estrogenu aktivnost.

Na osnovu izloženog može se zaključiti da estrogeni i antiestrogeni međusobno konkurisu u vezivanju za receptor. Stoga je opšte prihvaćeno da antiestrogeni većinu svojih efekata ispoljavaju preko specifičnog estrogenskog receptora. Međutim, za razliku od ovog specifičnog vezivanja, neki antiestrogeni se takođe vezuju za tzv. antiestrogenska mesta koja se razlikuju od estrogenskih receptora i prisutna su kako u estrogenima ciljnim /44/, tako i u ne-ciljnim organizma /45,46/.

Zahtevi koje strukture antiestrogena moraju ispuniti u pogledu vezivanja za antiestrogenska mesta i estrogenski receptor, barem su u slučaju tamoksifena i klomifena /44/ različiti. *Cis* izomeri ovih antiestrogena imaju afinitet prema estrogenском receptoru od 5-10 % afiniteta *trans* izomera prema istom receptoru. Međutim, oba izomera tamoksifena imaju sličan afinitet prema antiestrogenskom mestu vezivanja. U slučaju 4-hidroksitamoksifena, metabolita sa 5-10 puta većim afinitetom od tamoksifena prema estrogenском receptoru, monohidroksilacija aromatičnog  $\alpha'$  prstena ne utiče na afinitet tamoksifena prema antiestrogenom mestu vezivanja. Nasuprot ovome, demetilacija 4-bočnog lanca ima mali uticaj na vezivanje za receptor, ali značajno smanjuje afinitet prema an-

tiestrogenskom mestu vezivanja.

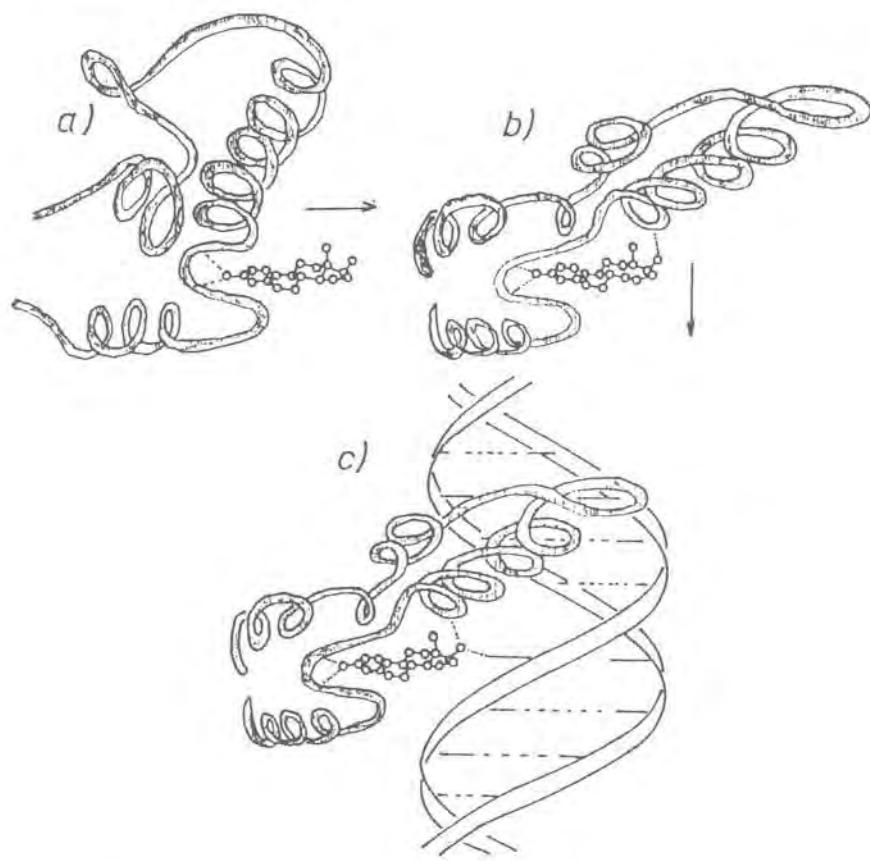
U pogledu uloge antiestrogenih mesta u biološkoj aktivnosti antiestrogena pretpostavlja se da oni prenose antagonističke efekte lekova, dok se agonistički efekti ispoljavaju posredstvom estrogenskog receptora /44/.

O biološkom dejstvu antiestrogena postoji i pretpostavka po kojoj se neka jedinjanja ne mogu vezati za receptore na istom mestu gde se vezuje estradiol, nego na nekom drugom mestu. Na taj način oni ne ometaju vezivanje estradiola, već izazivaju takve promene koje ne dozvoljavaju aktiviranje ternernog kompleksa. Upravo ovakvi ligandi, koji imaju visoki afinitet prema estrogenским receptorima i koji mogu potpuno da blokiraju aktiviranje receptorskog kompleksa, mogu da imaju osobine isključivih antiestrogena /47/.

#### A.3.3. Kontrola aktivnosti D-prstenom

D-prsten može da kontroliše aktivnost estrogena na moguća dva načina: 1) indukuje ili stabilizuje potrebno konformaciono stanje u receptoru (slika A13a i b) i 2) učestvuje u neposrednoj interakciji sa hromatinom (slika A13c) /24/.

Jedna od implikacija mogućeg načina 2) je vredna pomena. Na osnovu sličnosti u obliku steroidnih struktura i karcinogena, kao i hipoteze o direktnom kontaktu izmedju receptor-hormonskog kompleksa i DNK može se pretpostaviti sledeće: jedan kraj određenih karcinogena može imitirati steroidni A prsten i tako se vezati za receptore. Tako aktivirani receptor ulazi u jedro noseći karcinogen do određjenog ili određenih mesta na DNK uključenih u proces hormonske regulacije rasta ćelija. Ako drugi kraj karcinogena, analogan steroidnom D prstenu, ima supstituente koji grade kovalentnu vezu sa DNK, izazvaće se mutacija na ovim mestima.



Slika A13. Hipoteza: a) pri vezivanju za receptor tesnu vezu ostvaruje samo steroidni A-prsten. Receptor je u "inertnoj" konformaciji. b) Supstituenti na steroidnom D-prstenu indukuju ili stabilizuju potrebno konformaciona stanje u receptoru. c) Steroidni D-prsten dolazi u kontakt sa DNK bazom. Ovaj dogadjaj je bitan ili za prepoznavanje DNK sekvenci i/ili aktivaciju transkripcije.

#### A.4. Literatura

1. Raos, N. (1988). "Konformacijska Analiza", Školska Knjiga, Zagreb.
2. Nográdi, M. (1975). "Bevezetés a Sztárokokémiába", Müszaki Könyvkiadó, Budapest.
3. Duax, W.L., Weeks, C.M. & Rohrer, D.C. (1976). In *Topics in Stereochemistry*, Vol 10, 271.
4. Mihailović, M.Lj. (1975). "Osnovi Teorijske Organske Hemije i Stereo Hemije", Gradjevinska Knjiga, Beograd.
5. Wilson, J.D. & Foster, D.W. (1985). In "Textbook of Endocrinology", 33, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
6. King, W.J. & Greene, G.L. (1984). *Nature* 307, 745.
7. Jensen, E.V. & De Sombre, E.R. (1972). *Ann. Rev. Biochem.* 41, 203.
8. Higgins, S.J., Rousseau, G.G., Baxter, J.D. & Tomkins, G.M. (1973). *J. Biol. Chem.* 248, 5866.
9. Milgrom, E., Ateger, M. & Baulien, E.E. (1973). *Biochemistry* 12, 5198.
10. Milgrom, E. (1981). In *Biochemical Actions of Hormones*, Vol. 8, 466.
11. Baulien, E.-E. & Mester, J. (1989). In "Endocrinology", 16, W.B. Saunders Company.
12. Raynaud, J.P., Ojasoo, T., Bouton, M.M. & Philibert, D. (1978). In *Drug Design* Vol. 8, 1969.
13. Segeaoff, A., Gabbard, R.B., Flores, A., Borne, R.F., Baker, J.K., Duax, W.L., Strong, P.D. & Rohrer, D.C. (1980). *Steroids* 35, 335.
14. Duax, W.L., Smith, G.D., Swenson, D.C., Strong, P.D., Weeks, C.M., Ananchenko, S.N. & Egorova, V.V. (1981). *J. Steroid Biochem.* 14, 1.
15. Busetta, B., Courseille, C., Leroy, F. & Hospital, M. (1972). *Acta Cryst.* B28, 3293.
16. Hospital, M., Busetta, B., Bucourt, R., Weintraub, H. & Baulien, E.-E. (1972). *Mol. Pharm.* 8, 438.
17. Binart, N., Catelli, M.G., Geyuet, C., Puri, V., Hanel, R.,

- Mester, J. & Baulien, E.-E. (1979). *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 91, 812.
18. Mirocha, C.J., Christensen, C.M. & Nelson, G.H. (1965). *Cancer Res.* 28, 2319.
19. Muller, G. & Kim, U.-H. (1978). *Endocrinology* 102, 1429.
20. Duax, W.L. & Weeks, C.M. (1980). In "Estrogens in the Environment", 11, Elsevier, New York.
21. Schueler, F.W. (1946). *Science* 103, 221.
22. Keasling, H.H. & Schuler, F.W. (1950). *J. Am. Pharm. Assn.* 39, 87.
23. Duax, W.L., Weeks, C.H., Rohrer, D.C. & Griffin, J.F. (1976). Excerpta Medica International Congress Series No. 403 *Endocrinology*, Proceedings of the V International Congress of Endocrinology, Hamburg, Vol. 2, 565.
24. Duax, W.L., Griffin, J.F. & Ebright, R. (1985). "Molecular basis of Cancer", Part B: Macromolecular Recognition, Chemotherapy and Immunology, 263, Alan R. Liss, Inc.
25. Duax, W.L., Griffin, J.F., Rohrer, D.C., Weeks, C.M. & Ebright, R.H. (1984). In *Biochemical Actions of Hormones*, Vol. 11, 187.
26. Brooks, S.C., Horn, L., Pack, B.A., Rozhin, J., Hansen, E. & Goldberg, R. (1980). In "Estrogens in the Environment", 147, Elsevier, North Holland.
27. Raynaud, J.P. (1977). In "Actualités Pharmacologiques", 49, Masson et Cie, Paris.
28. Hähnel, R., Twaddle, E. & Ratajczak, T. (1973). *J. Steroid Biochem.* 4, 21.
29. Chenayaev, G.A., Barkova, T.I., Egorova, V.V., Sorokiria, I.B., Ananchenko, S.N., Mataradze, G.D., Sokolova, N.A. & Rozen, V.B. (1975). *J. Steroid Biochem.* 6, 1483.
30. Duax, W.L. & Griffin, J.F. (1989). In *Advances in Drug Design*, Vol. 18, 115.
31. Jordan, N.C. (1984). *Pharmacological Rev.* 36, 245.
32. Borgnà, J.L., Coery, E. & Rocheport, H. (1982). *Biochem. Pharm.* 31, 3187.
33. Precigoux, G., Courseille, C., Geoffre, S. & Hospital, M. (1979). *Acta Cryst.* B35, 3070.

34. Kilbourn, D.T. & Owston, P.G. (1970). *J. Chem. Soc. B*, 1.
35. Hunter, D.H., Payne, N.C., Rahman, A., Richardson, J.F. & Zea Pouce, Y. (1983). *Can. J. Chem.* 61, 421.
36. Kuroda, R., Cutbush, S., Neidle, S. & Leung, O.-T. (1985). *J. Med. Chem.* 28, 1497.
37. Ernst, S. & Hite, G. (1976). *Acta Cryst.* B32, 291.
38. Fornies-Marquina, J.M., Courseille, G., Busetta, B. & Hospital, M. (1972). *Cryst. Struc. Comm.* 1, 261.
39. Barraus, Y., Precigoux, G., Hospital, M., Sekera, A. & Miguér, F. (1979). *Acta Cryst.* b35, 2271.
40. Duax, W.L., Griffin, J.F., Rohrer, D.C., Swenson, D.C. & Weeks, C.M. (1981). In *Recent Advances in Steroid Biochemistry*, Vol. 15, 41.
41. Durani, S., Agarwal, A.K., Saxena, R., Setty, B.S., Gupta, R.C., Kole, P.L., Ray, S. & Anaud, N.J. (1979). *J. Steroid Biochem.* 11, 67.
42. Pons, M., Michel, F., Crastes de Paulet, A., Gilbert, J., Miguel, J.-F., Precigoux, G., Hospital, M., Ojasoo, T. & Raymond, J.P. (1984). *J. Steroid Biochem.* 20, 137.
43. Duax, W.L. & Griffin, J.F. (1987). *J. Steroid Biochem.* 27, 271.
44. Sutherland, R.L., Murphy, L.C. & Krozowski, Z.S. (1980). *Nature* 288, 273.
45. Sudo, K., Mousma, F.J. Jr., Katzenellenborgen, B.S. (1983). *Endocrinology* 112, 425.
46. Kon, O.L. (1983). *J. Biol. Chem.* 258, 3173.
47. Wakeling, A.E. & Bowler, J. (1988). *J. Steroid Biochem.* 31(4B), 645.

## R. EKSPERIMENTALNI REZULTATI

U ovom poglavlju su izneti rentgenostrukturalni podaci, rezultati konformacione analize i molekularno-mehaničkih proračuna u svetlu rezultata testova na biološku aktivnost osam steroidnih jedinjenja estrogenog tipa.

U prethodnim glavama je navedeno da struktura biološki aktivnih molekula igra primarnu ulogu u upravljanju njihovim interakcijama i aktivnostima. Kristalografska istraživanja daju najpouzdanije i najtačnije podatke o molekulskim strukturama. Ove strukture poseduju konformacije globalnog ili lokalnog energijskog minimuma (lokalni se od globalnog minimuma razlikuje za nekoliko kJ), zavisno od toga da li se sile pakovanja, odnosno intermolekularne sile mogu zanemariti u odnosu na intramolekularne sile ili ne. Kako biološki važne supstance svoju aktivnost ispoljavaju u živom organizmu u rastvoru kao relativno slobodni molekuli oslobođeni od intermolekularnih sila, o njihovim dinamičkim osobinama ćemo dobiti najverodostojniju sliku ako kristalografske podatke kombinujemo sa fizičko-hemijskim podacima o strukturama u rastvoru i rezultatima molekularno-mehaničkih proračuna. Ako se ove informacije kombinuju i sa biohemijskim, farmakološkim i fiziološkim podacima, može se postići bolje razumevanje molekularnih mehanizama biosinteze biološki aktivnih supstanci, njihovog metabolizma, membranskog transporta, vezivanja za receptor i interakcije sa nukleusom. Od navedenih metoda i rezultata u ovom radu su korišćeni oni koji su podvučeni u tekstu.

Kristalografski podaci i strukture ispitivanih jedinjenja su odredjeni standardnim metodama rentgeno-struktурне analize. Biološka, odnosno estrogena i antiestrogena aktivnost određena je uterotrofnom metodom /1,2/ koja se zasniva na merenju promene mase uterusa. Ovarijektomisane ženke pacova tretiraju se ispitivanom supstancom i nakon žrtvovanja meri se masa uterusa. Biološki efekti se kvantitativno određuju pomoću izraza /3/:

$$\text{Agonistički efekat (\%)} = \frac{C - A}{B - A} \times 100 \quad R. 1.$$

$$\text{Antagonistički efekat (\%)} = \frac{B - D}{B - A} \times 100 \quad \text{R.2.}$$

gde su:

- A - srednja masa uterusa životinja kontrolne (netretirane) grupe u mg/100 g telesne mase
- B - srednja masa uterusa kod životinja tretiranih estradiolom u mg/100 g telesne mase
- C - srednja masa uterusa kod životinja tretiranih ispitivanom supstancom u mg/100 g telesne mase
- D - srednja masa uterusa kod životinja tretiranih ispitivanom supstancom i estradiolom u mg/100 g telesne mase.

U konformacionoj analizi oznake konformacionih oblika sa relativnim položajima karakterističnih atoma u prstenu dati su na način opisan u poglavlju K.2. Kada se navode odstupanja pojedinih atoma od određenih najboljih ravnih prstenova, + predznak odgovara odstupanju na  $\beta$ -stranu, a - predznak na  $\alpha$ -stranu steroidnog jedinjenja.

Veličine koje opisuju geometriju energijski minimiziranih molekula u radu su date bez standardnih devijacija, onako kako to čini program PCMODEL. Bez standardnih devijacija su navedena i karakteristična međuatomska rastojanja u molekulima estradiola i estrona jer su frakcione koordinate korištene iz paketa podataka Cambridge data base takođe date bez standardnih devijacija.

#### R.1. 3-Metoksi-D-homo-16-amino-17-fenil-17a-keto-estra- -1,3,5(10),16-tetraen (I)

##### *Kristalografski podaci*

$C_{26}H_{29}NO_2$ , monoklinski sistem, prostorna grupa  $P2_1$ ,  $a = 18.559(6)$ ,  $b = 8.419(2)$ ,  $c = 6.822(4) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 99.91(4)^\circ$ ,  $V = 1056.2(8) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $M_r = 387.52$ ,  $D_x = 1.218 \text{ Mgm}^{-3}$ ,  $\mu[CuK_\alpha] = 5.60 \text{ cm}^{-1}$ ,  $F(000) = 416$ ,  $R = 0.045$  za 1745 refleksija sa  $I > 3\sigma(I)$ .

### *Struktura - difrakcija X-zraka*

Molekul 3-metoksi-D-homo-16-amino-17-fenil-17a-keto-estra-1,3,5(10),16-estratetraena sa oznakama atoma i prstenova prikazan je na slici R1. Frakcione koordinate položaja ne-vodonikovih i vodonikovih atoma, anizotropni temperaturski parametri, medjuatomska rastojanja, valentni i torzioni uglovi dati su u tabelama R1 do R6.

Kristalna struktura se sastoji od diskretnih molekula povezanih van der Waalsovim silama i vodoničnim vezama koje premošćuju N i O<sub>2</sub> atome [N-H<sub>2</sub>N...O<sub>2</sub> (x,y,-1+z) = 2.928(6) Å, ugao veze 146.6 (53)<sup>o</sup>]. Pakovanje molekula u kristalnoj rešeci posmatrano duž a, b i c osa je dato na slikama R2 - R4.

Skelet molekula sačinjavaju planarni fenilni A prsten i trans-antitrans povezani B, C i D prstenovi.

### *Struktura - molekularno-mehanički proračuni*

Geometrija molekula odredjena rentgenostruktturnom analizom je uzeta za inicijalni model u molekularno-mehaničkim proračunima. Dobijeni rezultati pokazuju da je geometrija A i B prstenova molekula u kristalnom stanju i slobodnog molekula odredjena *mmx* proračunima veoma slična (Tabele R4 - R6). Međutim, geometrija C prstena se promenila značajnije, a konformacija D prstena i relativna orijentacija 17-fenilnog prstena, na što jasno ukazuju odgovarajući torzioni uglovi (Tabela R6), bitno promenile posle *mmx* proračuna.

### *Konformaciona analiza*

Torzioni uglovi i parametri nabiranja, koji definišu konformaciju B prstena pre i posle energetskih proračuna, dati su na slikama R5a i b, respektivno. Prema parametrima nabiranja prsten, kako pre, tako i posle *mmx* proračuna ima 7 $\alpha$ , 8 $\beta$ -polustolicastu konformaciju <sup>3</sup>H<sub>4</sub>, koja je deformisana ka koverti E<sub>4</sub>, i to nešto više u slobodnom molekulu. Ovo potvrđuje prisustvo lošije ose drugog reda C<sub>2</sub>(7-8) u minimiziranom molekulu, kao i veće rastojanja

nje atoma C8 od najbolje ravni koju formiraju atomi C5, C6, C9 i C10 (tabela R7a), nego u "kristalnom" molekulu.

C prsten ima, kako pre tako i posle minimizacije energije,  $8\beta, 12\alpha$ -stoličastu  $^1C_4$  konformaciju, koja je deformisana na način tipičan za zasićene šestočlane prstenove. Rezultati analize prstena kao stolice sa moguća tri različita sedišta (ravni C1, C2 i C3) prikazani su u tabeli R7b. Naizmenična odstupanja atoma koji obrazuju sedišta stolice pokazuju da je prsten duž osa  $C_2$  (8-14),  $C_2$  (8-9) i  $C_2$  (9-11) uvrnut. Najmanje je uvrnut duž osa  $C_2$  (8-14) i  $C_2$  (8-9), što se može zaključiti na osnovu manjih odstupanja atoma od najbolje ravni C1 i C2 nego u slučaju ravni C3, kao i relativno dobrih ogledalskih ravni  $C_s$  (9) i  $C_s$  (11). Međutim, slabe ose  $C_2$  (8-14) i  $C_2$  (8-9) normalne na  $C_s$  (9) i  $C_s$  (11), respektivno, ukazuju da je prsten različito nabran pri atomima C9 i C13, odnosno C11 i C14. Ovo potvrđuju, s jedne strane, različita rastojanja atoma navedenih parova atoma od sedišta stolice, i s druge strane, različiti medjuplanarni uglovi koje grade ravni naslona i nogu stolice sa sedištem (tabela R7b). Ravni naslona i nogu označene su nazivom :toma koji nije deo sedišta.

Loša ogledalska osa  $C_s$  (8) i na nju normalna dobra osa drugog reda  $C_2$  (9-11) ukazuju da je duž ove ose prsten u većoj meri uvrnut i da je pri atomima C8 i C12 podjednako nabran. Ovo potvrđuju relativno velika odstupanja atoma C9, C11, C13 i C14 i jednak rastojanja atoma C8 i C12, koji čine naslon i noge stolice, od najbolje ravni C3.

Opisane deformacije u energijski minimiziranom molekulu kvalitativno ostaju iste. Međutim, menja im se smer, na što ukazuje promena predznaka odstupanja atoma sedišta od najboljih ravni. S druge strane, deo prstena koji je u kristalnom stanju bio nabran, u slobodnom molekulu je ispružen, i obrnuto, što se vidi iz medjuravanskih uglova pre i posle minimizacije. U slučaju ravni C2 došlo je do značajnijeg povećanja odstupanja atoma sedišta od najbolje ravni, odnosno uvrtanja prstena, zbog čega se znatnije pogoršala odgovarajuća ogledalska ravan  $C_s$  (11) [ $\Delta C_s^{dif}(11) = 3.3 \Rightarrow \Delta C_s^{max}(11) = 4.4$ ]. Kod ravni C1 ujednačila su se i u proseku smanjila odstupanja atoma od najbolje ravni, usled čega se poboljšala ogledalska ravan  $C_s$  (9). Međutim, istovremeno je došlo do poveća-

nja razlike u rastojanjima atoma C9 i C13, odnosno različitog nabiranja prstena pri ovim atomima, što je s druge strane pokvarilo odgovarajuću osu C<sub>2</sub> (11-12).

Kod ravni C3 ogledalska ravan C<sub>s</sub> (8) se pogoršala jer su se odstupanja atoma sedišta stolice u proseku povećala. Do pogoršanja ose C<sub>2</sub> (9-11) došlo je zbog izvesnog nabiranja prstena pri atomu C12.

Opisana deformacija prstena direktno se dovodi u vezu sa promenom konformacije D. Naime, deformacije D prstena nastale tokom minimizacije energije, o kojima će biti više reči u daljem tekstu, prenele su se spojem izmedju ova dva prstena na način svojstvenim za trans spojeve: torzioni ugao sa strane D prstena  $\Phi_{C15C14C13C17a}$  smanjio se sa  $62.2^\circ$  na  $48.3^\circ$ , dok se sa strane C prstena torzioni ugao  $\Phi_{C8C14C13C12}$  po absolutnoj vrednosti povećao (pre minimizacije imao je vrednost  $-50.5^\circ$ , a posle  $-61.3^\circ$ ).

U kristalnom stanju D prsten poseduje konformaciju koja se nalazi na pola puta izmedju  $13\beta, 14\alpha$ -kosog kreveta  $^2S_1$  i  $13\beta, 14\alpha$ -polustolice  $^2H_1$ . Posle mmx proračuna, konformacija se menja u onu koja se nalazi na pola puta izmedju  $14\alpha, 15\beta$ -kosog kreveta  $^2S_3$  i  $14\alpha, 15\beta$ -polustolice  $^2H_3$  (slike R7a i b). U tabeli R7c su data odstupanja ojedinih atoma od najbolje ravni D pre i posle minimizacije energije.

Uzrok promene konformacije bi se mogao tražiti u napravljanju D prstena prouzrokovane odstupanjima valentnih uglova C17a-C13-C14, C14-C15-C16 i C15-C16-C17 (slika R7a) od njihovih prirodnih veličina. Međutim, ova odstupanja su relativno mala da bi izazvali ozbiljnije napravljanje prstena, a osim toga nisu eliminisana posle mmx proračuna, već samo pomerena na druge valentne uglove (slika R7b).

Analiza 17-fenilnog prstena u aproksimaciji krutog rotatora (slika R8) pokazuje da ovaj prsten u kristalnom stanju ima energijski nepovoljnu orijentaciju u odnosu na D prsten. Kriva zavisnosti energije rotatora od ugla rotacije oko C17-C20 veze ima dva izrazita minimuma udaljena za  $30^\circ$  i  $100^\circ$  od prirodnog torzionog ugla. Energijski nepovoljna situacija se posle mmx proračuna razrešava promenom konformacije relativno fleksibilnog D prstena i orijentacije fenilnog prstena. Pri tome C21 u odnosu na C17a pre-

lazi iz -sinklinalnog (torsioni ugao  $\phi_{\text{C}17\text{a}\text{C}17\text{C}20\text{C}21} = -69.7^\circ$ ) u -sinperiplanaran ( $\phi = -14.5^\circ$ , tabela R6) položaj, što odgovara zakretanju fenilnog u odnosu na D prsten za  $54.2^\circ$ . S obzirom da se u aproksimaciji krutog rotatora fenilni prsten i ostatak molekula tretiraju kao kruti sistemi (ne uzimaju se u obzir moguće promene konformacije delova molekula usled jakih interakcija koje mogu nastati izmedju pojedinih delova rotatora pri njegovoj punoj rotaciji) ovo se kvalitativno dobro slaže sa rezultatima dobijenim na osnovu modela krutog rotatora.

Do promene konformacije D prstena molekula oslobođenog od uticaja suseda koji ga okružuju u kristalnom stanju dolazi slobodnom rotacijom oko jednostrukih C-C veza, što se ogleda u velikim promenama odgovarajućih torsionih uglova (videti slike R7a i b). S druge strane, apsolutna deformacija dvostrukе veze C16-C17 se smanjuje, što je u skladu sa činjenicom da narušavanje prekrivanja  $\pi$  orbitala zahteva relativno veliki utrošak energije. U prilog ovome ide i činjenica da je planarnost trigonalnih grupa sa  $sp^2$ -hibridizovanim C16, C17 i C17a ugljenicima u centru, uprkos većim odstupanjima valentnih uglova od  $120^\circ$  pre i posle mmx proračuna, očuvana (zbir valentnih uglova oko svih navedenih atoma odstupa od  $360^\circ$  najviše  $0.4^\circ$ ).

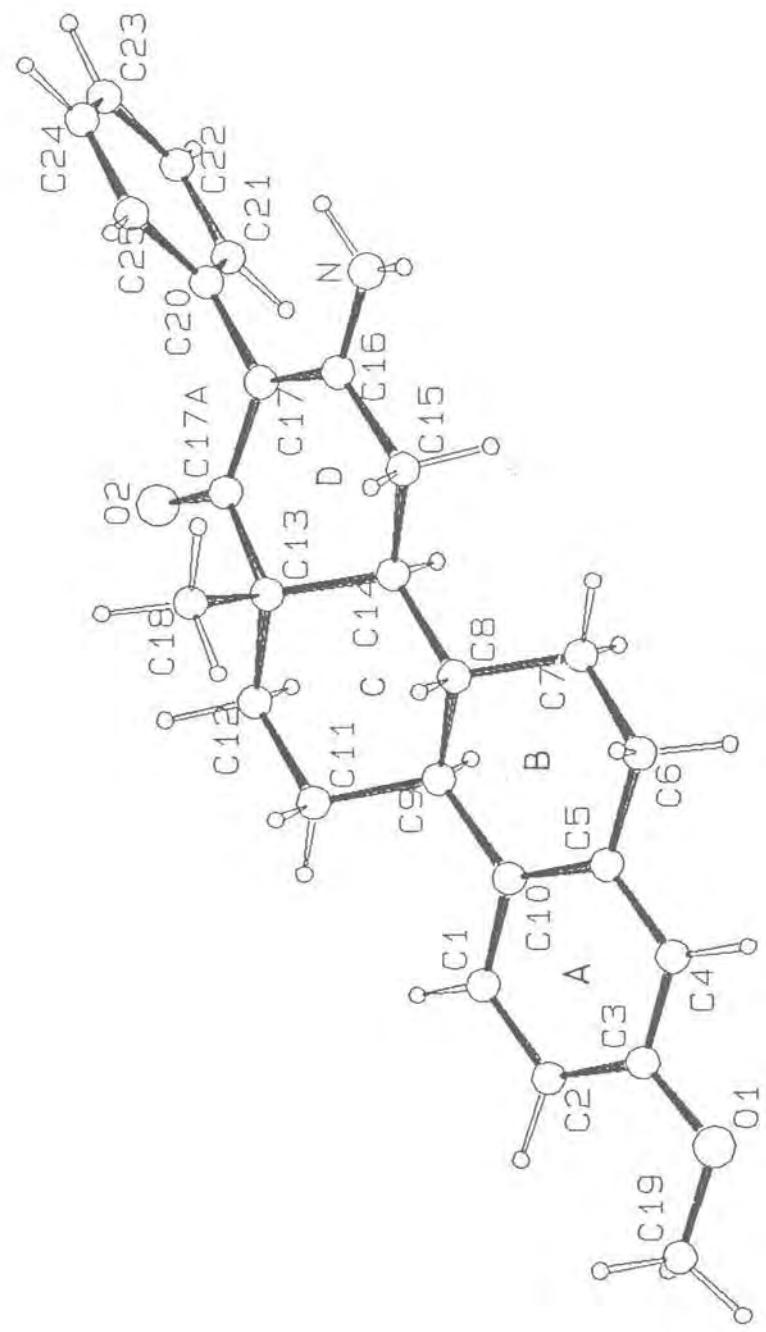
Metilna grupa 3-metoksi supstituenta je u odnosu na C2 atom -sinperiplanarna, kako pre, tako i posle minimizacije energije.

#### *Medjuzavisnost struktura-aktivnost*

Rezultati biološkog testa, koji su dati u tabeli R8, pokazuju da jedinjenje I poseduje relativno visoku estrogenu aktivnost i da ne ispoljava nikakav antagonizam. Naprotiv, u kombinaciji sa estradiolom pojačava njegovu hormonsku aktivnost, odnosno ponaša se kao synergist. Analiza kristalne strukture i molekularno-mehaničkih proračuna pokazuje da su ovi rezultati potpuno očekivani, što se može zaključiti na osnovu sličnosti struktura ispitivanog jedinjenja i estrona. Naime, rastojanje izmedju kiseonika O1 i O2 u kristalnom stanju iznosi  $10.609 \text{ \AA}$ , odnosno  $10.754 \text{ \AA}$  posle mmx proračuna (tabela R5), koje je vrlo blisko rastojanju od  $10.84 \text{ \AA}$  u estronu. Stoga, vezujući se za receptor, ispitivano jedinjenje

verovatno izaziva u njemu slične konformacione promene koje omogućavaju ispoljavanje estrogene aktivnosti, odnosno u kombinaciji sa estradiolom pojačano hormonsko dejstvo.

Od 17-fenilne grupe, koja je u slobodnom molekulu, odnosno posle minimizacije energije promenila svoju orijentaciju, mogli bi na prvi pogled očekivati da će ometati atom kiseonika O2 u vezivanju molekula vode iz plazme sa ciljem da se ostvari za ispoljavanje aktivnosti steroida potrebno rastojanje od  $12.1 \text{ \AA}$  izmedju funkcionalnih grupa na krajevima molekula. Sličnost modela kojim se simulira vezivanje molekula vode iz plazme za atom O2 steroidnog molekula (slika R9a i b) sa modelom estradiola "produženim" molekulima vode (slika A8), posebno u oblasti kiseonika O2 i molekula vode, i rastojanje izmedju atoma O1 i O1W od  $12.25 \text{ \AA}$ , međutim, nedvosmisleno upućuju na estrogeno svojstvo ispitivanog jedinjenja. To što je agonizam delimičan, navodi na pretpostavku da 17-fenilni prsten ipak u izvesnoj meri ometa ispoljavanje estrogenog dejstva jedinjenja. Ovome verovatno doprinosi i proširenje petočlanog D prstena svojstvenog prirodnom estrogenu na šestočlani, kao i specifična konformacija ovog prstena uslovljena dvostrukom vezom C16 = C17.



Slika R1. Molekul I sa oznakama atoma i prstenova.

Tabela R1. Frakcione koordinate položaja ne-vodonikovih atoma ( $\times 10^4$ )

Atom	x	y	z
C1	480( 2)	588( 0)	-266( 6)
C2	1223( 2)	644( 8)	-346( 7)
C3	1453( 2)	129( 8)	-2053( 8)
C4	952( 2)	-472( 7)	-3604( 7)
C5	210( 2)	-517( 7)	-3517( 6)
C6	-313( 2)	-1087( 9)	-5305( 6)
C7	-1071( 2)	-1478( 8)	-4878( 6)
C8	-1349( 2)	-178( 7)	-3647( 5)
C9	-843( 2)	-85( 8)	-1627( 5)
C10	-37( 2)	30( 7)	-1804( 5)
C11	-1104( 2)	1218( 8)	-355( 6)
C12	-1882( 2)	842( 8)	-22( 5)
C13	-2430( 2)	706( 8)	-1969( 5)
C14	-2140( 2)	-485( 7)	-3364( 5)
C15	-2682( 2)	-563( 8)	-5314( 5)
C16	-3453( 2)	-782( 8)	-4993( 5)
C17	-3662( 2)	-618( 8)	-3192( 5)
C17A	-3155( 2)	59( 8)	-1575( 5)
C18	-2579( 2)	2386( 8)	-2883( 7)
C19	2693( 2)	926( 9)	-925( 8)
C20	-4414( 2)	-1008( 8)	-2898( 5)
C21	-4531( 2)	-2269( 8)	-1659( 6)
C22	-5232( 3)	-2640( 9)	-1346( 7)
C23	-5825( 3)	-1785(10)	-2288( 8)
C24	-5720( 2)	-544( 9)	-3511( 8)
C25	-5015( 2)	-138( 9)	-3795( 6)
N	-3919( 2)	-1258( 8)	-6632( 5)
O1	2173( 2)	132( 7)	-2339( 6)
O2	-3318( 1)	181( 7)	108( 4)

Tabela R2. Frakcione koordinate položaja vodonikovih atoma ( $\times 10^3$ )  
 i izotropni temperaturski parametri ( $\times 10^2$ ) dati u obliku:  
 $\exp[-8\pi^2 U(\sin\vartheta/\lambda)^2]$

Atom	x	y	z	$U(\text{\AA}^2)$
H1	31( 0)	83( 0)	113( 1)	9( 1)
H2	160( 0)	117( 1)	86( 1)	9( 1)
H4	114( 0)	-89( 1)	-491( 1)	9( 1)
H61	-9( 0)	-214( 1)	-586( 1)	7( 0)
H62	-37( 0)	-17( 1)	-642( 1)	7( 0)
H71	-145( 0)	-161( 1)	-626( 1)	7( 0)
H72	-104( 0)	-258( 1)	-406( 1)	7( 0)
H8	-134( 0)	93( 1)	-444( 1)	6( 1)
H9	-88( 0)	-118( 1)	-84( 1)	6( 1)
H111	-110( 0)	235( 1)	-110( 1)	7( 0)
H112	-74( 0)	127( 1)	106( 1)	7( 0)
H121	-188( 0)	-26( 1)	78( 1)	7( 0)
H122	-206( 0)	179( 1)	85( 1)	7( 0)
H14	-211( 0)	-164( 1)	-267( 1)	6( 1)
H151	-254( 0)	-155( 1)	-618( 1)	7( 0)
H152	-265( 0)	53( 1)	-611( 1)	7( 0)
H181	-208( 0)	288( 1)	-320( 1)	11( 1)
H182	-280( 0)	315( 1)	-186( 1)	11( 1)
H183	-297( 0)	229( 1)	-424( 1)	11( 1)
H191	323( 0)	84( 1)	-132( 1)	11( 1)
H192	270( 0)	40( 1)	52( 1)	11( 1)
H'93	254( 0)	216( 1)	-89( 1)	11( 1)
H21	-407( 0)	-296( 1)	-94( 1)	9( 1)
H22	-530( 0)	-359( 1)	-34( 1)	9( 1)
H23	-637( 0)	-213( 1)	-208( 1)	9( 1)
H24	-619( 0)	12( 1)	-423( 1)	9( 1)
H25	-494( 0)	86( 1)	-472( 1)	9( 1)
H1N	-445( 2)	-130( 5)	-663( 6)	7( 1)
H2N	-381( 3)	-124( 7)	-767( 7)	8( 2)

Tabela R3. Anizotropni temperaturski parametri ( $\times 10^4$ ) ne-vodonikovih atoma. Anizotropni temperaturski parametri su dati u obliku:

$$\exp \left[ -2\pi^2 \left[ (a^* h)^2 U_{11} + (b^* k)^2 U_{22} + (c^* l)^2 U_{33} + 2a^* b^* U_{12} hk + 2a^* c^* U_{13} hl + 2b^* c^* U_{23} kl \right] \right]$$

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
C1	49( 2)	54( 3)	53( 3)	-7( 2)	9( 2)	-2( 2)
C2	49( 2)	51( 3)	72( 3)	-6( 2)	9( 2)	-4( 3)
C3	44( 2)	47( 3)	89( 3)	-1( 2)	18( 2)	6( 3)
C4	57( 3)	49( 3)	64( 3)	2( 2)	25( 2)	0( 2)
C5	50( 2)	41( 2)	57( 3)	1( 2)	13( 2)	1( 2)
C6	54( 3)	81( 4)	51( 3)	6( 3)	21( 2)	-13( 3)
C7	49( 2)	61( 3)	48( 2)	1( 2)	9( 2)	-16( 2)
C8	41( 2)	46( 2)	34( 2)	-1( 2)	9( 2)	-2( 2)
C9	44( 2)	43( 2)	36( 2)	-3( 2)	6( 2)	-2( 2)
C10	44( 2)	39( 2)	46( 2)	0( 2)	13( 2)	5( 2)
C11	46( 2)	62( 3)	45( 2)	-7( 2)	7( 2)	-13( 2)
C12	45( 2)	73( 3)	34( 2)	-7( 2)	8( 2)	-12( 2)
C13	40( 2)	50( 3)	34( 2)	-1( 2)	10( 2)	-5( 2)
C14	43( 2)	49( 3)	29( 2)	-3( 2)	5( 2)	-2( 2)
C15	45( 2)	76( 3)	32( 2)	-5( 2)	11( 2)	-8( 2)
C16	48( 2)	56( 3)	33( 2)	-7( 2)	4( 2)	-3( 2)
C17	42( 2)	55( 3)	30( 2)	-7( 2)	10( 2)	-6( 2)
C17A	45( 2)	55( 3)	35( 2)	0( 2)	9( 2)	-3( 2)
C18	66( 3)	51( 3)	68( 3)	4( 2)	18( 2)	3( 3)
C19	49( 3)	87( 4)	98( 4)	-11( 3)	14( 3)	17( 4)
C20	49( 2)	63( 3)	32( 2)	-9( 2)	8( 2)	-8( 2)
C21	57( 3)	75( 3)	41( 2)	-15( 2)	5( 2)	0( 2)
C22	66( 3)	92( 4)	53( 3)	-27( 3)	18( 2)	-2( 3)
C23	59( 3)	100( 4)	69( 3)	-21( 3)	22( 3)	-18( 3)
C24	48( 3)	101( 5)	80( 4)	2( 3)	13( 3)	3( 4)
C25	52( 2)	74( 3)	54( 2)	-1( 3)	12( 2)	2( 3)
N	49( 2)	100( 3)	35( 2)	-16( 2)	9( 2)	-9( 2)
O1	46( 2)	82( 3)	122( 3)	-8( 2)	27( 2)	-21( 3)
O2	50( 2)	100( 3)	32( 1)	-12( 2)	15( 1)	-14( 2)

Tabela R4. Medjuatomska rastojanja ( $\text{\AA}$ ) odredjena difrakcijom x-zraka (*dif*) i molekularno-mehaničkim proračunima (*mmx*)

Atom	Atom	medjuatomska rastojanja	
		<i>dif</i>	<i>mmx</i>
O1	O2	10.609( 5)	10.754
C1	C2	1.390( 5)	1.402
C1	C10	1.381( 5)	1.413
C2	C3	1.384( 8)	1.405
C3	C4	1.383( 6)	1.408
C3	O1	1.384( 6)	1.366
C4	C5	1.389( 5)	1.413
C5	C6	1.506( 6)	1.508
C5	C10	1.410( 6)	1.410
C6	C7	1.522( 6)	1.529
C7	C8	1.526( 8)	1.533
C8	C9	1.537( 5)	1.546
C8	C14	1.535( 6)	1.537
C9	C10	1.525( 5)	1.518
C9	C11	1.531( 8)	1.538
C11	C12	1.533( 6)	1.541
C12	C13	1.538( 5)	1.537
C13	C14	1.546( 7)	1.545
C13	C17A	1.518( 6)	1.537
C13	C18	1.553( 9)	1.547
C14	C15	1.531( 5)	1.532
C15	C16	1.496( 6)	1.510
C16	C17	1.364( 5)	1.393
C16	N	1.356( 5)	1.391
C17	C17A	1.443( 6)	1.482
C17	C20	1.481( 6)	1.487
C17A	O2	1.247( 5)	1.231
C19	O1	1.413( 7)	1.411
C20	C21	1.400( 8)	1.410
C20	C25	1.387( 7)	1.421
C21	C22	1.390( 7)	1.412
C22	C23	1.379( 9)	1.399
C23	C24	1.375(10)	1.398
C24	C25	1.398( 6)	1.408

Tabela R5. Valentni uglovi ( $^{\circ}$ ) odredjeni difrakcijom x-zraka (dif)  
i molekularno-mehaničkim proračunima (mmx)

Atom	Atom	Atom	valentni uglovi	
			dif	mmx
C2	C1	C10	123.0( 4)	122.2
C1	C2	C3	118.4( 5)	121.8
C2	C3	C4	120.1( 5)	115.7
C2	C3	O1	124.5( 5)	124.4
C4	C3	O1	115.4( 5)	119.9
C3	C4	C5	121.1( 5)	123.3
C4	C5	C6	118.6( 4)	117.9
C4	C5	C10	119.6( 4)	120.2
C6	C5	C10	121.8( 4)	121.9
C5	C6	C7	113.6( 4)	113.1
C6	C7	C8	111.3( 4)	110.0
C7	C8	C9	108.9( 4)	107.5
C7	C8	C14	111.8( 4)	114.4
C9	C8	C14	110.1( 4)	110.3
C8	C9	C10	112.8( 4)	111.5
C8	C9	C11	110.3( 4)	111.7
C10	C9	C11	114.3( 4)	114.2
C1	C10	C5	117.7( 4)	116.7
C1	C10	C9	121.5( 4)	122.2
C5	C10	C9	120.6( 4)	121.1
C9	C11	C12	109.6( 4)	113.0
C11	C12	C13	112.6( 4)	111.8
C12	C13	C14	109.7( 4)	107.1
C12	C13	C17A	110.2( 4)	111.2
C12	C13	C18	109.2( 4)	109.6
C14	C13	C17A	106.9( 4)	109.5
C14	C13	C18	113.4( 4)	114.6
C17A	C13	C18	107.3( 4)	104.9
C8	C14	C13	114.3( 4)	112.2
C8	C14	C15	113.3( 4)	117.3
C13	C14	C15	108.8( 4)	106.7
C14	C15	C16	112.2( 4)	108.6
C15	C16	C17	123.3( 4)	120.1
C15	C16	N	113.8( 4)	116.8
C17	C16	N	122.8( 5)	122.7
C16	C17	C17A	119.2( 4)	114.4
C16	C17	C20	121.5( 4)	124.6
C17A	C17	C20	119.2( 4)	121.0
C13	C17A	C17	119.0( 4)	124.9
C13	C17A	O2	119.9( 4)	114.4
C17	C17A	O2	121.0( 4)	120.5
C17	C20	C21	119.9( 4)	123.0
C17	C20	C25	121.8( 4)	122.8
C21	C20	C25	118.2( 5)	114.2
C20	C21	C22	120.7( 5)	123.6
C21	C22	C23	120.2( 6)	120.3

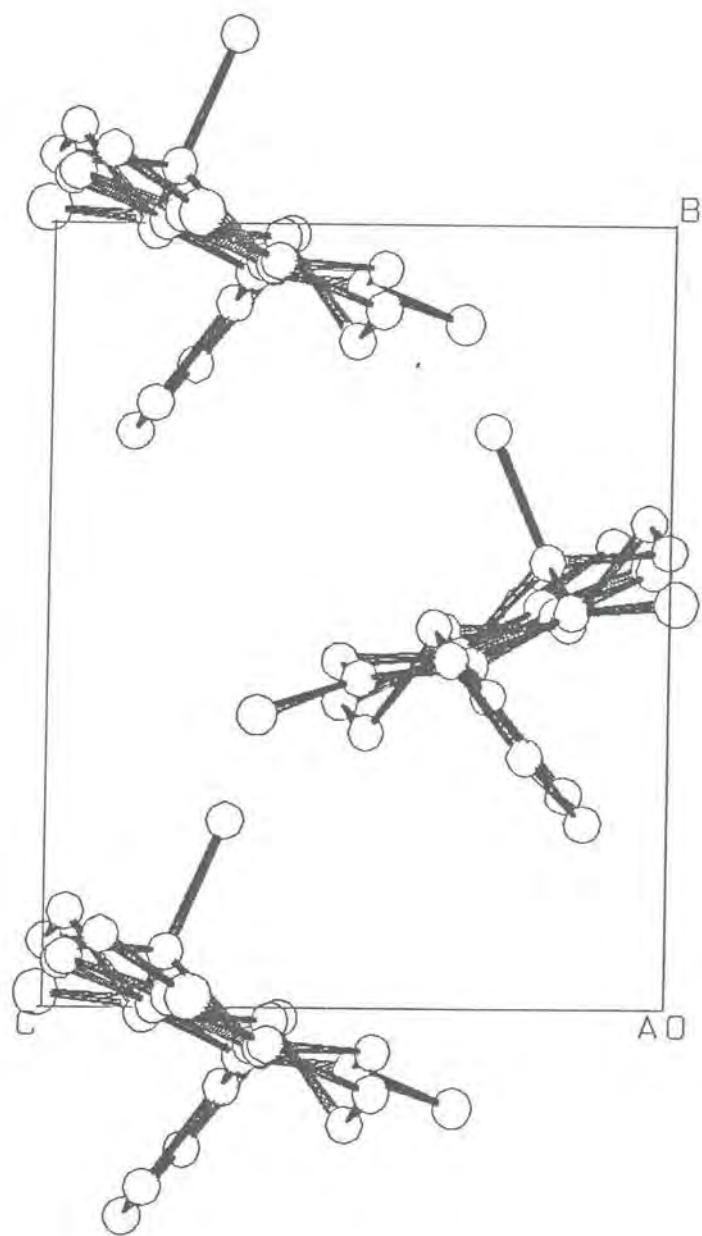
Atom	Atom	Atom	valentni uglovi	
			dif	mmx
C22	C23	C24	119.8( 6)	118.2
C23	C24	C25	120.4( 5)	120.6
C20	C25	C24	120.6( 5)	123.2
C3	O1	C19	117.7( 5)	123.6

Tabela R6. Torzioni uglovi ( $^{\circ}$ ) odredjeni difrakcijom x-zraka (dif)  
i molekularno-mehaničkim proračunima (mmx)

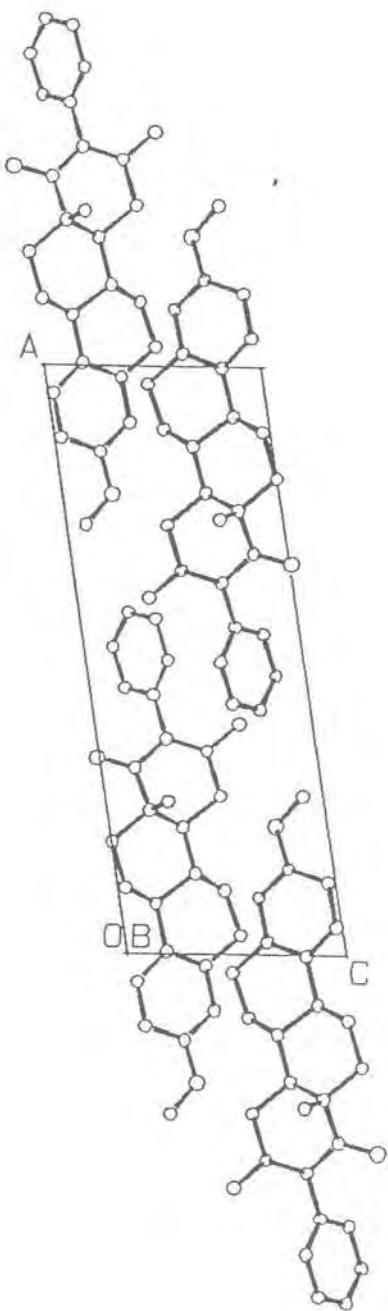
Atom	Atom	Atom	Atom	torsioni uglovi	
				dif	mmx
C1	C10	C13	C18	84.8( 4)	81.2
C1	C2	C3	C4	-2.1( 8)	-0.1
C1	C2	C3	O1	179.4( 5)	179.6
C1	C10	C5	C4	-0.2( 7)	-0.8
C1	C10	C5	C6	-177.5( 4)	179.9
C1	C10	C9	C8	160.5( 4)	158.8
C1	C10	C9	C11	33.5( 6)	30.9
C2	C1	C10	C5	0.6( 6)	0.6
C2	C1	C10	C9	177.1( 4)	-180.0
C2	C3	C4	C5	2.4( 8)	-0.1
C2	C3	O1	C19	-9.8( 8)	-1.5
C3	C2	C1	C10	0.6( 7)	-0.2
C3	C4	C5	C6	176.1( 5)	179.9
C3	C4	C5	C10	-1.3( 7)	0.6
C4	C3	O1	C19	171.6( 5)	178.2
C4	C5	C6	C7	165.5( 4)	168.1
C4	C5	C10	C9	-176.8( 4)	179.8
C5	C4	C3	O1	-178.9( 5)	-179.8
C5	C6	C7	C8	46.0( 6)	45.9
C5	C10	C9	C8	-23.1( 6)	-21.8
C5	C10	C9	C11	-150.0( 4)	-149.7
C6	C5	C10	C9	5.9( 7)	0.4
C6	C7	C8	C9	-63.3( 5)	-67.2
C6	C7	C8	C14	174.9( 4)	169.9
C7	C6	C5	C10	-17.2( 7)	-12.5
C7	C8	C9	C10	50.6( 5)	53.9
C7	C8	C9	C11	179.7( 4)	-176.9
C7	C8	C14	C13	174.6( 4)	-179.9
C7	C8	C14	C15	-59.9( 5)	-55.8
C8	C9	C11	C12	60.3( 5)	50.2
C8	C14	C13	C12	-50.5( 5)	-61.3

Nastavak tabele R6.

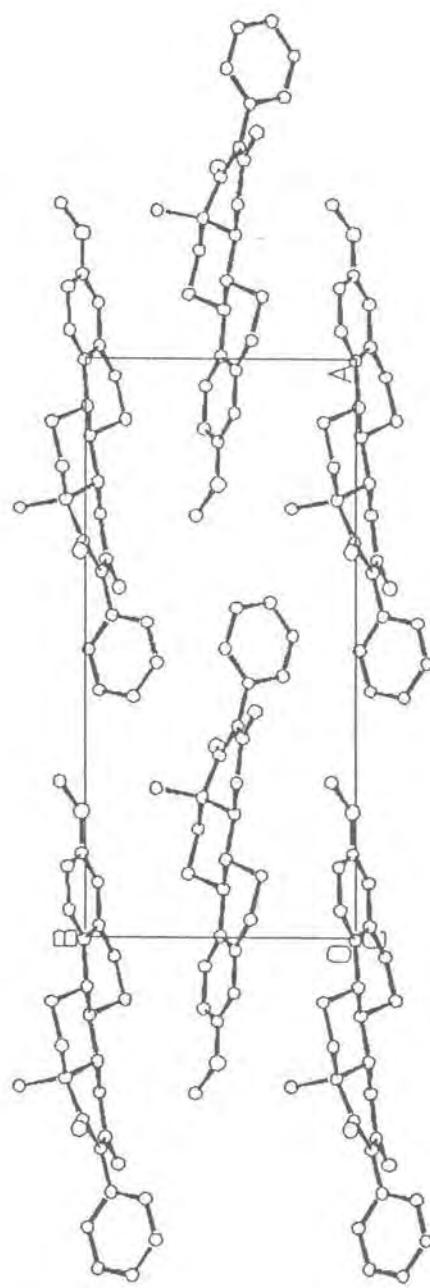
Atom	Atom	Atom	Atom	torzioni uglovi	
				dif	mmx
C8	C14	C13	C17A	-170.1( 4)	178.1
C8	C14	C13	C18	71.9( 5)	60.5
C8	C14	C15	C16	-177.2( 4)	164.9
C9	C8	C14	C13	53.5( 5)	58.7
C9	C8	C14	C15	178.9( 4)	-177.2
C9	C11	C12	C13	-58.8( 5)	-54.6
C10	C9	C8	C14	173.5( 4)	179.3
C10	C9	C11	C12	-171.4( 4)	178.0
C11	C9	C8	C14	-57.5( 5)	-51.5
C11	C12	C13	C14	52.8( 5)	58.1
C11	C12	C13	C17A	170.3( 4)	177.7
C11	C12	C13	C18	-72.1( 5)	-66.8
C12	C13	C14	C15	-178.3( 4)	168.9
C12	C13	C17A	C17	-161.1( 4)	-127.0
C12	C13	C17A	O2	22.1( 6)	58.2
C13	C14	C15	C16	-48.8( 5)	-68.3
C13	C17A	C17	C16	5.5( 7)	-13.8
C13	C17A	C17	C20	-170.1( 4)	166.4
C14	C13	C17A	C17	-41.8( 6)	-8.9
C14	C13	C17A	O2	141.3( 5)	176.3
C14	C15	C16	C17	12.0( 7)	48.1
C14	C15	C16	N	-164.1( 4)	-124.6
C15	C14	C13	C17A	62.2( 5)	48.3
C15	C14	C13	C18	-55.9( 5)	-69.3
C15	C16	C17	C17A	11.0( 7)	-6.7
C15	C16	C17	C20	-173.5( 4)	173.1
C16	C17	C17A	O2	-177.7( 5)	160.7
C16	C17	C20	C21	114.8( 6)	165.7
C16	C17	C20	C25	-66.3( 7)	-16.1
C17	C17A	C13	C18	80.2( 5)	114.6
C17	C20	C21	C22	179.2( 5)	179.6
C17	C20	C25	C24	179.2( 5)	-179.3
C17A	C17	C16	N	-173.3( 5)	165.7
C17A	C17	C20	C21	-69.7( 6)	-14.5
C17A	C17	C20	C25	109.2( 6)	163.7
C18	C13	C17A	O2	-96.7( 5)	-60.2
C20	C17	C16	N	2.2( 8)	-14.5
C20	C17	C17A	O2	6.8( 7)	-19.1
C20	C21	C22	C23	1.3( 9)	-0.8
C20	C25	C24	C23	2.0( 9)	0.3
C21	C20	C25	C24	-1.9( 8)	-1.0
C21	C22	C23	C24	-1.2( 9)	0.0
C22	C21	C20	C25	0.3( 8)	1.3
C22	C23	C24	C25	-0.4( 9)	0.2



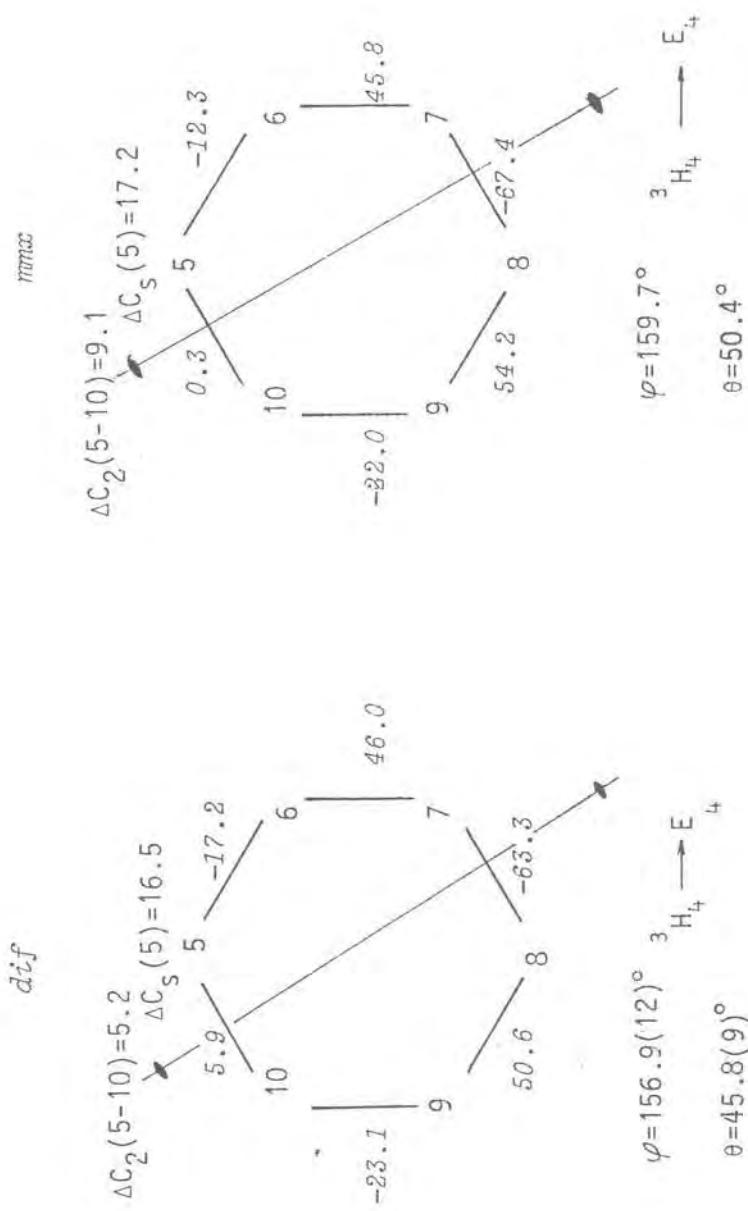
Slika R2. Pakovanje molekula I u kristalu posmatrano duž a ose.



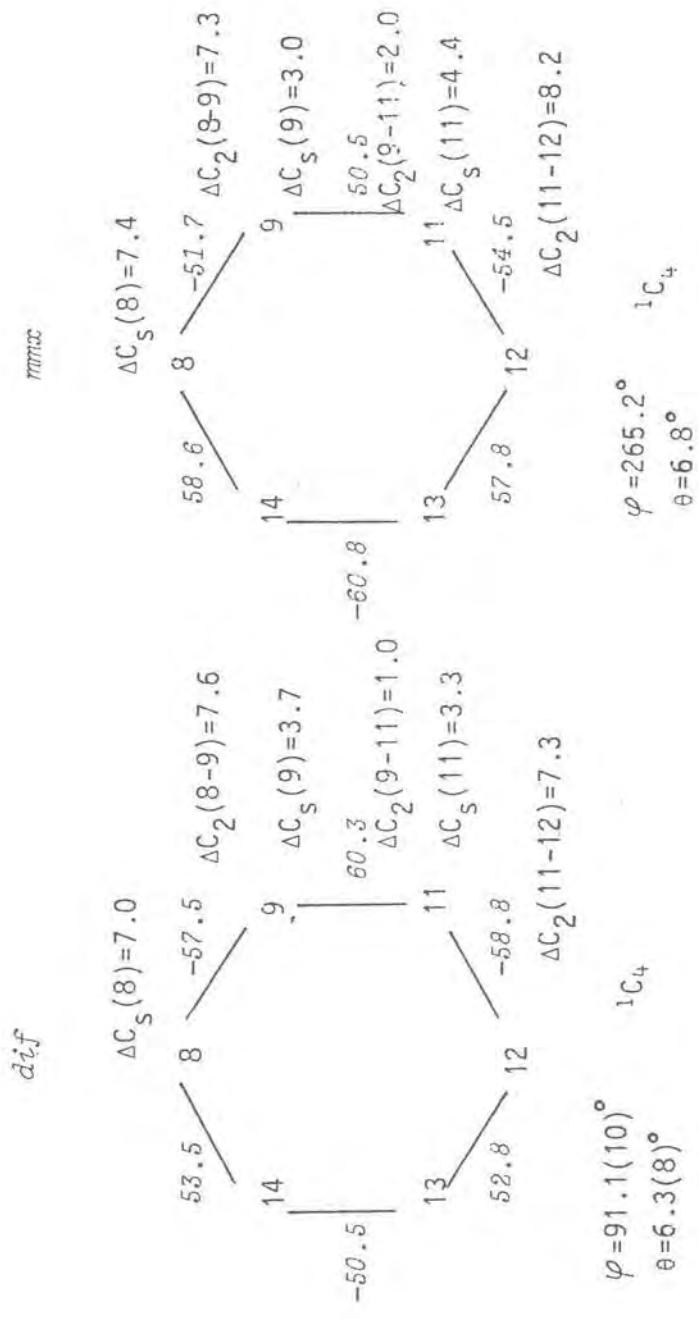
Slika R3. Pakovanje molekula I u kristalu posmatrano duž *b* ose.



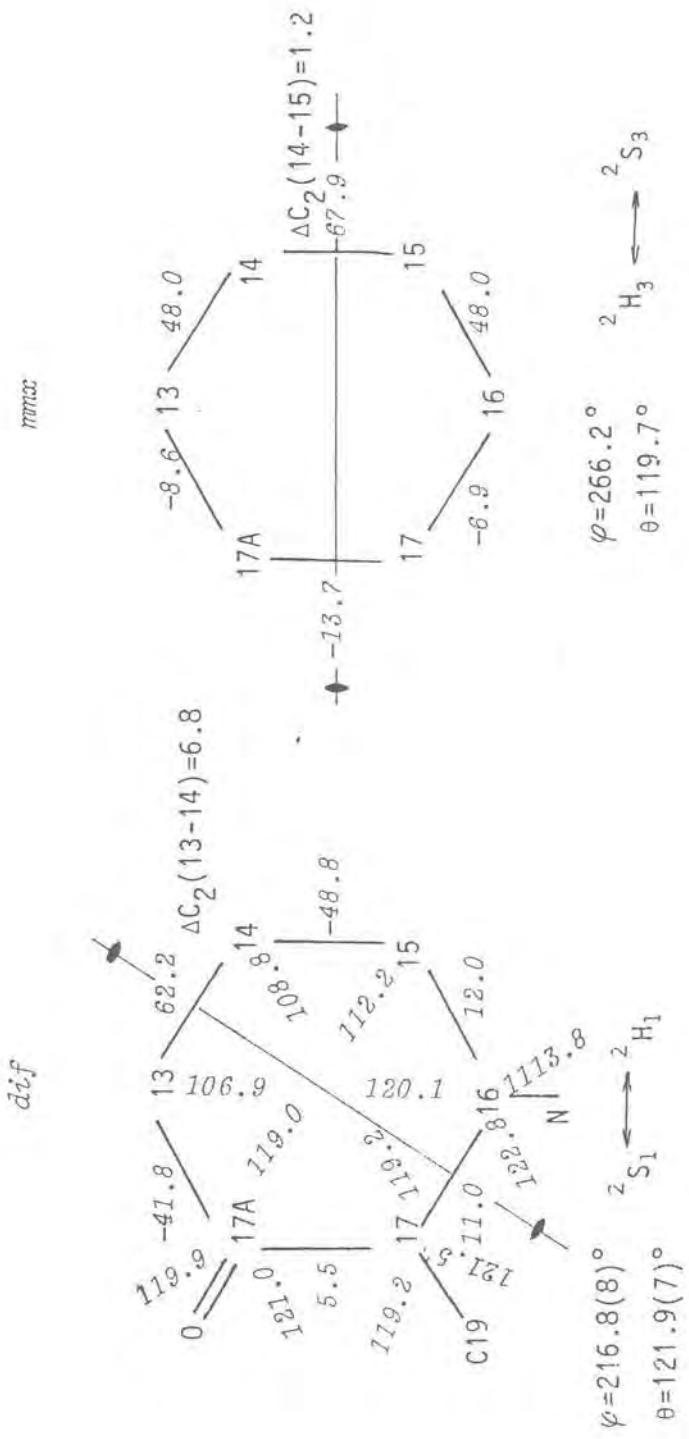
Slika R4. Pakovanje molekula I u kristalu posmatrano duž c ose.



Slika R5. Veličine koje opisuju konformaciju B prstena pre (dif) i posle minimizacije energije (mmx).



Slika R6. Velicine koje opisuju konformaciju C prstena pre (dif) i posle minimizacije energije (mmx).



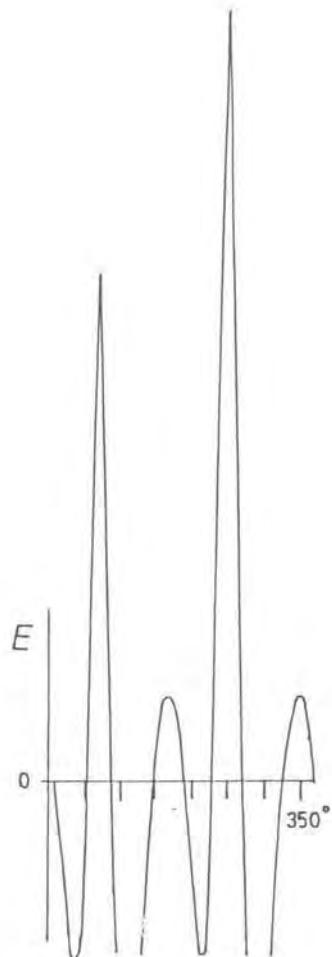
Slika R7. Veličine koje opisuju konformaciju D prstena pre (dif) i posle minimizacije energije (mmx).

Tabela R7. Odstupanja ( $\text{\AA}$ ) atoma od najbolje ravni i uglovi ( $^{\circ}$ ) koje zaklapaju ravni naslona i nogu stolice pre (*dif*) i posle minimizacije energije (*mmx*)

		odstupanje		ugao <sup>#</sup>	
Ravan	atom	<i>dif</i>	<i>mmx</i>	<i>dif</i>	<i>mmx</i>
B	C9*	-0.014(6)	-0.001		
	C10*	0.023(5)	0.002		
	C5*	-0.024(5)	-0.002		
	C6*	0.019(7)	0.001		
	C7	-0.300(6)	-0.297		
	C8	0.455(5)	0.526		
b.	C1	C14*	0.015(5)	-0.015	
		C8*	-0.015(5)	0.015	
		C11*	0.020(6)	-0.015	
		C12*	-0.019(6)	0.015	
		C9	-0.702(6)	-0.624	126.5(3)
		C13	0.634(6)	0.733	131.2(3)
	C2	C8*	0.013(5)	-0.025	
		C9*	-0.017(6)	0.025	
		C12*	0.017(6)	-0.025	
		C13*	-0.017(6)	0.025	
		C11	0.710(6)	0.625	126.6(3)
c.	C3	C14	-0.622(5)	-0.705	132.1(3)
		C9*	-0.036(5)	0.038	
		C11*	0.038(5)	-0.038	
		C13*	-0.035(5)	0.038	
		C14*	0.029(4)	-0.038	
		C8	0.666(4)	0.669	130.5(4)
	D	C12	-0.659(5)	-0.676	129.1(5)
		C15*	-0.022(6)		
		C16*	0.047(6)		
		C17*	-0.046(6)		
c.	D	C17A*	0.022(6)		
		C13	0.320(6)		
		C14	-0.495(5)		
		C16*		0.030	
		C17*		-0.061	
	D	C17A*		0.016	
		C13		-0.031	
	D	C14		-0.488	
		C15		0.387	

\* atomi koji obrazuju sedište stolice

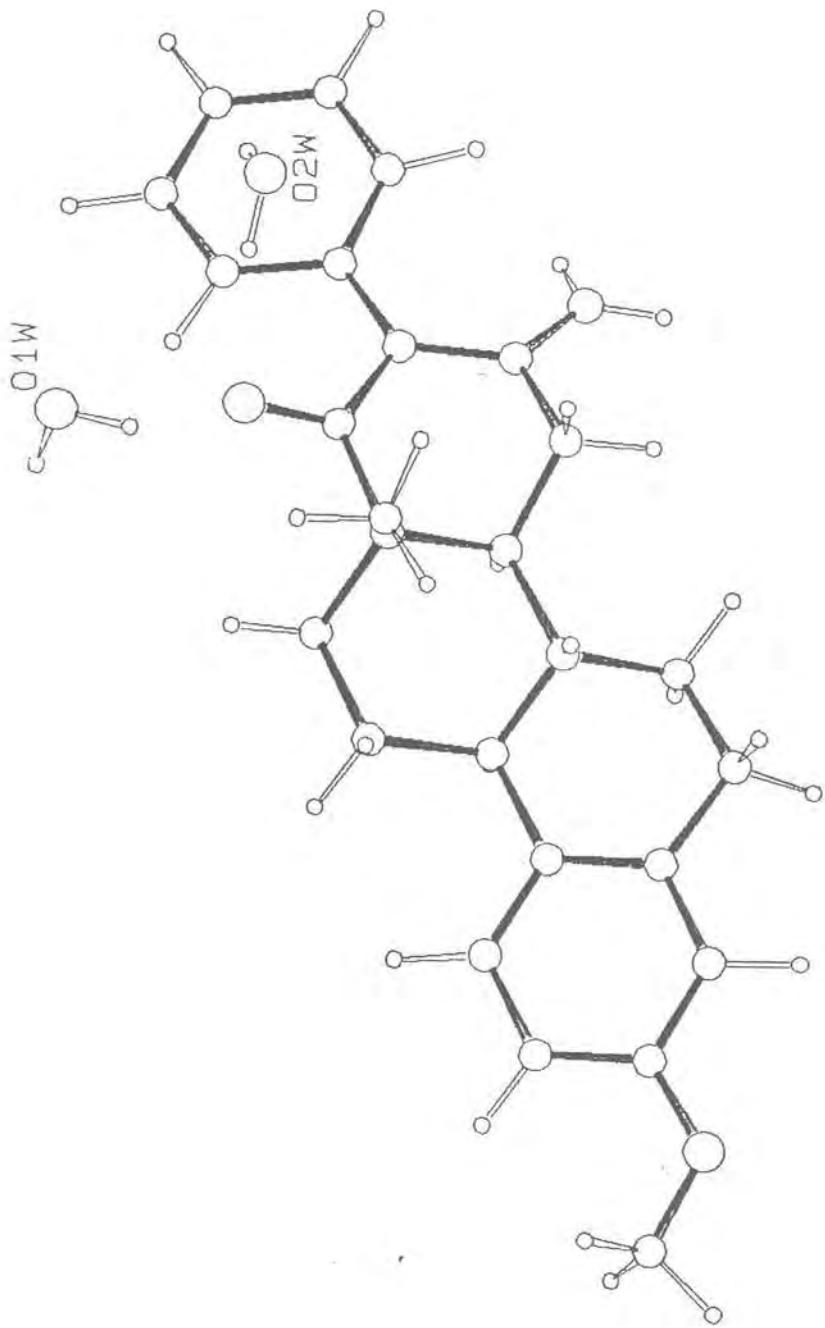
<sup>#</sup> ugao koju obrazuju naslon, odnosno noge i sedište stolice



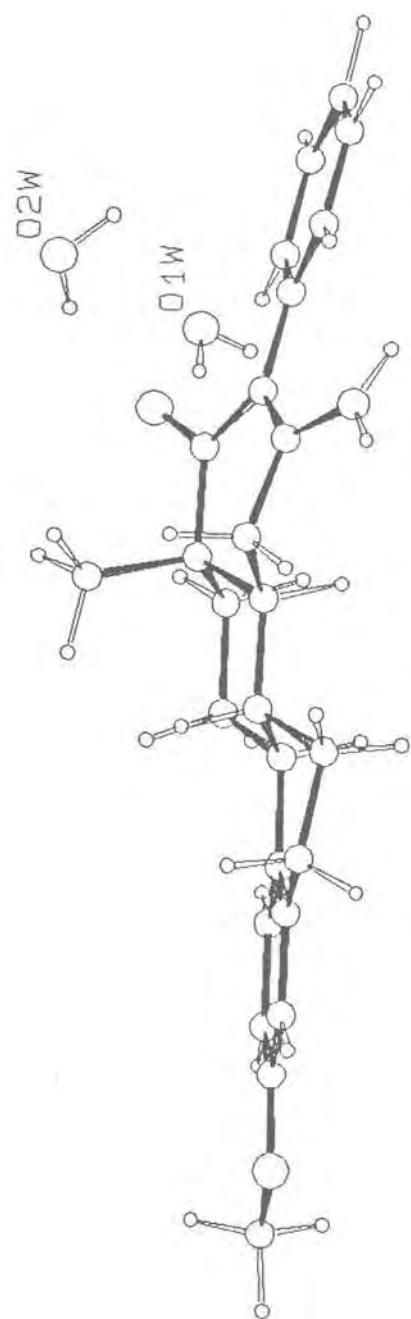
Slika R8. Aproksimacija krutog rotatora: zavisnost sterične energije od ugla rotacije 17-fenilne grupe oko C17-C20 veze.

Tabela R8. Rezultati biološkog ispitivanja jedinjenja I

Doza (mg/kg)	Uterotropna aktivnost	
	agonistički efekat %	antagonistički efekat %
5	20.40	-60.89
25	30.79	-118.77



Slika R9a. Molekul I sa dva molekula vode posmatrano približno duž veze C13-C18.



Slika R9b. Molekul I sa dva molekula vode posmatrano približno normalno na vezu C13-C18.

R. 2. 3-Metoksi- $17\beta$ -hidroksiestra-1,3,5(10)-trien-7-oksimino-6-on (II)

*Uvod*

Pri dizajniraju "isključivih antiestrogena" čine se pokušaji da se zadrže neke osnovne karakteristike estradiola i njegovih raznih derivata, kao i B-seko estronskih derivata, s jedne strane, i tamoksifena, s druge strane, a da se funkcionalizuju određeni položaji koji će doprineti gubitku estrogene aktivnosti, odnosno povećanju antiestrogenne aktivnosti. Tako je utvrđeno /4/ da je položaj C7 kod estradiola pogodno mesto za vezivanje dugačkih alkilnih supstituenta. Takvi derivati zadržavaju visok afinitet za estrogene receptore, a neki od njih su se pokazali kao čisti estrogeni antagonisti /3/.

3-Metoksi- $17\beta$ -hidroksi-estra-1,3,5(10)-trien-7-oksimino-6-on, kao i njegov par 3-metoksi-7-oksimino- $6\alpha$ ,  $17\beta$ -hidroksi-estra-1,3,5(10)-trien /5/ predstavlja kritični intermedijer u sintezi nekih B-seko derivata, potencijalnih antiestrogena. Kako su brojni pokušaji da se iz ovih intermedijera dobiju odgovarajući B-seko derivati bili neuspešni, pokazalo se neophodnim da se tačno odredi geometrija 7-oksimino grupe, što je u osnovi i bio zadatak ispitivanja u naslovu navedenog jedinjenja, da bi se prevazišelete poteškoće u sintezi.

*Kristalografski podaci*

$C_{19}H_{23}NO_4$ , tetragonalni sistem, prostorna grupa  $P4_12_12$ ,  $a = 9.441(1)$ ,  $b = 9.441(2)$ ,  $c = 39.253(5) \text{ \AA}$ ,  $V = 3498(9) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 8$ ,  $M_r = 329.40$ ,  $D_x = 1.251 \text{ Mgm}^{-3}$ ,  $\mu [CuK_\alpha] = 6.75 \text{ cm}^{-1}$ ,  $F(000) = 1408$ ,  $R = 0.060$  za  $1448$  refleksija sa  $I > 3\sigma(I)$ .

*Struktura - difrakcija X-zraka*

Molekul 3-metoksi- $17\beta$ -hidroksiestra-1,3,5(10)-trien-7-oksimino-6-on sa oznakama atoma i prstenova prikazan je na slici R10. Frakcione koordinate položaja ne-vodonikovih i vodonikovih atoma,

anizotropni temperaturski parametri, medjuatomska rastojanja, valentni i torzionalni uglovi dati su u tabelama R9 do R14.

Kristalnu strukturu izgradjuju molekuli povezani medjumolekularnim silama. Dominantnu ulogu imaju vodonične veze koje povezuju atome kiseonika O2 i O3 različitih simetrijski povezanih molekula [O2-HO2...O3 ( $y, -1+x, -z$ ) = 2.622(11) Å, ugao vodonične veze 165.4(92)°]. Kristalno pakovanje posmatrano duž kristalografskih osa prikazano je na slikama R11 - R13.

Skelet, pored fenilnog A prstena, sačinjavaju trans-antitrans povezani B, C i D prstenovi. 17-Hidroksilna grupa ima prirodnom estradiolu svojstvenu  $\beta$  orijentaciju.

#### *Struktura - molekularno-mehanički proračuni*

Polazeći od kristalnih koordinata, molekul ispitivanog jedinjenja je podvrgnut molekularno-mehaničkim proračunima. Rezultati, koji su dati u tabelama R12 - R14, pokazuju da je geometrija slobodnog molekula ostala nepromenjena. Do bitnije promene, koja je verovatno značajna za biološku aktivnost jedinjenja, o kojoj će biti više reči u poglavlju o međuzavisnosti struktura-aktivnost, došlo je u orijentaciji vodonika 17 $\beta$ -hidroksilne grupe.

#### *Konformaciona analiza*

Torzionalni uglovi i parametri nabiranja, koji definišu konformaciju B, C i D prstena pre i posle energetskih proračuna, dati su na slikama R14, R15 i R16, respektivno.

Prema parametrima nabiranja B prsten u kristalnom stanju ima 8 $\beta$ -kovert...u konformaciju E<sub>4</sub>, koja je nešto deformisana ka 7 $\alpha$ , 8 $\beta$ -polustolici <sup>3</sup>H<sub>4</sub>. Ovo potvrđuje, s jedne strane, narušena ogledalska ravan C<sub>s</sub>(5),  $\Delta C_s(8)$  = 8.6, i prisustvo slabe ose drugog reda C<sub>2</sub>(7-8),  $\Delta C_2(7-8)$  = 13.4, a s druge strane, značajno odstupanje atoma C7 od najbolje ravni B (tabela R15a). Posle energijske minimizacije, prsten je poprimio prelaznu formu izmedju polustolice i koverte, na šta, pored parametara nabiranja, ukazuju podjednako slab elementi simetrije, ogledalska ravan C<sub>s</sub>(5),  $\Delta C_s(5)$  = 14.3, i osa drugog reda C<sub>2</sub>(7-8),  $\Delta C_2(7-8)$  = 13.7 i izraženije odstupanje

atoma C7 od najbolje ravni (tabela R15). Ova konformacija je posledica u odnosu na prirodni skelet estradiola dodatnih 6-keto i 7-oksimino grupe, odnosno  $sp^2$  hibridiziranih atoma ugljenika C6 i C7. Zajednička crta prstena pre i posle energijske minimizacije je planarnost trigonalnih grupa  $sp^2$  hibridiziranih atoma, uprkos draštičnjim odstupanjima nekih valentnih uglova od  $120^\circ$ , kao što je ugao C8-C7-N [133.7(6) pre i  $130.7^\circ$  posle minimizacije], sačuvana.

C prsten ima  $8\beta, 12\alpha$ -stoličastu  ${}^1C_4$  konformaciju. U toku energijske minimizacije dolazi do zanemarljivih promena u vrednostima torzionih uglova, što ukazuje na to da prsten u kristalnom stanju ima energijski povoljnu konformaciju.

Prsten nema idealnu formu. On je deformisan na način tipičnim za zasićene šestočlane prstenove. Na osnovu tabele R15b i parametara asimetrije sa slike R15 može se zaključiti da je prsten različito nabran pri atomima kroz koje prolaze karakteristične ogledalske ravni. Ova vrsta deformacija je najviše izražena u odnosu na atome C9 i C13, što pokazuje osa  $C_2$  (8-14) time da je od svih mogućih osa drugog reda najlošija, a i uglovi izmedju ravni sedišta i naslona i sedišta i nogu stolice se najviše razlikuju za ovaj slučaj. Loše ogledalske ravni odražavaju uvrnuće prstena duž osa normalnih na ove ravni. Izuzetak čini idealna ogledalska ravan  $C_s$  (9) sa parametrom asimetrije od 0.4. U ovom slučaju atomi sedišta obrazuju idealnu ravan. Međutim, posle minimizacije energije, i ova ravan se deformešte uvrtanjem, što ima za posledicu pogoršanje kvaliteta ogledalske ravni  $C_s$  (9). Na osnovu analize parametara asimetrije pre i posle  $mmx$  proračuna, kao i odgovarajućih parova podataka iz tabele R15b, može se izvesti opšti zaključak da su se sve opisane deformacije u toku minimizacije energije povećale.

Petočlani D prsten u kristalnom stanju ima  $13\beta, 14\alpha$ -polustoličastu konformaciju  ${}^2H_1$  deformisanu ka  $13\beta$ -koverti  $E_1$ , koju karakteriše osa drugog reda  $C_2$  (16) sa parametrom asimetrije  $\Delta C_2$  (16) = 5.8 i nejednaka rastojanja atoma C13 i C14 od ravni D (tabela R15). U slobodnom molekulu konformacija ostaje nepromenjena sa neznatnim promenama u vrednostima torzionih uglova, što pokazuje i nepromenjena vrednost parametra asimetrije.

Za globalnu konformaciju karakteristično je uvrtanje molekula po dužini, na koje ukazuje značajnije odstupanje nepodesnog torzi-

onog ugla C1-C10...C13-C18 od  $90^\circ$  [78.1(6) $^\circ$  pre i  $77.0^\circ$  posle minimizacije energije, tabela R14.]. Do uvrтанja je došlo zbog odstupanja konformacije B prstena od stoličaste konformacije karakteristične za zasićene šestoclane prstenove. Odstupanje konformacije je s druge strane prouzrokovano uvođenjem 6-keto i 7-oksimino grupe u B prsten, čime se promenila hibridizacija atoma C6 i C7.

Metilna grupa 3-metoksi grupe u kristalnom stanju u odnosu na C2 ima +antiperiplanarni [ $\Phi_{\text{C}_2\text{C}_3\text{O}_1\text{C}_1\text{O}_3} = 166.0(7)^\circ$ ], a u slobodnom molekulu, -antiperiplanarni položaj (vrednost odgovarajućeg torzionog ugla iznosi  $-179.8^\circ$ ). Kiseonik iz 7-oksimino grupe kako pre tako i posle minimizacije energije ima u odnosu na C6 +antiperiplanarni položaj. Torzioni ugao  $\Phi_{\text{C}_6\text{C}_7\text{N}_1\text{O}_3}$  ima vrednost  $170.1(6)^\circ$  i  $175.7^\circ$ , respektivno.

#### Medjuzavisnost struktura-aktivnost

Za jedinjenje II nije radjen biološki test na uterotropnu aktivnost. Na osnovu sličnosti molekula sa potentnim estradiolom može se očekivati da ono poseduje svojstva estrogena. Iako spada u grupu jedinjenja sa funkcionalizovanim atomom C7, zbog "kratkog" 7-supstituenta se ne očekuje da ono ispolji značajniju antiestrogenu aktivnost.

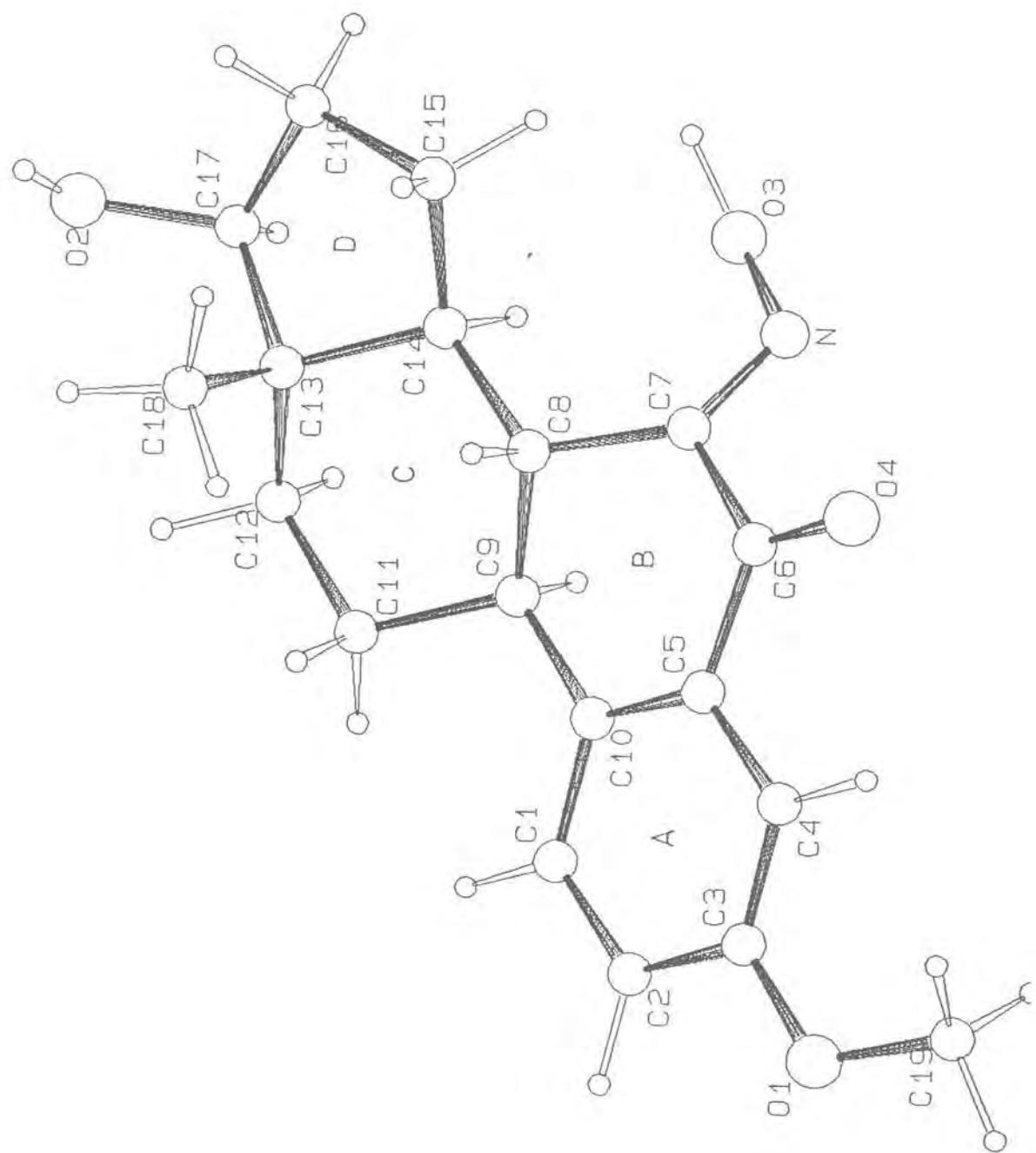
U toku minimizacije energije došlo je do promene orijentacije vodonika  $17\beta$ -OH grupe, pri čemu je ovaj atom u odnosu na C13 iz +sinklinalnog (torzioni ugao iznosi  $79.3^\circ$ ) prešao u -antiperiplanarni (torzioni ugao iznosi  $-173.14^\circ$ ) položaj. Energijski nepovoljna orijentacija je posledica kristalnog pakovanja, odnosno spomenute jake vodonične veze u kojoj ovaj vodonik učestvuje.

Ako prihvatimo da specifično rastojanje izmedju 3- i  $17\beta$ -kiseonika od  $12.1 \text{ \AA}$  predstavlja jedan od uslova za estrogenu aktivnost molekula, tada ova promena orijentacije vodonika u slobodnom molekulu ima poseban značaj. Naime, na osnovu modela koji simulira ponašanje  $\beta$ -spitivavanog jedinjenja u plazmi (slika R17a i b) može se zaključiti da pri ovoj orijentaciji, koja odgovara orijentaciji u prirodnom estradiolu (torzioni, ugao iznosi  $-175.77^\circ$ ), položaj slobodnih parova elektrona hidroksilnog kiseonika je takav da omo-

gućava vezivanje molekula vode vodoničnom vezom<sup>1</sup> (dužina veze O2...H-O1W iznosi 2.70 Å, a ugao veze O2...H-O1W 154.68°) slično kao kod estradiola, čime se obezbedjuje udaljenost izmedju atoma kiseonika O1 i O1W od 11.93 Å, što se dobro slaze sa specifičnim rastojanjem od 12.1 Å.

---

<sup>1</sup>U estradiolu i jedinjenju II kiseonik O2 učestvuje u vodoničnoj vezi kao akceptor. Međutim, O2 može ostvariti ovu vezu i kao donor tako što će se umesto para elektrona "podmetnuti" njegov vodonik. Da bi se u ovom slučaju sačuvalo relativni položaj molekula vode u odnosu na steroidno jedinjenje, vodonik mora imati orijentaciju slobodnog para elektrona. Ovakvu situaciju imamo kod estradiola, gde torzionni ugao koji opisuje položaj ovog vodonika u odnosu na atom C13, iznosi -83.09°, što se veoma dobro slaze sa vrednošću torzionog ugla O1W...O2-C17-C13 od -79.28° koji ukazuje na orijentaciju elektronskog para O2 kod jedinjenja II.



Slika R10. Molekul II sa oznakama atoma i prstenova.

Tabela R9. Frakcione koordinate položaja ne-vodonikovih atoma ( $\times 10^4$ )

Atom	x	y	z
C1	4685( 8)	5063( 8)	1506( 2)
C2	3889( 9)	6016(10)	1697( 2)
C3	3724( 8)	7404(10)	1586( 2)
C4	4295( 7)	7814( 8)	1280( 2)
C5	5093( 7)	6850( 7)	1091( 1)
C6	5788( 8)	7391( 8)	783( 2)
C7	6796( 7)	6420( 7)	614( 2)
C8	6361( 7)	4879( 5)	625( 1)
C9	6280( 7)	4455( 6)	1006( 1)
C10	5337( 6)	5459( 7)	1203( 1)
C11	5842( 7)	2887( 6)	1057( 2)
C12	6751( 7)	1882( 6)	835( 2)
C13	6684( 6)	2283( 6)	462( 1)
C14	7244( 6)	3811( 6)	420( 1)
C15	7381( 8)	3971( 7)	35( 2)
C16	7966( 8)	2497( 7)	-73( 2)
C17	7796( 7)	1557( 7)	238( 2)
C18	5200( 7)	2026( 7)	317( 2)
C19	3029( 9)	9742(11)	1735( 2)
N	7911( 7)	7071( 6)	508( 1)
O1	2962( 6)	8273( 7)	1794( 1)
O4	5571( 7)	8591( 6)	676( 2)
O3	8996( 6)	6233( 6)	397( 2)
O2	7472( 6)	137( 5)	134( 1)

Tabela R10. Frakcione koordinate položaja vodonikovih atoma ( $\times 10^3$ )  
 i izotropni temperaturski parametri ( $\times 10^2$ ) dati u obliku:  $\exp[-8\pi^2 U(\sin\theta/\lambda)^2]$

Atom	x	y	z	$U(\text{\AA}^2)$
H1	480( 1)	399( 1)	160( 0)	10( 2)
H2	340( 1)	568( 1)	193( 0)	10( 2)
H4	413( 1)	888( 1)	119( 0)	10( 2)
H8	535( 1)	481( 1)	50( 0)	6( 1)
H9	733( 1)	455( 1)	111( 0)	6( 1)
H111	474( 1)	277( 1)	99( 0)	8( 1)
H112	598( 1)	260( 1)	132( 0)	8( 1)
H121	636( 1)	81( 1)	86( 0)	8( 1)
H122	784( 1)	193( 1)	92( 0)	8( 1)
H14	827( 1)	404( 1)	53( 0)	6( 1)
H151	636( 1)	417( 1)	-8( 0)	8( 1)
H152	810( 1)	481( 1)	-3( 0)	8( 1)
H161	907( 1)	259( 1)	-14( 0)	8( 1)
H162	737( 1)	208( 1)	-29( 0)	8( 1)
H17	876( 1)	144( 1)	39( 0)	6( 1)
H181	442( 1)	254( 1)	48( 0)	13( 1)
H182	499( 1)	90( 1)	31( 0)	13( 1)
H183	514( 1)	245( 1)	6( 0)	13( 1)
H191	238( 1)	1029( 1)	192( 0)	13( 1)
H192	264( 1)	996( 1)	148( 0)	13( 1)
H193	411( 1)	1010( 1)	176( 0)	13( 1)
H02	700(14)	-11(14)	-1( 3)	16( 6)
H03	934(14)	579(16)	17( 3)	30( 7)

Tabela R11. Anizotropni temperaturski parametri ( $\times 10^4$ ) ne-vodonikovih atoma. Anizotropni temperaturski parametri su dati u obliku:

$$\exp \left[ -2\pi^2 \left[ (a^* h)^2 U_{11} + (b^* k)^2 U_{22} + (c^* l)^2 U_{33} + 2a^* b^* U_{12} hk + 2a^* c^* U_{13} hl + 2b^* c^* U_{23} kl \right] \right]$$

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
C1	84( 5)	71( 5)	56( 4)	-17( 4)	8( 4)	1( 4)
C2	92( 6)	97( 7)	72( 5)	-26( 5)	20( 5)	2( 5)
C3	68( 5)	107( 7)	64( 5)	-11( 5)	14( 4)	-25( 5)
C4	64( 5)	72( 5)	69( 5)	-4( 4)	-6( 4)	-10( 4)
C5	59( 4)	61( 4)	47( 4)	-11( 4)	-2( 3)	-8( 3)
C6	86( 5)	52( 5)	52( 4)	-5( 4)	4( 4)	-11( 4)
C7	57( 4)	59( 4)	49( 4)	-18( 3)	-4( 3)	1( 3)
C8	60( 4)	36( 3)	53( 4)	-6( 3)	-14( 3)	2( 3)
C9	63( 4)	53( 4)	43( 4)	-16( 3)	-9( 3)	-2( 3)
C10	55( 4)	56( 5)	54( 4)	-16( 3)	-3( 3)	-2( 3)
C11	97( 5)	44( 4)	52( 4)	-11( 4)	-8( 4)	12( 3)
C12	78( 5)	48( 4)	56( 4)	-3( 4)	-18( 4)	12( 3)
C13	61( 4)	51( 4)	51( 4)	3( 3)	-14( 3)	-2( 3)
C14	59( 4)	43( 4)	43( 3)	-10( 3)	-8( 3)	5( 3)
C15	89( 5)	61( 5)	50( 4)	-5( 4)	1( 4)	-8( 3)
C16	81( 5)	69( 5)	68( 5)	-10( 4)	15( 4)	-10( 4)
C17	74( 5)	48( 4)	62( 4)	0( 4)	-14( 4)	-9( 3)
C18	61( 4)	64( 4)	69( 4)	-10( 3)	-16( 4)	-4( 4)
C19	88( 6)	133( 9)	101( 7)	16( 6)	-2( 5)	-44( 7)
N	76( 4)	78( 4)	62( 4)	-7( 4)	7( 3)	-6( 3)
O1	89( 4)	128( 5)	104( 4)	2( 4)	39( 3)	-39( 4)
O2	121( 6)	62( 3)	71( 4)	1( 3)	-13( 4)	-16( 3)
O3	72( 4)	83( 4)	101( 4)	-12( 3)	17( 3)	-1( 4)
O4	169( 5)	49( 4)	74( 4)	9( 3)	27( 4)	4( 3)

Tabela R12. Medjuatomska rastojanja ( $\text{\AA}$ ) odredjena difrakcijom x-zraka (*dif*) i molekularno-mehaničkim proračunima (*mmx*)

Atom	Atom	medjuatomska rastojanja	
		<i>dif</i>	<i>mmx</i>
O1	O2	10.936( 7)	10.880
C1	C2	1.392(12)	1.402
C1	C10	1.390( 9)	1.406
C2	C3	1.390(13)	1.411
C3	C4	1.372(11)	1.407
C3	O1	1.363(10)	1.360
C4	C5	1.395( 9)	1.402
C5	C6	1.467( 9)	1.434
C5	C10	1.404( 9)	1.407
C6	C7	1.479(10)	1.490
C6	O4	1.225(10)	1.222
C7	C8	1.512( 8)	1.507
C7	N	1.288( 9)	1.283
C8	C9	1.550( 6)	1.542
C8	C14	1.536( 7)	1.537
C9	C10	1.513( 8)	1.530
C9	C11	1.550( 8)	1.545
C11	C12	1.548( 9)	1.541
C12	C13	1.514( 9)	1.530
C13	C14	1.545( 8)	1.547
C13	C17	1.531( 9)	1.550
C13	C18	1.532( 9)	1.541
C14	C15	1.524( 9)	1.528
C15	C16	1.556(10)	1.547
C16	C17	1.518(11)	1.544
C17	O2	1.434( 8)	1.402
C19	O1	1.408(12)	1.419
N	O3	1.366( 8)	1.439

Tabela R13. Valentni uglovi ( $^{\circ}$ ) odredjeni difrakcijom x-zraka  
(dif) i molekularno-mehaničkim proračunima (mmx)

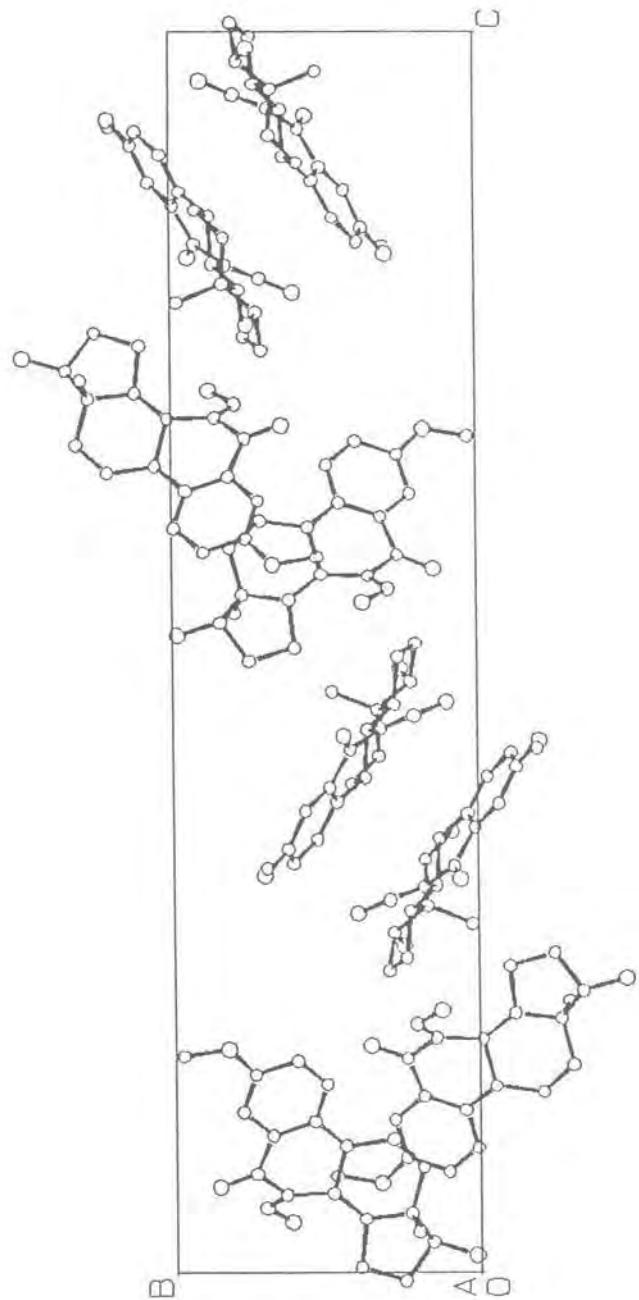
Atom	Atom	Atom	valentni uglovi	
			dif	mmx
C2	C1	C10	121.7( 7)	121.9
C1	C2	C3	120.1( 8)	121.7
C2	C3	C4	119.8( 8)	116.2
C2	C3	O1	116.0( 7)	119.1
C4	C3	O1	124.2( 7)	124.7
C3	C4	C5	119.6( 7)	122.1
C4	C5	C6	116.9( 6)	119.1
C4	C5	C10	122.2( 6)	121.6
C6	C5	C10	120.7( 6)	119.2
C5	C6	C7	116.2( 6)	116.9
C5	C6	O4	122.0( 7)	123.4
C7	C6	O4	121.8( 7)	119.7
C6	C7	C8	114.1( 6)	111.2
C6	C7	N	112.0( 6)	118.0
C8	C7	N	133.7( 6)	130.7
C7	C8	C9	106.8( 5)	105.5
C7	C8	C14	118.0( 5)	118.2
C9	C8	C14	111.3( 4)	111.5
C8	C9	C10	111.1( 4)	109.8
C8	C9	C11	112.6( 5)	112.8
C10	C9	C11	112.1( 5)	113.9
C1	C10	C5	116.5( 6)	116.5
C1	C10	C9	122.0( 5)	121.3
C5	C10	C9	121.5( 5)	122.3
C9	C11	C12	111.4( 5)	113.7
C11	C12	C13	111.6( 5)	111.2
C12	C13	C14	108.8( 4)	107.5
C12	C13	C17	114.5( 5)	114.8
C12	C13	C18	111.0( 5)	110.3
C14	C13	C17	97.0( 4)	98.9
C14	C13	C18	114.9( 5)	115.5
C17	C13	C18	110.1( 5)	109.6
C8	C14	C13	111.8( 4)	112.0
C8	C14	C15	120.0( 5)	119.4
C13	C14	C15	103.1( 5)	102.7
C14	C15	C16	102.2( 5)	103.9
C15	C16	C17	105.4( 6)	105.8
C13	C17	C16	105.8( 5)	104.4
C13	C17	O2	115.8( 5)	113.2
C16	C17	O2	109.9( 6)	112.1
C7	N	O3	116.1( 6)	126.6
C3	O1	C19	118.1( 6)	123.3

Tabela R14. Torzioni uglovi ( $^{\circ}$ ) odredjeni difrakcijom x-zraka  
(dif) i molekularno-mehaničkim proračunima (mmx)

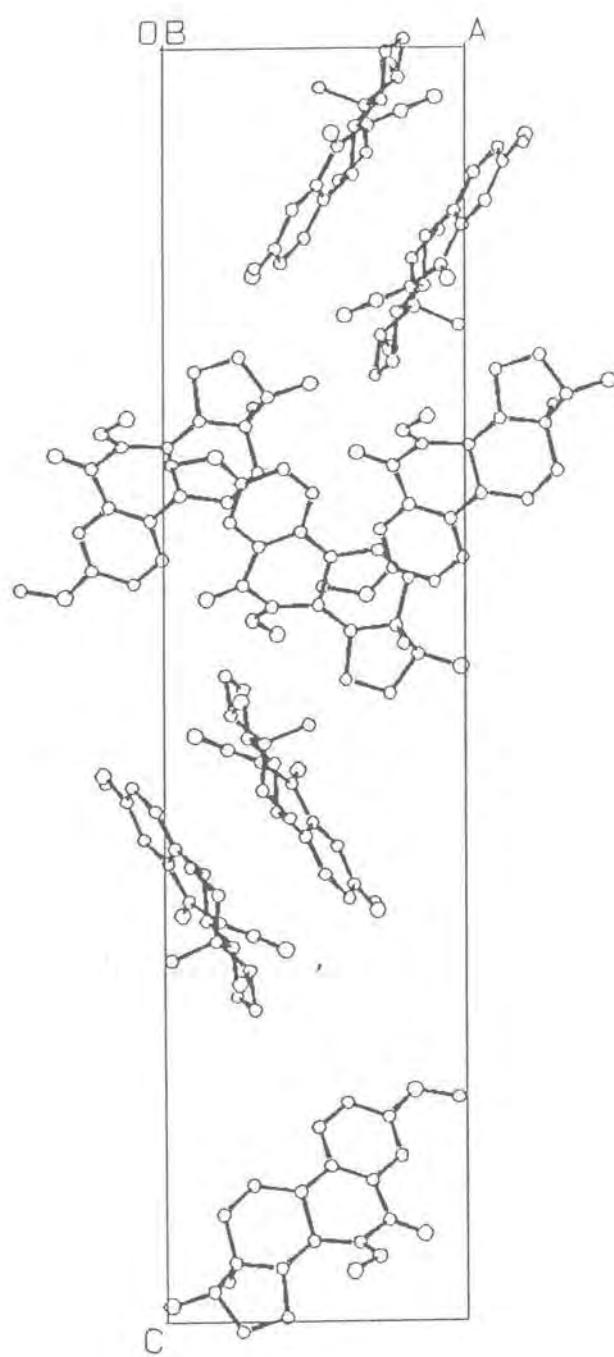
Atom	Atom	Atom	Atom	torzioni uglovi	
				dif	mmx
C1	C10	C13	C18	78.1( 6)	77.0
C1	C2	C3	C4	2.9(12)	-0.7
C1	C2	C3	O1	-178.2( 7)	180.0
C1	C10	C5	C4	3.0( 9)	-0.1
C1	C10	C5	C6	177.0( 6)	178.5
C1	C10	C9	C8	156.5( 6)	156.8
C1	C10	C9	C11	29.6( 8)	29.2
C2	C1	C10	C5	-3.1(10)	0.1
C2	C1	C10	C9	176.0( 7)	179.8
C2	C3	C4	C5	-3.0(12)	0.7
C2	C3	O1	C19	166.0( 7)	-179.8
C3	C2	C1	C10	0.2(12)	0.3
C3	C4	C5	C6	-174.3( 7)	-178.9
C3	C4	C5	C10	0.0(10)	-0.3
C4	C3	O1	C19	-15.2(11)	0.9
C4	C5	C6	C7	171.3( 6)	170.2
C4	C5	C6	O4	-7.1(11)	-10.3
C4	C5	C10	C9	-176.1( 6)	-179.8
C5	C4	C3	O1	178.2( 7)	180.0
C5	C6	C7	C8	36.2( 9)	43.9
C5	C6	C7	N	-139.5( 6)	-132.8
C5	C10	C9	C8	-24.5( 7)	-23.6
C5	C10	C9	C11	-151.4( 5)	-151.2
C6	C5	C10	C9	-2.0( 9)	-1.1
C6	C7	C8	C9	-61.1( 7)	-66.8
C6	C7	C8	C14	172.8( 5)	167.7
C6	C7	N	O3	170.1( 6)	175.7
C7	C6	C5	C10	-3.1( 9)	-8.5
C7	C8	C9	C10	53.4( 6)	55.0
C7	C8	C9	C11	-180.0( 5)	-176.8
C7	C8	C14	C13	179.0( 5)	178.8
C7	C8	C14	C15	-60.1( 7)	-61.2
C8	C7	C6	O4	-145.4( 7)	-135.7
C8	C7	N	O3	-4.5(11)	-0.4
C8	C9	C11	C12	50.0( 7)	46.5
C8	C14	C13	C12	-60.0( 6)	-62.0
C8	C14	C13	C17	-178.9( 4)	178.3
C8	C14	C13	C18	65.1( 6)	61.5
C8	C14	C15	C16	-164.8( 5)	-162.5
C9	C8	C7	N	113.4( 8)	109.4
C9	C8	C14	C13	55.1( 6)	56.2
C9	C8	C14	C15	176.0( 5)	176.3
C9	C11	C12	C13	-55.8( 7)	-53.6
C10	C5	C6	O4	178.5( 7)	171.1
C10	C9	C8	C14	-176.6( 4)	-175.4
C10	C9	C11	C12	176.2( 5)	172.5
C11	C9	C8	C14	-49.9( 6)	-47.2
C11	C12	C13	C14	59.9( 6)	59.6

Nastavak tabele R14.

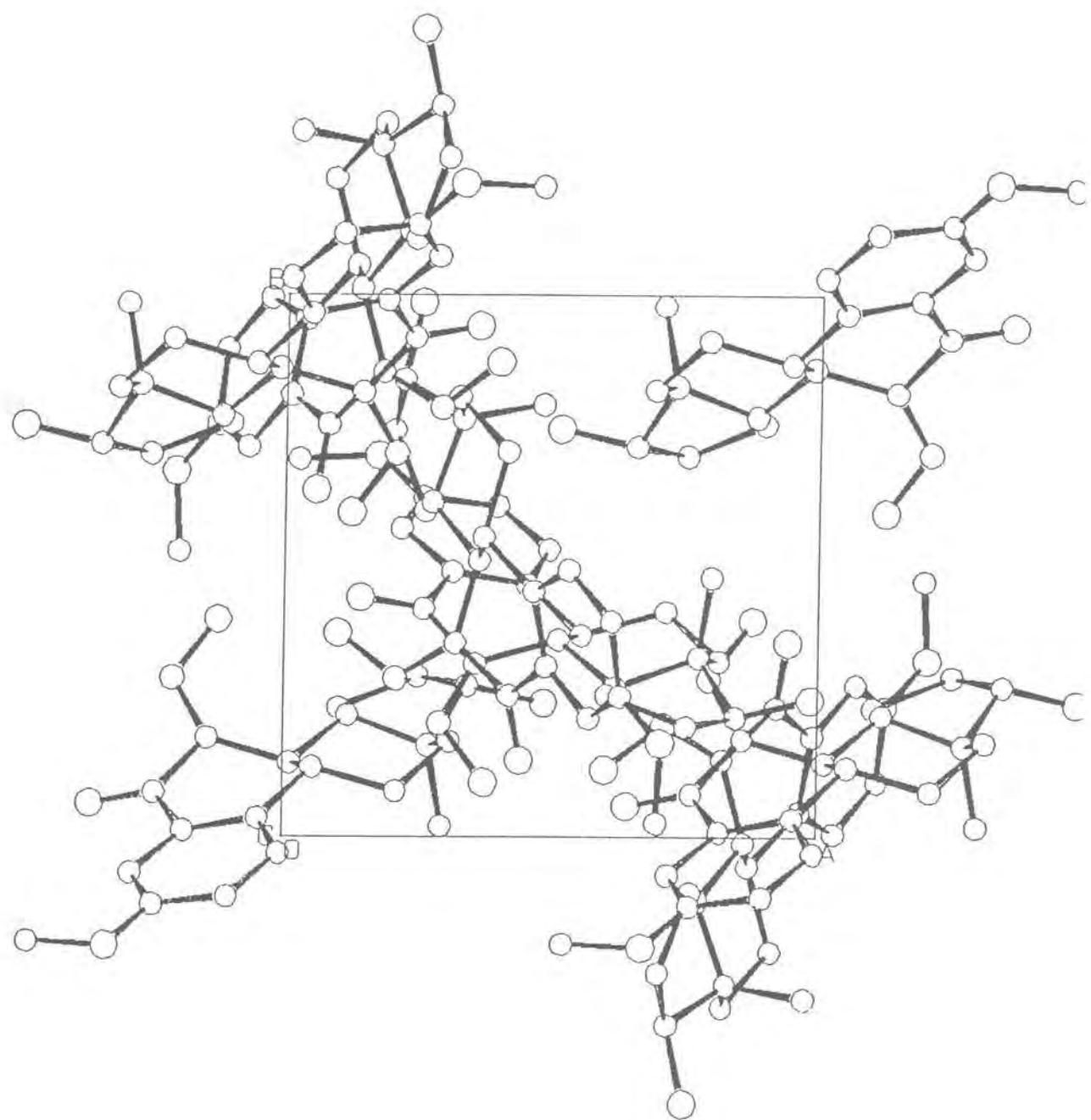
Atom	Atom	Atom	Atom	torzioni uglovi	
				diff	mmx
C11	C12	C13	C17	167.2( 5)	168.6
C11	C12	C13	C18	-67.5( 7)	-67.1
C12	C13	C14	C15	169.7( 5)	168.6
C12	C13	C17	C16	-157.2( 5)	-155.4
C12	C13	C17	O2	80.9( 7)	82.4
C13	C14	C15	C16	-39.7( 6)	-37.9
C13	C17	C16	C15	19.8( 7)	19.1
C14	C8	C7	N	-12.7(11)	-16.1
C14	C13	C17	C16	-42.8( 6)	-41.3
C14	C13	C17	O2	-164.8( 5)	-163.5
C14	C15	C16	C17	12.2( 7)	11.5
C15	C14	C13	C17	50.8( 5)	48.9
C15	C14	C13	C18	-65.2( 6)	-67.9
C15	C16	C17	O2	145.5( 6)	141.9
C16	C17	C13	C18	77.0( 6)	79.9
C18	C13	C17	O2	-45.0( 7)	-42.3
N	C7	C6	O4	38.9(10)	47.6



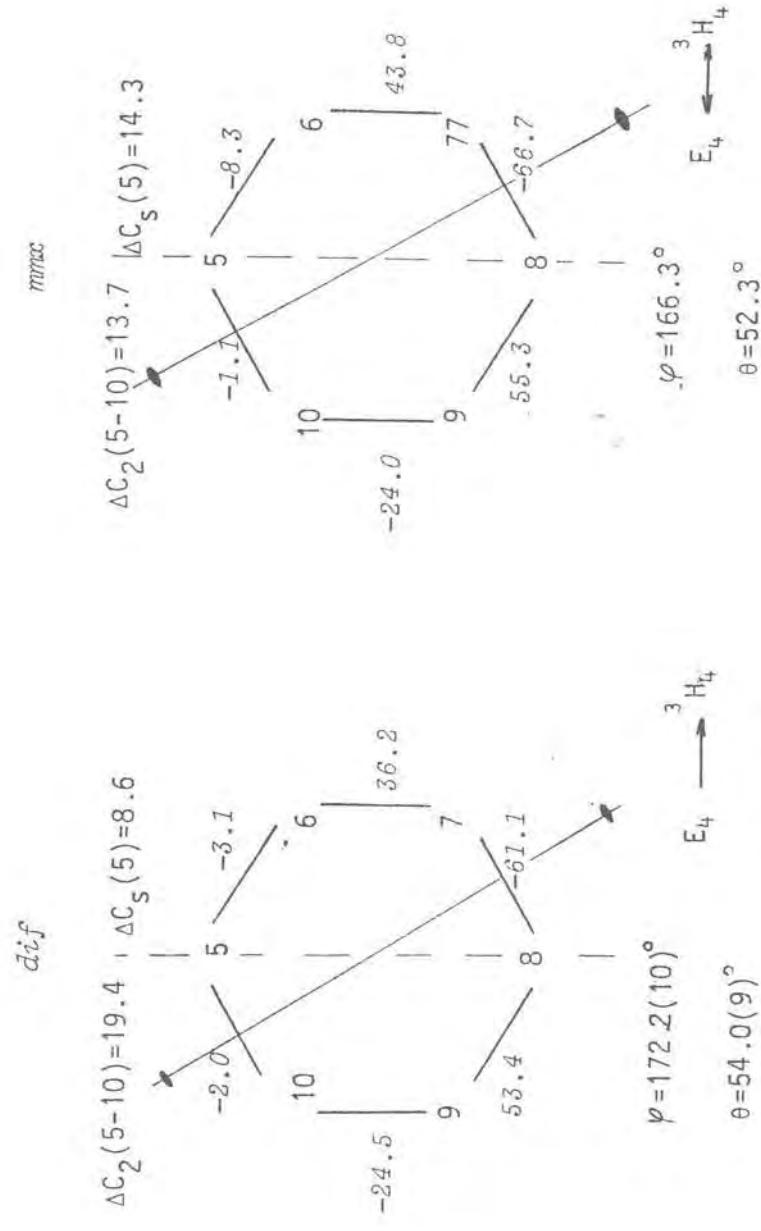
Slika R11. Pakovanje molekula II u kristalu posmatrano duž *a* ose.



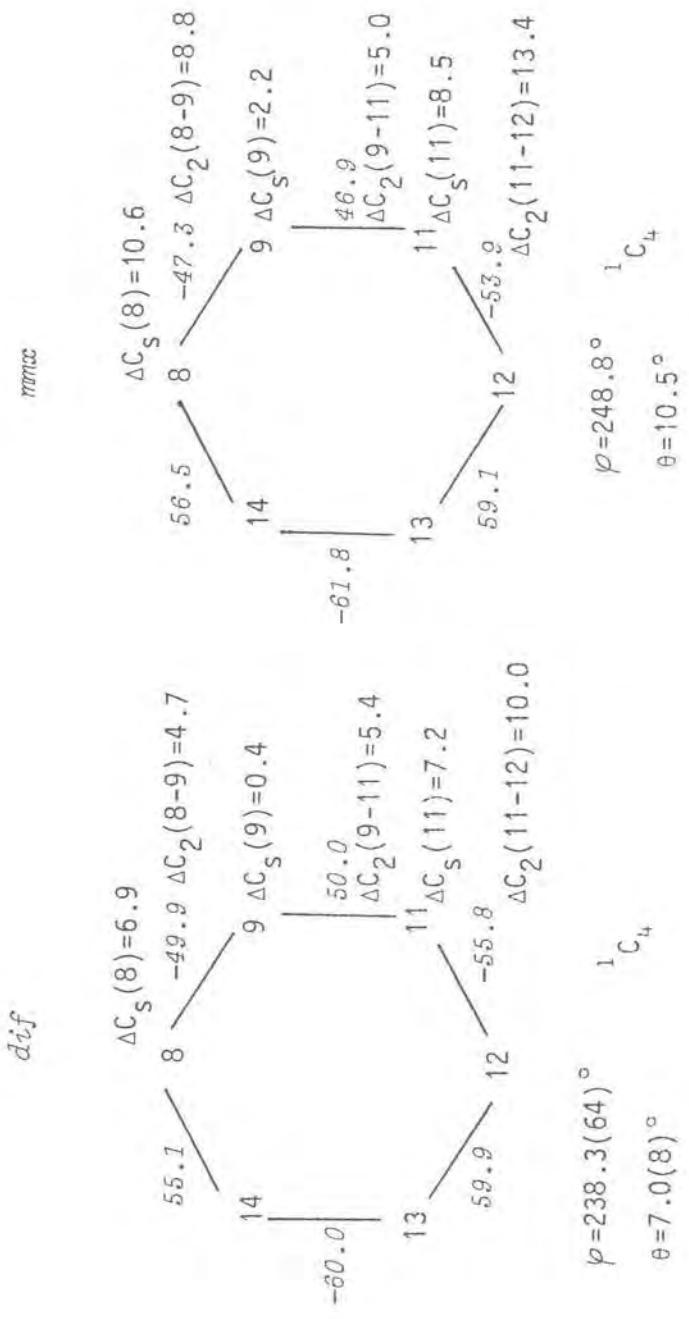
Slika R12. Pakovanje molekula II u kristalu posmatrano duž *b* ose.



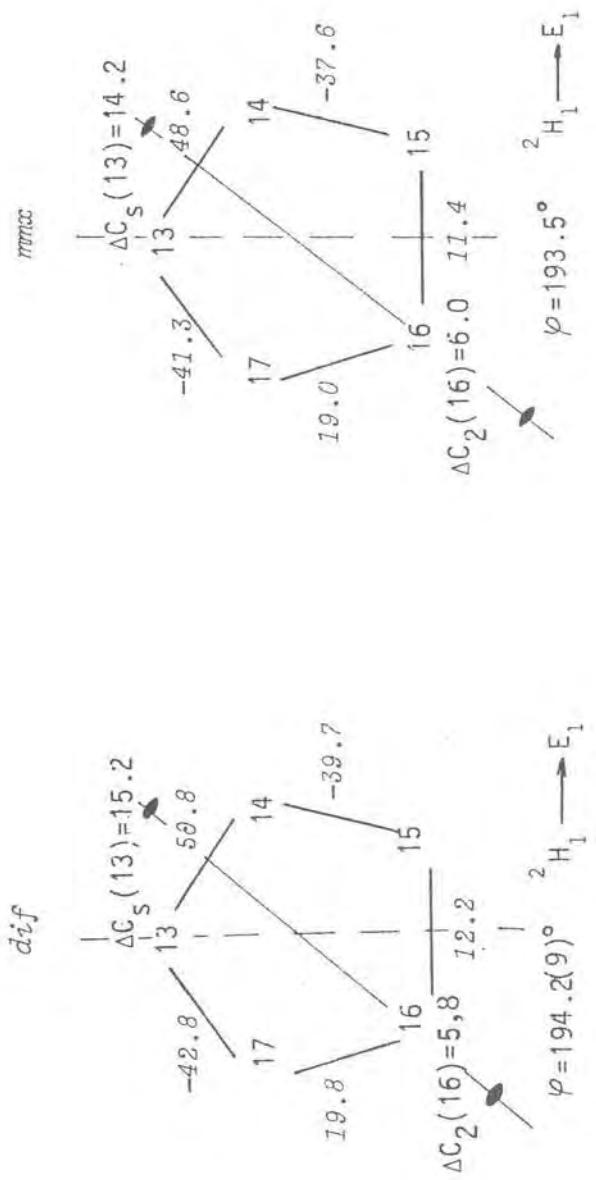
Slika R13. Pakovanje molekula II u kristalu posmatrano duž c ose.



Slika R14. Veličine koje opisuju konformaciju B prstena pre (*dif*) i posle minimizacije energije (*mnx*).



Slika R15. Veličine koje opisuju konformaciju C prstena pre (*dif*) i posle minimizacije energije (*mmx*).



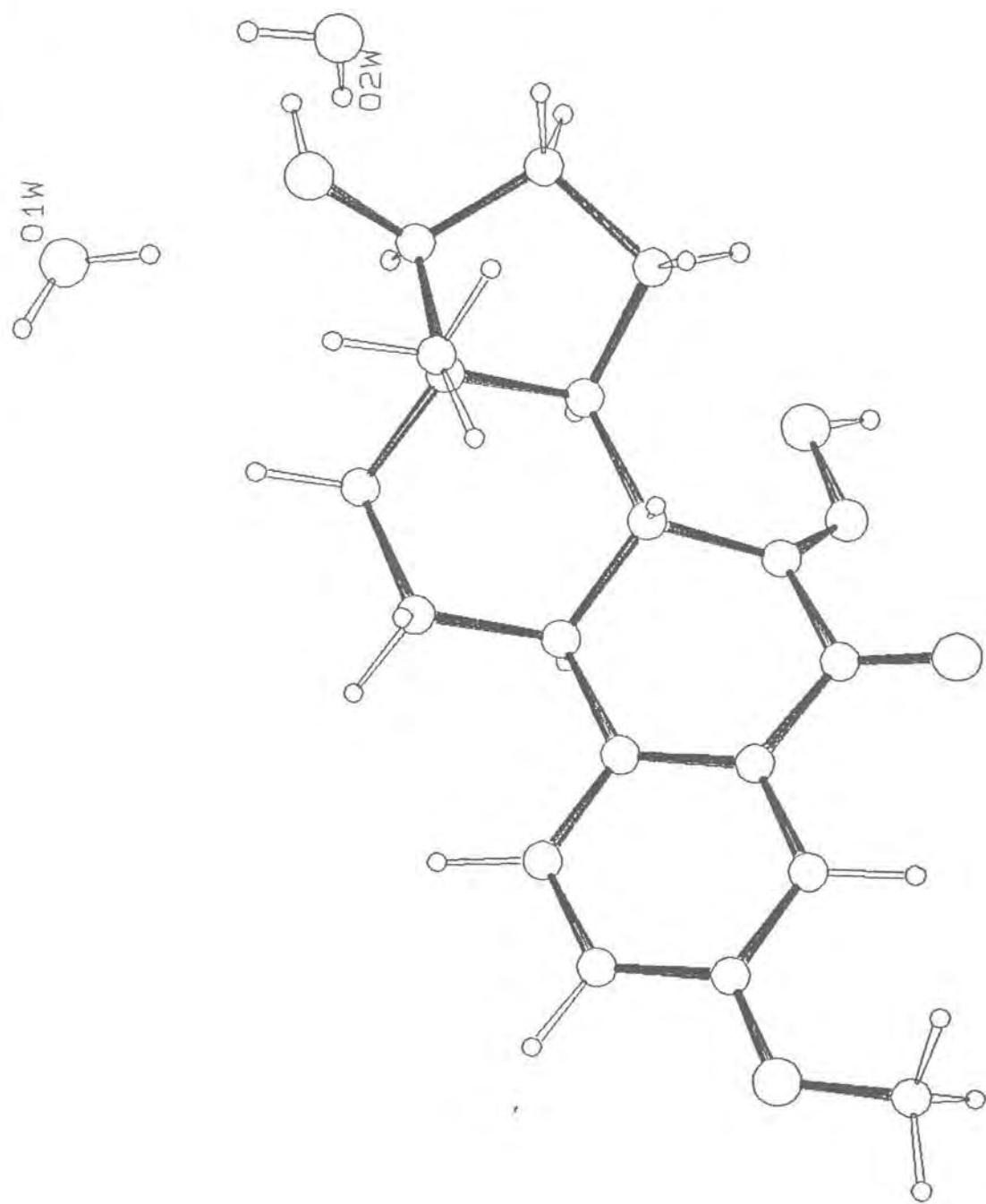
Slika R16. Veličine koje opisuju konformaciju D prstena pre (dif)  
i posle minimizacije energije (mmx).

Tabela R15. Odstupanja ( $\text{\AA}$ ) atoma od najbolje ravni i uglovi ( $^\circ$ )  
koje zaklapaju ravni naslona i nogu stolice pre (*dif*) i  
posle minimizacije energije (*mmx*)

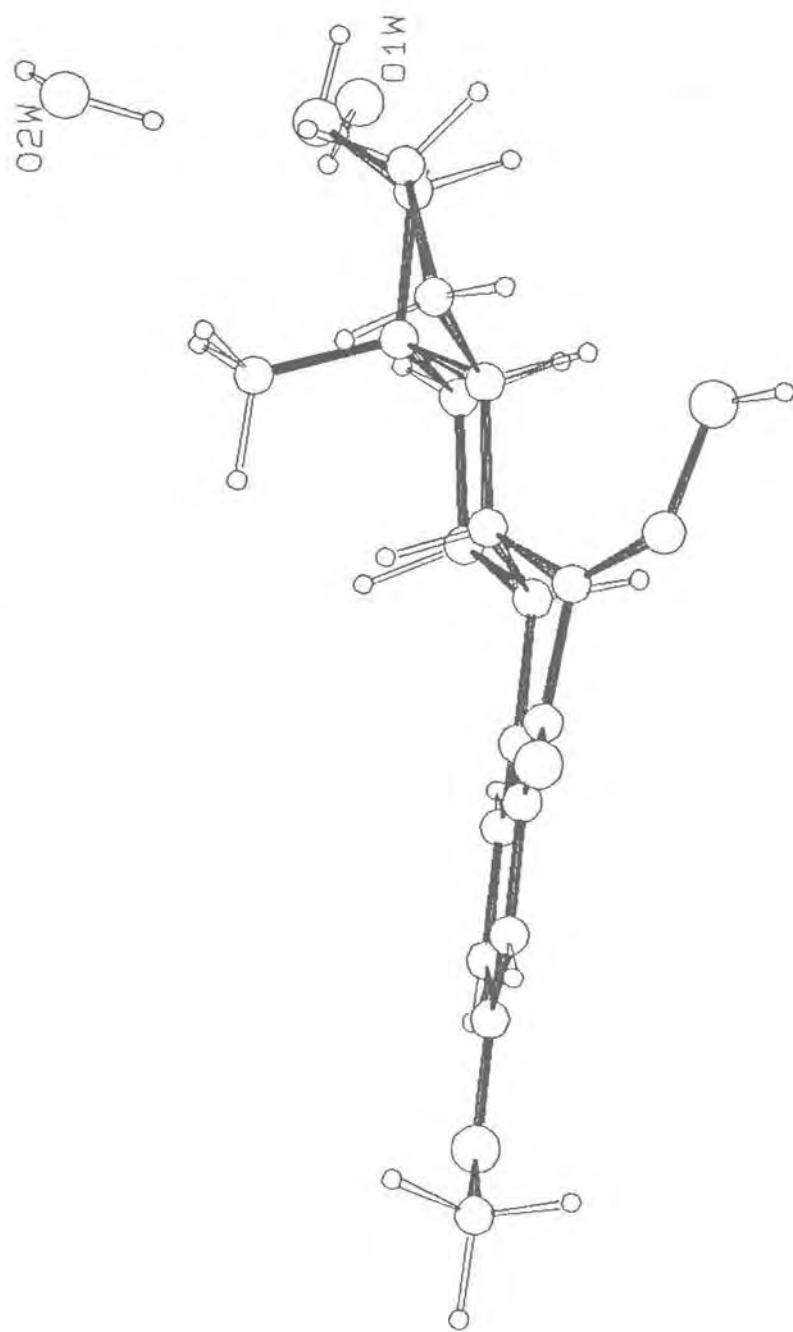
a.			odstupanje		ugao <sup>#</sup>	
	Ravan	atom	<i>dif</i>	<i>mmx</i>	<i>dif</i>	<i>mmx</i>
B	C9		0.004(5)	0.002		
	C10		-0.007(5)	-0.005		
	C5		0.009(5)	0.005		
	C6		-0.007(7)	-0.002		
	C7		-0.113(6)	-0.216		
	C8		0.631(5)	0.601		
b.	C1	C14	0.000(5)	-0.010		
		C8	-0.000(5)	0.010		
		C11	0.000(6)	-0.010		
		C12	-0.000(6)	0.010		
		C9	-0.614(5)	-0.576	134.5(4)	137.6
		C13	0.716(5)	0.739	126.4(5)	127.7
	C2	C8	0.013(5)	-0.025		
		C9	-0.017(6)	0.025		
		C12	0.017(6)	-0.025		
		C13	-0.017(6)	0.025		
		C11	0.710(6)	0.625	126.6(3)	132.6
		C14	-0.622(5)	-0.705	132.1(3)	124.9
c.	C3	C9	0.034(6)	0.053		
		C11	-0.040(6)	-0.053		
		C13	0.026(5)	0.053		
		C14	-0.026(5)	-0.053		
		C8	0.647(6)	0.647	132.9(4)	133.5
		C12	-0.694(6)	-0.694	126.3(4)	128.4
	D	C15	0.000	0.000		
		C16	0.000	0.000		
		C17	0.000	0.000		
		C13	0.499(5)	0.490		
		C14	-0.316(5)	-0.295		

\* atomi koji obrazuju sedište stolice

<sup>#</sup> ugao koju obrazuju naslon, odnosno noge i sedište stolice



Slika R17a. Molekul II sa dva molekula vode posmatrano približno  
duž veze C13-C18.



Slika R17b. Molekul II sa dva molekula vode posmatrano približno normalno na vezu C13-C18.

R. 3. 3-Metoksi-16-oksimino-17 $\alpha$ -benzil-17 $\beta$ -hidroksi-estra-1,3,5(10)-trien (III)

*Uvod*

Jedinjenje 3-metoksi-16-oksimino-17 $\alpha$ -benzil-17 $\beta$ -hidroksi-estra-1,3,5(10)-trien predstavlja važni intermedijer u sintezi D-seko i D-homo derivata estranske serije sa potencijalnom biološkom aktivnošću.

*Kristalografski podaci*

$C_{26}H_{31}NO_3$ , triklinski sistem, prostorna grupa P1,  $a = 7.345(3)$ ,  $b = 10.532(3)$ ,  $c = 15.129(4) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 102.00(2)$ ,  $\beta = 100.16(2)$ ,  $\gamma = 80.99(3)^\circ$ ,  $V = 1118.1(6) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$  (dva nezavisna molekula u elementarnoj celiji),  $M_r = 403.52$ ,  $D_x = 1.199 \text{ Mgm}^{-3}$ ,  $\mu[\text{MoK}_\alpha] = 0.72 \text{ cm}^{-1}$ ,  $F(000) = 432$ ,  $R = 0.068$  za 1448 refleksija sa  $I > 3\sigma(I)$ .

*Struktura - difrakcija x-zraka*

Kristalnu strukturu 3-metoksi-16-oksimino-17 $\alpha$ -benzil-17 $\beta$ -hidroksi-estra-1,3,5(10)-triena izgradjuju dva kristalografski nezavisna molekula. Oni su sa oznakama atoma prikazani na slikama R18a i b. Frakcione koordinate položaja ne-vodonikovih i vodonikovih atoma, anizotropni temperatruski parametri, medjuatomska rastojanja, valentni i torzioni uglovi dati u tabelama R16 - R21.

Osnovna razlika izmedju nezavisnih molekula je u položaju C19-metilne grupe. U molekulu A metilna grupa u odnosu na atom C2 ima +antiperiplanarni [torzioni ugao iznosi  $166.8(7) \text{ \AA}$ ], a u molekuli B +sinperiplanarni [torzioni ugao iznosi  $19.9(14) \text{ \AA}$ ] položaj.

Rentgeno-strukturalna analiza nije dala položaje vodonika vezanih za atome kiseonika O2, O3, O2B i O3B, koji bi mogli biti važni u izgradnji intermolekularnih vodoničnih veza. Međutim, kratki intermolekularni kontakati koje ostvaruju navedeni atomi kiseonika s atomima iz susednih molekula koji po prirodi mogu da učestvuju u izgradnji vodoničnih veza, tj. O2 sa O3B ( $1+x, -1+y$ ,

$-1+z$ ) od  $2.793(7)$  Å, O3 sa N1B ( $x, -1+y, -1+z$ ) od  $2.828(8)$  Å i O2B ( $x, -1+y, -1+z$ ) sa N od  $2.788(7)$  Å, upućuju na to da se ustvari radi o vodoničnim vezama. Druge vodonične veze nisu nadjene.

Na osnovu izloženog se može sa velikom sigurnošću reći da su dva nezavisna molekula jedinjenja III unutar elementarne čelije međusobno vezani van der Waalsovim silama, a oni iz susednih čelija pak navedenim vodoničnim vezama. Pakovanje molekula u kristalnoj rešetci posmatrano duž  $a$ ,  $b$  i  $c$  osa je dato na slikama R19a, b i c.

#### *Struktura - molekularno-mehanički proračuni*

Dva kristalografski nezavisna molekula, koja su u kristalnom stanju, ali izuzmemmo C19-metilne grupe, veoma slični, posle minimizacije energije postali su gotovo identični. Na to ukazuju praktično jednake vrednosti valentnih veza, uglova i torzionih uglova (tabele R19 - R21). Do najvećih promena je došlo u položaju metilnih grupa pri čemu su torzioni uglovi C2-C3-O1-C19 u molekulama A i B poprimili vrednosti  $177.5^\circ$  i  $0.4^\circ$ , respektivno.

#### *Konformaciona analiza*

B, C i D prstenovi su na trans-antitrans način povezani. Parametri na osnovu kojih se može izvesti analiza njihove konformacije dati su na slikama R20 - R25.

B prsten oba molekula ima  $7\alpha, 8\beta$ -polustoličastu konformaciju  $^3H_4$ . Različita rastojanja atoma C7 i C8 od najbolje ravni B (tabela R22) zajedno sa parametrima nabiranja ukazuje na to da su prstenovi nešto deformisani ka koverti  $E_4$ . U kristalnom stanju u molekuli B deformacija je izraženija, dok su u energijski minimiziranim molekulima deformacije jednake.

C prsten u kristalnom stanju ima uobičajenu  $8\beta, 12\alpha$ -stoličastu  $^1C_4$  konformaciju koja je u slobodnom stanju sačuvana i u jednom i u drugom molekulu. Odstupanje parametara asimetrije od nule pokazuje da je prsten deformisan, i to različito u različitim pravcima, na šta ukazuje neujednačenost kvaliteta elemenata simetrije.

Najbolja ogledalska ravan  $C_s$  (11) udružena sa najlošijom osom

drugog reda  $C_2$ (8-9), što pokazuje analiza parova međusobno normalnih osa drugog reda i ogledalskih ravnih izvršena na osnovu parametara asimetrije i odgovarajućih numeričkih vrednosti iz tabele R22b, ukazuje na to da je u kristalnom stanju u oba molekula prsten najmanje uvrnut duž ose  $C_2$ (8-9) i u najvećoj meri različito nabran pri atomima C11 i C14. U molekulu A ugao izmedju ravni nastiona i nogu iznosi  $8.2(6)^\circ$ , za razliku od  $3.0(6)^\circ$  i  $4.0(5)^\circ$  u druga dva slučaja, dok u molekulu B isti uglovi iznose  $3.9(5)^\circ$ ,  $1.2(7)^\circ$  i  $1.0(5)^\circ$ , respektivno. Ove vrednosti uglova, kao i manje vrednosti parametara asimetrije u odnosu na molekul A, pokazuju da je B molekul manje deformisan. Međutim, posle minimizacije energije ove razlike nestaju, ali molekuli ostaju i dalje deformisani tako da su deformacije po veličini izmedju onih koje imamo u molekulu A i B pre minimizacije.

Konformacije D prstena molekula A i B uslovljene su egzocikličnom dvostrukom  $C16 = N$  vezom. One su u kristalnom stanju identične i odgovaraju prelaznom obliku izmedju  $13\beta$ -koverte  $E_1$  i  $13\beta$ ,  $14\alpha$ -polustolice  $^2H_1$ . Posle minimizacije energije, konformacije se blago pomeraju ka polustolici, što se manifestuje smanjivanjem razlike u rastojanjima atoma C13 i C14, odnosno C13B i C14B od ravni D (tabela R22). Ovo je praćeno poboljšanjem ose drugog reda  $C_2$ (16) [ $\Delta C_2$ (16) = 12.3 pre minimizacije i 7.1 za molekul A, odnosno 7.2 za molekul B posle minimizacije] na račun pogoršanja ogledalske ravni  $C_s$ (13) [ $\Delta C_s$ (13) = 8.1 za molekul A i 8.7 za molekul B pre minimizacije, i 12.2 za oba molekula posle miniminimizacije energije].

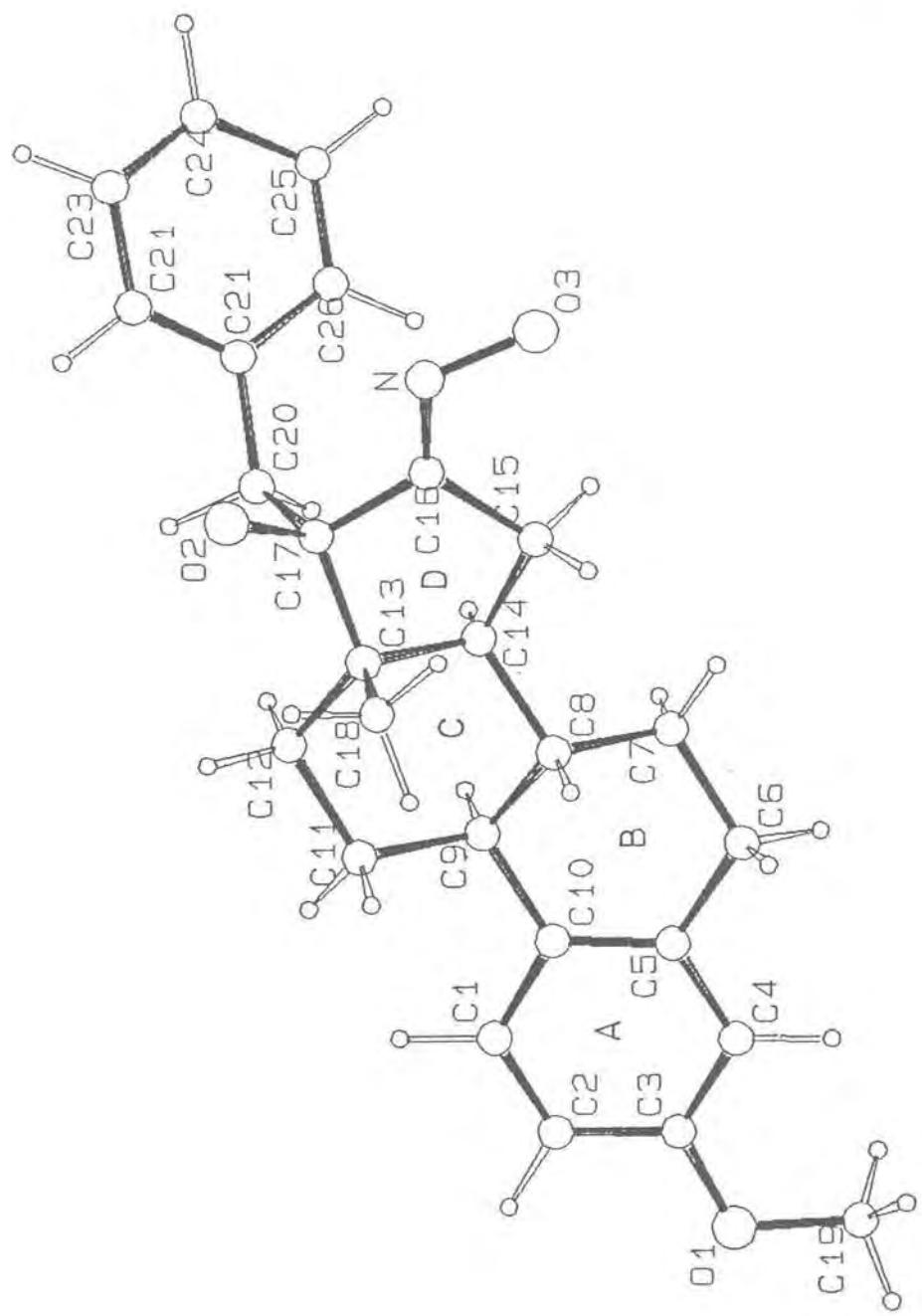
Kiseonik 16-oksimino grupe u oba molekula ima +sinperiplanarni položaj koji je zadržao i posle *mmx* proračuna.

#### Medju visnost struktura-aktivnost

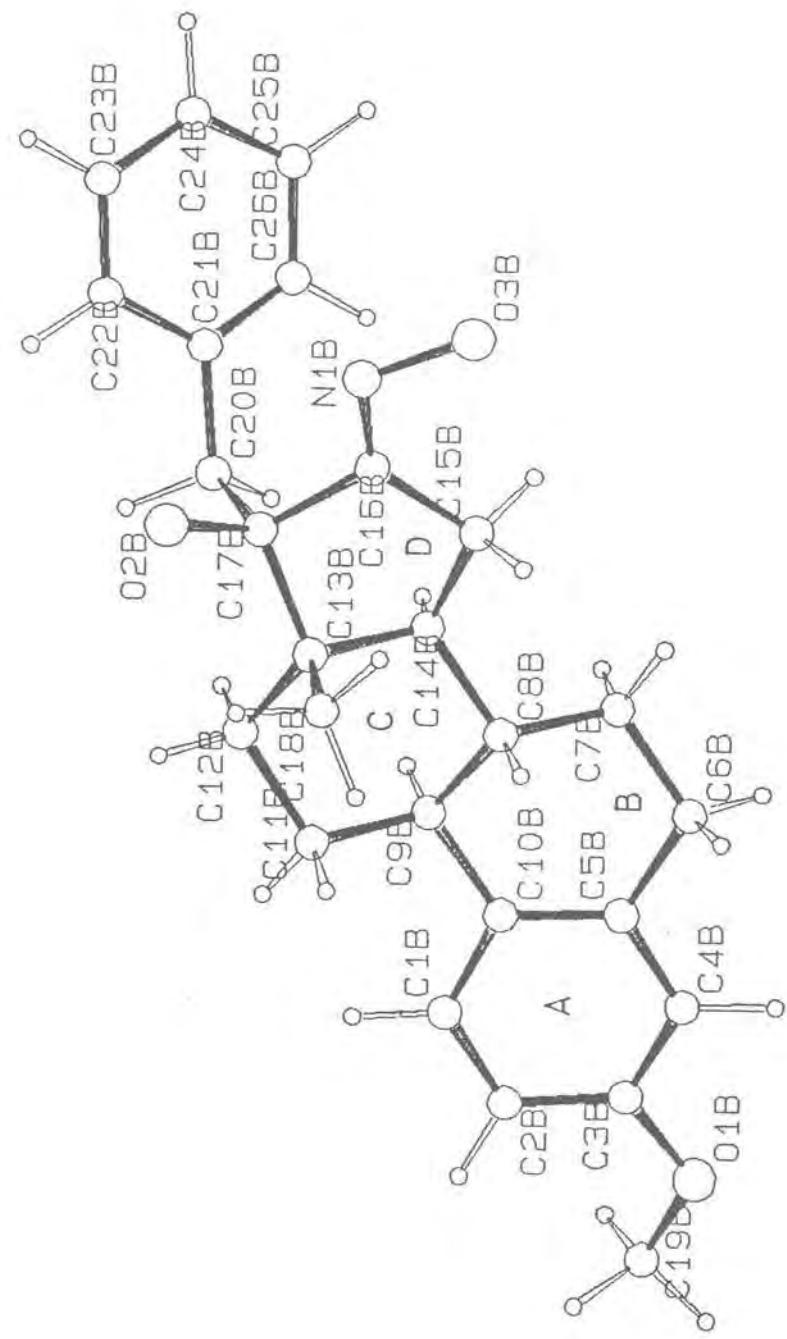
Rezultati biološkog testa, koji su prikazani u tabeli R23., pokazuju da jedinjenje III poseduje relativno visoku estrogenu aktivnost, posebno pri većoj aplikovanoj dozi. Pri dozi od 5 mg/kg u kombinaciji sa estradiolom ispoljava blagu antiestrogenu aktivnost, dok se pri pet puta većoj dozi ponaša kao blagi sinergist.

Na slikama R26a i b prikazan je energijski minimiziran model

steroida sa molekulima vode O1W i O2W. Rastojanje izmedju atoma O1 i O1W iznosi 12.00 Å, što je u dobroj saglasnosti sa potrebnim rastojanjem od 12.21 Å. Međutim, položaj O1W ne odgovara položaju koji ovaj atom ima u slučaju estradiola (uporediti slike R26b i A8). Kod jedinjenja III ovaj atom je udaljen od najbolje ravni, koju obrazuju atomi C5 - C14, za 0.875 Å (tabela R24), za razliku od -0.164 Å kod estradiola. Kako jedinjenje ispoljava u odnosu na jedinjenje I relativno visoku estrogenu aktivnost, mogli bi zaključiti da estrogeni receptor nije mnogo osetljiv na položaj molekula vode ako se njegova udaljenost od kiseonika O1 održava stalnom od približno 12.1 Å. S druge strane, ako je ovaj zaključak ispravan, trebalo bi očekivati da u kombinaciji sa estradiolom jedinjenje pokazuje značajno sinergističko dejstvo slično jedinjenju I, što nije slučaj. Radi pravilnog tumačenja uticaja strukture na biološku aktivnost, biće stoga neophodno sintetizovati i ispitati niz sličnih jedinjenja.



Slika R18a. Molekul III A sa oznakama atoma i prstenova.



Slika R18b. Molekul III B sa oznakama atoma i prstenova.

Tabela R16. Frakcione koordinate položaja ne-vodonikovih atoma ( $\times 10^4$ )

Atom	x	y	z
C1	-2158(10)	-7457( 8)	-3614( 5)
C2	-1753(11)	-6562( 8)	-2839( 5)
C3	-2955(11)	-6266( 8)	-2180( 5)
C4	-4493(10)	-6884( 7)	-2313( 5)
C5	-4893(10)	-7812( 7)	-3112( 5)
C6	-6619(11)	-8493( 9)	-3209( 5)
C7	-7292(10)	-9112( 8)	-4204( 5)
C8	-5651(10)	-9897( 7)	-4607( 5)
C9	-4255( 8)	-8998( 7)	-4675( 5)
C10	-3755(10)	-8085( 7)	-3772( 5)
C11	-2569( 9)	-9794( 7)	-5108( 6)
C12	-3154(10)	-10648( 6)	-6047( 6)
C13	-4607( 8)	-11523( 6)	-5975( 5)
C14	-6247( 8)	-10664( 7)	-5597( 5)
C15	-7762(10)	-11543( 7)	-5725( 5)
C16	-7346( 9)	-12495( 6)	-6594( 5)
C17	-5614( 9)	-12263( 6)	-6883( 5)
C18	-3659(11)	-12581( 7)	-5418( 5)
C19	-3895(14)	-4769( 9)	-848( 6)
C20	-6039(11)	-11439( 7)	-7656( 5)
C21	-7450(12)	-11893( 7)	-8469( 5)
C22	-6930(14)	-12669( 9)	-9228( 5)
C23	-8192(18)	-13100(10)	-10013( 7)
C24	-10021(18)	-12770(11)	-10005( 7)
C25	-10690(14)	-11915(12)	-9211( 9)
C26	-9384(12)	-11488(10)	-8451( 7)
N	-8249( 8)	-13425( 5)	-7015( 4)
O1	-2502( 9)	-5301( 6)	-1435( 4)
O2	-4576( 7)	-13473( 4)	-7273( 3)
O3	-9865( 7)	-13489( 5)	-6669( 4)
C1B	-5522(13)	-11683( 9)	-1787( 6)
C2B	-5333(15)	-12597( 9)	-2584( 6)
C3B	-6889(14)	-12765( 8)	-3249( 6)
C4B	-8518(13)	-11960( 9)	-3129( 6)
C5B	-8713(11)	-11081( 7)	-2322( 5)
C6B	-10576(12)	-10188( 9)	-2237( 6)
C7B	-10782(11)	-9552( 8)	-1265( 6)
C8B	-9058(10)	-8934( 7)	-769( 5)
C9B	-7358( 9)	-10045( 7)	-699( 5)
C10B	-7215(11)	-10926( 8)	-1627( 5)
C11B	-5588(10)	-9467( 8)	-212( 6)
C12B	-5844(10)	-8705( 8)	759( 5)
C13B	-7490( 9)	-7629( 7)	707( 5)
C14B	-9237( 9)	-8250( 7)	205( 5)
C15B	-10817( 9)	-7138( 8)	368( 5)
C16B	-10166(10)	-6393( 7)	1290( 5)
C17B	-8162( 9)	-6928( 6)	1643( 5)
C18B	-7043(13)	-6541( 8)	269( 6)
C19B	-5426(19)	-14665(10)	-4119( 7)

Nastavak tabele R16.

Atom	x	y	z
C20B	-8164(11)	-7895( 7)	2283( 6)
C21B	-9384(13)	-7412( 8)	3010( 5)
C22B	-8699(16)	-6632(10)	3818( 6)
C23B	-9845(30)	-6079(13)	4436(10)
C24B	-11624(32)	-6349(17)	4291(13)
C25B	-12379(19)	-7127(18)	3500(15)
C26B	-11172(13)	-7655(11)	2894( 7)
N1B	-10958( 8)	-5379( 5)	1782( 5)
O1B	-6892(11)	-13619( 7)	-4056( 4)
O2B	-7048( 7)	-5961( 5)	2146( 4)
O3B	-12762( 7)	-4997( 5)	1319( 4)

Tabela R17. Frakcione koordinate položaja vodonikovih atoma ( $\times 10^3$ ) i izotropni temperaturski parametri ( $\times 10^2$ ) dati u obliku:  $\exp[-8\pi^2 U(\sin\theta/\lambda)^2]$ .

Atom	x	y	z	U( $\text{\AA}^2$ )
H1	-123( 1)	-768( 1)	-412( 1)	10( 1)
H2	-51( 1)	-609( 1)	-273( 1)	10( 1)
H4	-541( 1)	-666( 1)	-180( 1)	10( 1)
H61	-629( 1)	-926( 1)	-281( 1)	8( 1)
H62	-773( 1)	-779( 1)	-296( 1)	8( 1)
H71	-789( 1)	-835( 1)	-459( 1)	8( 1)
H72	-833( 1)	-974( 1)	-422( 1)	8( 1)
H8	-503( 1)	-1058( 1)	-416( 1)	3( 1)
H9	-491( 1)	-835( 1)	-514( 1)	3( 1)
H111	-181( 1)	-1043( 1)	-465( 1)	8( 1)
H112	-167( 1)	-912( 1)	-519( 1)	8( 1)
H121	-194( 1)	-1126( 1)	-628( 1)	8( 1)
H122	-376( 1)	-1002( 1)	-653( 1)	8( 1)
H14	-681( 1)	-987( 1)	-595( 1)	3( 1)
H151	-763( 1)	-1204( 1)	-516( 1)	8( 1)
H152	-914( 1)	-1100( 1)	-582( 1)	8( 1)
H181	-293( 1)	-1212( 1)	-478( 1)	9( 1)
H182	-268( 1)	-1325( 1)	-580( 1)	9( 1)
H183	-470( 1)	-1311( 1)	-529( 1)	9( 1)
H191	-335( 1)	-403( 1)	-30( 1)	9( 1)
H192	-425( 1)	-554( 1)	-57( 1)	9( 1)
H193	-512( 1)	-434( 1)	-124( 1)	9( 1)
H201	-475( 1)	-1144( 1)	-790( 1)	8( 1)
H202	-654( 1)	-1045( 1)	-736( 1)	8( 1)
H22	-546( 1)	-1298( 1)	-924( 1)	10( 1)

Nastavak tabele R17.

Atom	x	y	z	U(Å <sup>2</sup> )
H23	-768( 2)	-1369( 1)	-1061( 1)	10( 1)
H24	-1100( 2)	-1314( 1)	-1059( 1)	10( 1)
H25	-1216( 1)	-1161( 1)	-921( 1)	10( 1)
H26	-985( 1)	-1085( 1)	-785( 1)	10( 1)
H1B	-431( 1)	-1155( 1)	-127( 1)	14( 2)
H2B	-400( 2)	-1317( 1)	-268( 1)	14( 2)
H4B	-968( 1)	-1201( 1)	-368( 1)	14( 2)
HC1	-1170( 1)	-1077( 1)	-251( 1)	8( 1)
H6B	-1066( 1)	-943( 1)	-263( 1)	8( 1)
H7A	-1197( 1)	-880( 1)	-127( 1)	8( 1)
H7B	-1101( 1)	-1029( 1)	-91( 1)	8( 1)
H8B	-887( 1)	-822( 1)	-116( 1)	6( 1)
H9B	-759( 1)	-1069( 1)	-27( 1)	6( 1)
H11A	-446( 1)	-1025( 1)	-16( 1)	8( 1)
H11B	-526( 1)	-881( 1)	-60( 1)	8( 1)
H12A	-459( 1)	-827( 1)	107( 1)	8( 1)
H12B	-610( 1)	-937( 1)	116( 1)	8( 1)
H14B	-950( 1)	-908( 1)	46( 1)	6( 1)
H15A	-1210( 1)	-752( 1)	36( 1)	8( 1)
H15B	-1101( 1)	-653( 1)	-14( 1)	8( 1)
H18A	-657( 1)	-697( 1)	-38( 1)	10( 1)
H18B	-596( 1)	-604( 1)	72( 1)	10( 1)
H18C	-828( 1)	-586( 1)	16( 1)	10( 1)
H19A	-561( 2)	-1526( 1)	-479( 1)	10( 1)
H19B	-545( 2)	-1525( 1)	-362( 1)	10( 1)
H19C	-411( 2)	-1428( 1)	-400( 1)	10( 1)
H20A	-675( 1)	-811( 1)	261( 1)	8( 1)
H20B	-863( 1)	-878( 1)	187( 1)	8( 1)
H22B	-725( 2)	-647( 1)	395( 1)	14( 2)
H23B	-934( 3)	-542( 1)	505( 1)	14( 2)
H24B	-1249( 3)	-594( 2)	481( 1)	14( 2)
H25B	-1382( 2)	-730( 2)	337( 2)	14( 2)
H26B	-1168( 1)	-831( 1)	228( 1)	14( 2)

Tabela R18. Anizotropni temperaturski parametri ( $\times 10^4$ ) ne-vodonikovih atoma. Anizotropni temperaturski parametri su dati u obliku:

$$\exp \left[ -2\pi^2 \left[ (a^* h)^2 U_{11} + (b^* k)^2 U_{22} + (c^* l)^2 U_{33} + 2a^* b^* U_{12} hk + 2a^* c^* U_{13} hl + 2b^* c^* U_{23} kl \right] \right]$$

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
C1	53( 4)	58( 5)	46( 5)	-10( 4)	10( 3)	3( 4)
C2	59( 4)	59( 5)	53( 5)	-18( 4)	15( 4)	4( 4)
C3	68( 5)	55( 5)	38( 4)	-13( 4)	-3( 4)	9( 4)
C4	51( 4)	49( 4)	51( 5)	-8( 3)	7( 3)	6( 4)
C5	46( 4)	47( 4)	48( 4)	0( 3)	15( 3)	-3( 4)
C6	63( 5)	85( 6)	40( 4)	-30( 4)	17( 4)	-15( 4)
C7	51( 4)	62( 5)	54( 5)	-13( 4)	15( 3)	-10( 4)
C8	46( 4)	50( 4)	38( 4)	-4( 3)	8( 3)	5( 3)
C9	31( 3)	45( 4)	54( 4)	-7( 3)	5( 3)	-8( 4)
C10	38( 3)	41( 4)	63( 5)	-2( 3)	2( 3)	10( 4)
C11	39( 4)	51( 5)	63( 5)	-12( 3)	4( 3)	-11( 4)
C12	48( 4)	28( 4)	81( 5)	-6( 3)	13( 4)	-4( 4)
C13	32( 3)	39( 4)	47( 4)	-1( 3)	14( 3)	-1( 3)
C14	28( 3)	39( 4)	46( 4)	-7( 3)	2( 3)	-12( 3)
C15	39( 3)	49( 4)	55( 4)	-7( 3)	10( 3)	-3( 4)
C16	44( 3)	33( 4)	42( 4)	4( 3)	11( 3)	-10( 3)
C17	55( 4)	24( 3)	46( 4)	-5( 3)	10( 3)	-8( 3)
C18	73( 5)	48( 4)	37( 4)	6( 4)	2( 3)	12( 3)
C19	109( 7)	61( 6)	64( 6)	-17( 5)	25( 5)	-15( 5)
C20	69( 5)	43( 4)	54( 5)	-16( 4)	7( 4)	6( 4)
C21	85( 6)	35( 4)	44( 5)	-14( 4)	7( 4)	-1( 4)
C22	105( 7)	67( 6)	36( 5)	-11( 5)	-3( 4)	9( 4)
C23	117( 9)	59( 6)	59( 6)	-18( 5)	-7( 5)	4( 5)
C24	118( 9)	82( 7)	50( 6)	-35( 6)	-27( 6)	17( 5)
C25	61( 5)	101( 8)	133( 10)	-26( 5)	-21( 6)	34( 8)
C26	62( 5)	82( 6)	85( 6)	-4( 4)	6( 5)	45( 5)
N	64( 3)	13( 3)	60( 4)	-2( 3)	19( 3)	1( 3)
O1	87( 4)	86( 4)	48( 3)	-36( 3)	11( 3)	-11( 3)
O2	70( 3)	27( 2)	54( 3)	1( 2)	16( 2)	-4( 2)
O3	66( 3)	49( 3)	81( 4)	-19( 2)	38( 3)	-7( 3)
C1B	85( 6)	56( 5)	65( 5)	23( 4)	26( 5)	-5( 4)
C2B	115( 8)	59( 6)	49( 6)	26( 5)	28( 5)	11( 5)
C3B	105( 7)	46( 5)	43( 5)	15( 4)	5( 5)	1( 4)
C4B	93( 6)	63( 5)	47( 5)	15( 5)	12( 4)	11( 4)
C5B	78( 5)	44( 4)	29( 4)	2( 4)	3( 4)	-6( 3)
C6B	73( 5)	69( 5)	49( 5)	18( 4)	7( 4)	-1( 4)
C7B	56( 4)	61( 5)	57( 5)	5( 4)	-1( 4)	19( 4)
C8B	58( 4)	35( 4)	34( 4)	-1( 3)	9( 3)	-2( 3)
C9B	51( 4)	41( 4)	45( 4)	4( 3)	17( 3)	13( 3)
C10B	70( 5)	46( 4)	46( 5)	9( 4)	14( 4)	10( 4)
C11B	40( 4)	61( 5)	64( 5)	13( 3)	12( 3)	-2( 4)
C12B	53( 4)	55( 5)	51( 4)	5( 3)	12( 3)	-6( 4)
C13B	41( 4)	43( 4)	52( 4)	-1( 3)	16( 3)	-6( 3)

Nastavak tabele R18.

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
C14B	42( 4)	38( 4)	60( 5)	3( 3)	9( 3)	15( 4)
C15B	38( 4)	71( 5)	51( 4)	-5( 3)	13( 3)	-12( 4)
C16B	52( 4)	37( 4)	53( 4)	1( 3)	11( 3)	2( 4)
C17B	42( 4)	34( 4)	49( 4)	-12( 3)	3( 3)	-1( 3)
C18B	87( 6)	45( 4)	82( 6)	-11( 4)	39( 5)	11( 4)
C19B	163(11)	58( 6)	60( 6)	21( 6)	26( 6)	-3( 5)
C20B	71( 5)	42( 4)	69( 5)	7( 4)	3( 4)	8( 4)
C21B	96( 6)	44( 4)	34( 4)	-1( 4)	14( 4)	-7( 4)
C22B	118( 8)	82( 7)	48( 5)	27( 6)	25( 5)	9( 5)
C23B	195(16)	83( 8)	89( 9)	9( 9)	57(10)	15( 7)
C24B	165(16)	118(13)	139(14)	33(11)	73(12)	91(12)
C25B	84( 8)	156(14)	184(16)	-18( 9)	30(10)	93(14)
C26B	72( 6)	105( 8)	94( 7)	-14( 5)	39( 5)	34( 6)
N1B	50( 3)	28( 3)	65( 4)	1( 2)	16( 3)	-9( 3)
O1B	150( 6)	70( 4)	50( 4)	35( 4)	16( 4)	-9( 3)
O2B	56( 3)	58( 3)	67( 3)	-15( 2)	12( 2)	-21( 3)
O3B	57( 3)	61( 3)	63( 4)	12( 2)	13( 3)	-8( 3)

Tabela R19. Medjuatomska rastojanja ( $\text{\AA}$ ) odredjena difrakcijom x-zraka (dif) i molekularno-mehaničkim proračunima (mmx)

Atom	Atom	medjuatomska rastojanja	
		dif	mmx
O1	O2	11.053( 8)	11.064
O1B	O2B	11.033( 8)	11.059
C1	C2	1.363(10)	1.399
C1	C10	1.396(11)	1.404
C2	C3	1.402(12)	1.400
C3	C4	1.355(12)	1.415
C3	O1	1.383( 9)	1.362
C4	C5	1.406( 9)	1.403
C5	C6	1.523(12)	1.508
C5	C10	1.370(11)	1.410
C6	C7	1.538(10)	1.527
C7	C8	1.498(10)	1.538
C8	C9	1.530(11)	1.547
C8	C14	1.570(10)	1.529
C9	C10	1.521( 9)	1.517
C9	C11	1.549( 9)	1.545
C11	C12	1.545(11)	1.545
C12	C13	1.546(11)	1.540
C13	C14	1.511( 9)	1.550
C13	C17	1.555( 9)	1.560
C13	C18	1.542(10)	1.558
C14	C15	1.518(11)	1.528
C15	C16	1.525(10)	1.507
C16	C17	1.486(11)	1.513
C16	N	1.265( 8)	1.284
C17	C20	1.558(11)	1.545
C17	O2	1.447( 7)	1.418
C19	O1	1.443(12)	1.415
C20	C21	1.509(10)	1.505
C21	C22	1.341(11)	1.408
C21	C26	1.421(12)	1.406
C22	C23	1.413(13)	1.400
C23	C24	1.335(18)	1.407
C24	C25	1.454(16)	1.400
C25	C26	1.406(14)	1.403
N	O3	1.395( 9)	1.439
C1B	C2B	1.391(12)	1.400
C1B	C10B	1.399(12)	1.408
C2B	C3B	1.391(13)	1.399
C3B	C4B	1.370(13)	1.403
C3B	O1B	1.357(10)	1.372
C4B	C5B	1.385(11)	1.409
C5B	C6B	1.543(11)	1.505
C5B	C10B	1.386(10)	1.417
C6B	C7B	1.507(12)	1.528
C7B	C8B	1.520(11)	1.535
C8B	C9B	1.577( 9)	1.542

Nastavak tabele R19.

Atom	Atom	medjuatomska rastojanja	
		<i>dif</i>	<i>mmx</i>
C8B	C14B	1.518(10)	1.535
C9B	C10B	1.524(10)	1.520
C9B	C11B	1.526(10)	1.546
C11B	C12B	1.548(11)	1.541
C12B	C13B	1.525(10)	1.536
C13B	C14B	1.537( 9)	1.551
C13B	C17B	1.579(10)	1.560
C13B	C18B	1.540(13)	1.557
C14B	C15B	1.528( 9)	1.529
C15B	C16B	1.489(10)	1.499
C16B	C17B	1.535( 9)	1.522
C16B	N1B	1.289( 9)	1.286
C17B	C20B	1.545(12)	1.540
C17B	O2B	1.416( 8)	1.416
C19B	O1B	1.415(13)	1.410
C20B	C21B	1.498(12)	1.513
C21B	C22B	1.385(11)	1.407
C21B	C26B	1.351(14)	1.411
C22B	C23B	1.349(21)	1.408
C23B	C24B	1.351(32)	1.405
C24B	C25B	1.383(25)	1.401
C25B	C26B	1.362(22)	1.398
N1B	O3B	1.425( 8)	1.437

Tabela R20. Valentni uglovi ( $^{\circ}$ ) određeni difrakcijom x-zraka  
(dif) i molekularno-mehaničkim proračunima (mmx)

Atom	Atom	Atom	valentni uglovi	
			dif	mmx
C2	C1	C10	121.5( 7)	122.1
C1	C2	C3	119.6( 7)	122.0
C2	C3	C4	119.8( 7)	115.7
C2	C3	O1	116.2( 7)	120.0
C4	C3	O1	124.0( 7)	124.3
C3	C4	C5	120.2( 7)	122.9
C4	C5	C6	117.6( 7)	117.6
C4	C5	C10	120.5( 7)	120.5
C6	C5	C10	121.9( 7)	121.9
C5	C6	C7	112.8( 7)	113.2
C6	C7	C8	108.4( 6)	109.3
C7	C8	C9	110.3( 6)	109.0
C7	C8	C14	111.7( 6)	112.7
C9	C8	C14	107.3( 6)	108.8
C8	C9	C10	111.9( 6)	111.8
C8	C9	C11	110.9( 6)	110.0
C10	C9	C11	115.0( 6)	115.6
C1	C10	C5	118.3( 7)	116.8
C1	C10	C9	120.4( 7)	121.6
C5	C10	C9	121.2( 7)	121.5
C9	C11	C12	112.8( 6)	112.8
C11	C12	C13	110.4( 6)	112.1
C12	C13	C14	108.9( 6)	107.8
C12	C13	C17	117.4( 6)	117.6
C12	C13	C18	109.4( 6)	108.8
C14	C13	C17	100.4( 5)	101.3
C14	C13	C18	114.7( 6)	112.5
C17	C13	C18	106.1( 5)	108.9
C8	C14	C13	111.4( 6)	113.4
C8	C14	C15	117.5( 6)	119.3
C13	C14	C15	105.9( 6)	104.8
C14	C15	C16	100.8( 6)	100.3
C15	C16	C17	111.4( 6)	113.8
C15	C16	N	126.8( 6)	124.3
C17	C16	N	121.8( 6)	121.9
C13	C17	C16	101.6( 5)	100.0
C13	C17	C20	112.5( 6)	114.8
C13	C17	O2	114.8( 5)	110.9
C16	C17	C20	111.9( 6)	111.6
C16	C17	O2	111.8( 5)	111.4
C20	C17	O2	104.6( 5)	108.1
C17	C20	C21	116.6( 6)	113.7
C20	C21	C22	121.6( 7)	121.2
C20	C21	C26	120.3( 7)	120.5
C22	C21	C26	118.1( 8)	118.3
C21	C22	C23	123.8( 9)	121.1
C22	C23	C24	119.4(10)	119.7

Atom	Atom	Atom	valentni uglovi	
			dif	mmx
C23	C24	C25	119.9(11)	119.9
C24	C25	C26	118.8(10)	119.8
C21	C26	C25	119.9( 9)	121.1
C16	N	O3	114.6( 6)	122.4
C3	O1	C19	117.7( 7)	123.6
C2B	C1B	C10B	122.6( 9)	121.7
C1B	C2B	C3B	118.7( 9)	121.8
C2B	C3B	C4B	119.0( 9)	116.2
C2B	C3B	O1B	124.6( 9)	124.5
C4B	C3B	O1B	116.2( 8)	119.3
C3B	C4B	C5B	121.7( 8)	123.5
C4B	C5B	C6B	119.1( 7)	118.6
C4B	C5B	C10B	120.7( 8)	119.3
C6B	C5B	C10B	120.1( 7)	122.1
C5B	C6B	C7B	113.1( 7)	113.0
C6B	C7B	C8B	111.9( 7)	109.0
C7B	C8B	C9B	108.8( 6)	109.0
C7B	C8B	C14B	113.3( 6)	112.3
C9B	C8B	C14B	106.1( 6)	108.5
C8B	C9B	C10B	110.8( 6)	111.8
C8B	C9B	C11B	110.7( 6)	110.3
C10B	C9B	C11B	115.9( 6)	115.3
C1B	C10B	C5B	116.9( 8)	117.6
C1B	C10B	C9B	119.5( 7)	121.4
C5B	C10B	C9B	123.5( 7)	121.0
C11B	C11B	C12B	111.1( 6)	112.4
C11B	C12B	C13B	110.2( 6)	112.8
C12B	C13B	C14B	108.8( 6)	107.3
C12B	C13B	C17B	116.3( 6)	117.6
C12B	C13B	C18B	110.8( 6)	108.7
C14B	C13B	C17B	100.9( 5)	101.4
C14B	C13B	C18B	113.6( 6)	112.6
C17B	C13B	C18B	106.3( 6)	109.2
C8B	C14B	C13B	113.3( 6)	113.5
C8B	C14B	C15B	118.8( 6)	119.4
C13B	C14B	C15B	103.2( 6)	104.5
C14B	C15B	C16B	103.7( 6)	100.8
C15B	C16B	C17B	110.9( 6)	113.6
C15B	C16B	N1B	130.9( 7)	124.7
C17B	C16B	N1B	118.1( 6)	121.7
C13B	C17B	C16B	99.7( 5)	99.7
C13B	C17B	C20B	112.5( 6)	114.9
C13B	C17B	O2B	113.4( 6)	110.7
C16B	C17B	C20B	110.5( 6)	111.9
C16B	C17B	O2B	114.5( 6)	110.8
C20B	C17B	O2B	106.4( 6)	108.7
C17B	C20B	C21B	114.9( 7)	113.2
C20B	C21B	C22B	119.3( 8)	121.0
C20B	C21B	C26B	122.5( 8)	120.5
C22B	C21B	C26B	118.1( 9)	118.5

Nastavak tabele R20.

Atom	Atom	Atom	valentni uglovi	
			dif	mmx
C21B	C22B	C23B	119.7(11)	120.6
C22B	C23B	C24B	120.0(16)	120.1
C23B	C24B	C25B	122.6(19)	119.6
C24B	C25B	C26B	115.1(16)	120.2
C21B	C26B	C25B	124.3(12)	120.9
C16B	N1B	O3B	109.6( 6)	122.0
C3B	O1B	C19B	117.5( 8)	123.3

Tabela R21. Torzioni uglovi ( $^{\circ}$ ) odredjeni difrakcijom x-zraka (dif) i molekularno-mehaničkim proračunima (mmx)

Atom	Atom	Atom	Atom	torzioni uglovi	
				dif	mmx
C1	C10	C13	C18	89.0( 7)	89.3
C1B	C10B	C13B	C18B	85.9( 8)	89.4
C1	C2	C3	C4	0.9(12)	0.3
C1	C2	C3	O1	-176.8( 7)	-179.8
C1	C10	C5	C4	2.4(11)	-0.7
C1	C10	C5	C6	-177.4( 7)	178.7
C1	C10	C9	C8	162.2( 7)	163.5
C1	C10	C9	C11	34.5(10)	36.6
C2	C1	C10	C5	-2.0(12)	0.8
C2	C1	C10	C9	175.1( 7)	178.9
C2	C3	C4	C5	-0.5(12)	-0.1
C2	C3	O1	C19	166.8( 7)	177.5
C3	C2	C1	C10	0.4(12)	-0.7
C3	C4	C5	C6	178.7( 7)	-179.1
C3	C4	C5	C10	-1.2(11)	0.3
C4	C3	O1	C19	-10.8(12)	-2.6
C4	C5	C6	C7	160.6( 7)	163.8
C4	C5	C10	C9	-174.7( 7)	-178.7
C5	C4	C3	O1	177.0( 7)	190.0
C5	C6	C7	C8	48.7( 9)	47.8
C5	C10	C9	C8	-20.8(10)	-18.6
C5	C10	C9	C11	-148.4( 7)	-145.5
C6	C5	C10	C9	5.5(11)	0.7
C6	C7	C8	C9	-65.8( 8)	-66.3
C6	C7	C8	C14	175.0( 6)	172.8
C7	C6	C5	C10	-19.5(10)	-15.6
C7	C8	C9	C10	51.3( 8)	50.6

Nastavak tabele R21.

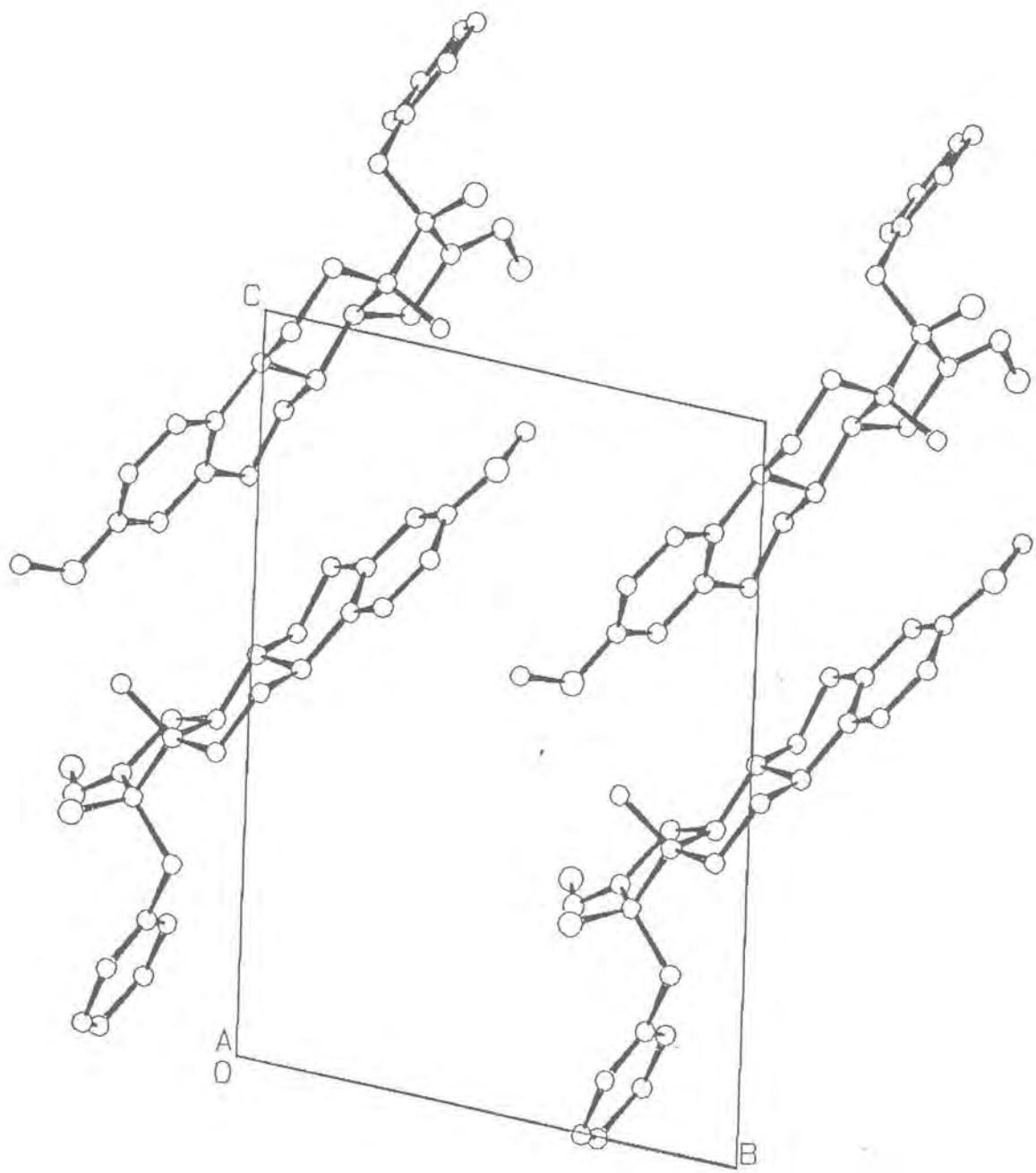
Atom	Atom	Atom	Atom	torzioni uglovi	
				dif	mmx
C7	C8	C9	C11	-178.9( 6)	-179.6
C7	C8	C14	C13	-176.2( 6)	-178.4
C7	C8	C14	C15	-53.9( 8)	-54.2
C8	C9	C11	C12	54.9( 8)	54.8
C8	C14	C13	C12	-62.4( 7)	-58.6
C8	C14	C13	C17	173.8( 5)	177.3
C8	C14	C13	C18	60.6( 8)	61.3
C8	C14	C15	C16	-156.7( 6)	-161.8
C9	C8	C14	C13	62.8( 7)	60.6
C9	C8	C14	C15	-174.9( 6)	-175.2
C9	C11	C12	C13	-53.3( 8)	-54.5
C10	C9	C8	C14	173.2( 6)	173.9
C10	C9	C11	C12	-177.0( 6)	-177.5
C11	C9	C8	C14	-57.0( 7)	-56.3
C11	C12	C13	C14	56.3( 7)	53.9
C11	C12	C13	C17	169.4( 6)	167.4
C11	C12	C13	C18	-69.8( 7)	-68.4
C12	C13	C14	C15	168.8( 6)	169.6
C12	C13	C17	C16	-156.9( 6)	-154.0
C12	C13	C17	C20	-37.1( 8)	-34.4
C12	C13	C17	O2	82.3( 7)	88.4
C13	C14	C15	C16	-31.5( 7)	-33.5
C13	C17	C16	C15	21.2( 7)	17.6
C13	C17	C16	N	-155.3( 6)	-161.3
C13	C17	C20	C21	-163.8( 6)	-168.7
C14	C13	C17	C16	-39.2( 6)	-36.8
C14	C13	C17	C20	80.7( 7)	82.7
C14	C13	C17	O2	-159.9( 5)	-154.4
C14	C15	C16	C17	5.5( 7)	9.6
C14	C15	C16	N	-178.1( 7)	-171.6
C15	C14	C13	C17	45.0( 6)	45.6
C15	C14	C13	C18	-68.2( 7)	-70.5
C15	C16	C17	C20	-99.1( 7)	-104.3
C15	C16	C17	O2	144.0( 6)	134.9
C15	C16	N	O3	5.4(10)	1.2
C16	C17	C13	C18	80.5( 6)	81.9
C16	C17	C20	C21	-50.1( 9)	-55.8
C17	C16	N	O3	-178.6( 6)	179.9
C17	C20	C21	C22	-95.0( 9)	-85.7
C17	C20	C21	C26	85.8( 9)	94.8
C18	C13	C17	C20	-159.7( 6)	-158.6
C18	C13	C17	O2	-40.3( 7)	-35.8
C20	C17	C16	N	84.4( 8)	76.9
C20	C21	C22	C23	-178.7( 9)	-180.0
C20	C21	C26	C25	180.0( 9)	180.0
C21	C20	C17	O2	71.0( 7)	67.0
C21	C22	C23	C24	-2.6(16)	-0.2
C21	C26	C25	C24	0.0(16)	0.2
C22	C21	C26	C25	0.8(14)	0.5
C22	C23	C24	C25	3.4(17)	0.8

Nastavak tabele R21.

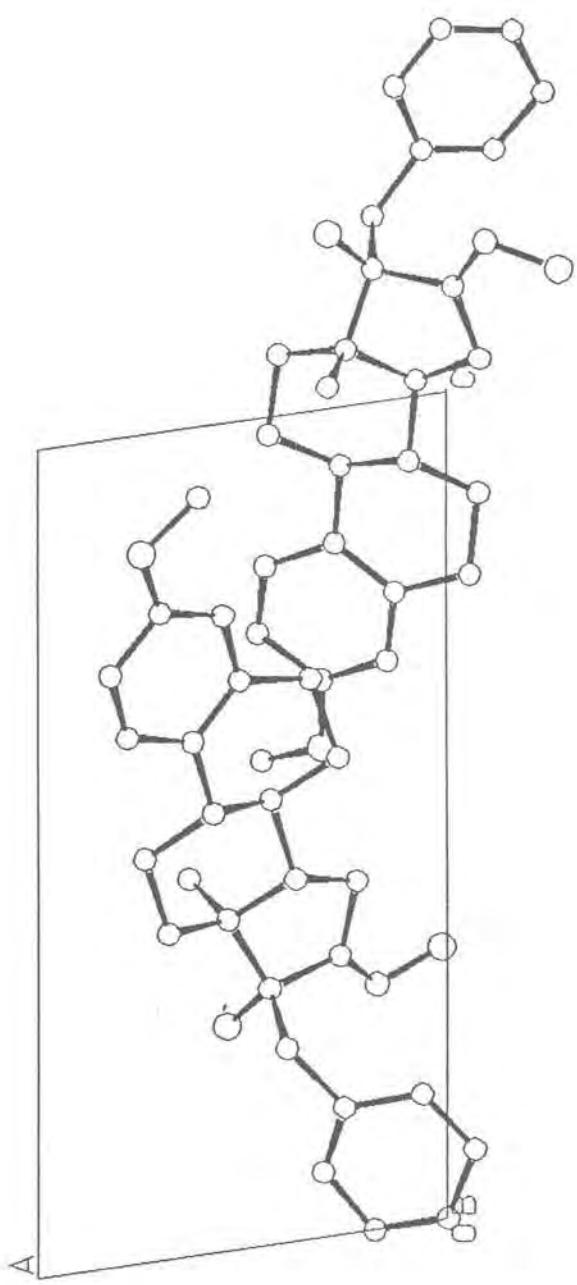
Atom	Atom	Atom	Atom	torzioni uglovi	
				dif	mmx
C23	C22	C21	C26	0.4(14)	-0.5
C23	C24	C25	C26	-2.2(17)	-0.8
N	C16	C17	O2	-32.5( 9)	-44.0
C1B	C2B	C3B	C4B	4.8(14)	-0.7
C1B	C2B	C3B	O1B	179.8( 9)	179.9
C1B	C10B	C5B	C4B	0.6(12)	-1.0
C1B	C10B	C5B	C6B	-174.1( 8)	178.6
C1B	C10B	C9B	C8B	159.4( 7)	163.4
C1B	C10B	C9B	C11B	32.2(10)	36.4
C2B	C1B	C10B	C5B	-2.7(13)	1.1
C2B	C1B	C10B	C9B	173.9( 8)	178.9
C2B	C3B	C4B	C5B	-7.1(14)	0.8
C2B	C3B	O1B	C19B	19.9(14)	0.4
C3B	C2B	C1B	C10B	0.0(14)	-0.2
C3B	C4B	C5B	C6B	179.1( 8)	-179.5
C3B	C4B	C5B	C10B	4.3(13)	0.1
C4B	C3B	O1B	C19B	-165.0( 9)	-179.0
C4B	C5B	C6B	C7B	164.7( 8)	163.8
C4B	C5B	C10B	C9B	-175.9( 8)	-178.8
C5B	C4B	C3B	O1B	177.5( 8)	-179.7
C5B	C6B	C7B	C8B	48.3(10)	48.2
C5B	C10B	C9B	C8B	-24.2(10)	-18.9
C5B	C10B	C9B	C11B	-151.4( 8)	-145.9
C6B	C5B	C10B	C9B	9.4(12)	0.8
C6B	C7B	C8B	C9B	-63.8( 8)	-67.1
C6B	C7B	C8B	C14B	178.4( 7)	172.6
C7B	C6B	C5B	C10B	-20.4(11)	-15.8
C7B	C8B	C9B	C10B	49.6( 8)	51.3
C7B	C8B	C9B	C11B	179.5( 6)	-179.0
C7B	C8B	C14B	C13B	179.8( 6)	-178.6
C7B	C8B	C14B	C15B	-58.8( 9)	-54.7
C8B	C9B	C11B	C12B	58.4( 8)	54.6
C8B	C14B	C13B	C12B	-61.2( 8)	-58.8
C8B	C14B	C13B	C17B	176.0( 6)	177.4
C8B	C14B	C13B	C18B	62.7( 8)	60.8
C8B	C14B	C15B	C16B	-159.0( 6)	-161.3
C9B	C8B	C14B	C13B	60.4( 7)	60.9
C9B	C8B	C14B	C15B	-178.2( 6)	-175.2
C9B	C11B	C12B	C13B	-57.3( 8)	-54.5
C10B	C9B	C8B	C14B	171.9( 6)	173.9
C10B	C9B	C11B	C12B	-174.4( 6)	-177.7
C11B	C9B	C8B	C14B	-58.2( 8)	-56.4
C11B	C12B	C13B	C14B	56.4( 8)	54.1
C11B	C12B	C13B	C17B	169.4( 6)	167.4
C11B	C12B	C13B	C18B	-69.1( 8)	-68.0
C12B	C13B	C14B	C15B	169.1( 6)	169.5
C12B	C13B	C17B	C16B	-158.0( 6)	-154.0
C12B	C13B	C17B	C20B	-40.9( 8)	-34.2
C12B	C13B	C17B	O2B	79.9( 8)	89.3
C13B	C14B	C15B	C16B	-32.6( 7)	-33.1

Nastavak tabele R21.

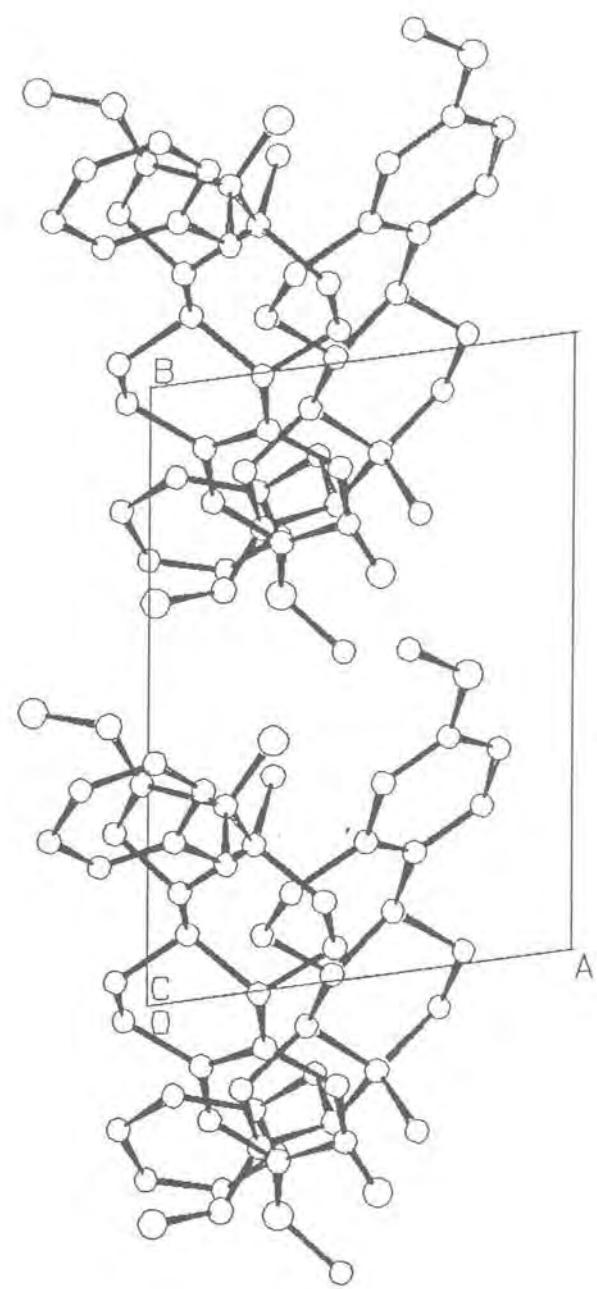
Atom	Atom	Atom	Atom	torzioni uglovi	
				dif	mmx
C13B	C17B	C16B	C15B	21.7( 7)	18.5
C13B	C17B	C16B	N1B	-154.8( 7)	-161.4
C13B	C17B	C20B	C21B	-159.2( 6)	-167.0
C14B	C13B	C17B	C16B	-40.5( 6)	-37.4
C14B	C13B	C17B	C20B	76.6( 7)	82.4
C14B	C13B	C17B	O2B	-162.7( 6)	-154.1
C14B	C15B	C16B	C17B	6.2( 8)	8.8
C14B	C15B	C16B	N1B	-178.0( 8)	-171.4
C15B	C14B	C13B	C17B	46.2( 7)	45.7
C15B	C14B	C13B	C18B	-67.1( 8)	-70.9
C15B	C16B	C17B	C20B	-97.0( 7)	-103.5
C15B	C16B	C17B	O2B	143.0( 6)	135.1
C15B	C16B	N1B	O3B	1.5(11)	0.1
C16B	C17B	C13B	C18B	78.2( 7)	81.6
C16B	C17B	C20B	C21B	-48.7( 9)	-54.3
C17B	C16B	N1B	O3B	177.1( 6)	179.9
C17B	C20B	C21B	C22B	-84.3(10)	-84.9
C17B	C20B	C21B	C26B	92.4(10)	95.4
C18B	C13B	C17B	C20B	-164.7( 6)	-158.6
C18B	C13B	C17B	O2B	-43.9( 8)	-35.1
C20B	C17B	C16B	N1B	86.6( 8)	76.7
C20B	C21B	C22B	C23B	173.0(11)	-179.4
C20B	C21B	C26B	C25B	-173.2(12)	179.5
C21B	C20B	C17B	O2B	76.1( 8)	68.4
C21B	C22B	C23B	C24B	4.0(23)	-0.5
C21B	C26B	C25B	C24B	-3.1(23)	0.3
C22B	C21B	C26B	C25B	3.6(17)	-0.2
C22B	C23B	C24B	C25B	-3.6(29)	0.6
C23B	C22B	C21B	C26B	-3.9(16)	0.3
C23B	C24B	C25B	C26B	3.0(28)	-0.5
N1B	C16B	C17B	O2B	-33.4( 9)	-44.8



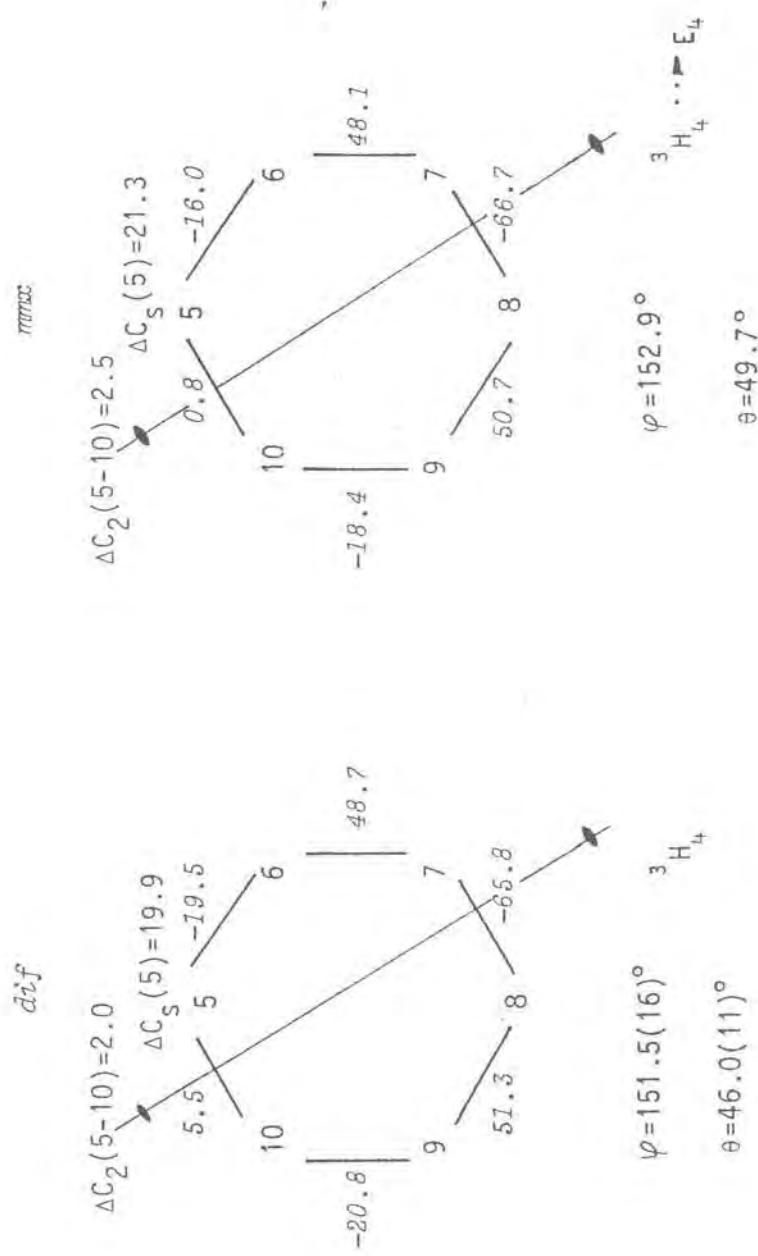
Slika R19a. Pakovanje molekula III A i III B u kristalu posmatrano duž  $a$  ose.



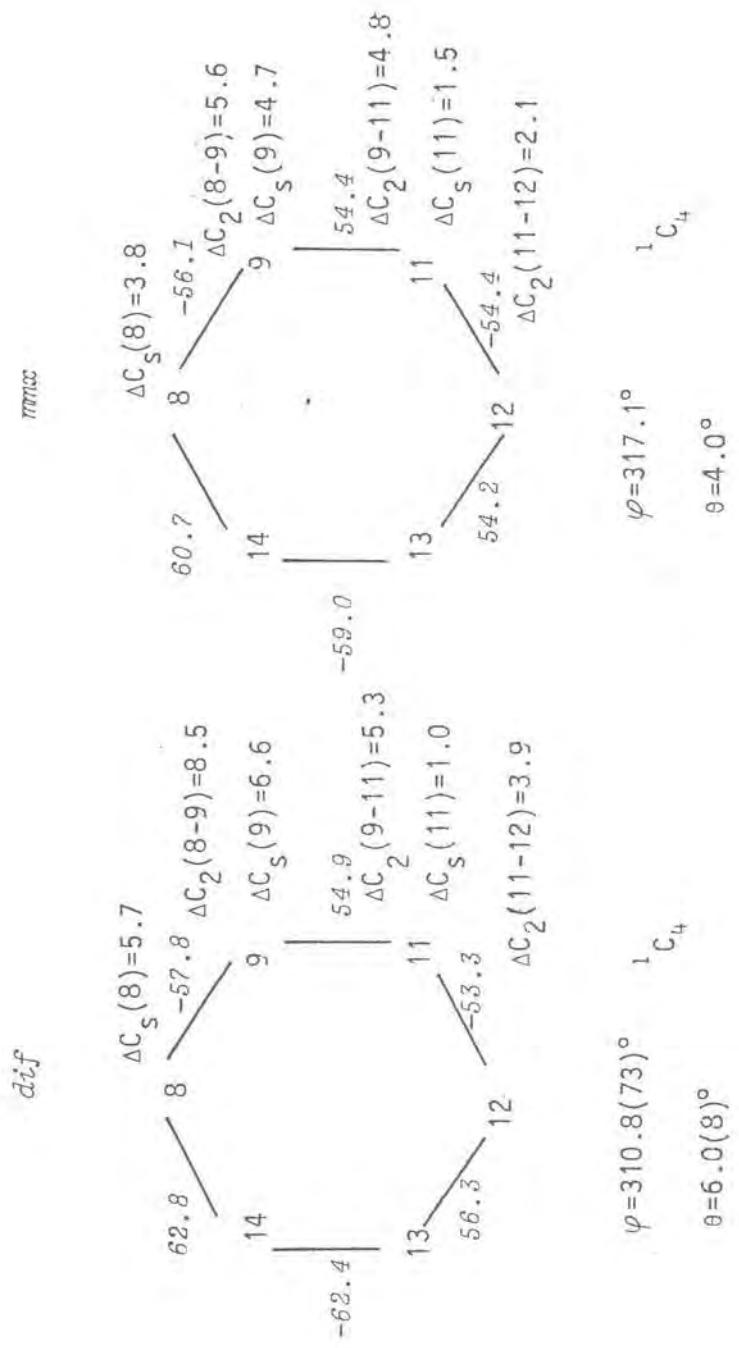
Slika R19b. Pakovanje molekula III A i III B u kristalu posmatra-  
no duž *b* ose.



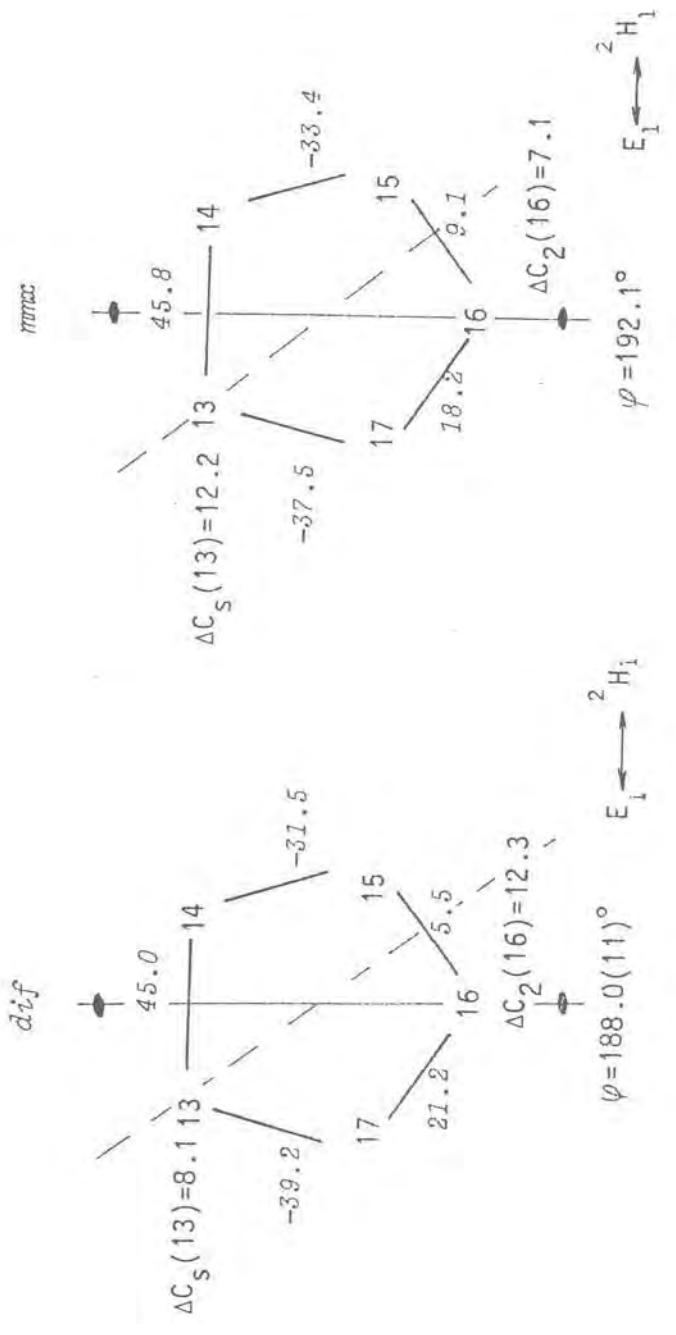
Slika R19c. Pakovanje molekula III A i III B u kristalu posmatrano duž c ose.



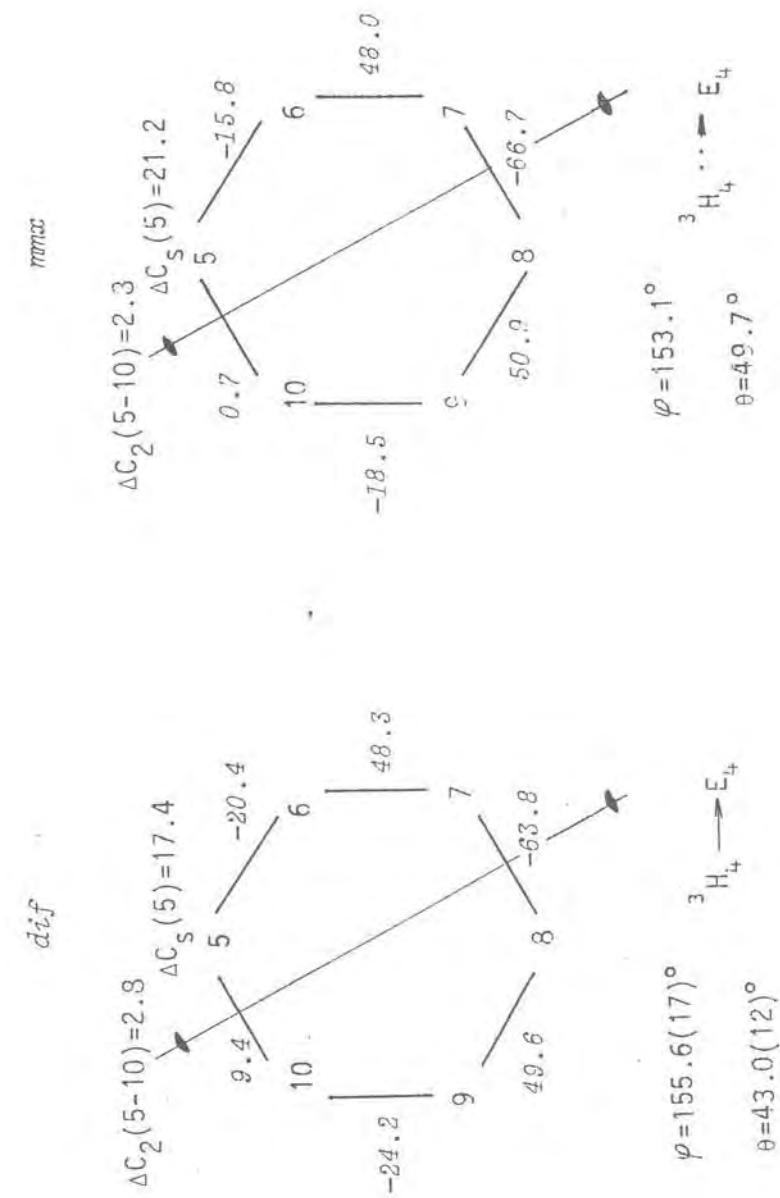
Slika R20. Veličine koje opisuju konformaciju B prstena pre (*dif*) i posle minimizacije energije (*mmx*). (Molekul A)



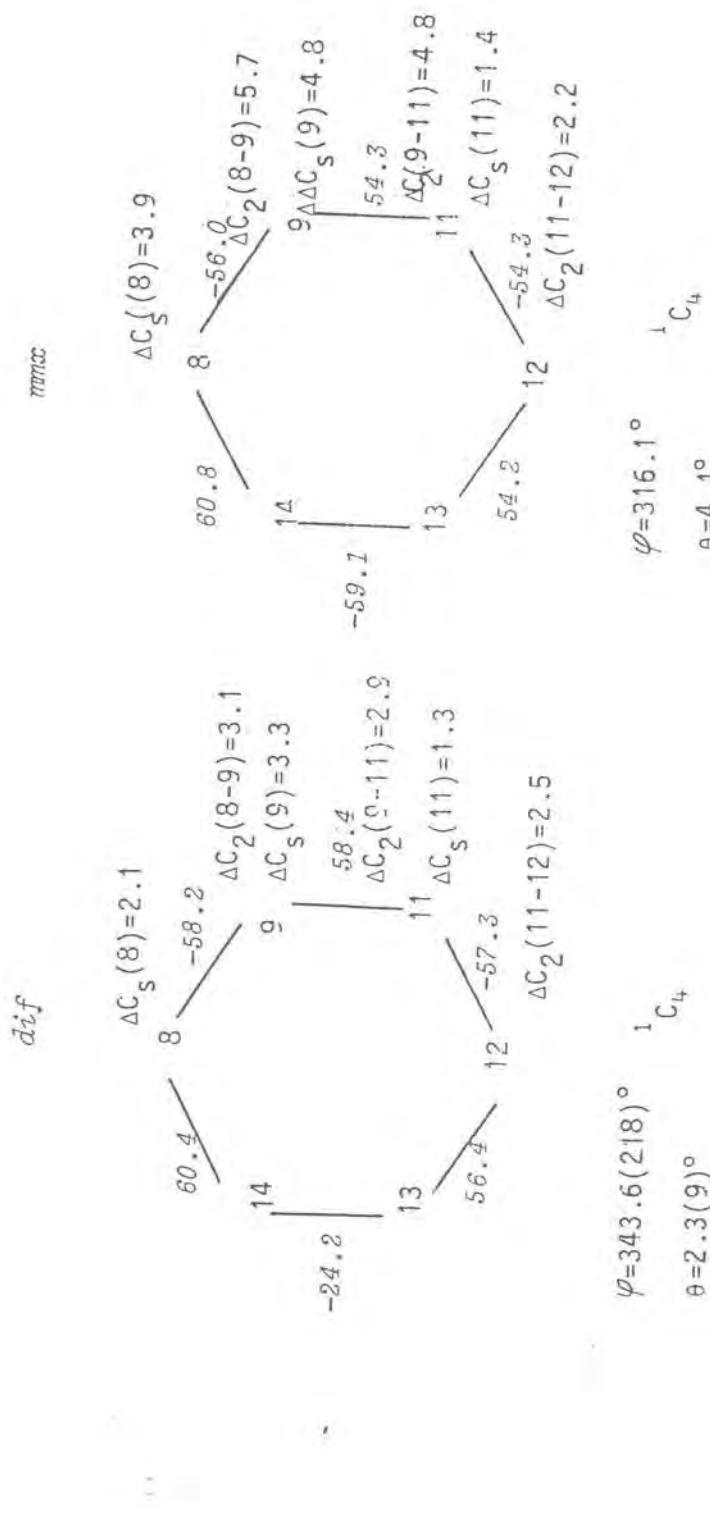
Slika R21. Veličine koje opisuju konformaciju C prstena pre (dif) i posle minimizacije energije (mmx). (Molekul A)



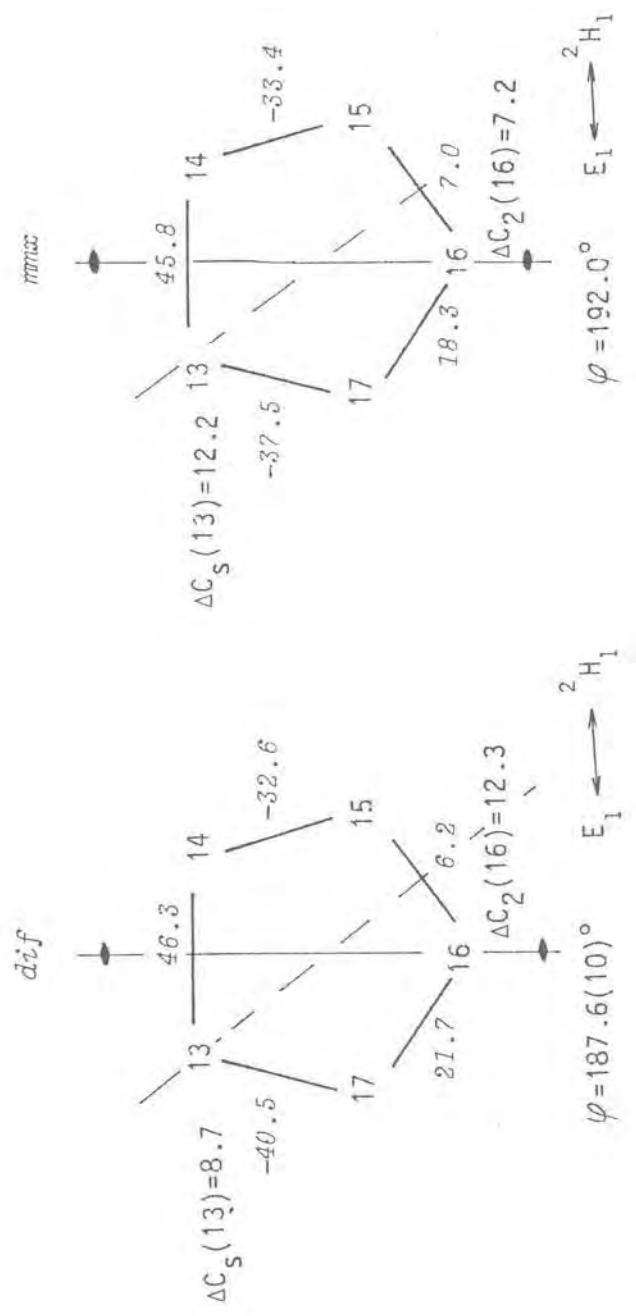
Slika R22. Veličine koje opisuju konformaciju D prstena pre (*dif*) i posle minimizacije energije (*mmx*). (Molekul A)



Slika R23. Veličine koje opisuju konformaciju B prstena pre (*dif*) i posle minimizacije energije (*mmx*). (Molekul B)



Slika R24. Veličine koje opisuju konformaciju C prstena pre (*dif*) i posle minimizacije energije (*mmx*). (Molekul B)



Slika R25. Veličine koje opisuju konformaciju D prstena pre (*dif*) i posle minimizacije energije (*mmx*). (Molekul B)

Tabela R22. Odstupanja ( $\text{\AA}$ ) atoma od najbolje ravni i uglovi ( $^\circ$ )  
koje zaklapaju ravni naslona i nogu stolice pre (*dif*) i  
posle minimizacije energije (*mmx*)

Molekul A

Ravan	atom	odstupanje		ugao $^\circ$	
		<i>dif</i>	<i>mmx</i>	<i>dif</i>	<i>mmx</i>
B	C9	-0.010(6)	-0.001		
	C10	0.022(6)	0.003		
	C5	-0.023(6)	-0.003		
	C6	0.016(7)	0.001		
	C7	-0.369(7)	-0.366		
	C8	0.413(6)	0.446		
b.	C1	C14	-0.031(6)	-0.022	
		C8	0.031(6)	0.021	
		C11	-0.032(6)	-0.021	
		C12	0.024(5)	0.021	
		C9	-0.679(6)	-0.683	128.9(6)
		C13	0.708(5)	0.697	126.7(6) 129.5
	C2	C8	0.008(6)	-0.008	
		C9	-0.007(6)	0.008	
		C12	0.009(6)	-0.008	
		C13	-0.007(6)	0.008	
		C11	0.650(7)	0.651	130.7(4) 130.4
		C14	-0.731(6)	-0.692	122.5(4) 125.0
c.	C3	C9	0.027(6)	0.012	
		C11	-0.034(7)	-0.011	
		C13	0.025(6)	0.011	
		C14	-0.028(6)	-0.012	
		C8	0.742(6)	0.708	126.1(4) 127.7
		C12	-0.694(6)	-0.694	130.0(4) 130.4
	D	C15	0.000	0.000	
		C16	0.000	0.000	
		C17	0.000	0.000	
		C13	0.551(5)	0.464	
		C14	-0.144(6)	-0.250	

Molekul B

a.			odstupanje		ugao <sup>#</sup>	
	Ravan	atom	<i>dif</i>	<i>mmx</i>	<i>dif</i>	<i>mmx</i>
B	B	C9B*	-0.015(6)	-0.002		
		C10B*	0.044(7)	0.003		
		C5B*	-0.036(6)	-0.003		
		C6B*	0.024(8)	0.002		
		C7B	-0.319(7)	-0.370		
		C8B	0.437(6)	0.450		
b.	C1	C14B*	-0.013(6)	-0.023		
		C8B	0.013(6)	0.022		
		C11B*	-0.016(6)	-0.022		
		C12B*	0.018(7)	0.023		
		C9B	-0.714(6)	-0.681	126.1(5)	129.4
		C13B	0.711(6)	0.701	127.3(5)	130.0
	C2	C8B*	0.004(6)	0.008		
		C9B	-0.004(6)	-0.008		
		C12B*	0.005(7)	0.008		
		C13B	-0.004(6)	-0.008		
		C11B	0.690(7)	0.651	126.6(3)	132.6
		C14B	-0.699(6)	-0.696	132.1(3)	124.9
c.	C3	C9B*	0.002(6)	0.013		
		C11B*	-0.003(7)	-0.013		
		C13B*	0.002(6)	0.013		
		C14B	-0.002(6)	-0.013		
		C8B	0.741(7)	0.711	127.1(5)	127.6
		C12B	-0.693(7)	-0.651	128.1(5)	130.2
	D	C15B*	0.000	0.000		
		C16B*	0.000	0.000		
		C17B*	0.000	0.000		
		C13B	0.574(6)	0.487		

\* atomi koji obrazuju sedište stolice

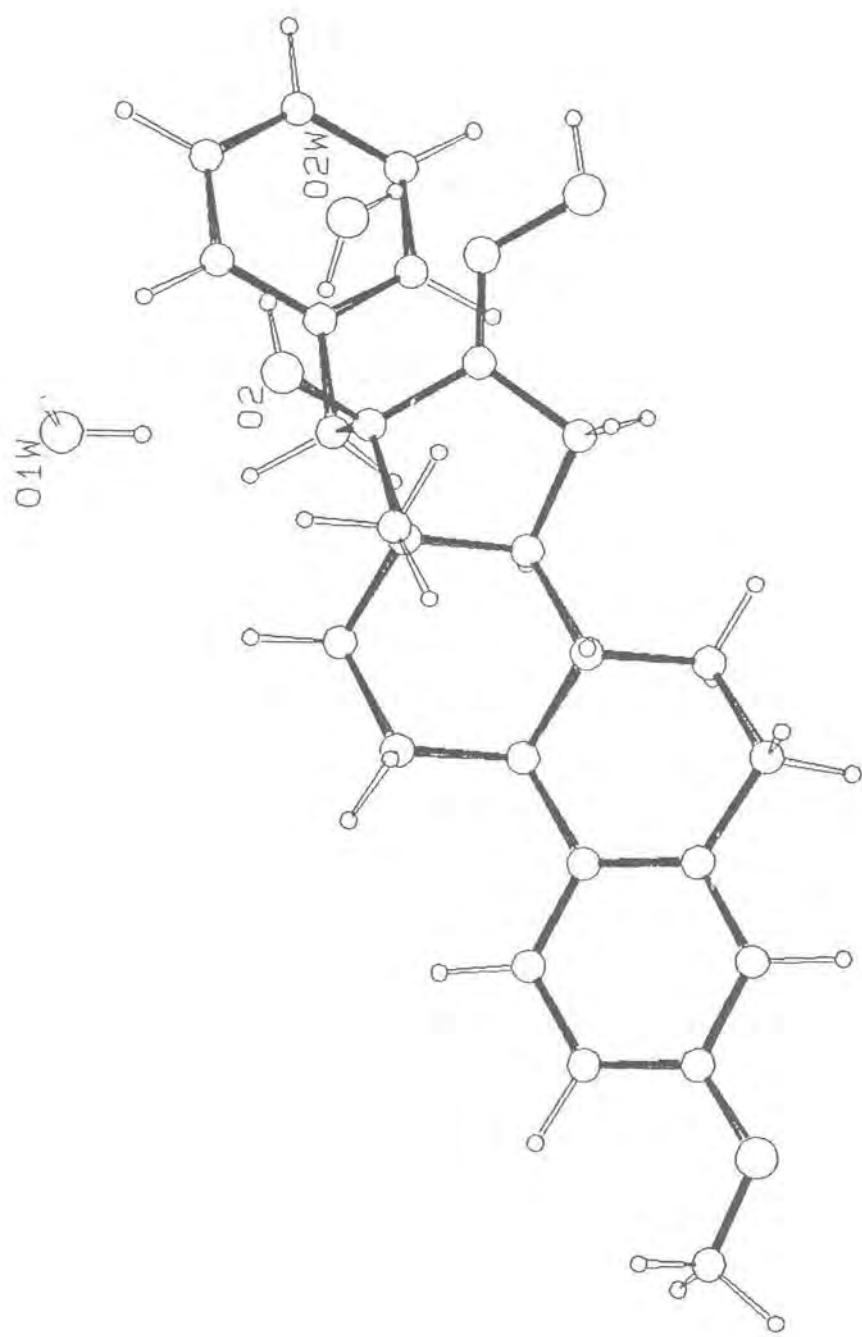
# ugao koju obrazuju naslon, odnosno noge i sedište stolice

Tabela R23. Rezultati biološkog ispitivanja jedinjenja III

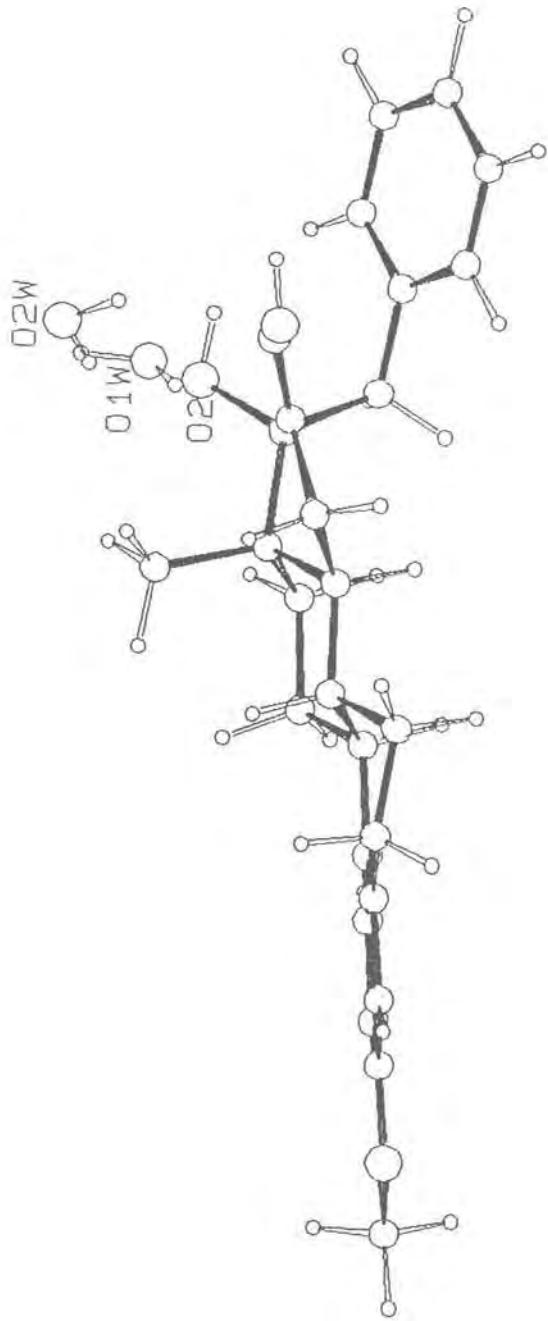
Doza (mg/kg)	Uterotropna aktivnost	
	agonistički efekat %	antagonistički efekat %
5	15.15	13.79
25	74.98	-11.27

Tabela R24. Rastojanje ( $\text{\AA}$ ) nekih atoma od najbolje ravni koju obrazuju atomi C5 - C14.

atom	jedinjenje	
	estradiol	III
O2	0.564	0.759
O1W	-0.164	0.875
O2W	2.940	2.757



Slika R26a. Molekul III sa dva molekula vode posmatrano približno  
duž veze C13-C18.



Slika R26b. Molekul III sa dva molekula vode posmatrano približno normalno na vezu C13-C18

R. 4. 3-Metoksi-17 $\alpha$ -hidroksi-17 $\beta$ -benzil-estra-  
-1,3,5(10)-trien-16-on (IV)

*Kristalografiski podaci*

$C_{26}H_{30}O_3$ , ortorombični sistem, prostorna grupa  $P2_12_12_1$ ,  $a = 36.427(9)$ ,  $b = 9.141(1)$ ,  $c = 6.281(2) \text{ \AA}$ ,  $V = 2091.4(9) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $M_r = 390.52$ ,  $D_x = 1.240 \text{ Mgm}^{-3}$ ,  $\mu = [CuK_\alpha] = 5.90 \text{ cm}^{-1}$ ,  $F(000) = 840$ ,  $R = 0.062$  za 2861 refleks sa  $I > 3\sigma(I)$ .

*Struktura - difrakcija x-zraka*

Molekul 3-metoksi-17 $\alpha$ -hidroksi-17 $\beta$ -benzil-estra-1,3,5(10)-trien-16-on i oznake pojedinih atoma predstavljeni su na slici R27. Frakcione koordinate ne-vodonikovih i vodonikovih atoma, anizotropni temperaturski faktori, medjuatomska rastojanja, valentni i torzionil uglovi dati su u tabelama R25 - R30.

Molekuli su u kristalnoj rešetci medjusobno povezani vodoničnim vezama koje se ostvaruju izmedju atoma kiseonika O2 i O3 simetrijski ekvivalentnih molekula  $[O2-H2O...O3(-0.5-x, 1-y, 0.5+z)]$ . Pakovanje molekula u kristalnoj rešetci posmatrano duž a, b i c kritalografskih osa je dato na slikama R28, R29 i R30.

B, C i D prstenovi su povezani na uobičajeni trans-antitrans način. Strukturni detalji su opisani u tekstu koji sledi.

*Struktura - molekularno-mehanički proračuni*

Kristalna struktura molekula IV podvrgnuta je molekularno-mehaničkim proračunima. U toku minimizacije energije nije došlo do značajnijih promena u geometriji molekula, osim u medjusobnom rastojanju atoma kiseonika O1 i O2 od 11.239(6)  $\text{\AA}$  na 10.404  $\text{\AA}$ .

*Konformaciona analiza*

Torzioni uglovi, parametri nabiranja i asimetrije sva tri prstena su dati na slikama R31, R32 i R33.

Konformacija B prstena odgovara 7 $\alpha$ ,8 $\beta$ -polustolici koja je de-

formisana ka  $8\beta$ -koverti, što potvrđuje slab kvalitet ose drugog reda  $C_2(7-8)$ ,  $\Delta C_2(7-8) = 8.4$  i nejednaka rastojanja atoma C7 i C8 od ravni B (tabela R31). Posle minimizacije energije konformacija je ostala nepromenjena, na šta ukazuju parametri nabiranja i praktično nepromenjeni kvalitet ose drugog reda, kao i nepromenjena rastojanja C7 i C8 od ravni B.

C prsten u kristalnom stanju ima  $8\beta, 12\alpha$ -stoličastu  $^1C_4$  konformaciju, koja je sačuvana i posle *mmx* proračuna bez većih promena. Relativno velike vrednosti dva para parametara asimetrije [ $\Delta C_s(8) = 6.1$ ,  $\Delta C_2(9-11) = 4.3$ ] i [ $\Delta C_s(9) = 5.9$ ,  $\Delta C_2(11-12) = 4.6$ ] pokazuju da je prsten u kristalnom stanju duž osa  $C_2(9-11)$  i  $C_2(11-12)$  značajno uvrnut, a pri atomima C8 i C12, s jedne, i C9 i C13, s druge strane, različito nabran (videti i tabelu R31b). Izvanredna ogledalska ravan  $C_s(11)$  posledica je idealne ravni sedišta stolice koju obrazuju atomi C8, C9, C12 i C13. Parametar asimetrije pripadajuće ose  $C_2(8-9)$ , koja je najslabija od svih osa, međutim, pokazuje da se najveća asimetrija u nabiranju prstena javlja pri atomima C11 i C14. To potvrđuju rastojanja ovih atoma od najbolje ravni, koja se u poređenju sa odgovarajućim rastojanjima drugih parova atoma najviše razlikuju, i ugao izmedju ravni naslona i nogu stolice od  $8.6(2)^\circ$ , koji je najveći među odgovarajućim uglovima (tabela R31b, ravan C2).

Uz manje promene u veličini deformacija prstena, njihove vrste su posle minimizacije energije ostale iste, stim da se u izvesnoj meri deformisalo uvrtanjem i sedište koje obrazuju atomi C8, C9, C12 i C13, što se odrazilo i na kvalitet ogledalske ravni  $C_s(11)$ .

Konformacija petočlanog D prstena odgovara prelaznom obliku izmedju  $13\beta$ -koverte  $E_1$  i  $13\beta, 14\alpha$ -polustolice  $^2H_1$ , što možemo zaključiti na osnovu parametara nabiranja. Ovo potvrđuje prisustvo podjednako slabih simetrijskih elemenata, tj. ose drugog reda  $C_2(16)$  i ogledalske ravni  $C_s(13)$ . Konformacija je posle minimizacije energije u potpunosti sačuvana (slika R33a i R33b). Rastojanja atoma C13 i C14 od najbolje ravni D prstena u kristalnom i slobodnom molekulu data su u tabeli R31c.

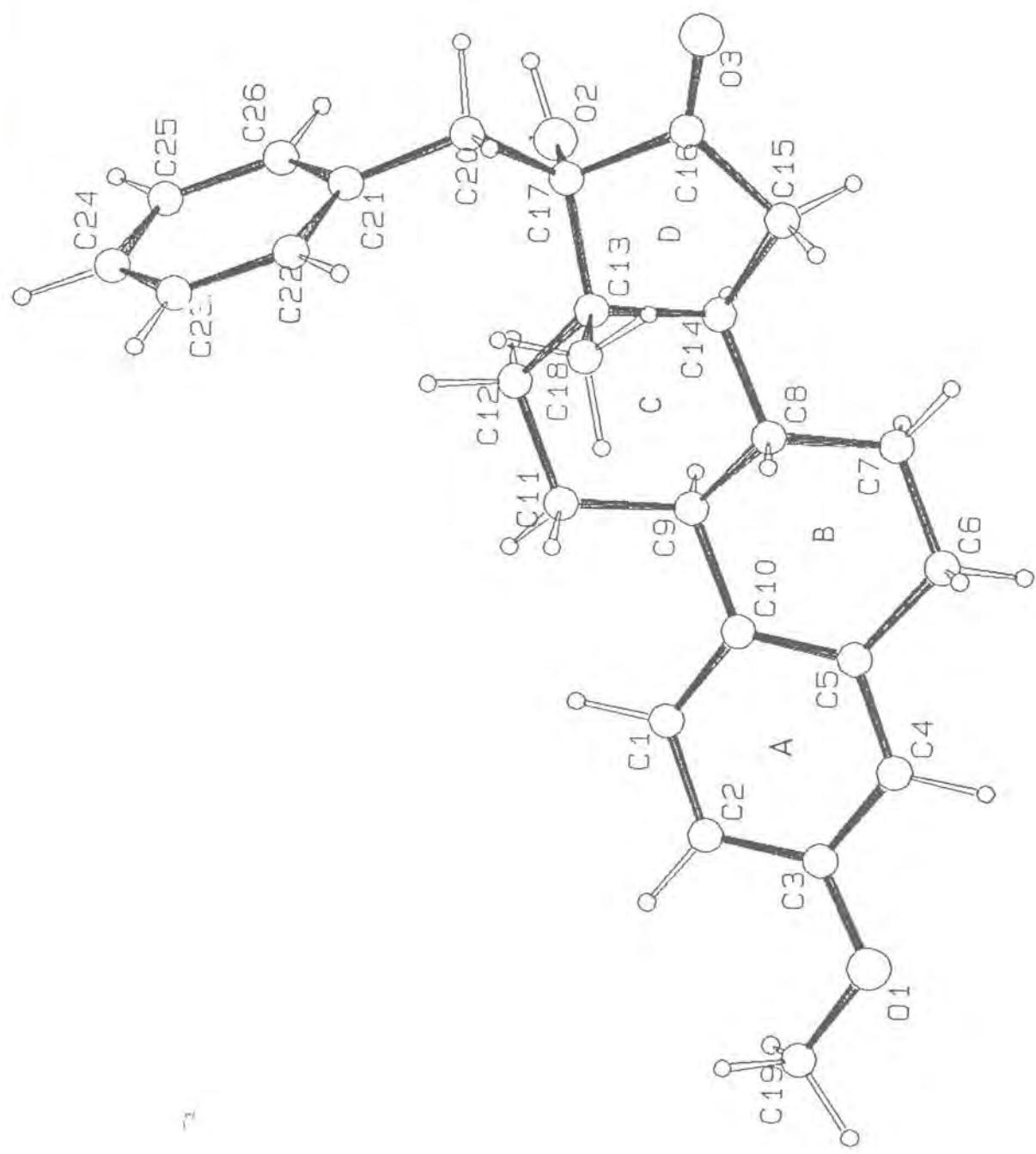
17-hidroksilna grupa je  $\alpha$  orijentisana, zbog čega atom C17 ima neprirodnu konfiguraciju. Relativni položaj fenilnog prstena

$17\beta$ -benzilove grupe može se odrediti položajem atoma C21 i torzionim uglom  $\Phi_{C17C20C21C22}$  koji iznosi  $113.2(4)^\circ$  pre i  $117.1^\circ$  posle minimizacije energije. U odnosu na atom C13, C21 je u -sinklinalnom [odgovarajući torzioni ugao iznosi  $-55.7^\circ$  pre i  $-55.5^\circ$  posle minimizacije energije], a u odnosu na O2 u +sinklinalnom položaju [torzioni ugao iznosi  $70.4(4)^\circ$  pre i  $71.0^\circ$  posle minimizacije energije].

C19 metilna grupa je u odnosu na atom C2 sinperiplanarna, što da je u kristalnom molekulu predznak torzionog ugla pozitivan, a u slobodnom negativan.

#### *Medjuzavisnost struktura-aktivnost*

Biološki test nije radjen. Medjutim, na osnovu strukture, tj. konfiguracije atoma C17 koja je neprirodna s obzirom da je za razliku od prirodnog estradiola 17-hidroksilna grupa, kako je već navedeno,  $\alpha$  orijentisana, pretpostavlja se da je jedinjenje IV biološki neaktivno (vidi sliku A3). Može se očekivati izvesna antiestrogena aktivnost koja bi se ostvarila kompeticijom za estrogeni receptor.



Slika R27. Molekul IV sa oznakama atoma i prstenova.

Tabela R25. Frakcione koordinate položaja ne-vodonikovih  
atoma ( $\times 10^4$ )

Atom	x	y	z
C1	-129( 1)	5474( 5)	-7982( 7)
C2	252( 1)	5412( 5)	-7851( 7)
C3	439( 1)	4540( 4)	-9291( 7)
C4	246( 1)	3741( 4)	-10795( 7)
C5	-134( 1)	3801( 4)	-10902( 6)
C6	-327( 1)	2888( 5)	-12595( 7)
C7	-741( 1)	2809( 4)	-12297( 7)
C8	-892( 1)	4328( 4)	-11792( 6)
C9	-748( 1)	4815( 4)	-9600( 6)
C10	-330( 1)	4697( 4)	-9496( 6)
C11	-889( 1)	6355( 4)	-9012( 6)
C12	-1306( 1)	6492( 4)	-9165( 6)
C13	-1448( 1)	6009( 4)	-11343( 5)
C14	-1311( 1)	4428( 4)	-11744( 6)
C15	-1536( 1)	3921( 4)	-13678( 6)
C16	-1898( 1)	4725( 4)	-13411( 6)
C17	-1868( 1)	5838( 4)	-11551( 6)
C18	-1317( 1)	7064( 4)	-13090( 7)
C19	1024( 1)	5176( 5)	-7865( 9)
C20	-2101( 1)	7186( 4)	-11953( 6)
C21	-2066( 1)	8437( 4)	-10386( 6)
C22	-1914( 1)	9769( 4)	-11016( 6)
C23	-1900( 1)	10964( 5)	-9627( 8)
C24	-2038( 1)	10825( 5)	-7588( 7)
C25	-2185( 1)	9515( 4)	-6933( 7)
C26	-2200( 1)	8326( 4)	-8315( 6)
O1	813( 1)	4419( 4)	-9395( 6)
O2	-1993( 1)	5031( 3)	-9713( 4)
O3	-2175( 1)	4515( 3)	-14451( 5)

Tabela R26. Frakcione koordinate položaja vodonikovih atoma ( $\times 10^3$ )  
 i izotropni temperaturski parametri ( $\times 10^2$ ) dati u obliku:  
 $\exp[-8\pi^2 U(\sin\theta/\lambda)^2]$

Atom	x	y	z	$U(\text{\AA}^2)$
H1	-28( 0)	616( 1)	-686( 1)	6( 0)
H2	40( 0)	604( 1)	-666( 1)	6( 0)
H4	40( 0)	306( 0)	-1191( 1)	6( 0)
H61	-22( 0)	179( 1)	-1254( 1)	6( 0)
H62	-27( 0)	336( 1)	-1414( 1)	6( 0)
H71	-87( 0)	240( 0)	-1374( 1)	6( 0)
H72	-80( 0)	208( 0)	-1100( 1)	6( 0)
H8	-80( 0)	502( 0)	-1309( 1)	5( 1)
H9	-85( 0)	408( 0)	-840( 1)	5( 1)
H111	-77( 0)	714( 0)	-1008( 1)	6( 0)
H112	-81( 0)	660( 0)	-740( 1)	6( 0)
H121	-138( 0)	762( 0)	-891( 1)	6( 0)
H122	-143( 0)	582( 0)	-795( 1)	6( 0)
H13	-136( 0)	367( 0)	-1046( 1)	5( 1)
H151	-158( 0)	275( 0)	-1364( 1)	6( 0)
H152	-140( 0)	423( 0)	-1515( 1)	6( 0)
H181	-102( 0)	720( 0)	-1298( 1)	9( 1)
H182	-145( 0)	811( 0)	-1289( 1)	9( 1)
H183	-139( 0)	662( 0)	-1463( 1)	9( 1)
H191	131( 0)	496( 1)	-817( 1)	9( 1)
H192	95( 0)	482( 1)	-628( 1)	9( 1)
H193	97( 0)	634( 1)	-801( 1)	9( 1)
H201	-238( 0)	683( 0)	-1192( 1)	6( 0)
H202	-204( 0)	760( 0)	-1352( 1)	6( 0)
H22	-181( 0)	988( 0)	-1261( 1)	6( 0)
H23	-178( 0)	1198( 1)	-1013( 1)	6( 0)
H24	-203( 0)	1174( 1)	-651( 1)	6( 0)
H25	-229( 0)	941( 0)	-534( 1)	6( 0)
H26	-232( 0)	730( 0)	-779( 1)	6( 0)
H20	-225( 1)	499( 5)	-967( 7)	7( 1)

Tabela R27. Anizotropni temperaturski parametri ( $\times 10^4$ ) ne-vodonikovih atoma. Anizotropni temperaturski parametri su dati u obliku:

$$\exp \left[ -2\pi^2 \left[ (a^* h)^2 U_{11} + (b^* k)^2 U_{22} + (c^* l)^2 U_{33} + 2a^* b^* U_{12} hk + 2a^* c^* U_{13} hl + 2b^* c^* U_{23} kl \right] \right]$$

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
C1	48( 2)	61( 3)	42( 2)	5( 2)	-5( 2)	-16( 2)
C2	50( 2)	56( 2)	50( 2)	5( 2)	-7( 2)	-10( 2)
C3	43( 2)	45( 2)	58( 2)	6( 2)	-6( 2)	1( 2)
C4	53( 2)	42( 2)	50( 2)	12( 2)	1( 2)	-7( 2)
C5	50( 2)	41( 2)	45( 2)	5( 2)	-2( 2)	-6( 2)
C6	54( 2)	59( 3)	54( 3)	12( 2)	-5( 2)	-22( 2)
C7	51( 2)	40( 2)	57( 3)	5( 2)	-7( 2)	-15( 2)
C8	45( 2)	38( 2)	33( 2)	3( 2)	-2( 2)	-10( 2)
C9	45( 2)	44( 2)	31( 2)	2( 2)	1( 2)	-5( 2)
C10	44( 2)	43( 2)	37( 2)	4( 2)	0( 2)	-3( 2)
C11	44( 2)	52( 2)	40( 2)	4( 2)	1( 2)	-20( 2)
C12	45( 2)	50( 2)	29( 2)	1( 2)	-2( 2)	-10( 2)
C13	40( 2)	34( 2)	24( 2)	-5( 1)	4( 1)	-4( 1)
C14	46( 2)	33( 2)	30( 2)	-3( 2)	-2( 2)	-1( 2)
C15	48( 2)	44( 2)	41( 2)	-2( 2)	-7( 2)	-11( 2)
C16	40( 2)	42( 2)	39( 2)	-10( 2)	-2( 2)	-1( 2)
C17	41( 2)	34( 2)	32( 2)	-6( 1)	3( 2)	4( 2)
C18	47( 2)	42( 2)	45( 2)	-4( 2)	13( 2)	10( 2)
C19	52( 2)	66( 3)	85( 3)	6( 2)	-17( 2)	-1( 3)
C20	41( 2)	38( 2)	37( 2)	-1( 2)	-1( 2)	0( 2)
C21	37( 2)	35( 2)	37( 2)	5( 1)	-1( 2)	4( 2)
C22	43( 2)	45( 2)	47( 2)	-6( 2)	-2( 2)	7( 2)
C23	52( 2)	43( 2)	67( 3)	-4( 2)	-4( 2)	-1( 2)
C24	47( 2)	51( 2)	60( 3)	9( 2)	-13( 2)	-14( 2)
C25	47( 2)	51( 2)	43( 2)	14( 2)	-3( 2)	-5( 2)
C26	44( 2)	42( 2)	41( 2)	7( 2)	2( 2)	3( 2)
O1	44( 1)	65( 2)	87( 2)	10( 1)	-9( 2)	-15( 2)
O2	45( 1)	47( 2)	41( 1)	-4( 1)	11( 1)	15( 1)
O3	48( 2)	68( 2)	63( 2)	-10( 1)	-12( 1)	-17( 2)

Tabela R28. Medjuatomska rastojanja ( $\text{\AA}$ ) odredjena difrakcijom x-zraka (*dif*) i molekularno-mehaničkim proračunima (*mmx*)

Atom	Atom	medjuatomska rastojanja	
		<i>dif</i>	<i>mmx</i>
O1	O2	10.239( 6)	10.403
C1	C2	1.391( 5)	1.398
C1	C10	1.395( 6)	1.405
C2	C3	1.385( 6)	1.410
C3	C4	1.386( 6)	1.405
C3	O1	1.368( 5)	1.367
C4	C5	1.387( 5)	1.413
C5	C6	1.524( 6)	1.503
C5	C10	1.400( 5)	1.415
C6	C7	1.521( 5)	1.534
C7	C8	1.527( 5)	1.535
C8	C9	1.539( 5)	1.545
C8	C14	1.529( 5)	1.533
C9	C10	1.528( 5)	1.521
C9	C11	1.543( 5)	1.540
C11	C12	1.527( 5)	1.546
C12	C13	1.528( 5)	1.541
C13	C14	1.550( 5)	1.552
C13	C17	1.543( 5)	1.554
C13	C18	1.537( 5)	1.542
C14	C15	1.537( 5)	1.527
C15	C16	1.519( 5)	1.516
C16	C17	1.553( 5)	1.522
C16	O3	1.217( 5)	1.222
C17	C20	1.517( 5)	1.537
C17	O2	1.444( 5)	1.423
C19	O1	1.412( 6)	1.413
C20	C21	1.514( 5)	1.516
C21	C22	1.395( 5)	1.419
C21	C26	1.393( 5)	1.407
C22	C23	1.399( 6)	1.398
C23	C24	1.382( 7)	1.405
C24	C25	1.375( 6)	1.402
C25	C26	1.392( 5)	1.400

Tabela R29. Valentni uglovi ( $^{\circ}$ ) određeni difrakcijom x-zraka  
(dif) i molekularno-mehaničkim proračunima (mmx)

Atom	Atom	Atom	valentni uglovi	
			dif	mmx
C2	C1	C10	122.9( 4)	122.5
C1	C2	C3	118.4( 4)	121.2
C2	C3	C4	119.9( 4)	116.1
C2	C3	O1	124.6( 4)	124.3
C4	C3	O1	115.5( 4)	119.7
C3	C4	C5	121.2( 4)	123.7
C4	C5	C6	118.2( 3)	118.3
C4	C5	C10	120.1( 3)	119.2
C6	C5	C10	121.7( 3)	122.6
C5	C6	C7	113.4( 3)	113.0
C6	C7	C8	109.8( 3)	109.1
C7	C8	C9	109.0( 3)	108.5
C7	C8	C14	114.7( 3)	113.1
C9	C8	C14	107.8( 3)	109.3
C8	C9	C10	111.0( 3)	111.1
C8	C9	C11	111.4( 3)	111.3
C10	C9	C11	112.7( 3)	114.6
C1	C10	C5	117.4( 3)	117.5
C1	C10	C9	121.1( 3)	121.8
C5	C10	C9	121.5( 3)	120.7
C9	C11	C12	113.0( 3)	113.3
C11	C12	C13	111.7( 3)	112.2
C12	C13	C14	107.8( 3)	107.0
C12	C13	C17	116.2( 3)	116.5
C12	C13	C18	110.7( 3)	109.3
C14	C13	C17	102.2( 3)	101.7
C14	C13	C18	111.7( 3)	112.5
C17	C13	C18	108.1( 3)	109.6
C8	C14	C13	112.4( 3)	113.1
C8	C14	C15	119.9( 3)	118.9
C13	C14	C15	103.8( 3)	104.2
C14	C15	C16	103.3( 3)	100.9
C15	C16	C17	109.8( 3)	113.0
C15	C16	O3	125.7( 3)	122.9
C17	C16	O3	124.4( 3)	124.2
C13	C17	C16	101.5( 3)	99.5
C13	C17	C20	119.1( 3)	118.9
C13	C17	O2	107.3( 3)	109.8
C16	C17	C20	111.6( 3)	112.0
C16	C17	O2	104.2( 3)	107.2
C20	C17	O2	111.8( 3)	108.7
C17	C20	C21	117.3( 3)	116.1
C20	C21	C22	120.6( 3)	120.8
C20	C21	C26	121.5( 3)	121.9
C22	C21	C26	117.9( 3)	117.4
C21	C22	C23	121.3( 4)	121.4
C22	C23	C24	119.5( 4)	120.1

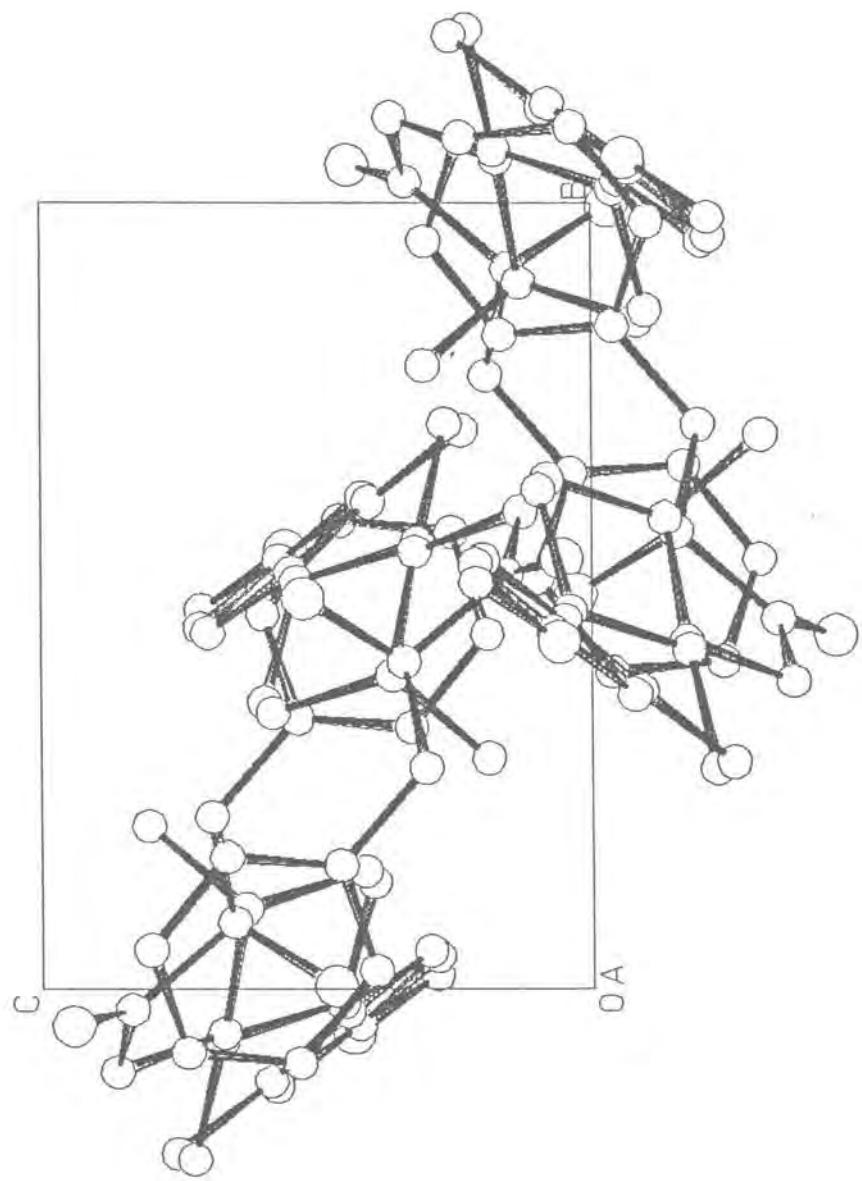
Nastavak tabele R29.

Atom	Atom	Atom	valentni uglovi	
			dif	mmx
C23	C24	C25	119.9( 4)	119.3
C24	C25	C26	120.6( 4)	120.3
C21	C26	C25	120.8( 3)	121.6
C3	O1	C19	118.0( 4)	123.3

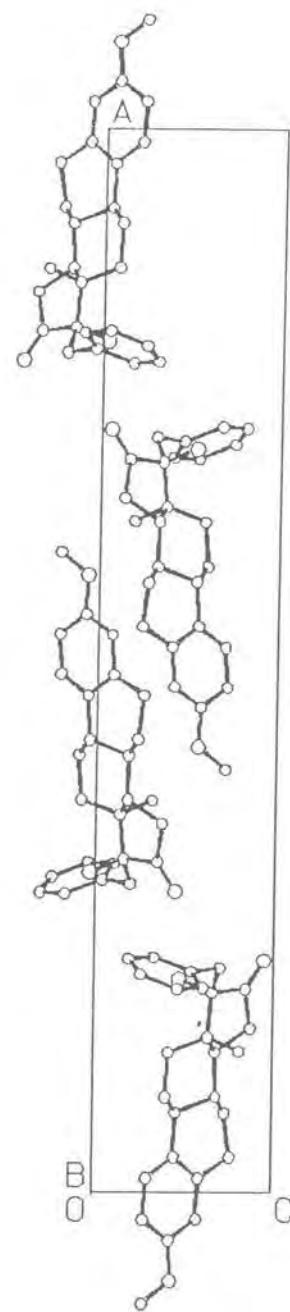
Tabela R30. Torzioni uglovi ( $^{\circ}$ ) odredjeni difrakcijom x-zraka  
(dif) i molekularno-mehaničkim proračunima (mmx)

Atom	Atom	Atom	Atom	torsioni uglovi	
				dif	mmx
C1	C10	C13	C18	87.7( 4)	84.6
C1	C2	C3	C4	-0.9( 6)	-0.4
C1	C2	C3	O1	177.5( 4)	179.9
C1	C10	C5	C4	-1.7( 6)	-1.5
C1	C10	C5	C6	179.1( 4)	179.7
C1	C10	C9	C8	160.0( 4)	159.9
C1	C10	C9	C11	34.3( 5)	32.5
C2	C1	C10	C5	1.3( 6)	0.9
C2	C1	C10	C9	-179.1( 4)	180.0
C2	C3	C4	C5	0.4( 6)	-0.3
C2	C3	O1	C19	3.3( 6)	-2.2
C3	C2	C1	C10	0.0( 6)	0.1
C3	C4	C5	C6	-179.8( 4)	-179.9
C3	C4	C5	C10	1.0( 6)	1.2
C4	C3	O1	C19	-178.3( 4)	178.1
C4	C5	C6	C7	168.9( 3)	167.8
C4	C5	C10	C9	178.7( 3)	179.4
C5	C4	C3	O1	-178.1( 4)	179.5
C5	C6	C7	C8	44.9( 4)	46.2
C5	C10	C9	C8	-20.4( 5)	-21.1
C5	C10	C9	C11	-146.1( 3)	-148.4
C6	C5	C10	C9	-0.5( 6)	0.6
C6	C7	C8	C9	-66.7( 4)	-67.5
C6	C7	C8	C14	172.4( 3)	171.1
C7	C6	C5	C10	-11.9( 5)	-13.4
C7	C8	C9	C10	53.0( 4)	53.7
C7	C8	C9	C11	179.4( 3)	-177.2
C7	C8	C14	C13	-177.0( 3)	-178.8
C7	C8	C14	C15	-54.7( 4)	-56.2
C8	C9	C11	C12	53.2( 4)	51.4

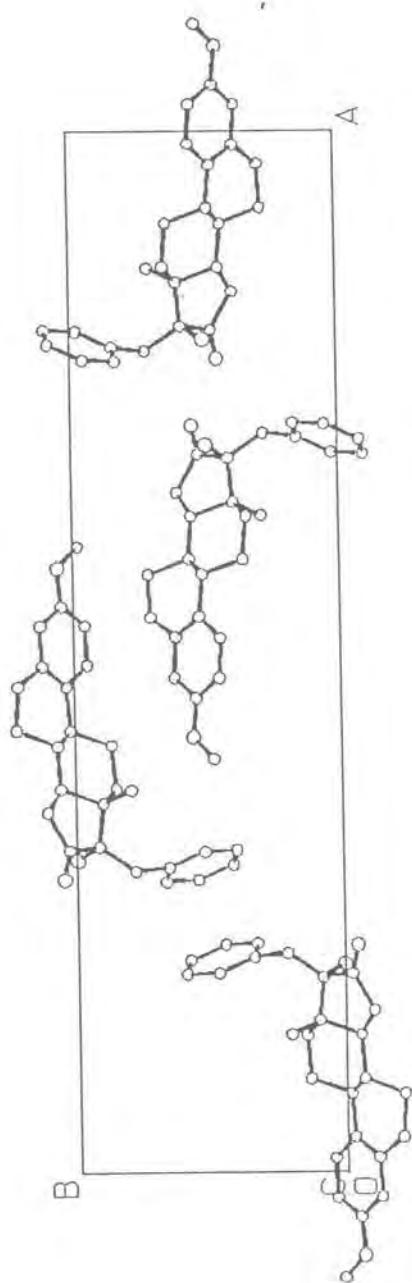
Atom	Atom	Atom	Atom	torzioni uglovi	
				dif	mmx
C8	C14	C13	C12	-61.6( 4)	-60.5
C8	C14	C13	C17	175.6( 3)	176.8
C8	C14	C13	C18	60.2( 4)	59.6
C8	C14	C15	C16	-158.1( 3)	-159.4
C9	C8	C14	C13	61.4( 4)	60.2
C9	C8	C14	C15	-176.4( 3)	-177.2
C9	C11	C12	C13	-53.4( 4)	-53.5
C10	C9	C8	C14	178.1( 3)	177.4
C10	C9	C11	C12	178.6( 3)	178.7
C11	C9	C8	C14	-55.5( 4)	-53.5
C11	C12	C13	C14	55.6( 4)	55.5
C11	C12	C13	C17	169.5( 3)	168.4
C11	C12	C13	C18	-66.8( 4)	-66.7
C12	C13	C14	C15	167.5( 3)	169.0
C12	C13	C17	C16	-155.2( 3)	-154.8
C12	C13	C17	C20	81.9( 4)	83.4
C12	C13	C17	O2	-46.3( 4)	-42.5
C13	C14	C15	C16	-31.8( 3)	-32.4
C13	C17	C16	C15	19.3( 4)	20.1
C13	C17	C16	O3	-162.3( 4)	-159.9
C13	C17	C20	C21	-55.7( 5)	-55.5
C14	C13	C17	C16	-38.2( 3)	-38.9
C14	C13	C17	C20	-161.1( 3)	-160.6
C14	C13	C17	O2	70.8( 3)	73.4
C14	C15	C16	C17	7.6( 4)	7.4
C14	C15	C16	O3	-170.7( 4)	-172.6
C15	C14	C13	C17	44.6( 3)	46.3
C15	C14	C13	C18	-70.8( 4)	-70.9
C15	C16	C17	C20	147.2( 3)	146.8
C15	C16	C17	O2	-92.0( 3)	-94.1
C16	C17	C13	C18	79.7( 3)	80.4
C16	C17	C20	C21	-173.5( 3)	-170.8
C17	C20	C21	C22	113.2( 4)	117.1
C17	C20	C21	C26	-70.1( 5)	-64.5
C18	C13	C17	C20	-43.2( 4)	-41.4
C18	C13	C17	O2	-171.3( 3)	-167.3
C20	C17	C16	O3	-34.4( 5)	-33.2
C20	C21	C22	C23	176.1( 4)	179.6
C20	C21	C26	C25	-176.2( 3)	-179.4
C21	C20	C17	O2	70.4( 4)	71.0
C21	C22	C23	C24	0.2( 6)	-0.5
C21	C26	C25	C24	0.1( 6)	0.1
C22	C21	C26	C25	0.6( 5)	-1.0
C22	C23	C24	C25	0.5( 6)	-0.3
C23	C22	C21	C26	-0.8( 6)	1.1
C23	C24	C25	C26	-0.7( 6)	0.5
O2	C17	C16	O3	86.3( 4)	85.8



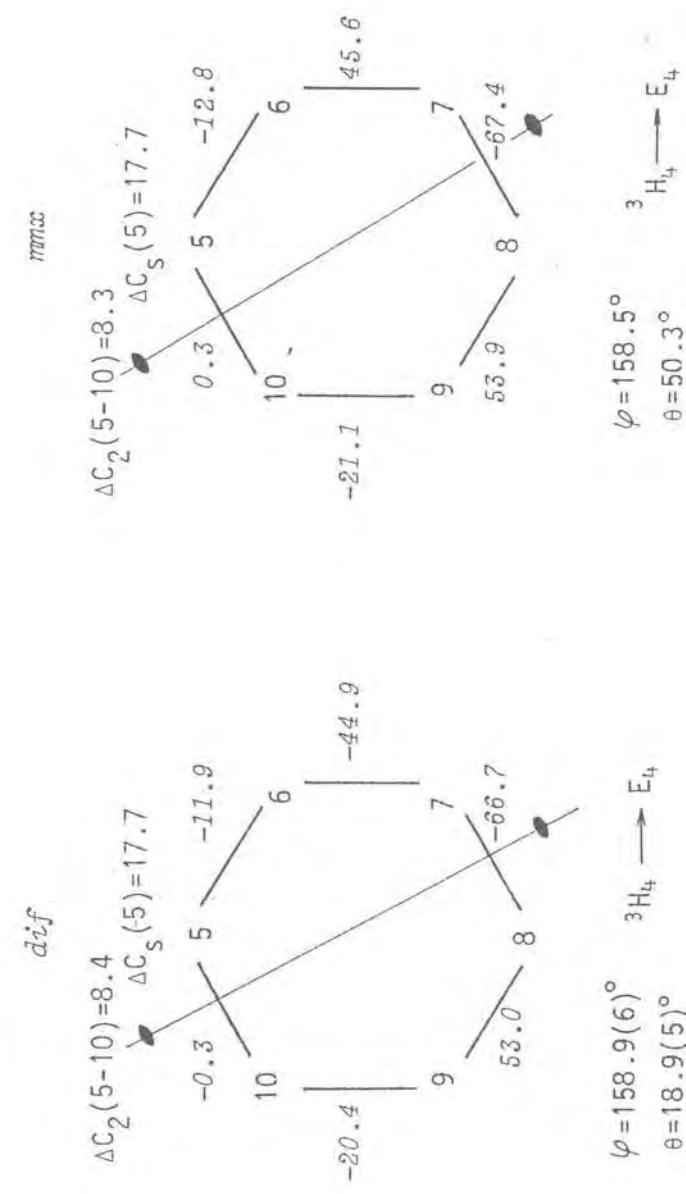
Slika R28. Pakovanje molekula IV u kristalu posmatrano duž a ose.



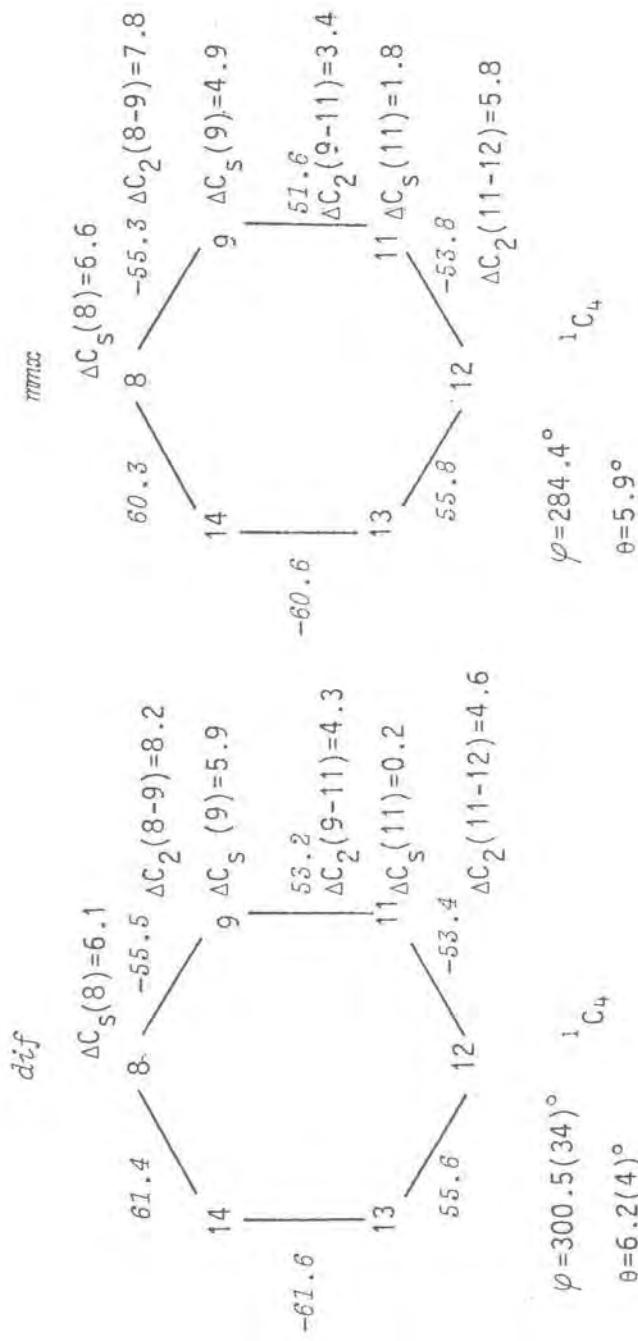
Slika R29. Pakovanje molekula IV u kristalu posmatrano duž *b* ose.



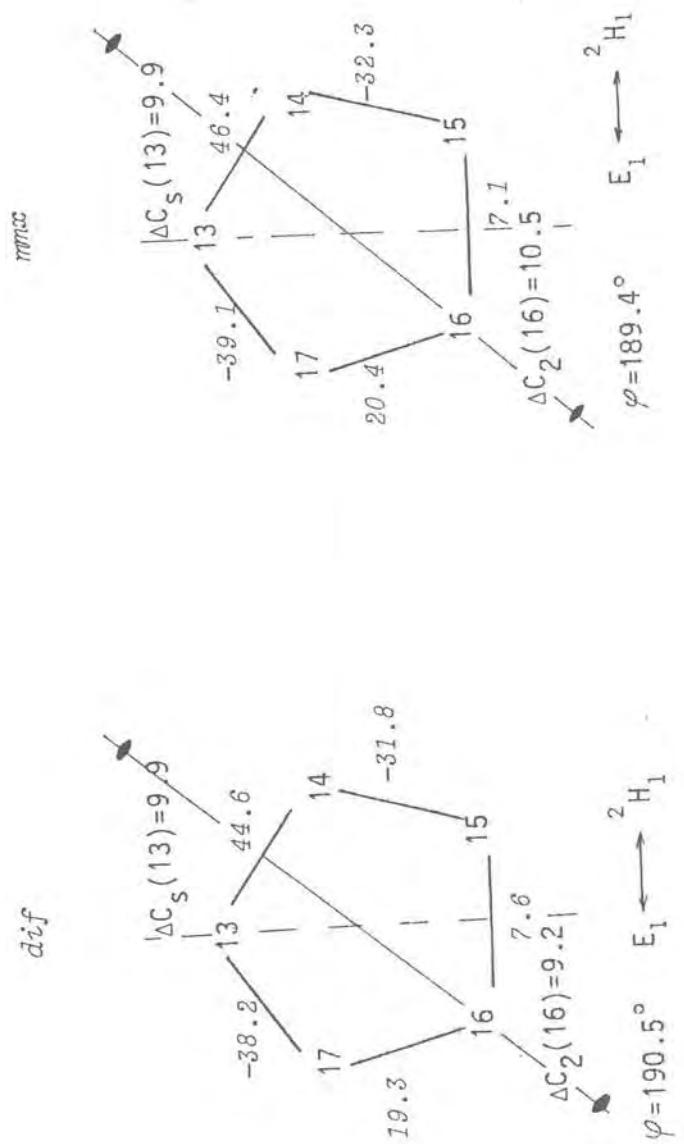
Slika R30. Pakovanje molekula IV posmatrano duž c ose.



Slika R31. Veličine koje opisuju konformaciju B prstena pre (dif) i posle minimizacije energije (mmx).



Slika R32. Veličine koje opisuju konformaciju C prstena pre (*dif*) i posle minimizacije energije (*mmx*).



Slika R33. Veličine koje opisuju konformaciju D prstena pre (*dif*) i posle minimizacije energije (*mmx*).

Tabela R31. Odstupanja ( $\text{\AA}$ ) atoma od najbolje ravni i uglovi ( $^{\circ}$ )  
koje zaklapaju ravni naslona i nogu stolice pre (*dif*) i  
posle minimizacije energije (*mmx*)

a.

		odstupanje		ugao <sup>#</sup>	
Ravan	atom	<i>dif</i>	<i>mmx</i>	<i>dif</i>	<i>mmx</i>
B	C9*	0.001(3)	-0.001		
	C10*	-0.002(3)	0.003		
	C5*	0.002(3)	-0.003		
	C6*	-0.001(4)	0.001		
	C7	-0.297(3)	-0.317		
	C8	0.510(3)	0.507		

b.

C1	C14*	-0.030(3)	-0.024		
	C8*	0.029(3)	0.024		
	C11*	-0.029(3)	-0.023		
	C12*	0.030(3)	0.024		
	C9	-0.662(3)	-0.643	130.3(2)	132.3
	C13	0.717(3)	0.720	127.7(2)	128.5
C2	C8*	0.001(3)	-0.009		
	C9*	-0.001(3)	-0.009		
	C12*	0.001(3)	-0.009		
	C13*	-0.001(3)	-0.009		
	C11	0.632(3)	0.625	131.8(3)	132.6
	C14	-0.717(3)	-0.703	123.2(2)	124.3
C3	C9*	0.030(3)	0.031		
	C11*	-0.030(3)	-0.030		
	C13*	0.024(3)	0.030		
	C14*	-0.030(3)	-0.031		
	C8	0.715(3)	0.689	127.7(2)	129.2
	C12	-0.659(3)	-0.659	130.1(3)	130.0

c.

D	C15*	0.000	0.000		
	C16*	0.000	0.000		
	C17*	0.000	0.000		
	C13	0.500(3)	0.528		
	C14	-0.199(3)	-0.194		

\* atomi koji obrazuju sedište stolice

# ugao koju obrazuju naslon, odnosno noge i sedište stolice

...5. 3-Metoksi-17-keto-17-fenil-16,17-sekoestra-  
-1,3,5(10)-trien-16-nitril (V)

*Kristalografski podaci*

$C_{25}H_{27}NO_2$ , monoklinski sistem, prostorna grupa  $P\bar{2}_1$ ,  $a = 8.154(1)$ ,  $b = 8.602(3)$ ,  $c = 15.005(4) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 102.47(2)^\circ$ ,  $V = 1027.6(4) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $M_r = 373.49$ ,  $D_x = 1.207 \text{ Mg m}^{-3}$ ,  $\mu[\text{CuK}_\alpha] = 5.59 \text{ cm}^{-1}$ ,  $F(000) = 400$ ,  $R = 0.047$  za 925 refleksija sa  $I > 4\sigma(I)$ .

*Struktura - difrakcija x-zraka*

Molekul 3-metoksi-17-keto-17-fenil-16,17-sekoestra-1,3,5(10)-trien-16-nitril sa standardnim oznakama atoma i prstenova prikazan je na slici R34. Frakcione koordinate ne-vodonikovih i vodonikovih atoma, anizotropni temperaturni faktori, valentne dužine i uglovi i torzionalni uglovi dati su u tabelama R32-R37.

Kristalnu rešetku izgradjuju molekuli povezani van der Waals-ovim silama. Međumolekularne vodonične veze nisu nadjene. Pakovanje molekula u kristalnoj rešeci posmatrano duž kristalografskih  $a$ ,  $b$  i  $c$  kota prikazano je na slikama R35, R36 i R37.

Skelet molekula obrazuju fenilni A prsten, trans spojeni B i C prstenovi i izmedju C16 i C17 rascepljeni D prsten.

*Struktura - molekularno-mehanički proračuni*

Geometrija molekula odredjena difrakcijom x-zraka uzeta je kao inicijalni model u molekularno-mehaničkim proračunima. Rezultati ovih proračuna, koji su dati uporedo sa rezultatima rentgeno-strukturalne analize u tabelama R35, R36 i R37, pokazuju da je do najznačajnijih promena došlo u geometriji B i C prstenova i orientaciji 17-fenilnog prstena i keto kiseonika O2, o čemu će biti više reči u konformacionoj analizi.

*Konformaciona analiza*

Torzionalni uglovi i parametri asimetrije i nabiranja, koji de-

finišu konformaciju B i C prstenova kristalnog i slobodnog molekula, dati su na slikama R38 i R39.

B prsten ima  $7\alpha,8\beta$ -polustoličastu konformaciju  $^3H_4$ , koja je u kristalnom stanju u izvesnoj meri deformisana ka  $E_4$ , a u slobodnom ka  $^3E$  koverti. U skladu s ovim, u prvom slučaju je ugljenik C8, a u drugom pak ugljenik C7 više udaljen od najbolje ravni sedišta polustolice (tabela R38a).

C prsten ima  $8\beta,12\alpha$ -stoličastu  $^1C_4$  konformaciju. U kristalnom stanju gotovo idealan, u slobodnom molekulu prsten se deformisao na već opisan karakterističan način. S jedne strane, došlo je do različitog nabiranja prstena pri naspramnim atomima, što je najviše izraženo kod parova atoma (C9,C13) i (C8,C12) (tabela R38b). S druge strane, sedišta su se u sva tri slučaja, ali u različitom stepenu, deformisala uvrтанjem oko osa  $C_2$ (8-9),  $C_2$ (9-11) i  $C_2$ (11-12). Usled ovih deformacija, koje su relativno velike, posebno ako se uzme u obzir da su sva odstupanja atoma koji obrazuju sedišta stolica od najbolje ravni posle minimizacije energije promenila predznak (tabela R38b, ravní C1, C2 i C3), i opisanih promena u B prstenu, molekul se po dužini značajno uvrće [ $\Phi_{C1C10C13C18} = 86.6(9)^\circ$  pre, a posle minimizacije energije  $96.2^\circ$ ]. Ovim promenama geometrija krutog dela molekula je postala gotovo identična sa onom koju ima molekul hemijski srodnog jedinjenja VII, koje umesto 17-keto ima 17-hidroksilnu grupu.

Metilna grupa iz 3-metoksi grupe je u odnosu na C2 +antiperiplanarna, a C15-karbonitrilna grupa u odnosu na atom C8 +antiklinalan [ $\phi_{C8C14C15C16} = 94.8(9)^\circ$ ] pre i +sinklinalna posle minimizacije energije [ $\phi_{C8C14C15C16} = 84.1^\circ$ ].

U slobodnom molekulu orijentacija i relativan položaj 17-fenilnog prstena su značajno promenjeni, što pokazuju torzioni uglovi  $\Phi_{C14C13C17C20}$  [ $-169.3(10)^\circ$  pre i  $-143.1^\circ$  posle mmx proračuna] i  $\Phi_{C13C17C20C21}$  [ $170.7(11)^\circ$  pre i  $105.1^\circ$  posle mmx proračuna], respectivno.

Orijentacija kiseonika O2 je tokom minimizacije energije takođe pretrpela signifikantu promenu. U odnosu na C14, iz +sinperiplanarnog [ $\Phi_{C14C13C17O2} = 12.4(14)^\circ$ ] O2 prelazi u +sinklinalni položaj [ $\Phi_{C14C13C17O2} = 36.7^\circ$ ].

Razlika u geometriji molekula u predelu keto kiseonika i

17-fenilnog prstena posledica je energijski nepovoljne orijentacije prstena u kristalnom stanju prouzrokovane kristalnim pakovanjem. Naime, ako se analizira kiseonik u aproksimaciji krutog rotatora (rotacija oko C13-C17 veze), rezultat pokazuje da on u kristalu ima položaj koji odgovara apsolutnom energijskom minimumu (slika aR40a). Medutim, ako se na isti način analizira fenilni prsten (rotacija oko C17-C20 veze), rezultat pokazuje suprotno: prsten se nalazi u plitkom lokalnom minimumu udaljenim od apsolutnog za  $-75^\circ$  (slika R40b). Ako se prsten zaokrene za navedeni ugao i ponovo analizira keto kiseonik u aproksimaciji krutog rotatora, na osnovu slike R40c se može zaključiti da kiseonik sada više nije energijski povoljno orijentisan. Da bi to bio, treba ga zaokrenuti oko C13-C17 veze za  $18^\circ$ . Ponovna analiza fenilnog prstena (slika R40d) pokazuje da sada treba prsten zaokrenuti za  $15^\circ$ , što povlači za sobom konačno zaokretanje kiseonika za  $10^\circ$  (slika R40e). Rezultati analize (slike R40f i g) pokazuju da posle opisanih sukcesivnih zaokretanja kiseonik i fenilni prsten konačno imaju položaje energijskog minimuma. Ovi položaji su opisani torzionim uglovima  $\Phi_{C14C13C17O2} = 40.4^\circ$  ( $36.7^\circ$ ),  $\Phi_{C14C13C17C20} = -141.3^\circ$  ( $-143.1^\circ$ ),  $\Phi_{C13C17C20C25} = 110.7^\circ$  ( $105.1^\circ$ ) i  $\Phi_{C13C17C20C25} = -72.9^\circ$  ( $-75.7^\circ$ ). Vrednosti torzionih uglova se izuzetno dobro slazu sa onima u slobodnom, energijski minimiziranom molekulu, koje su date u zagradama, što, s jedne strane opravdava metodu aproksimacije krutog rotatora, a sa druge strane potvrđuje ispravnost prepostavke o uzroku deformacije u 13-supstituentu. Osim toga, sličnost navedenih torzionih uglova sa onima u srodnom jedinjenju VII u kristalnom stanju, koji se mogu smatrati prirodnim jer se posle minimizacije energije praktično nisu promenili (tabela R54) (minimalne razlike proističu iz različite hibridizacije atoma C17), potvrđuje da molekularno-mehanički proračuni predstavljaju moćnu metodu, barem u slučaju molekula poput steroida, koja daje verodostojnu geometriju slobodnog molekula.

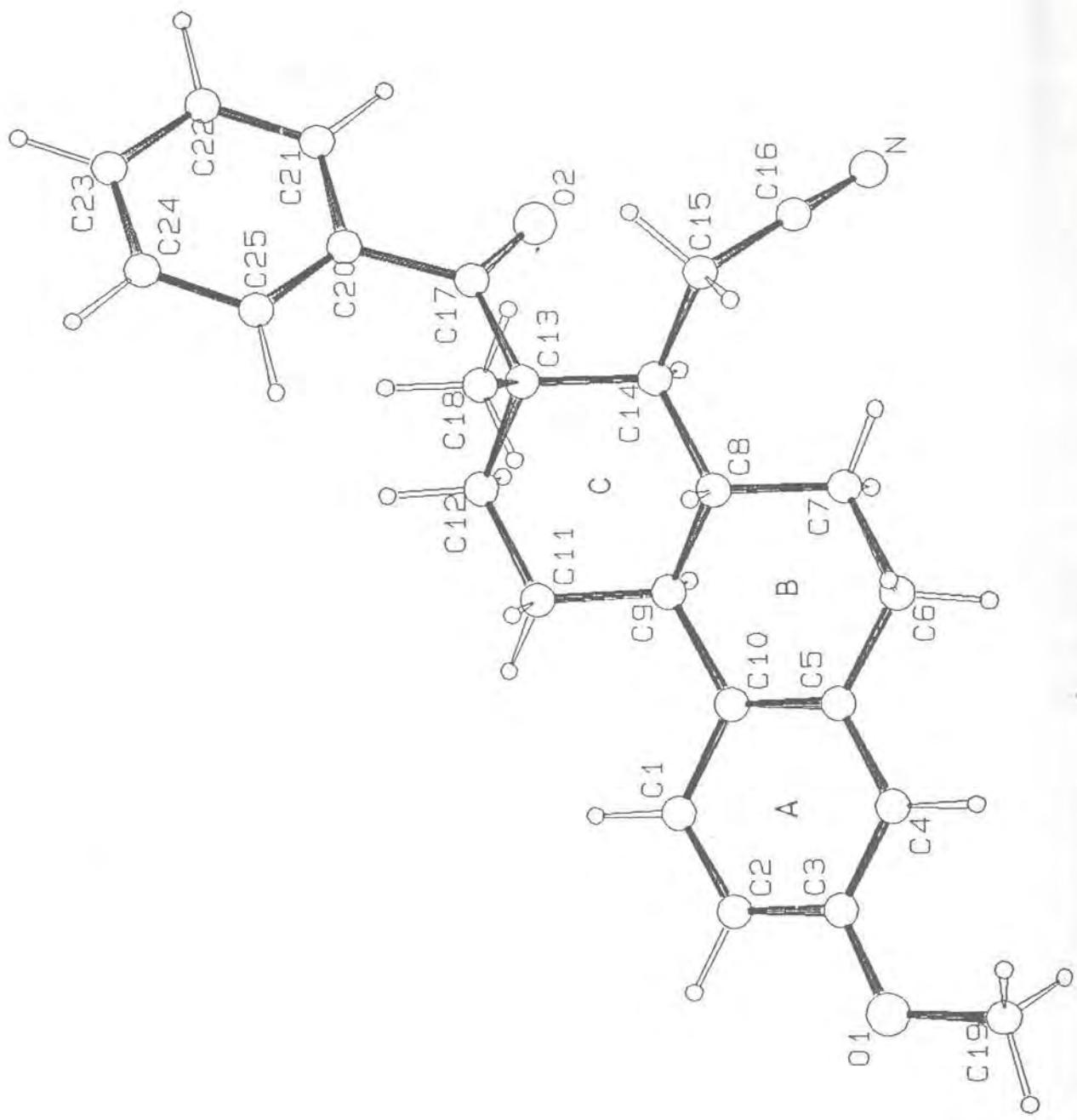
#### *Medjuzavisnost struktura-aktivnost*

Rezultati biološkog testa dati su u tabeli R39. Pri većoj aplikovanoj dozi jedinjenje se ponaša kao slab agonist, a u kombinaciji sa drugim jedinjenjima pokazuje snažnu antagonističku aktivnost.

naciji sa estradiolom kao sinergist.

Kako je 17-keto kiseonik O2 i posle minimizacije energije, u toku koje je značajno promenio orijentaciju, ostao zamaskiran (usmeren je ka  $\alpha$  strani molekula), uz veliku dozu opreznosti bi se slabo estrogeno i sinergističko dejstvo jedinjenja moglo pripisati 17-fenilnom prstenu, koji je približno orijentisan kao 17-hidroksilna grupa u estradiolu. U estradiolu torzioni ugao  $\Phi_{C14C13C17O2}$  ima vrednost od  $-167.0^\circ$ , a u ispitivanom jedinjenju  $-143.1^\circ$ . Ako se uzme u obzir da fenilni prsten u odnosu na kiseonik predstavlja voluminozan supstituent, ova razlika u torzionim uglovima je zane-marljiva.

O biološkoj aktivnosti jedinjenja će biti još reći u poglav-lju koje se odnosi na 3-metoksi-17-keto-17-benzil-16,17-sekoestra-1,3,5(10)-trien-16-nitril (VI). Naime, ova dva jedinjenja se u pogledu hemijske formule razlikuju samo u 17-supstituentu, i to za  $-CH_2-$  grupu, a u pogledu biološke aktivnosti se relativno oprečno ponašaju. Ovo omogućava da se na osnovu njihove komparacije dobiju vrednije informacije o uticaju stukture, odnosno varijacije stru-tarnih detalja na estrogenu, odnosno antiestrogenu aktivnost.



Slika R34. Molekul V sa označenima atoma i prstenova.

Tabela R32. Frakcione koordinate položaja ne-vodonikovih atoma ( $\times 10^4$ )

Atom	x	y	z
C1	-1171(10)	5615(14)	189( 5)
C2	-2256(10)	5710(14)	755( 5)
C3	-3777(11)	6517(13)	503( 5)
C4	-4145(10)	7282(13)	-331( 5)
C5	-3030(10)	7222(14)	-916( 5)
C6	-3515(10)	8035(15)	-1813( 5)
C7	-2030( 9)	8214(13)	-2310( 4)
C8	-1110(10)	6687(14)	-2279( 4)
C9	-261( 9)	6309(14)	-1295( 4)
C10	-1530(10)	6403(13)	-670( 4)
C11	683(10)	4775(13)	-1229( 4)
C12	1960(10)	4782(15)	-1835( 5)
C13	1126(10)	5123(14)	-2859( 5)
C14	186( 9)	6682(14)	-2890( 4)
C15	-615(10)	7106(14)	-3893( 4)
C16	-480(11)	8715(11)	-4105( 5)
C17	2613(13)	5328(17)	-3317( 6)
C18	-21(12)	3821(14)	-3294( 6)
C19	-6260(11)	7467(15)	935( 6)
C20	3620(13)	3977(19)	-3548( 6)
C21	4768(13)	4364(22)	-4089( 7)
C22	5726(19)	3196(34)	-4329(12)
C23	5712(26)	1682(34)	-4029(11)
C24	4568(22)	1380(23)	-3502( 8)
C25	3574(18)	2503(20)	-3251( 7)
N	-391(11)	10000( 0)	-4276( 5)
O1	-4778( 8)	6527(12)	1123( 3)
O2	3046( 9)	6637(14)	-3490( 5)

Tabela R33. Frakcione koordinate položaja vodonikovih atoma ( $\times 10^3$ )  
 i izotropni temperaturski parametri ( $\times 10^2$ ) dati u obliku:  
 $\exp[-8\pi^2 U(\sin\theta/\lambda)^2]$

Atom	x	y	z	$U(\text{\AA}^2)$
H1	-2( 1)	496( 1)	39( 1)	18( 1)
H2	-196( 1)	513( 1)	141( 1)	18( 1)
H4	-530( 1)	793( 1)	-53( 1)	18( 1)
H61	-450( 1)	738( 2)	-225( 1)	12( 1)
H62	-398( 1)	918( 2)	-170( 1)	12( 1)
H71	-118( 1)	910( 1)	-197( 0)	12( 1)
H72	-251( 1)	854( 1)	-301( 0)	12( 1)
H8	-202( 1)	580( 1)	-255( 0)	6( 1)
H9	69( 1)	717( 1)	-104( 0)	6( 1)
H111	132( 1)	457( 1)	-53( 0)	12( 1)
H112	-21( 1)	385( 1)	-145( 0)	12( 1)
H121	290( 1)	566( 2)	-159( 1)	12( 1)
H122	255( 1)	365( 2)	-180( 1)	12( 1)
H14	109( 1)	757( 1)	-262( 0)	6( 1)
H151	-193( 1)	680( 1)	-402( 0)	12( 1)
H152	0( 1)	644( 1)	-434( 0)	12( 1)
H181	69( 1)	275( 1)	-325( 1)	23( 2)
H182	-53( 1)	410( 1)	-400( 1)	23( 2)
H183	-103( 1)	368( 1)	-294( 1)	23( 2)
H191	-693( 1)	736( 2)	148( 1)	23( 2)
H192	-706( 1)	709( 2)	30( 1)	23( 2)
H193	-591( 1)	867( 2)	87( 1)	23( 2)
H21	490( 1)	555( 2)	-430( 1)	18( 1)
H22	654( 2)	347( 3)	-479( 1)	18( 1)
H23	654( 3)	81( 3)	-421( 1)	18( 1)
H24	447( 2)	20( 2)	-327( 1)	18( 1)
H25	273( 2)	220( 2)	-282( 1)	18( 1)

Tabela R34. Anizotropni temperaturski parametri ( $\times 10^4$ ) ne-vodonikovih atoma. Anizotropni temperaturski parametri su dati u obliku:

$$\exp \left[ -2\pi^2 \left[ (a^* h)^2 U_{11} + (b^* k)^2 U_{22} + (c^* l)^2 U_{33} + 2a^* b^* U_{12} h k + 2a^* c^* U_{13} h l + 2b^* c^* U_{23} k l \right] \right]$$

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
C1	104( 6)	65( 5)	73( 5)	-3( 5)	35( 5)	-3( 4)
C2	101( 6)	62( 4)	69( 5)	10( 5)	26( 5)	7( 4)
C3	112( 7)	57( 5)	74( 5)	-5( 5)	37( 5)	-9( 5)
C4	96( 6)	63( 5)	80( 5)	2( 5)	31( 5)	1( 4)
C5	85( 6)	61( 5)	68( 5)	19( 5)	12( 5)	2( 4)
C6	110( 6)	95( 6)	68( 5)	28( 5)	26( 5)	6( 5)
C7	112( 6)	61( 5)	70( 5)	34( 4)	26( 5)	10( 4)
C8	102( 5)	62( 5)	57( 4)	2( 4)	16( 4)	4( 4)
C9	89( 5)	59( 5)	70( 5)	8( 4)	22( 4)	1( 4)
C10	106( 6)	51( 4)	59( 4)	-7( 5)	23( 4)	-4( 4)
C11	118( 6)	80( 6)	80( 5)	36( 5)	40( 5)	17( 4)
C12	125( 7)	108( 6)	91( 6)	37( 6)	54( 5)	22( 5)
C13	117( 7)	72( 5)	77( 5)	14( 5)	43( 5)	0( 4)
C14	97( 5)	58( 4)	56( 4)	2( 4)	21( 4)	-2( 4)
C15	120( 7)	65( 5)	67( 5)	3( 4)	26( 4)	1( 4)
C16	142( 8)	83( 6)	56( 5)	17( 6)	33( 5)	1( 5)
C17	126( 9)	123( 9)	82( 6)	29( 8)	30( 6)	14( 6)
C18	172( 9)	61( 5)	113( 6)	1( 6)	56( 6)	-12( 5)
C19	109( 7)	124( 8)	121( 7)	14( 7)	53( 6)	7( 6)
C20	125( 8)	167(11)	71( 6)	65( 8)	21( 6)	7( 7)
C21	95( 8)	259(15)	113( 8)	31(10)	31( 6)	-25(10)
C22	120(11)	384(31)	165(14)	109(16)	39(10)	-52(18)
C23	207(16)	369(28)	116(12)	208(20)	7(10)	-28(16)
C24	346(21)	285(19)	108( 9)	244(18)	54(11)	21(10)
C25	278(16)	201(13)	102( 8)	162(13)	76( 9)	36( 9)
N	197( 9)	95( 6)	109( 6)	25( 6)	59( 5)	22( 5)
O1	116( 4)	99( 4)	85( 3)	4( 4)	48( 3)	3( 3)
O2	139( 6)	147( 6)	135( 5)	10( 5)	68( 4)	31( 5)

Tabela R35. Medjuatomska rastojanja ( $\text{\AA}$ ) odredjena difrakcijom x-zraka (*dif*) i molekularno-mehaničkim proračunima (*mmx*)

Atom	Atom	medjuatomska rastojanja	
		<i>dif</i>	<i>mmx</i>
O1	O2	10.377(10)	10.411
C1	C2	1.355(12)	1.397
C1	C10	1.430(11)	1.409
C2	C3	1.400(13)	1.402
C3	C4	1.388(12)	1.405
C3	O1	1.364(11)	1.372
C4	C5	1.394(12)	1.402
C5	C6	1.492(12)	1.508
C5	C10	1.391(13)	1.416
C6	C7	1.561(12)	1.529
C7	C8	1.508(15)	1.533
C8	C9	1.524(9)	1.548
C8	C14	1.541(11)	1.556
C9	C10	1.541(11)	1.511
C9	C11	1.520(15)	1.539
C11	C12	1.523(12)	1.539
C12	C13	1.568(10)	1.542
C13	C14	1.540(16)	1.563
C13	C17	1.528(14)	1.544
C13	C18	1.514(15)	1.539
C14	C15	1.549(9)	1.540
C15	C16	1.430(15)	1.475
C16	N	1.141(10)	1.169
C17	C20	1.506(20)	1.423
C17	O2	1.225(18)	1.218
C19	O1	1.431(13)	1.414
C20	C21	1.405(17)	1.401
C20	C25	1.347(23)	1.403
C21	C22	1.368(29)	1.408
C22	C23	1.379(40)	1.404
C23	C24	1.372(28)	1.407
C24	C25	1.365(25)	1.402

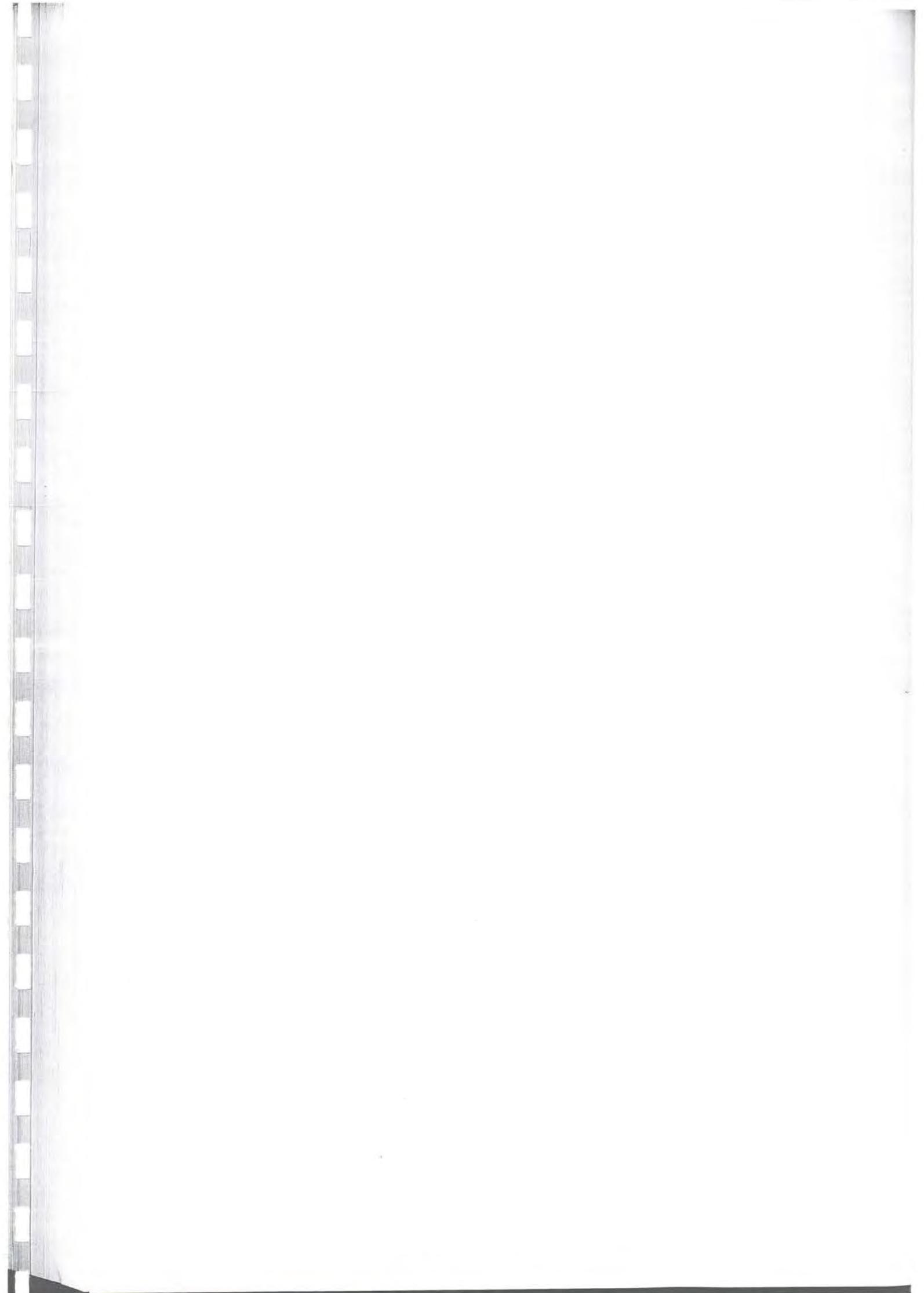
Tabela R36. Valentni uglovi ( $^{\circ}$ ) odredjeni difrakcijom x-zraka  
(dif) i molekularno-mehaničkim proračunima (mmx)

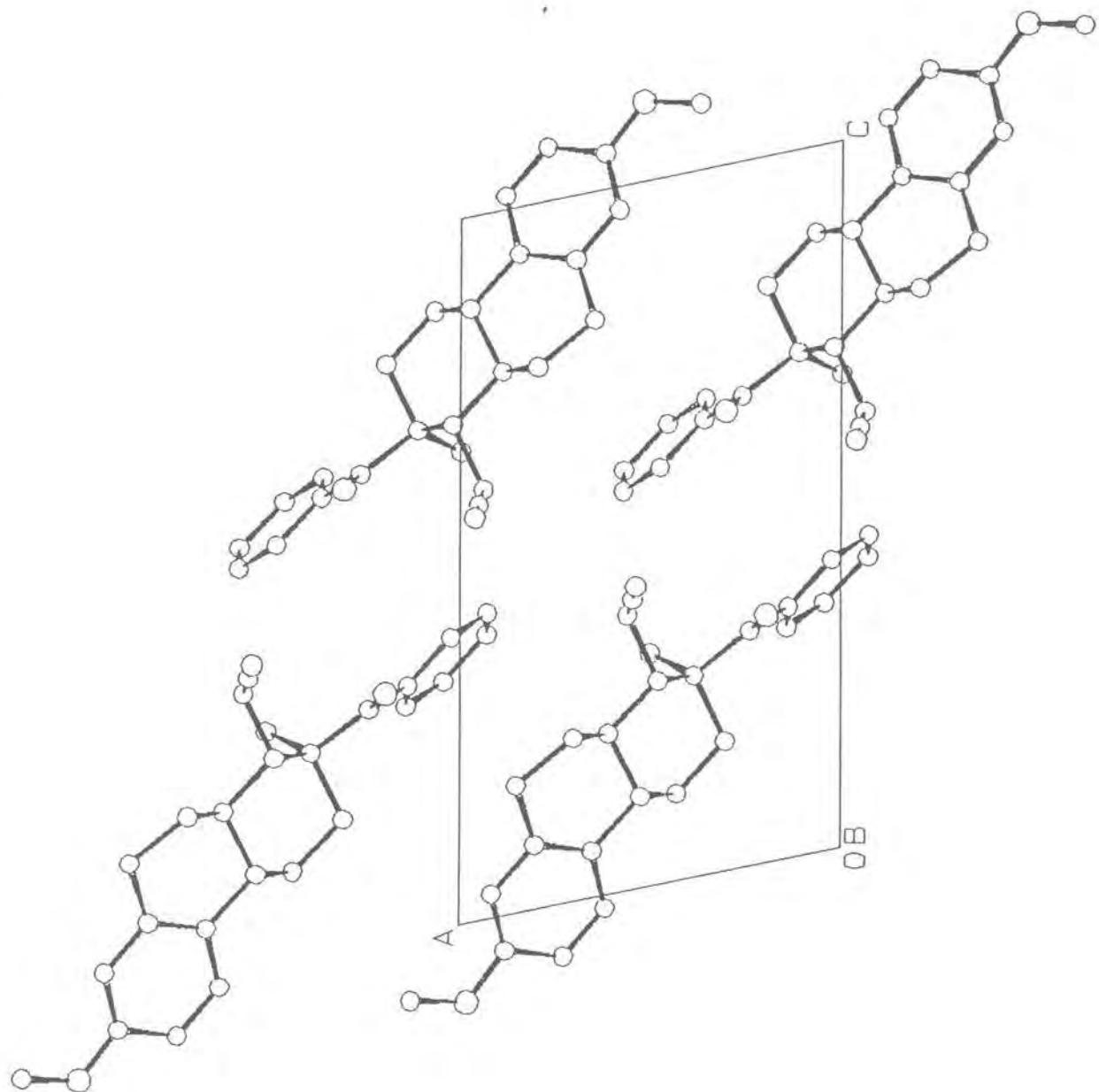
Atom	Atom	Atom	valentni uglovi	
			dif	mmx
C2	C1	C10	120.2( 9)	122.1
C1	C2	C3	121.4( 9)	121.7
C2	C3	C4	119.0( 9)	116.2
C2	C3	O1	116.4( 8)	119.6
C4	C3	O1	124.6( 8)	124.2
C3	C4	C5	120.4( 8)	123.0
C4	C5	C6	117.9( 8)	118.9
C4	C5	C10	120.5( 9)	120.3
C6	C5	C10	121.6( 8)	120.8
C5	C6	C7	113.3( 8)	112.5
C6	C7	C8	109.4( 7)	109.9
C7	C8	C9	109.5( 7)	108.2
C7	C8	C14	112.6( 7)	114.4
C9	C8	C14	110.4( 7)	110.5
C8	C9	C10	110.7( 7)	113.4
C8	C9	C11	111.5( 7)	108.2
C10	C9	C11	113.8( 7)	113.7
C1	C10	C5	118.5( 8)	116.7
C1	C10	C9	119.3( 8)	121.2
C5	C10	C9	122.2( 8)	122.1
C9	C11	C12	111.1( 7)	111.1
C11	C12	C13	112.2( 8)	114.0
C12	C13	C14	107.5( 7)	109.0
C12	C13	C17	104.1( 8)	105.8
C12	C13	C18	112.4( 8)	110.5
C14	C13	C17	108.9( 8)	110.4
C14	C13	C18	112.0( 8)	112.4
C17	C13	C18	111.6( 8)	108.6
C8	C14	C13	112.7( 7)	111.5
C8	C14	C15	112.2( 7)	113.4
C13	C14	C15	109.7( 7)	111.0
C14	C15	C16	114.0( 8)	113.3
C15	C16	N	179.3( 9)	179.9
C13	C17	C20	122.7(10)	122.3
C13	C17	O2	119.7(10)	120.3
C20	C17	O2	117.7(11)	117.3
C17	C20	C21	114.5(11)	119.7
C17	C20	C25	126.5(12)	120.2
C21	C20	C25	118.9(12)	120.1
C20	C21	C22	117.9(14)	120.2
C21	C22	C23	124.2(20)	119.6
C22	C23	C24	114.9(20)	120.1
C23	C24	C25	122.9(17)	120.0
C20	C25	C24	120.9(14)	120.0
C3	O1	C19	118.3( 8)	123.4

Tabela R37. Torzioni uglovi ( $^{\circ}$ ) odredjeni difrakcijom x-zraka  
(dif) i molekularno-mehaničkim proračunima (mmx)

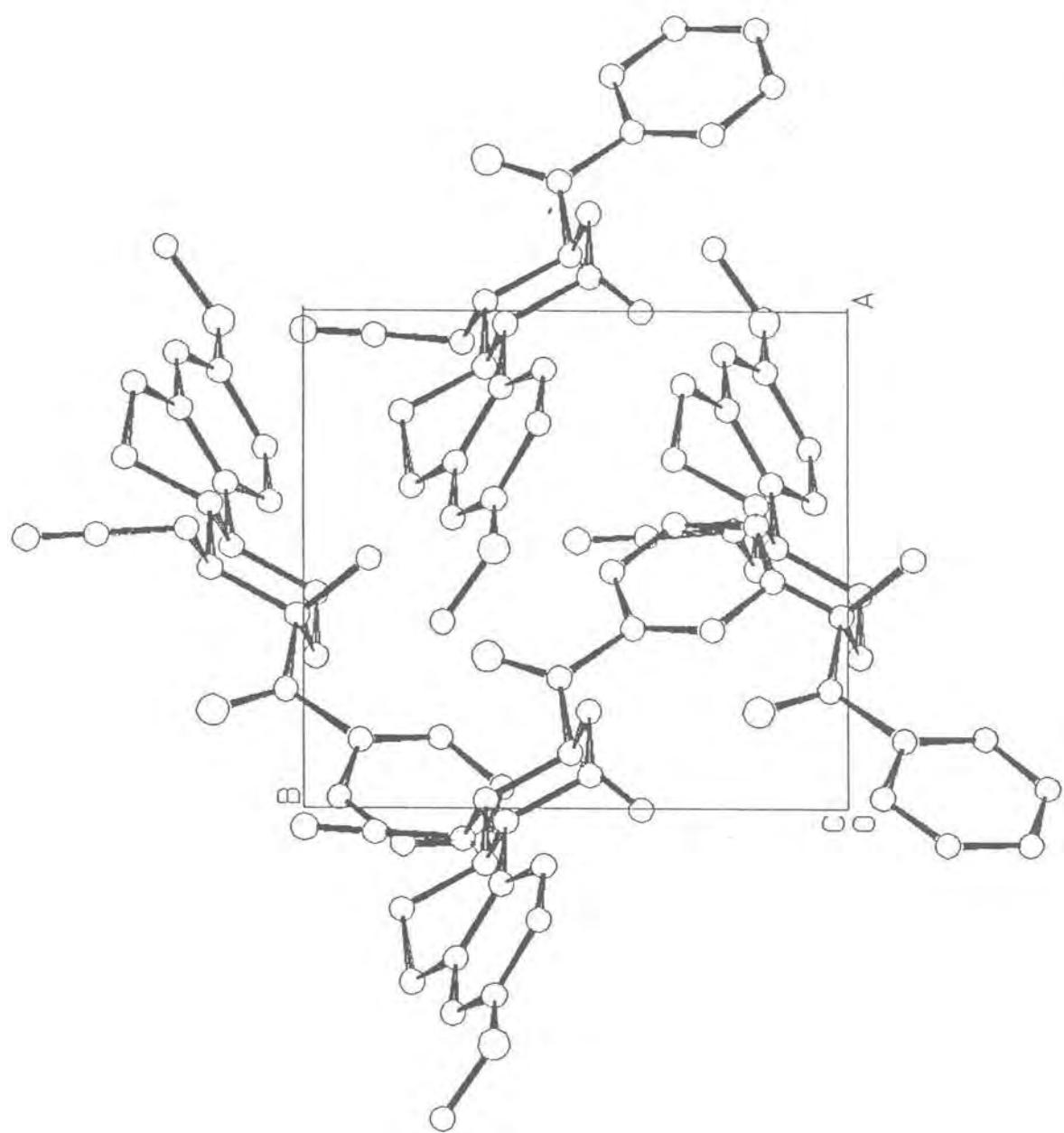
Atom	Atom	Atom	Atom	torzioni uglovi	
				dif	mmx
C1	C10	C13	C18	86.6( 9)	96.2
C1	C2	C3	C4	-2.4(14)	0.1
C1	C2	C3	O1	179.5( 9)	-179.5
C1	C10	C5	C4	0.7(13)	-1.2
C1	C10	C5	C6	-178.2( 9)	178.1
C1	C10	C9	C8	159.3( 8)	167.3
C1	C10	C9	C11	32.9(11)	43.2
C2	C1	C10	C5	-1.8(14)	1.7
C2	C1	C10	C9	178.7( 8)	179.8
C2	C3	C4	C5	1.2(14)	0.4
C2	C3	O1	C19	173.7( 8)	177.9
C3	C2	C1	C10	2.7(14)	-1.2
C3	C4	C5	C6	178.5( 9)	-179.1
C3	C4	C5	C10	-0.4(14)	0.2
C4	C3	O1	C19	-4.2(14)	-1.7
C4	C5	C6	C7	166.9( 8)	160.8
C4	C5	C10	C9	-179.9( 8)	-179.4
C5	C4	C3	O1	179.1( 9)	180.0
C5	C6	C7	C8	46.2(10)	51.7
C5	C10	C9	C8	-20.1(12)	-14.7
C5	C10	C9	C11	-146.6( 9)	-138.8
C6	C5	C10	C9	1.3(14)	0.0
C6	C7	C8	C9	-66.3( 9)	-66.0
C6	C7	C8	C14	170.4( 7)	170.3
C7	C6	C5	C10	-14.2(13)	-18.6
C7	C8	C9	C10	52.2( 9)	46.5
C7	C8	C9	C11	179.9( 7)	173.6
C7	C8	C14	C13	-180.0( 7)	-178.3
C7	C8	C14	C15	-55.6(10)	-52.0
C8	C9	C11	C12	56.1(10)	58.4
C8	C14	C13	C12	-56.2(10)	-53.2
C8	C14	C13	C17	-168.4( 8)	-169.0
C8	C14	C13	C18	67.7(10)	69.6
C9	C14	C15	C16	94.8( 9)	84.1
C9	C8	C14	C13	57.2(10)	59.2
C9	C8	C14	C15	-178.4( 7)	-174.5
C9	C11	C12	C13	-57.2(10)	-56.5
C10	C9	C8	C14	176.8( 7)	172.5
C10	C9	C11	C12	-177.9( 7)	-174.7
C11	C9	C8	C14	-55.5( 9)	-60.4
C11	C12	C13	C14	56.2(10)	52.3
C11	C12	C13	C17	171.6( 8)	171.0
C11	C12	C13	C18	-67.5(10)	-71.7
C12	C13	C14	C15	178.1( 7)	179.2
C12	C13	C17	C20	76.3(12)	99.1
C12	C13	C17	O2	-102.0(12)	-81.0
C13	C14	C15	C16	-139.2( 8)	-149.4

Atom	Atom	Atom	Atom	torzioni uglovi	
				<i>dif</i>	<i>mmx</i>
C13	C17	C20	C21	170.7(11)	105.1
C13	C17	C20	C25	-12.8(19)	-75.7
C14	C13	C17	C20	-169.3(10)	-143.1
C14	C13	C17	O2	12.4(14)	36.7
C14	C15	C16	N	-116.2(10)	141.1
C15	C14	C13	C17	65.9(10)	63.4
C15	C14	C13	C18	-58.0(10)	-58.0
C17	C20	C21	C22	-179.8(14)	180.0
C17	C20	C25	C24	-179.2(13)	179.8
C18	C13	C17	C20	-45.2(14)	-19.5
C18	C13	C17	O2	136.5(11)	160.4
C20	C21	C22	C23	-4.1(29)	-0.1
C20	C25	C24	C23	3.0(26)	0.7
C21	C20	C17	O2	-10.9(17)	-74.8
C21	C20	C25	C24	-2.9(21)	-1.0
C21	C22	C23	C24	3.9(32)	-0.3
C22	C21	C20	C25	3.4(21)	0.8
C22	C23	C24	C25	-3.2(29)	0.0
C25	C20	C17	O2	165.5(13)	104.4

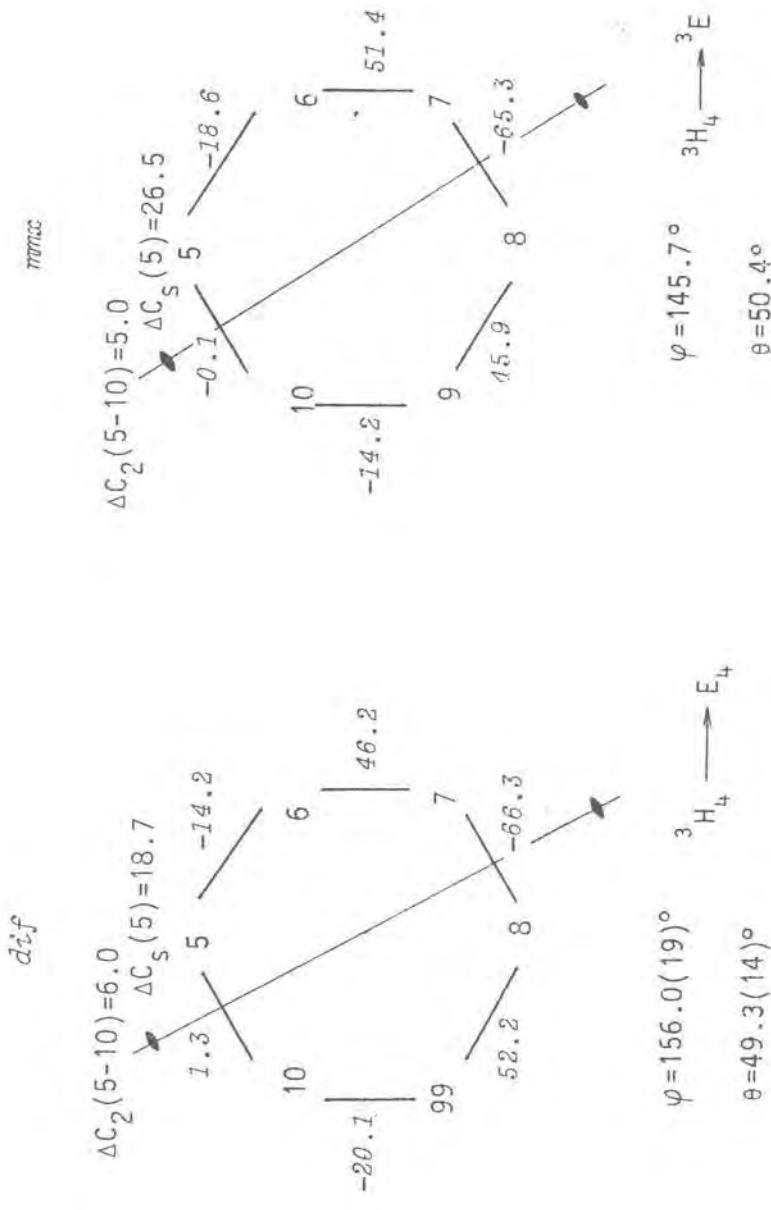




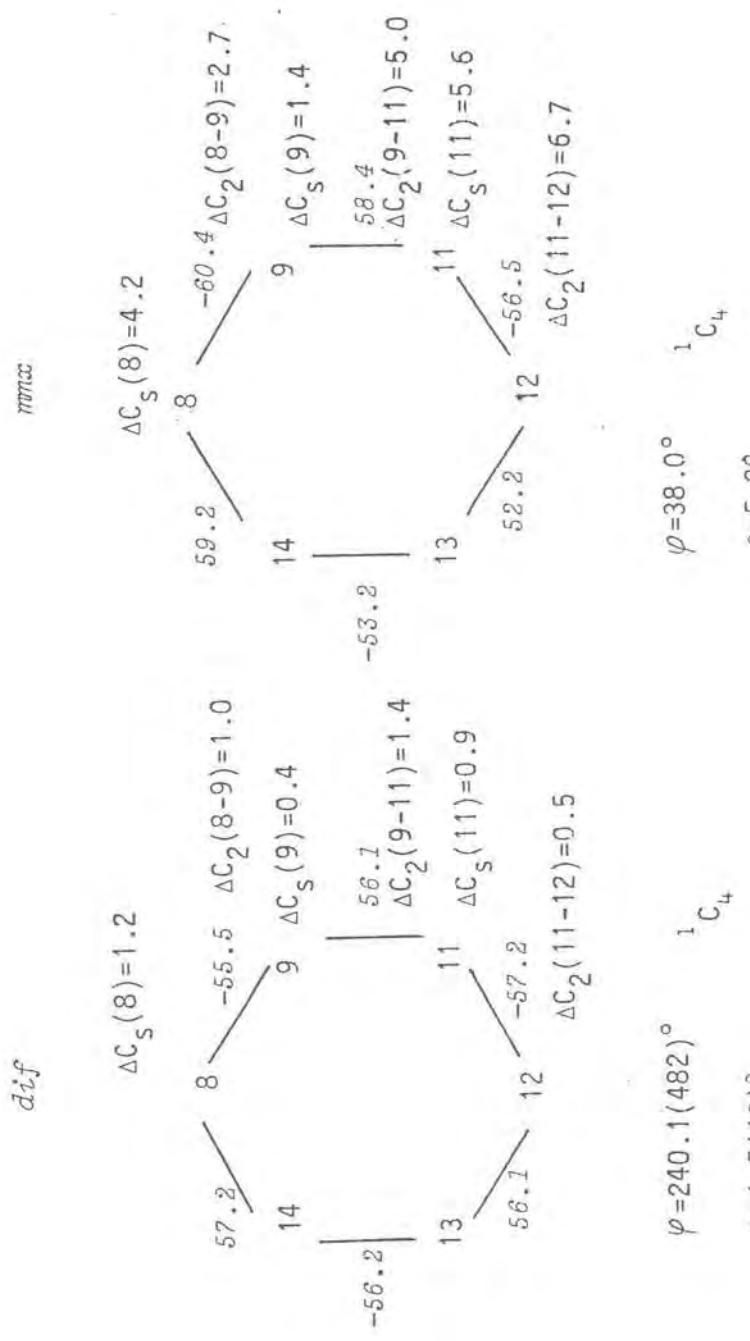
Slika R36. Pakovanje molekula V u kristalu posmatrano duž b ose.



Slika R36. Pakovanje molekula V u kristalu posmatrano duž c ose.



Slika R38. Veličine koje opisuju konformaciju B prstena pre (*dif*) i posle minimizacije energije (*mmx*).



Slika R39. Veličine koje opisuju konformaciju C prstena pre (*dif*) i posle minimizacije energije (*mmx*).

Tabela R38. Odstupanja ( $\text{\AA}$ ) atoma od najbolje ravni i uglovi ( $^{\circ}$ )  
koje zaklapaju ravni naslona i nogu stolice pre (*dif*) i  
posle minimizacije energije (*mmx*)

a.

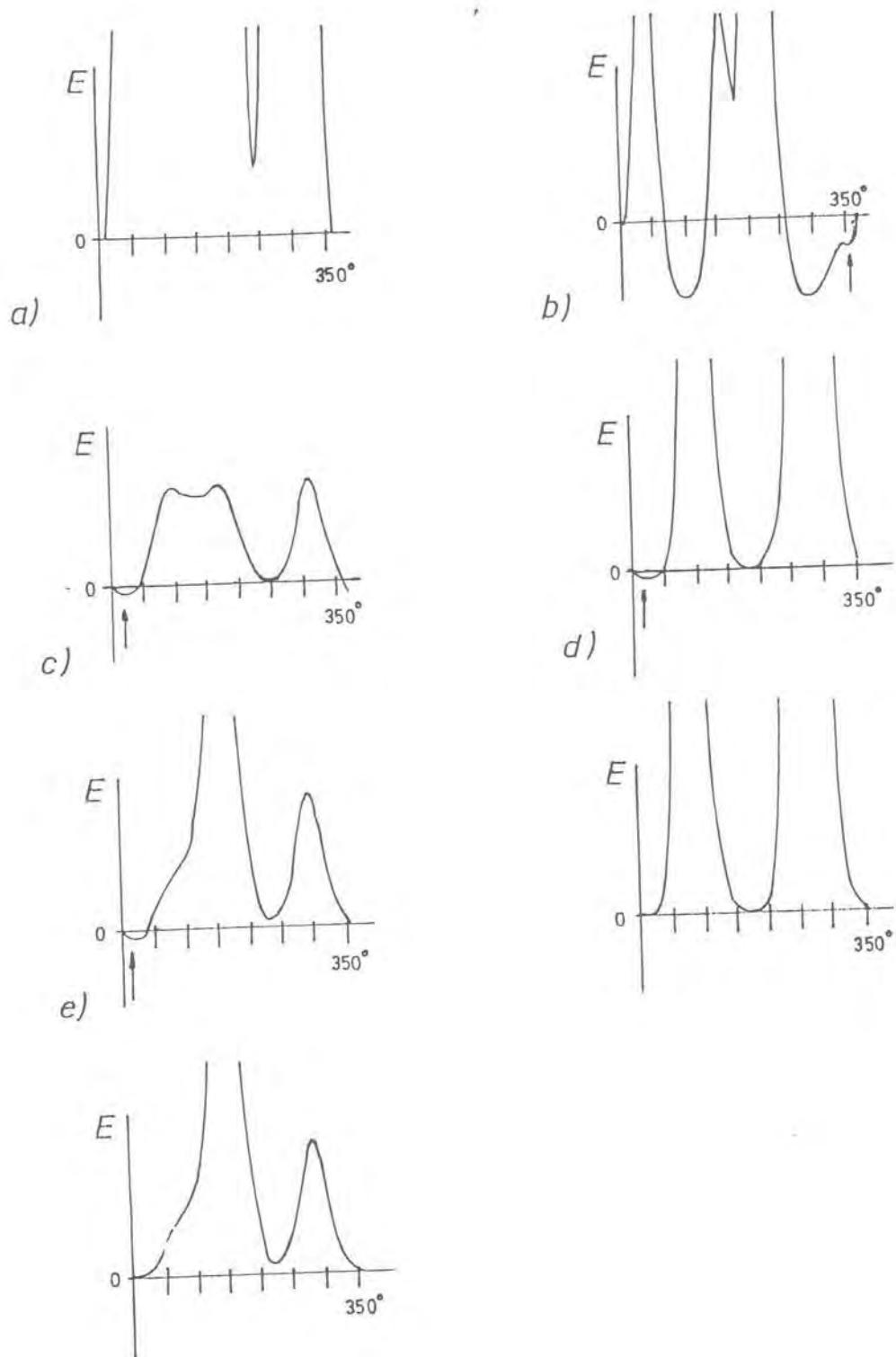
		odstupanje		ugao <sup>#</sup>	
Ravan	atom	<i>dif</i>	<i>mmx</i>	<i>dif</i>	<i>mmx</i>
B	C9*	0.003(9)	0.000		
	C10*	-0.005(9)	0.000		
	C5*	0.006(9)	0.000		
	C6*	-0.006(9)	0.000		
	C7	-0.327(9)	-0.450		
	C8	0.469(9)	0.360		

b.

C1	C14*	0.001(9)	-0.013		
	C8*	-0.001(9)	0.013		
	C11*	0.001(9)	-0.013		
	C12*	-0.002(9)	0.013		
	C9	-0.663(9)	-0.729	129.4(6)	126.4
	C13	0.706(9)	0.662	129.8(5)	132.7
C2	C8*	-0.003(10)	0.029		
	C9	0.003(10)	-0.029		
	C12*	-0.004(11)	0.029		
	C13*	0.003(10)	-0.029		
	C11	0.667(10)	0.686	129.2(6)	128.1
	C14	-0.675(10)	-0.686	127.8(5)	128.5
C3	C9*	0.005(7)	-0.018		
	C11*	-0.006(7)	0.018		
	C13*	0.006(8)	-0.017		
	C14*	-0.005(7)	0.017		
	C8	0.675(8)	0.640	129.5(9)	125.6
	C12	-0.679(8)	-0.719	127.5(9)	130.2

\* atomi koji obrazuju sedište stolice

# ugao koju obrazuju naslon, odnosno noge i sedište stolice



Slika R40. Rezultati analize 17-fenilne i 17-keto grupe u aproksimaciji krutog rotatora pri punoj rotaciji oko C13-C17 (a, c, e i g) i C17-C20 veze (b, d i f)

Tabela R39. Rezultati biološkog ispitivanja jedinjenja V

Doza (mg/kg)	Uterotropna aktivnost	
	agonistički efekat %	antagonistički efekat %
5	-2.57	-16.16
25	6.89	-9.17

R. 6. 3-Metoksi-17-keto-17-benzil-16,17-sekoestra-1,3,5(10)-trien-16-nitril (VI)

Kristalografski podaci

$C_{26}H_{29}NO_2$ , ortorombični sistem, prostorna grupa  $P2_12_12_1$ ,  $a = 25.779(4)$ ,  $b = 12.022(2)$ ,  $c = 6.771(1) \text{ \AA}$ ,  $V = 2098.4(6) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $M_r = 387.52$ ,  $D_x = 1.227 \text{ Mgm}^{-3}$ ,  $\mu[\text{CuK}_\alpha] = 5.64 \text{ cm}^{-1}$ ,  $F(000) = 832$ ,  $R = 0.048$  za 1767 refleksija sa  $I > 3\sigma(I)$ .

Struktura - difrakcija x-zraka

Molekul 3-metoksi-17-keto-17-benzil-16,17-sekoestra-1,3,5(10)-trien-16-nitrila sa oznakama atoma i prstenova predstavljen je na slici R41. Frakcione koordinate ne-vodonikovih i vodonikovih atoma, anizotropni temperaturski parametri za ne-vodonikove atome, medjuatomskih rastojanja, valentni i torzionalni uglovi dati su u tabelama R40 - R45.

Kristalnu strukturu izgradjuju molekuli koji su medjusobno povezani van der Waalsovim silama. Nisu nadnjene vodonične veze. Pakovanje molekula u kristalnoj rešeci posmatrano duž kristalografskih osa  $a$ ,  $b$  i  $c$  dato je na slikama R42, R43 i R44.

Osnovu molekula čine fenilni A prsten, trans spojeni B i C prstenovi i izmedju atoma C16 i C17 rascepljeni D prsten.

Struktura - molekularno-mehanički proračuni

Geometrija molekula odredjena rentgeno-strukturalnom analizom uzeta je za inicijalni model u molekularno-mehaničkim proračunima. Analiza medjuatomskih rastojanja, valentnih i torzionih uglova pre i posle minimizacije energije iznetih uporedno u tabelama R43, R44 i R45, pokazuje da je u skeletu molekula do značajnijih promena došlo u predelu B prstena, što potvrđuje i konformaciona analiza. Kao posledica ovih promena dolazi do značajnog uvrtanja molekula po dužini. Torzionalni ugao  $\Phi_{C1C10C13C18}$ , koji je pre minimizacije energije imao vrednost od  $83.6(3)^\circ$ , posle je poprimio vrednost od  $91.2^\circ$ . Vredno je primetiti da je ovim geometrija krutog dela mole-

kula posle minimizacije energije postala gotovo identična sa onom koju poseduje molekul 3-metoksi-17S-hidroksi-17-benzil-16,17-seko-estra-1,3,5(10)-trien-16-nitril (VIII) u kristalnom i slobodnom stanju (molekul VIII umesto 17-keto ima 17-hidroksilnu grupu). Ovo se najlakše može zaključiti na osnovu uporedjivanja torzionih uglova u kojima je u ispitivanom jedinjenju došlo do najvećih promena, kao što su pored navedenog i torzioni uglovi  $\Phi_{\text{C}1\text{C}10\text{C}9\text{C}8}$ ,  $\Phi_{\text{C}1\text{C}10\text{C}9\text{C}11}$ ,  $\Phi_{\text{C}3\text{C}10\text{C}9\text{C}8}$ ,  $\Phi_{\text{C}3\text{C}10\text{C}9\text{C}11}$ ,  $\Phi_{\text{C}7\text{C}8\text{C}9\text{C}10}$  i  $\Phi_{\text{C}7\text{C}8\text{C}9\text{C}11}$ . Do značajnijih promena u toku minimizacije energije je došlo i u orijentaciji 15-karbonitrilne i C20-fenilne grupe, što se može zaključiti na osnovu torzionih uglova  $\Phi_{\text{C}8\text{C}14\text{C}15\text{C}16}$  i  $\Phi_{\text{C}17\text{C}20\text{C}21\text{C}22}$ , respektivno (tabela R45).

Analiza C17-benzila u aproksimaciji krutog rotatora (rotacija oko veze C17-C20), čiji su rezultati grafički prikazani na slici R45, pokazaje da položaj ove grupe energijski odgovara lokalnom, a ne globalnom minimumu, koji je udaljen od lokalnog za oko  $70^\circ$ . Energijска барјера, која iznosi oko 3.8 kJ/mol, relativно је мала препрека да се у сlobодном молекулу бензилна група не реоријентише. Минимизирани молекул са реоријентисаним бензилом energијски је повољнији за 5.6 kJ/mol, на шта указују стерична енергија MM E, топлота стварања  $T_s$  и енергија напрезања  $E_n$  пре и посle реоријентације (табела R46). За разлику од  $-178.0(3)^\circ$  у кристалном стању и  $176.3^\circ$  у енергијски минимизираном молекулу, у молекулу са реоријентисаним бензилном групом торzioni угao  $\Phi_{\text{C}1\text{C}3\text{C}17\text{C}20\text{C}21}$  износи  $92.0^\circ$ . Тако, волуменозни  $17\beta$ -супституент зазима скоро окомити положај у односу на молекул, што може бити од важности за антиестрогену активност јединjenja. Do značajnije promene je došlo i u položaju 17-keto grupe: torzioni ugao koji opisuje relativni položaj atoma O2 u odnosu na atom C14 u kristalnom i energijski minimiziranom moličkulu iznosi  $0.8(4)^\circ$  i  $2.8^\circ$ , respektivno, a u moličkulu sa reorijentisanim benzilom,  $14.0^\circ$ .

#### *Konformaciona analiza*

Torzioni uglovi i parametri asimetrije i nabiranja, koji definišu konformacije B i C prstenova pre i posle minimizacije energije, dati su na slikama R46 i R47.

U kristalnom stanju B prsten ima uobičajenu  $7\alpha, 8\beta$ -polustolicaštu  $^3H_4$  konformaciju sa izvesnom deformacijom ka  $8\beta$ -konformaciji, što se vidno odražava i na kvalitet ose drugog reda  $C_2$  ( $7-8$ ) [ $\Delta C_2$  ( $7-8$ ) = 8.9]. Posle mmx proračuna, prsten je poprimio idealni oblik polustolice  $^3H_4$  [ $\Delta C_2$  ( $7-8$ ) = 0.6], što potvrđuje i praktično podjednako odstupanje atoma C7 i C8 od najbolje ravni B (tabela R47a), koje je postignuto relativno velikim pomeranjima ovih atoma.

C prsten poseduje  $8\beta, 12\alpha$ -stoličastu konformaciju  $^1C_4$  u izvesnoj meri deformisanu na način kao u slučaju dosada opisanih struktura. U kristalnom stanju prema parametru asimetrije  $\Delta C_2$  ( $9-11$ ) = 1.6 najmanju asimetriju u nabiranju prstena pri dijagonalno suprotnim atomima imamo u slučaju atoma C8 i C12. Njihova rastojanja od najbolje ravni C3 iznose 0.661(3) Å i -0.657(3) Å, respektivno, a ugao koji zaklapaju ravni naslona i nogu koje oni definišu,  $1.7^\circ$  (tabela R47b). Istovremeno, prsten je duž ose  $C_2$  ( $9-11$ ) uvrnut u najvećoj meri, što odražava ogledalska ravan  $C_s$  ( $8$ ) svojim kvalitetom, koji je u poređenju sa ostalim ogledalskim ravnima najlošiji. Dobra ogledalska ravan  $C_s$  ( $11$ ) odraz je male deformacije odgovarajućeg sedišta stolice (ravan C2, tabela R47b). Na ovu ogledalsku ravan normalna osa  $C_2$  ( $8-9$ ), koja je od svih osa najlošija [ $\Delta C_2$  ( $8-9$ ) = 4.5], međutim, pokazuje da se najveća razlika izmedju nagiba naslona i nogu u odnosu na sedište javlja kada se za sedište stolice uzmu atomi C8, C9, C12 i C13. Rastojanja atoma C11 i C14 od najbolje ravni iznose 0.680(3) Å i -0.647(3) Å, respektivno, i po absolutnoj vrednosti se u poređenju sa drugim parovima atoma najviše razlikuju, što se prema parametru asimetrije  $\Delta C_2$  ( $8-9$ ) i očekivalo.

U slobodnom molekulu došlo je do signifikantne deformacije sedišta određena atomima C8, C9, C12 i C13 uvrtanjem oko ose  $C_2$  ( $8-9$ ). Za razliku od kristalnog stanja, gde navedeni atomi po absolutnoj vrednosti odstupaju od najbolje ravni za 0.005(3) Å, u slobodnom molekulu ista odstupanja iznose 0.020 Å. Kao posledica ove deformacije javlja se povećanje rastojanja C9 i smanjenje rastojanja C13 od najbolje ravni C1 (tabela R47b), čime se unosi značajna asimetrija u nabiranju prstena pri ovim atomima [ $\Delta C_2$  ( $11-12$ ) = 6.7]. Sedište stolice, koje je određeno sa ravni C3, takodje se

značajno deformiše uvrтанjem, a atomi C8 i C12 se asimetrično pomjeraju u odnosu na ovu ravan, čime slabe ogledalska ravan C<sub>s</sub>(8) i osa C<sub>2</sub>(9-11).

Metilna grupa 3-metoksi grupe ima -sinperiplanarni položaj u odnosu na C2, kako u kristalnom, tako i u slobodnom molekulu. Položaj C15-C16≡N grupe je, kao što smo videli, značajnije promjenjen, ali je u biti ostao klinalan u odnosu na atom C8, stim da je iz +sinklinalnog prešao u +antiklinalni položaj. Položaj C20-fenilne grupe se dvojako promenio: rotacijom oko C17-C20 [ $\Phi_{C_{13}C_{17}C_{20}C_{21}} = -178.0(3)^\circ$  pre i  $176.3^\circ$  posle mmx proračuna] i C20-C21 veza [ $\Phi_{C_{17}C_{20}C_{21}C_{22}} = -123.0(4)^\circ$  pre i  $-105.8^\circ$  posle mmx proračuna].

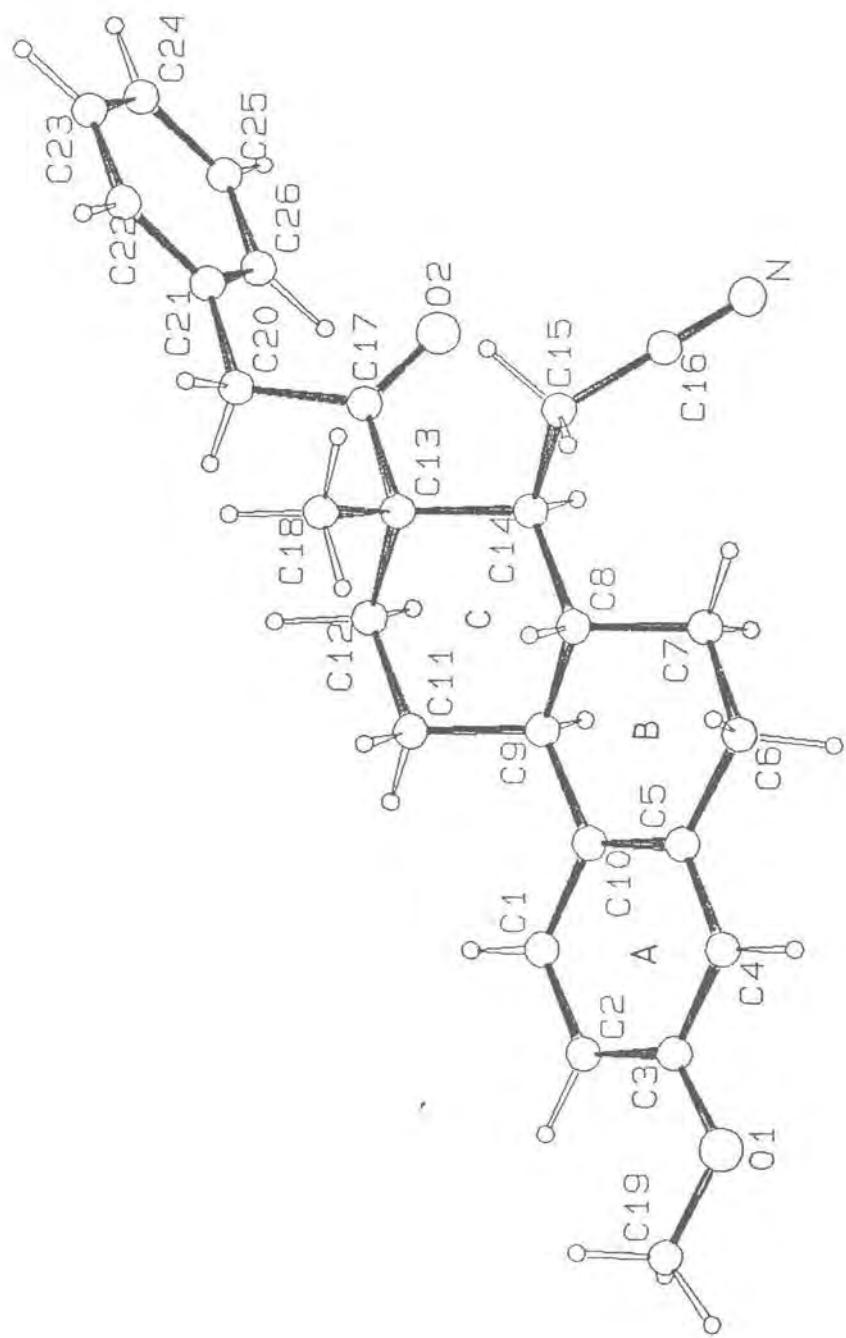
#### Medjuzavisnost struktura-aktivnost

Rezultati biološkog testa dati u tabeli R48 pokazuju da jedinjenje VI nema nikakvu estrogenu aktivnost, a u kombinaciji sa estradiolom ispoljava primetni antagonistički efekat.

Molekul je, kao što smo videli, stabilniji ako je 17-benzil zaokrenut oko C17-C20 veze za približno  $70^\circ$  u odnosu na položaj koji ima u kristalnom stanju. S ovim je ovaj supstituent iz položaja VI (slika R48) prešao u položaj VIrot, čime se njegova orijentacija gotovo poklopila sa orijentacijom fenilnog prstena jedinjenja V, koja je približno normalna na skelet steroida [ $\Phi_{C_{18}C_{13}C_{17}C_{20}} = -19.5^\circ$ ]. Ova orijentacija se sa druge strane, kao što pokazuje slika R49a, poklapa sa orijentacijom voluminoznog 4-supstituenta antiestrogena tamoksifena. Time se može objasniti antagonizam jedinjenja VI. Izostanak antagonizma kod jedinjenja V, s druge strane, potvrđuje pretpostavku da nije dovoljno da antiestrogen poseduje supstituent koji se proteže približno normalno na skelet jedinjenja, već on mora biti i voluminozan. Medjutim, da bi ovakav zaključak bio nesporan, potrebna su dodatna istraživanja. Sinteza trećeg jedinjenja, u kome bi se skelet zadržao, a umesto 17-benzila ugradio, recimo, 17-feniletilen, čiji je molekularno-mehanički model dat na slikama R48 i R49b (na slici R50 je dat molekularno-mehanički model jedinjenja V sa 17-supstituentom karakterističnim za tamoksifen), bila bi od značaja za dalji rad.

na ovom polju. Ako bi ovo jedinjenje imalo izraženije antiestrogeno svojstvo, što se i očekuje, bio bi to putokaz u iznalaženju efikasnijih antiestrogena i potvrda Duaxove hipoteze o ulozi voluminoznih supstituenata sa specifičnom orijentacijom kod ovih jedinjenja. Na osnovu rezultata biološkog testa za jedinjenje VI, moglo bi se dalje očekivati da nova jedinjenja neće imati neželjeni agonistički efekat, ili on neće biti izražen u tolikoj meri kao kod tamoksifena.

Ponašanje jedinjenja VIII u pogledu biološke aktivnosti bi takođe moglo biti indikator ispravnosti zaključka o međuzavisnosti struktura-aktivnost za u ovom radu opisani niz D-seko steroida. Naime, ovo jedinjenje, iako kao 17-supstituent ima benzil, na osnovu rezultata molekularno-mehaničkih proračuna, o kome je oširnije pisano u poglavlju R.8., moralo bi biti agonist, a ne antagonist kao njegov par jedinjenje VI. Ako bi rezultati biološkog testa, koji do sada nije radjen, potvrdili ovu pretpostavku, i to bi išlo u prilog da se nastave hemijsko-biološko-strukturalno-molekularno-mehanička istraživanja s ciljem da se dobiju efikasniji antiestrogeni sa 3-metoksi-17-keto/17S-hidroksi-16,17-sekoestra-1,3,5(10)-trien-16-nitril steroidnim skeletom.



Slika R41. Molekul VI sa oznakama atoma i prstenova.

Tabela R40. Frakcione koordinate položaja ne-vodonikovih atoma ( $\times 10^4$ )

Atom	x	y	z
C1	-56( 1)	3686( 3)	10681( 5)
C2	283( 1)	4008( 3)	12170( 6)
C3	425( 1)	5121( 3)	12342( 6)
C4	232( 1)	5874( 3)	11000( 6)
C5	-106( 1)	5559( 3)	9495( 5)
C6	-307( 1)	6444( 3)	8118( 6)
C7	-586( 1)	5979( 3)	6303( 6)
C8	-952( 1)	5048( 2)	6924( 5)
C9	-629( 1)	4065( 3)	7708( 5)
C10	-258( 1)	4440( 3)	9325( 5)
C11	-987( 1)	3117( 3)	8348( 6)
C12	-1331( 1)	2749( 3)	6650( 5)
C13	-1669( 1)	3699( 3)	5811( 5)
C14	-1315( 1)	4686( 2)	5226( 5)
C15	-1651( 1)	5689( 3)	4536( 6)
C16	-1456( 2)	6261( 3)	2813( 6)
C17	-1948( 1)	3250( 3)	3969( 5)
C18	-2082( 1)	4040( 3)	7350( 5)
C19	914( 2)	4805( 4)	15284( 6)
C20	-2319( 2)	2282( 4)	4255( 6)
C21	-2573( 2)	1834( 3)	2425( 5)
C22	-3109( 2)	1800( 3)	2308( 7)
C23	-3344( 2)	1309( 3)	672( 8)
C24	-3047( 2)	870( 4)	-823( 7)
C25	-2517( 2)	907( 3)	-707( 7)
C26	-2281( 2)	1397( 3)	901( 6)
N	-1315( 2)	6739( 4)	1461( 6)
O1	752( 1)	5529( 3)	13751( 5)
O2	-1877( 1)	3644( 2)	2354( 4)

Tabela R41. Frakcione koordinate položaja vodonikovih atoma ( $\times 10^3$ )  
 i izotropni temperaturski parametri ( $\times 10^2$ ) dati u obliku:  
 $\exp[-8\pi^2 U(\sin\theta/\lambda)^2]$

Atom	x	y	z	$U(\text{\AA}^2)$
H1	-17( 0)	282( 0)	1057( 1)	9( 1)
H2	44( 0)	340( 0)	1319( 1)	9( 1)
H <sup>a</sup>	35( 0)	674( 0)	1111( 1)	9( 1)
H61	-58( 0)	696( 0)	892( 1)	8( 0)
H62	2( 0)	694( 0)	763( 1)	8( 0)
H71	-30( 0)	566( 0)	528( 1)	8( 0)
H72	-81( 0)	663( 0)	560( 1)	8( 0)
H8	-120( 0)	535( 0)	809( 1)	5( 1)
H9	-39( 0)	375( 0)	653( 1)	5( 1)
H111	-123( 0)	340( 0)	956( 1)	8( 0)
H112	-75( 0)	242( 0)	883( 1)	8( 0)
H121	-109( 0)	243( 0)	548( 1)	8( 0)
H122	-159( 0)	210( 0)	717( 1)	8( 0)
H14	-107( 0)	441( 0)	402( 1)	5( 1)
H151	-168( 0)	628( 0)	574( 1)	8( 0)
H152	-203( 0)	538( 0)	419( 1)	8( 0)
H181	-189( 0)	436( 0)	866( 1)	10( 1)
H182	-231( 0)	332( 0)	773( 1)	10( 1)
H183	-233( 0)	468( 0)	673( 1)	10( 1)
H191	117( 0)	525( 0)	1628( 1)	10( 1)
H192	112( 0)	410( 0)	1465( 1)	10( 1)
H193	58( 0)	451( 0)	1609( 1)	10( 1)
H201	-262( 0)	256( 0)	524( 1)	8( 0)
H202	-211( 0)	161( 0)	494( 1)	8( 0)
H22	-334( 0)	215( 0)	348( 1)	9( 1)
H23	-376( 0)	128( 0)	58( 1)	9( 1)
H24	-323( 0)	49( 0)	-208( 1)	9( 1)
H25	-229( 0)	56( 0)	-188( 1)	9( 1)
H26	-186( 0)	144( 0)	98( 1)	9( 1)

Tabela R42. Anizotropni temperaturski parametri ( $\times 10^4$ ) ne-vodonikovih atoma. Anizotropni temperaturski parametri su dati u obliku:

$$\exp \left[ -2\pi^2 \left[ (a^* h)^2 U_{11} + (b^* k)^2 U_{22} + (c^* l)^2 U_{33} + 2a^* b^* U_{12} hk + 2a^* c^* U_{13} hl + 2b^* c^* U_{23} kl \right] \right]$$

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
C1	58( 2)	49( 2)	48( 2)	10( 2)	-11( 2)	2( 2)
C2	61( 2)	58( 2)	46( 2)	13( 2)	-11( 2)	2( 2)
C3	44( 2)	63( 2)	44( 2)	2( 2)	-6( 2)	-5( 2)
C4	44( 2)	60( 2)	50( 2)	-6( 2)	-3( 2)	1( 2)
C5	33( 1)	54( 2)	44( 2)	-4( 2)	1( 2)	4( 2)
C6	57( 2)	51( 2)	59( 2)	-19( 2)	-17( 2)	15( 2)
C7	46( 2)	48( 2)	48( 2)	-9( 2)	-5( 2)	11( 2)
C8	33( 1)	34( 2)	41( 2)	2( 1)	4( 1)	4( 2)
C9	33( 1)	43( 2)	45( 2)	3( 1)	1( 2)	3( 2)
C10	35( 2)	46( 2)	41( 2)	5( 1)	-1( 2)	2( 2)
C11	41( 2)	46( 2)	53( 2)	0( 2)	-6( 2)	14( 2)
C12	49( 2)	36( 2)	49( 2)	3( 2)	1( 2)	6( 2)
C13	40( 2)	41( 2)	32( 2)	0( 1)	5( 1)	0( 2)
C14	39( 2)	34( 2)	32( 2)	2( 1)	4( 1)	-1( 1)
C15	45( 2)	37( 2)	48( 2)	2( 1)	-6( 2)	6( 2)
C16	72( 2)	47( 2)	57( 3)	13( 2)	-3( 2)	11( 2)
C17	51( 2)	44( 2)	37( 2)	-2( 2)	4( 2)	-1( 2)
C18	37( 2)	58( 2)	40( 2)	-1( 2)	8( 2)	-2( 2)
C19	69( 3)	92( 3)	56( 3)	7( 3)	-26( 2)	2( 3)
C20	110( 4)	82( 3)	42( 3)	-55( 3)	-5( 3)	1( 2)
C21	79( 3)	42( 2)	34( 2)	-20( 2)	-1( 2)	3( 2)
C22	73( 2)	42( 2)	68( 3)	-8( 2)	6( 2)	1( 2)
C23	71( 3)	55( 2)	89( 3)	-6( 2)	-20( 3)	8( 3)
C24	102( 3)	59( 2)	51( 3)	-15( 3)	-24( 3)	-4( 2)
C25	99( 3)	44( 2)	56( 3)	-11( 2)	2( 3)	-8( 2)
C26	72( 3)	49( 2)	53( 3)	-13( 2)	1( 2)	9( 2)
N	123( 3)	86( 3)	72( 3)	24( 3)	19( 3)	41( 3)
O1	74( 2)	82( 2)	66( 2)	-8( 2)	-30( 2)	2( 2)
O2	86( 2)	63( 2)	35( 1)	-30( 2)	-1( 1)	5( 1)

Tabela R43. Medjuatomska rastojanja ( $\text{\AA}$ ) odredjena difrakcijom x-zraka (*dif*) i molekularno-mehaničkim proračunima (*mmx*)

Atom	Atom	medjuatomska rastojanja	
		<i>dif</i>	<i>mmx</i>
O1	O2	10.518( 4)	10.593
C1	C2	1.389( 5)	1.400
C1	C10	1.391( 5)	1.407
C2	C3	1.392( 5)	1.400
C3	C4	1.376( 5)	1.409
C3	O1	1.364( 5)	1.368
C4	C5	1.393( 5)	1.406
C5	C6	1.507( 5)	1.505
C5	C10	1.406( 5)	1.415
C6	C7	1.530( 5)	1.538
C7	C8	1.523( 4)	1.538
C8	C9	1.540( 4)	1.543
C8	C14	1.545( 4)	1.559
C9	C10	1.522( 4)	1.514
C9	C11	1.529( 5)	1.535
C11	C12	1.518( 5)	1.542
C12	C13	1.545( 5)	1.541
C13	C14	1.548( 4)	1.557
C13	C17	1.538( 5)	1.554
C13	C18	1.545( 4)	1.547
C14	C15	1.556( 4)	1.545
C15	C16	1.444( 6)	1.473
C16	N	1.140( 6)	1.162
C17	C20	1.519( 6)	1.530
C17	O2	1.206( 4)	1.219
C19	O1	1.418( 6)	1.417
C20	C21	1.501( 6)	1.508
C21	C22	1.385( 7)	1.409
C21	C26	1.381( 6)	1.412
C22	C23	1.394( 7)	1.405
C23	C24	1.375( 7)	1.403
C24	C25	1.369( 7)	1.396
C25	C26	1.379( 6)	1.405

Tabela R44. Valentni uglovi ( $^{\circ}$ ) odredjeni difrakcijom x-zraka (dif) i molekularno-mehaničkim proračunima (mmx)

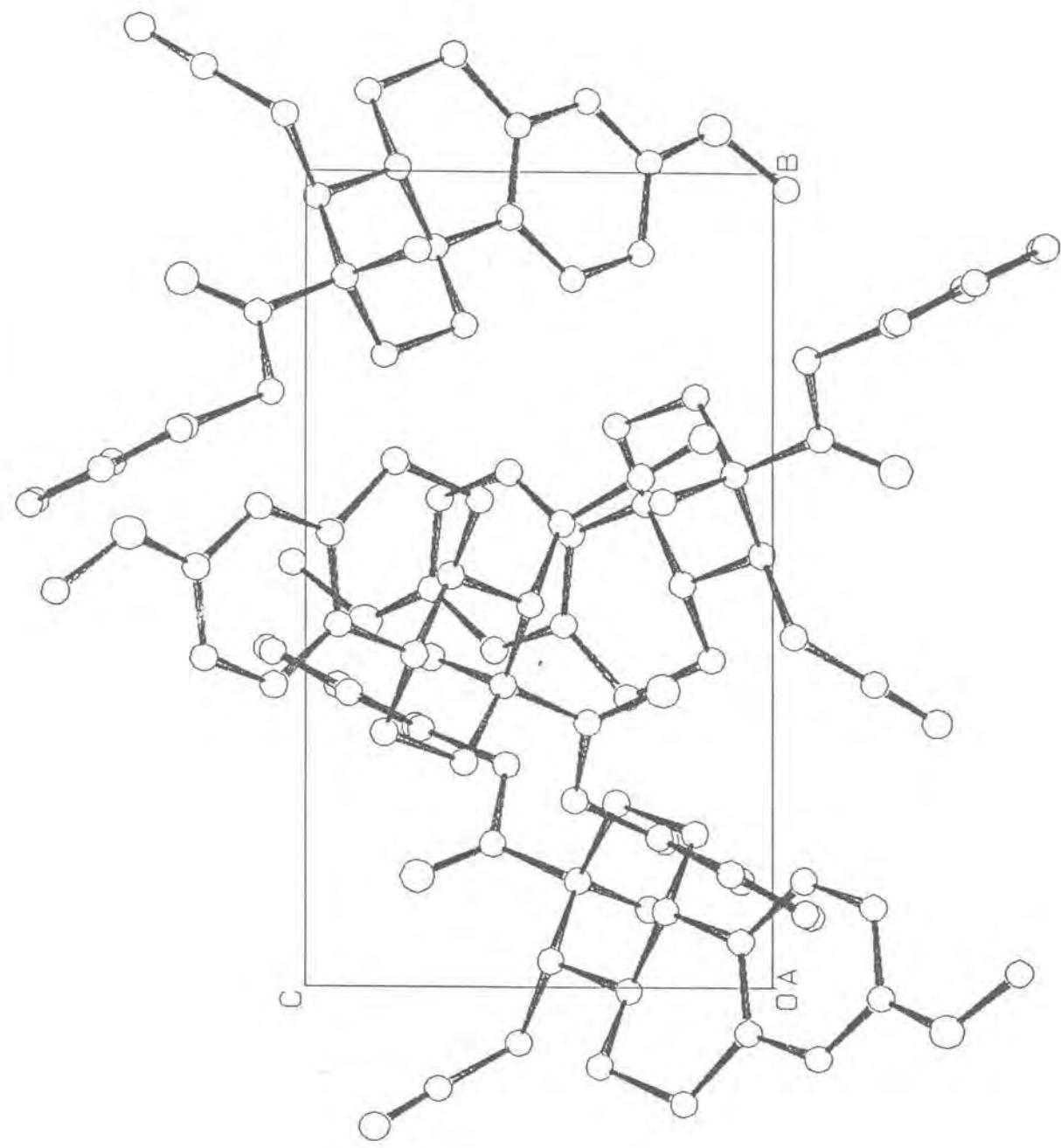
Atom	Atom	Atom	valentni uglovi	
			dif	mmx
C2	C1	C10	122.2( 3)	122.7
C1	C2	C3	119.6( 3)	121.4
C2	C3	C4	118.8( 3)	115.9
C2	C3	O1	124.5( 3)	124.8
C4	C3	O1	116.7( 3)	119.3
C3	C4	C5	122.0( 3)	123.5
C4	C5	C6	118.4( 3)	118.5
C4	C5	C10	119.6( 3)	120.0
C6	C5	C10	122.9( 3)	121.5
C5	C6	C7	113.6( 3)	112.6
C6	C7	C8	109.8( 3)	109.5
C7	C8	C9	108.9( 2)	107.9
C7	C8	C14	112.1( 2)	113.9
C9	C8	C14	111.6( 2)	111.8
C8	C9	C10	111.1( 3)	113.1
C8	C9	C11	110.1( 3)	108.4
C10	C9	C11	113.3( 3)	113.3
C1	C10	C5	117.7( 3)	116.5
C1	C10	C9	121.1( 3)	122.0
C5	C10	C9	121.2( 3)	121.4
C9	C11	C12	110.8( 3)	111.0
C11	C12	C13	113.1( 3)	113.5
C12	C13	C14	109.2( 3)	109.6
C12	C13	C17	107.6( 3)	105.6
C12	C13	C18	109.7( 3)	110.4
C14	C13	C17	109.7( 3)	111.0
C14	C13	C18	112.0( 3)	112.1
C17	C13	C18	108.5( 3)	108.0
C8	C14	C13	112.5( 2)	112.2
C8	C14	C15	110.0( 2)	112.1
C13	C14	C15	110.0( 2)	111.7
C14	C15	C16	114.7( 3)	113.1
C15	C16	N	177.7( 5)	179.5
C13	C17	C20	117.4( 3)	121.4
C13	C17	O2	121.8( 3)	120.0
C20	C17	O2	120.8( 3)	118.7
C17	C20	C21	116.4( 4)	113.0
C20	C21	C22	119.5( 4)	121.4
C20	C21	C26	121.0( 4)	120.3
C22	C21	C26	119.3( 4)	118.3
C21	C22	C23	119.5( 4)	121.2
C22	C23	C24	120.4( 4)	119.7
C23	C24	C25	120.1( 4)	119.9
C24	C25	C26	120.0( 4)	120.5
C21	C26	C25	120.8( 4)	120.5
C3	O1	C19	118.3( 3)	122.8

Tabela R45. Torzioni uglovi ( $^{\circ}$ ) odredjeni difrakcijom x-zraka  
 (dif) i molekularno-mehaničkim proračunima (mmx)

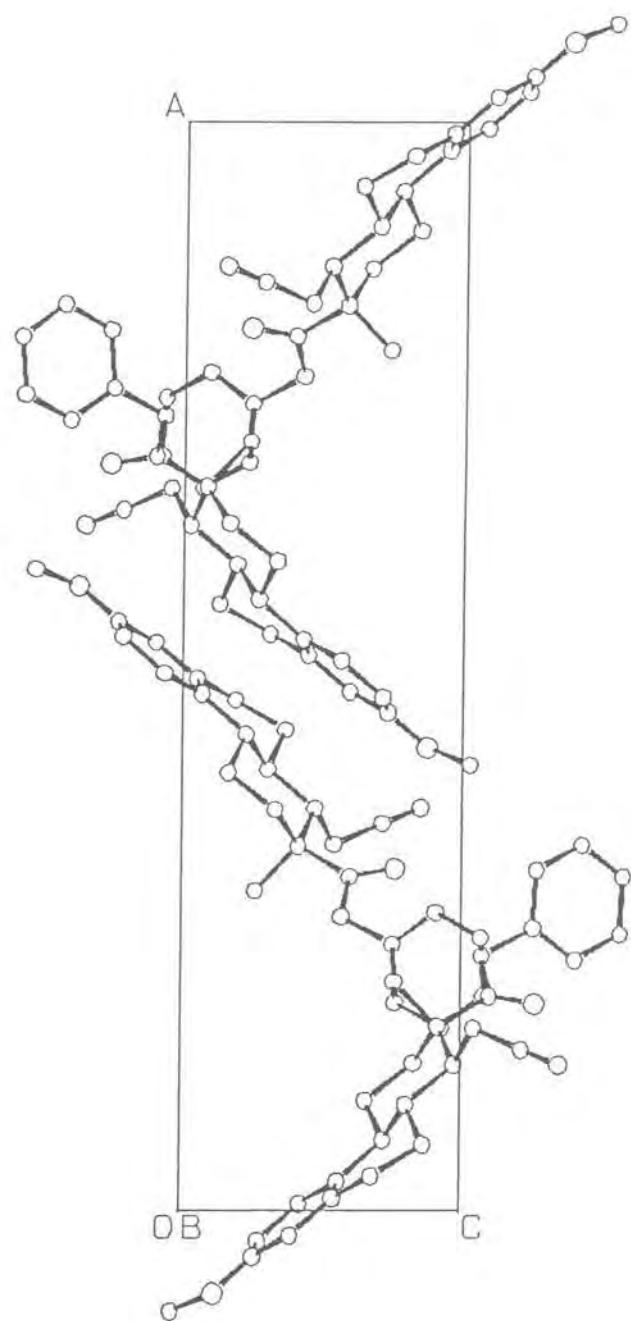
Atom	Atom	Atom	Atom	torzioni uglovi	
				dif	mmx
C1	C10	C13	C18	83.6( 3)	91.2
C1	C2	C3	C4	-1.2( 5)	-1.0
C1	C2	C3	O1	179.6( 3)	179.6
C1	C10	C5	C4	-0.6( 5)	-1.2
C1	C10	C5	C6	-179.3( 3)	179.0
C1	C10	C9	C8	158.6( 3)	164.1
C1	C10	C9	C11	34.0( 4)	40.2
C2	C1	C10	C5	0.3( 5)	0.7
C2	C1	C10	C9	-180.0( 3)	179.7
C2	C3	C4	C5	0.9( 5)	0.5
C2	C3	O1	C19	-7.5( 5)	-2.7
C3	C2	C1	C10	0.6( 5)	0.4
C3	C4	C5	C6	178.7( 3)	-179.6
C3	C4	C5	C10	0.0( 5)	0.6
C4	C3	O1	C19	173.3( 3)	177.9
C4	C5	C6	C7	168.7( 3)	163.4
C4	C5	C10	C9	179.7( 3)	179.9
C5	C4	C3	O1	-179.9( 3)	179.9
C5	C6	C7	C8	44.8( 4)	50.0
C5	C10	C9	C8	-21.7( 4)	-17.0
C5	C10	C9	C11	-146.2( 3)	-141.0
C6	C5	C10	C9	1.0( 5)	0.1
C6	C7	C8	C9	-66.1( 3)	-66.6
C6	C7	C8	C14	169.9( 3)	168.7
C7	C6	C5	C10	-12.6( 5)	-16.8
C7	C8	C9	C10	53.5( 3)	49.2
C7	C8	C9	C11	179.9( 3)	175.8
C7	C8	C14	C13	177.1( 2)	178.5
C7	C8	C14	C15	-59.9( 3)	-54.9
C8	C9	C11	C12	57.2( 3)	58.5
C8	C14	C13	C12	-52.4( 3)	-51.2
C8	C14	C13	C17	-170.1( 2)	-167.4
C8	C14	C13	C18	69.3( 3)	71.8
C8	C14	C15	C16	97.6( 3)	87.4
C9	C8	C14	C13	54.6( 3)	55.9
C9	C8	C14	C15	177.6( 2)	-177.5
C9	C11	C12	C13	-58.1( 4)	-57.8
C10	C9	C8	C14	177.8( 2)	175.2
C10	C9	C11	C12	-177.6( 3)	-175.0
C11	C9	C8	C14	-55.8( 3)	-58.2
C11	C12	C13	C14	54.6( 3)	52.6
C11	C12	C13	C17	173.6( 3)	172.2
C11	C12	C13	C18	-68.5( 3)	-71.3
C12	C13	C14	C15	-175.4( 3)	-178.0
C12	C13	C17	C20	62.0( 4)	63.7
C12	C13	C17	O2	-117.9( 3)	-115.9
C13	C14	C15	C16	-137.9( 3)	-145.7

Nastavak tabele R45.

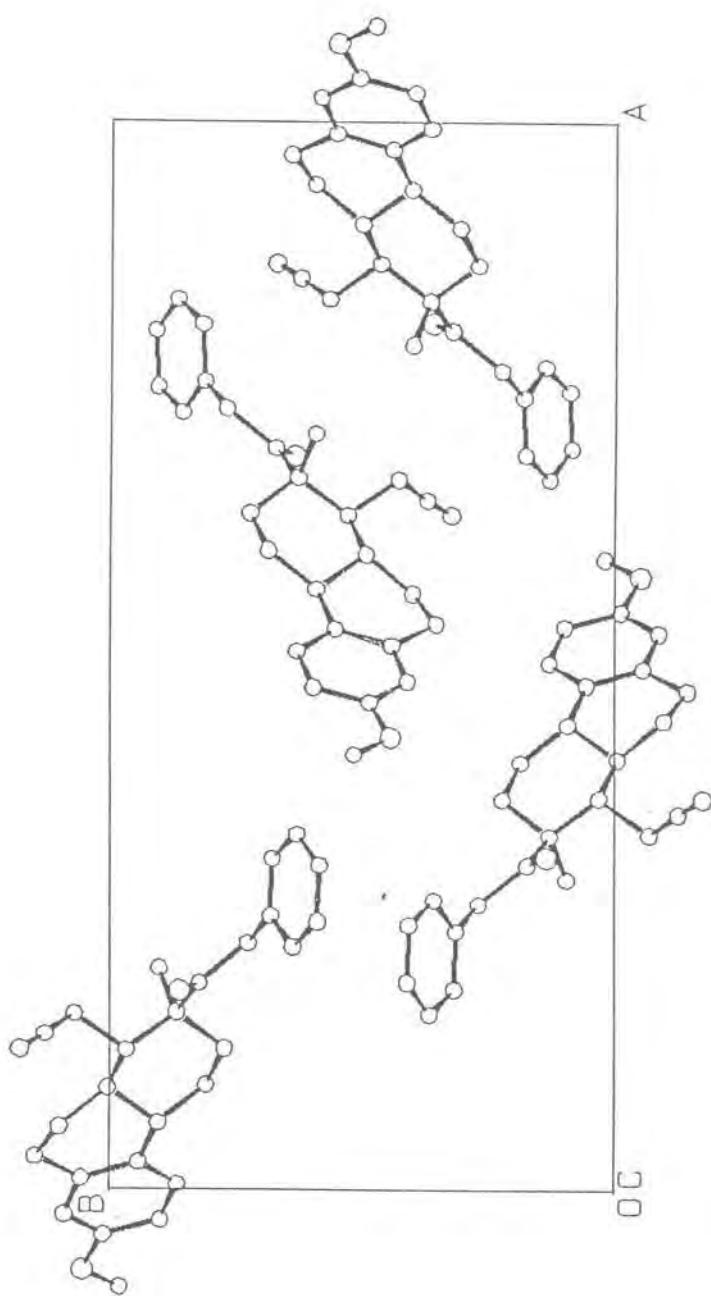
Atom	Atom	Atom	Atom	torzioni uglovi	
				dif	mmx
C13	C17	C20	C21	-178.0( 3)	176.3
C14	C13	C17	C20	-179.4( 3)	-177.6
C14	C13	C17	O2	0.8( 4)	2.8
C15	C14	C13	C17	66.9( 3)	65.7
C15	C14	C13	C18	-53.7( 3)	-55.1
C17	C20	C21	C22	-123.0( 4)	-105.8
C17	C20	C21	C26	60.7( 5)	73.9
C18	C13	C17	C20	-56.6( 4)	-54.3
C18	C13	C17	O2	123.5( 3)	126.0
C20	C21	C22	C23	-175.3( 4)	179.9
C20	C21	C26	C25	174.8( 4)	-179.9
C21	C20	C17	O2	1.9( 6)	-4.0
C21	C22	C23	C24	-0.6( 7)	-0.3
C21	C26	C25	C24	1.3( 7)	0.3
C22	C21	C26	C25	-1.5( 7)	-0.3
C22	C23	C24	C25	0.4( 7)	0.3
C23	C22	C21	C26	1.1( 7)	0.3
C23	C24	C25	C26	-0.8( 7)	-0.3



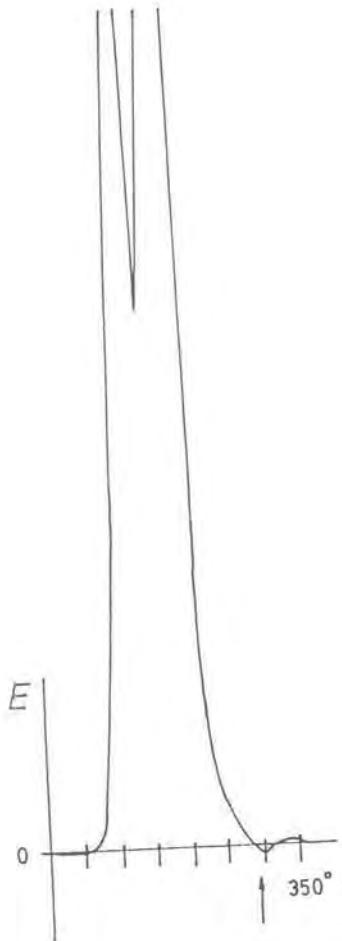
Slika R42. Pakovanje molekula VI u kristalu posmatrano duž a ose.



Slika R43. Pakovanje molekula VI u kristalu posmatrano duž *b* ose.



Slika R44. Pakovanje molekula VI u kristalu posmatrano duž c ose.

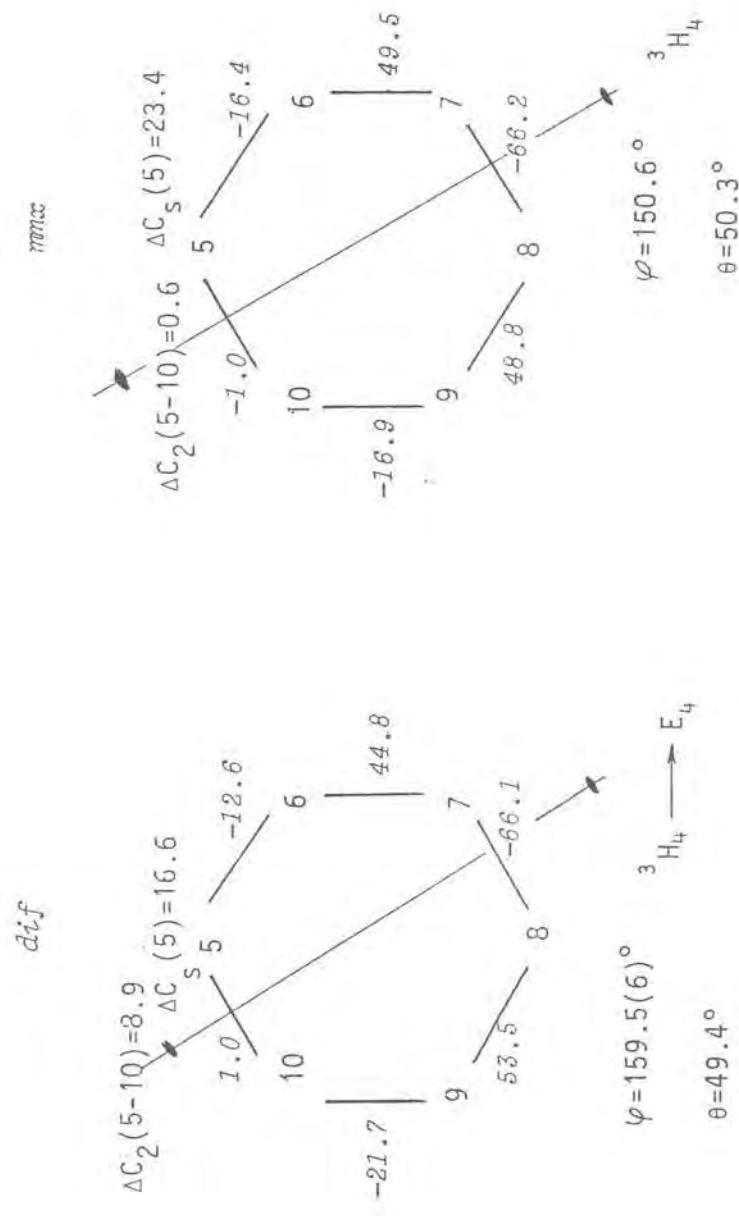


Slika R45. Aproksimacija krutog rotatora:  
zavisnost sterične energije od  
ugla rotacije benzilne grupe  
oko C17-C20 veze.

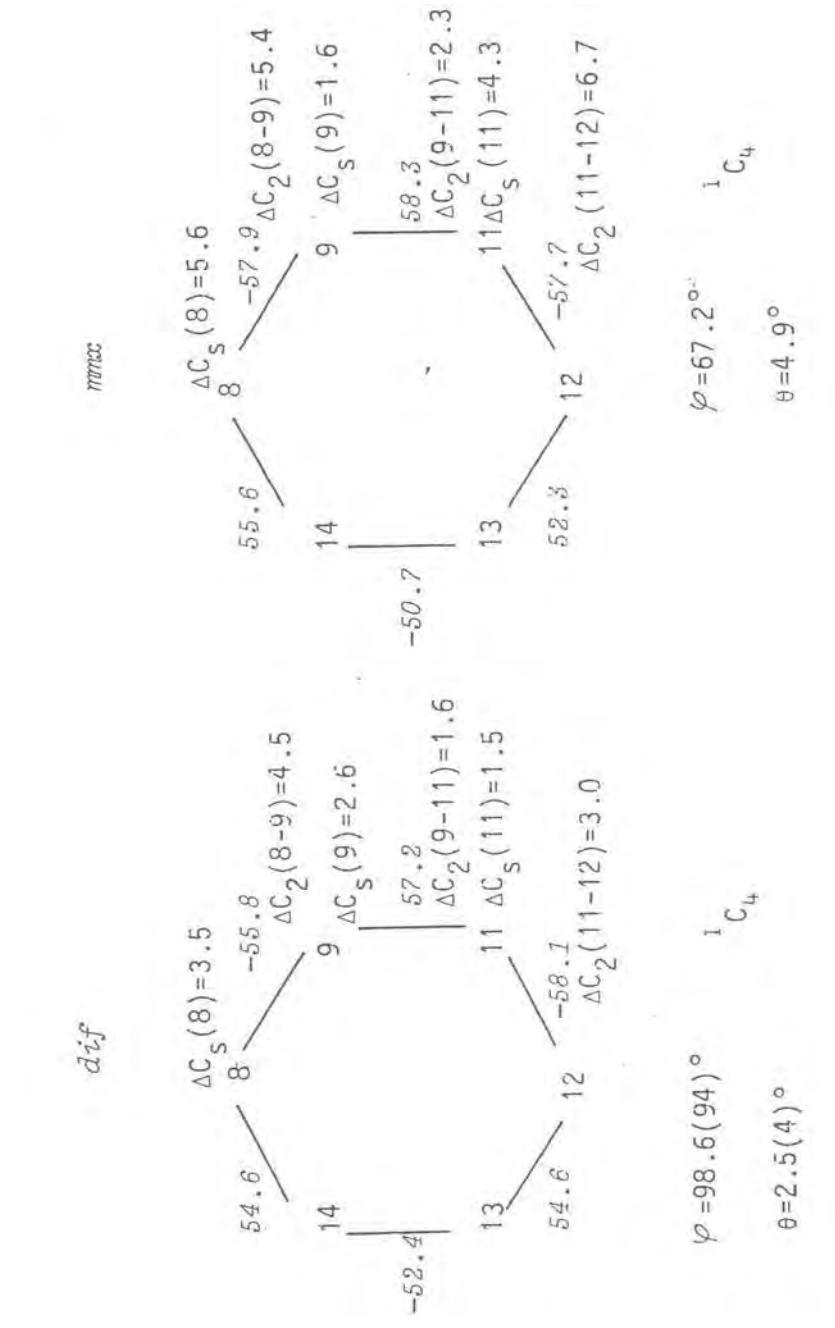
Tabela R46. Energija molekula VI kJ/mol pre i posle reorijentacije  
17-benzilne grupe

vrsta energije	energija (kJ/mol)	
	nerotiran benzil	rotiran benzil
MM E*	170.3	164.7
T <sup>#</sup>	-134.6	-140.3
E <sub>n</sub> <sup>s\$</sup>	130.3	124.7

\* stericna energija  
# toplota stvaranja  
\$ energija naprezanja



Slika R46. Veličine koje opisuju konformaciju B prstena pre (dif) i posle minimizacije energije (mmx).



Slika R47. Veličine koje opisuju konformaciju C prstena pre (*dif*) i posle minimizacije energije (*minx*).

Tabela R47. Odstupanja ( $\text{\AA}$ ) atoma od najbolje ravni i uglovi ( $^{\circ}$ )  
koje zaklapaju ravni naslona i nogu stolice pre (*dif*) i  
posle minimizacije energije (*mmx*)

a.

Ravan	atom	odstupanje		ugao <sup>#</sup>	
		<i>dif</i>	<i>mmx</i>	<i>dif</i>	<i>mmx</i>
B	C9*	-0.002(2)	0.000		
	C10*	0.004(2)	0.000		
	C5*	-0.004(2)	0.000		
	C6*	0.002(2)	0.000		
	C7	-0.287(3)	-0.409		
	C8	0.513(2)	0.415		

b.

C1	C14*	0.009(3)	0.004		
	C8*	-0.009(3)	-0.004		
	C11*	0.012(3)	0.004		
	C12*	-0.010(3)	-0.004		
	C9	-0.682(3)	-0.713	129.0(3)	127.6
	C13	0.663(3)	0.647	132.2(3)	132.2
C2	C8*	-0.005(3)	0.020		
	C9*	0.005(3)	-0.020		
	C12*	-0.005(3)	0.020		
	C13*	0.005(3)	-0.020		
	C11	0.680(3)	0.691	128.2(3)	127.5
	C14	-0.647(3)	-0.653	131.1(2)	131.3
C3	C9*	-0.014(3)	-0.025		
	C11*	0.018(3)	0.025		
	C13*	-0.014(3)	-0.025		
	C14*	0.011(3)	0.025		
	C8	0.661(3)	0.661	132.2(2)	128.1
	C12	-0.657(3)	-0.657	128.7(2)	129.8

\* atomi koji obrazuju sedište stolice

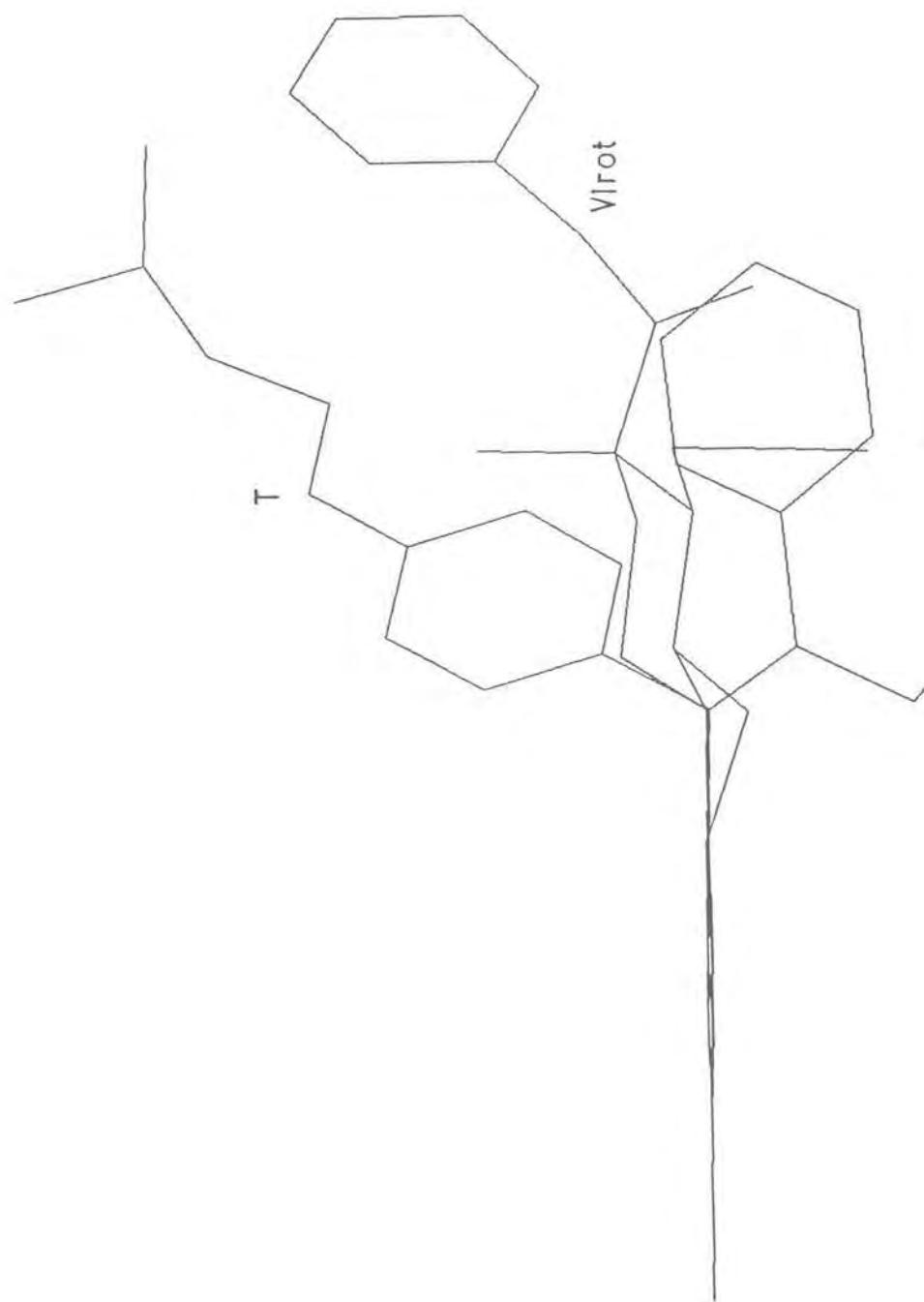
# ugao koju obrazuju naslon, odnosno noge i sedište stolice

Tabela R48. Rezultati biološkog ispitivanja jedinjenja VI

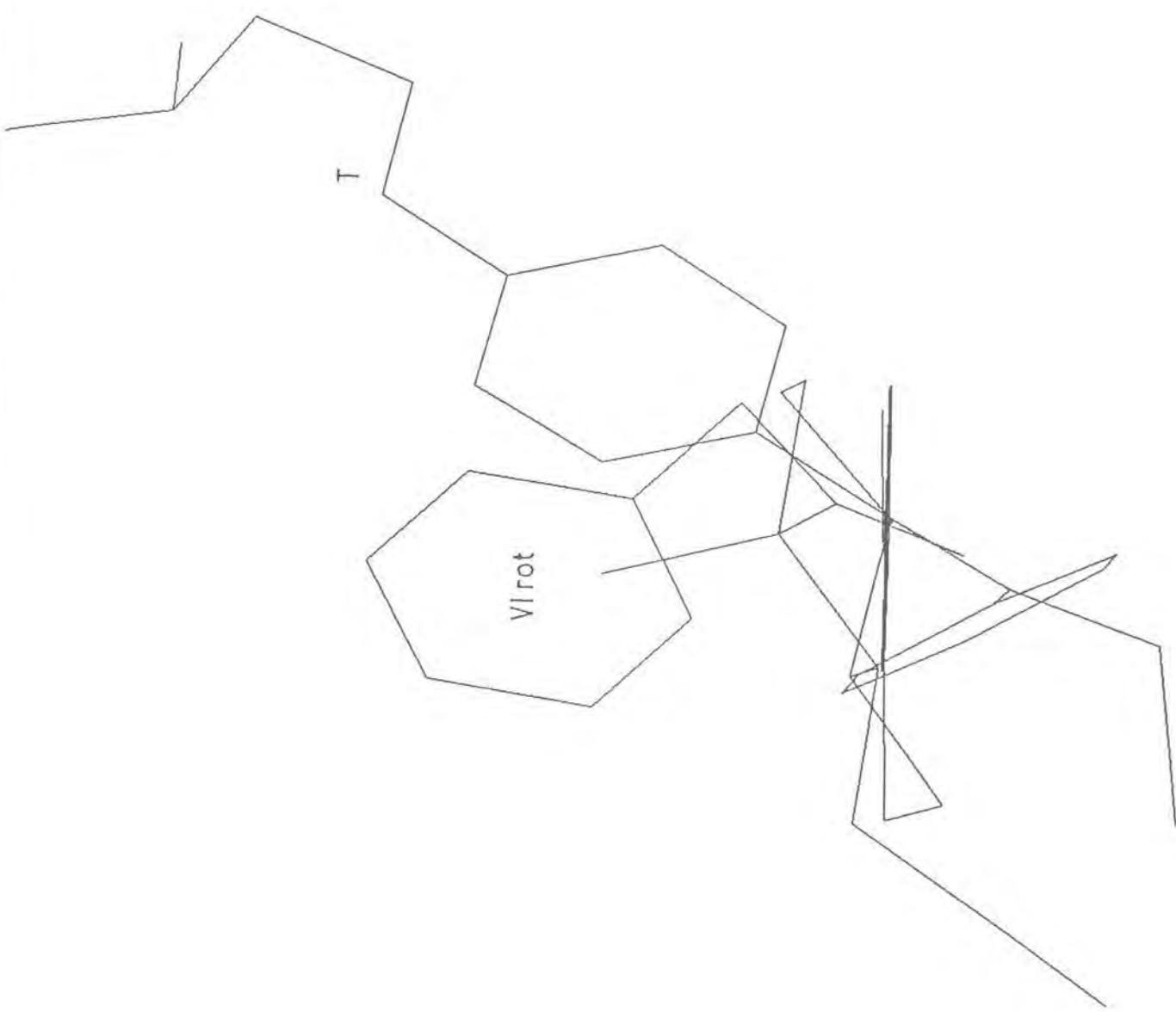
Doza (mg/kg)	Uterotropna aktivnost	
	agonistički efekat %	antagonistički efekat %
5	-7.92	4.67
25	-1.46	17.79



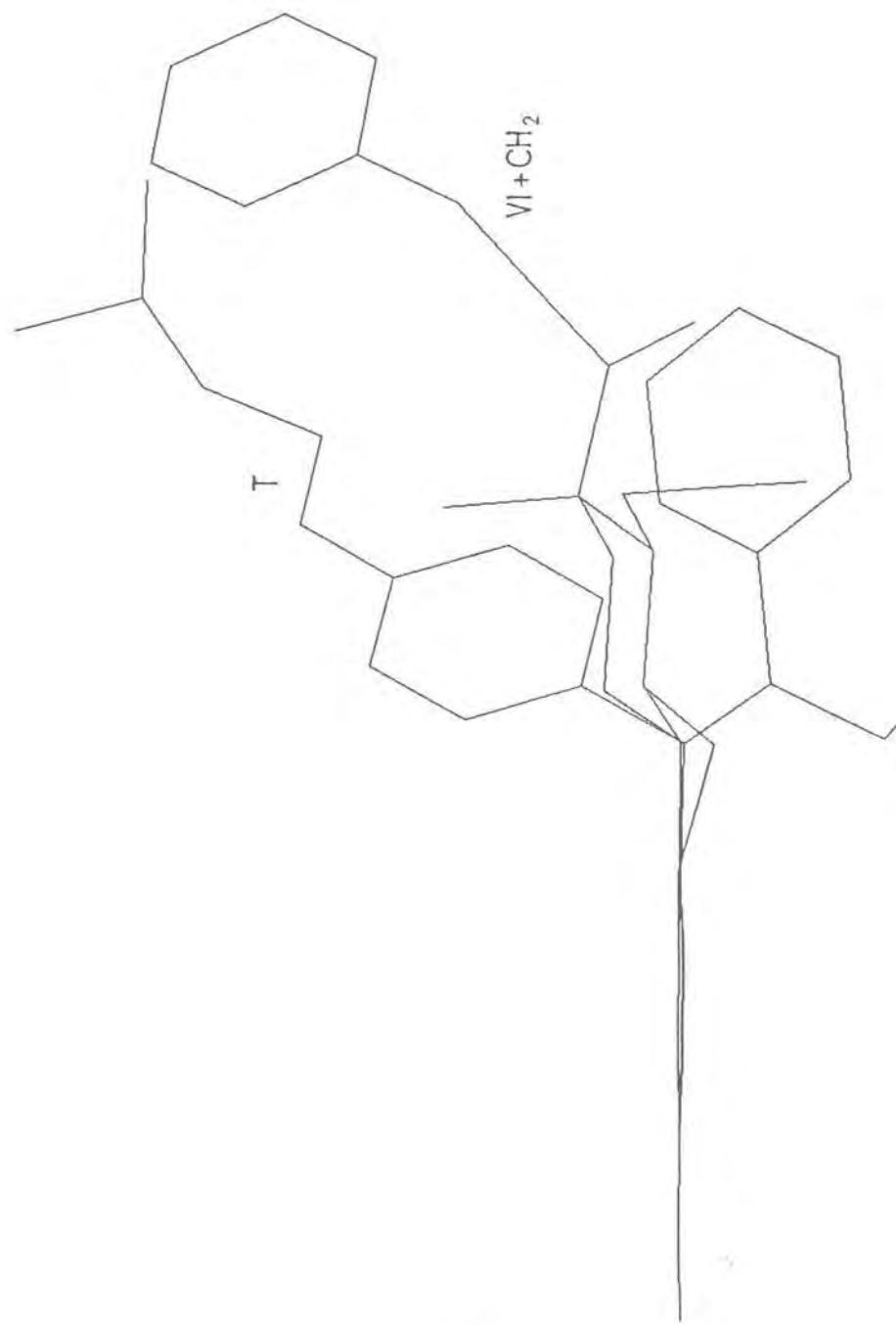
Slika R48. Fitovana D-seko jedinjenja: V, VI, VII i VIII - jedinjenja V, VI, VII i VIII, respektivno; VIrot - jedinjenje VI posle minimizacije energije; VI+CH<sub>2</sub> - jedinjenje VI posle minimizacije energije sa "produženim" 17-supstituentom.



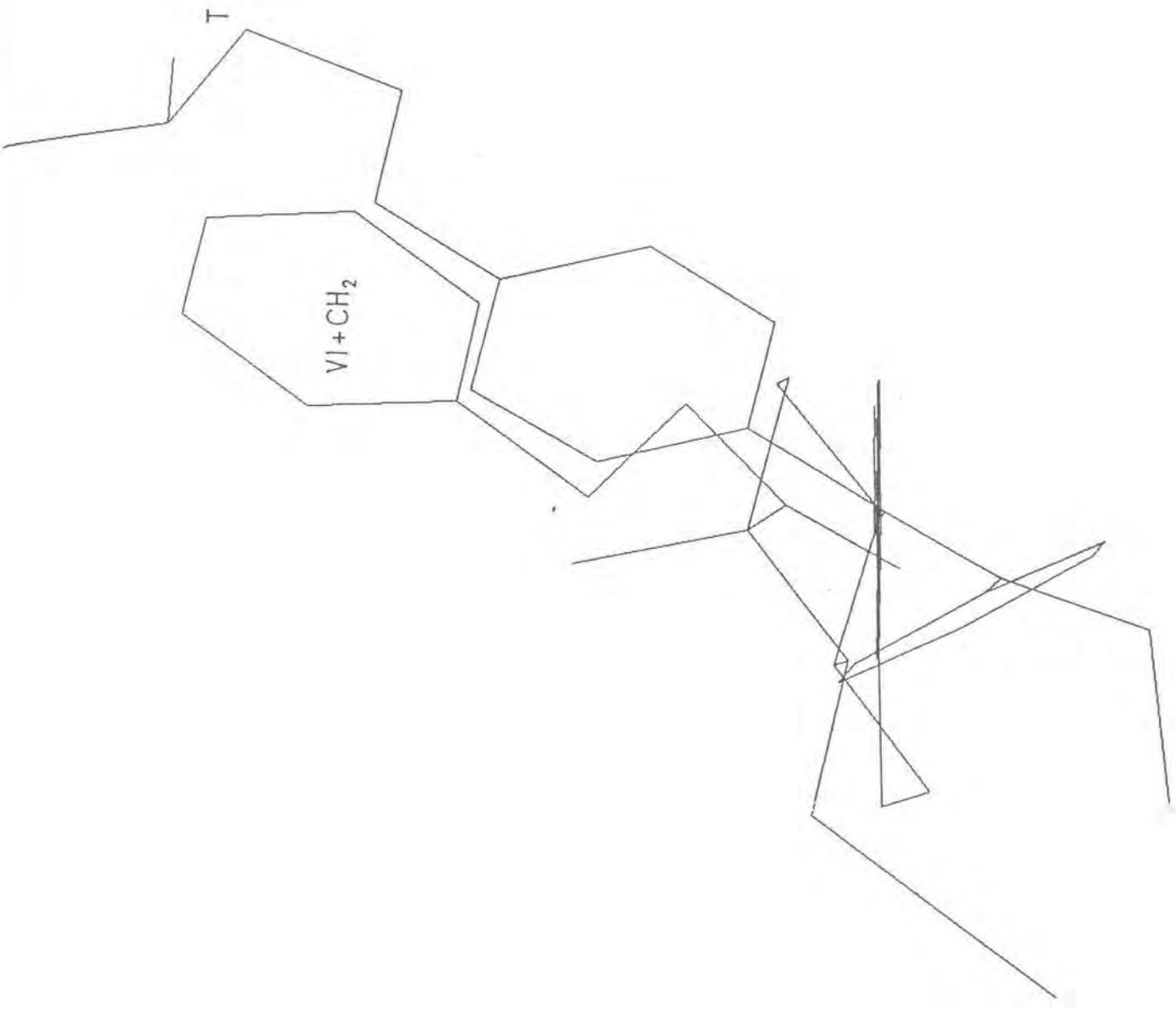
Slika R49a/1. Fitovani tamoksifen (T) i minimizirani molekul VI (VIrot) u projekciji normalnoj na uzdužnu osu molekula VIrot i vezu C13-C18.



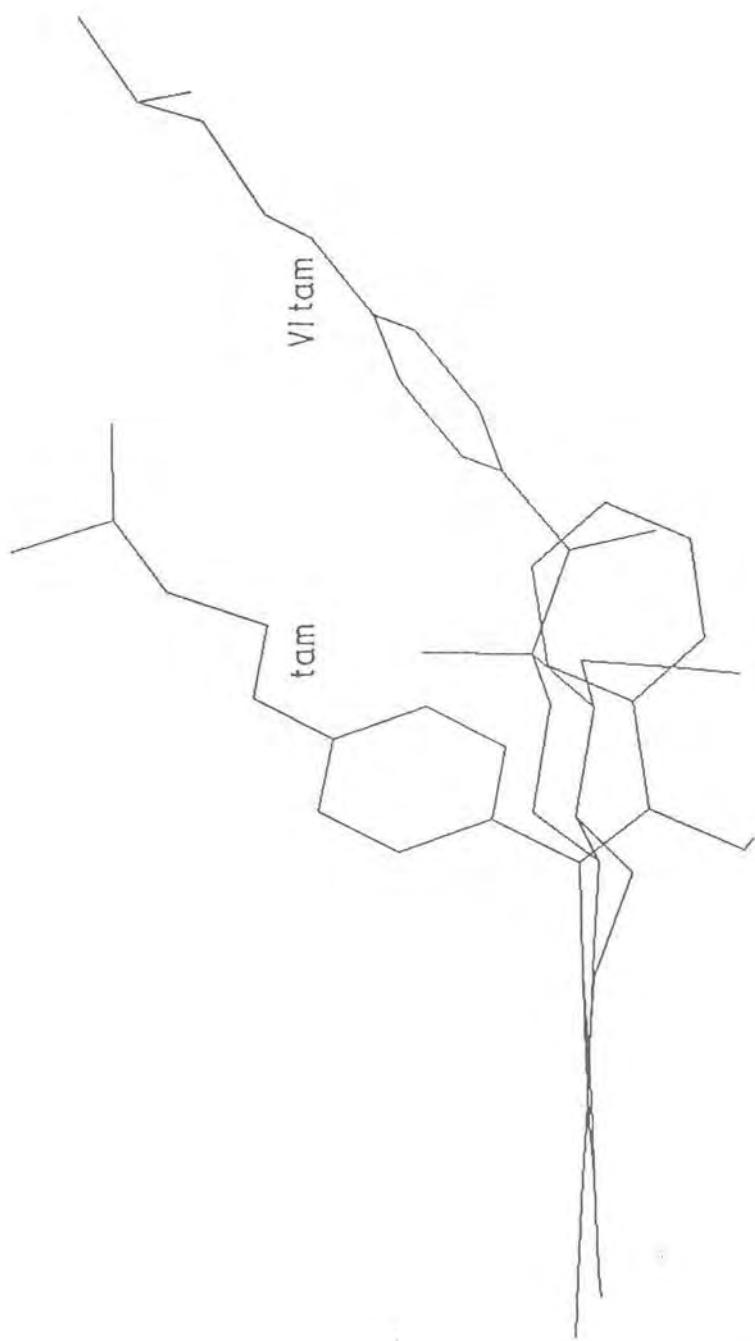
Slika R49a/2. Fitovani tamoksifen (T) i minimizirani molekul VI (VIrot) u projekciji paralelnoj uzdužnoj osi molekula VIrot.



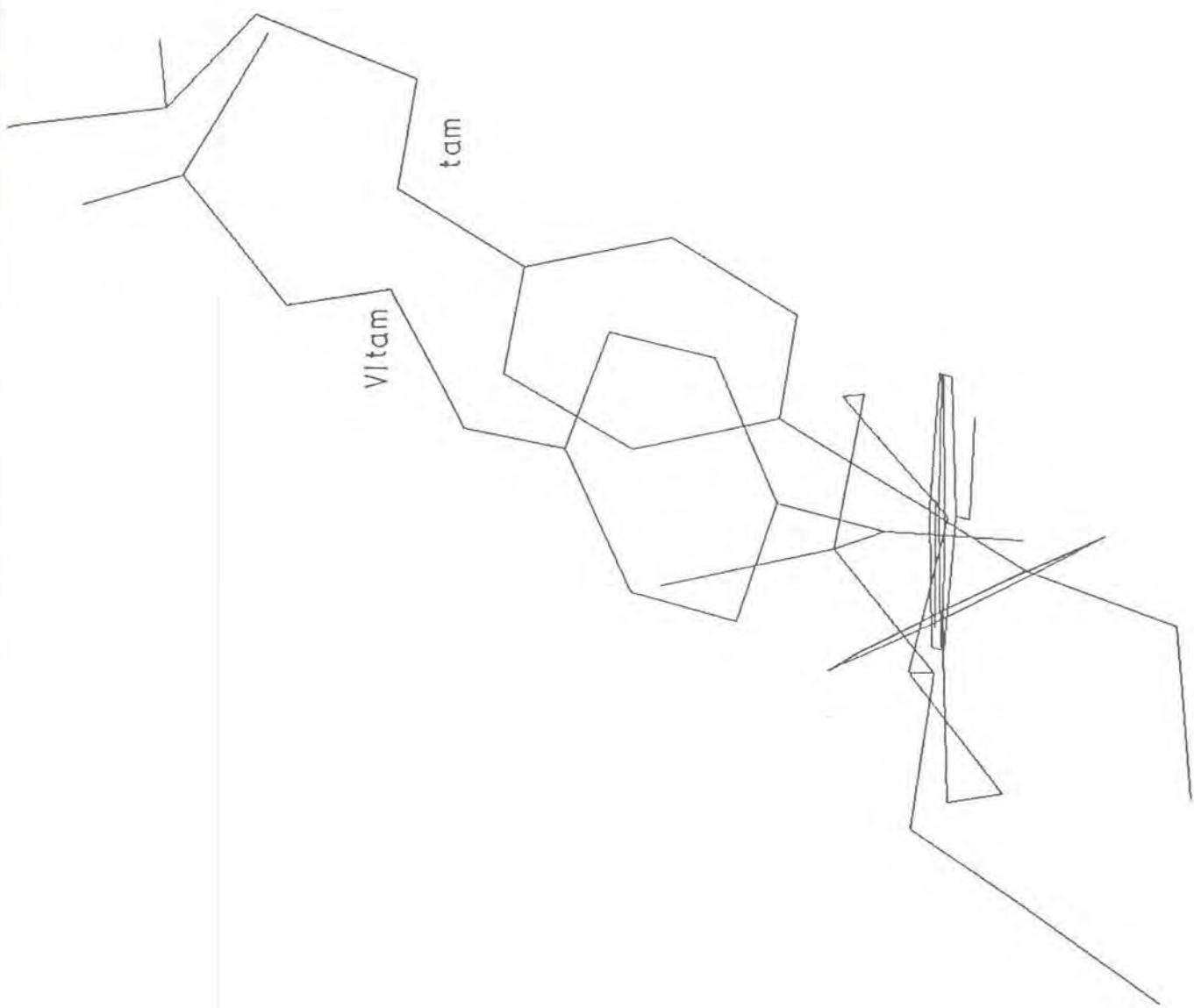
Slika R49b/1. Fitovani tamoksifen (T) i minimizirani molekul VI sa "produženim" 17-supstituentom (VI+CH<sub>2</sub>) u projekciji normalnoj na uzdužnu osu molekula VI+CH<sub>2</sub> i vezu C13-C18.



Slika R49b/2. Fitovani tamoksifen (T) i minimizirani molekul VI sa "produženim" 17-supstituentom ( $\text{VI}+\text{CH}_2$ ) u projekciji paralelnoj uzdužnoj osi molekula  $\text{VI}+\text{CH}_2$  i vezu C13-C18.



Slika R50a. Fitovani tamoksifen (tam) i molekul VI sa voluminoznim 17-supstituentom karakterističnim za tamoksifen (VI tam) u projekciji normalnoj na uzdužnu osu molekula VI tam i vezu C13-C18.



Slika R50a. Fitovani tamoksifen (tam) i molekul VI sa voluminoznim 17-supstituentom karakterističnim za tamoksifen (VItam) u projekciji paralelnoj uzdužnoj osi molekula VItam i vezu C13-C18.

R.7. 3-Metoksi-17S-hidroksi-17-fenil-16,17-sekoestra-  
-1,3,5(10)-trien-16-nitril (VII)

*Kristalografski podaci*

$C_{25}H_{29}NO_2$ , monoklinski sistem, prostorna grupa  $P2_1$ ,  $a = 9.8063(5)$ ,  $b = 6.697(1)$ ,  $c = 16.201(1) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 101.455(5)^\circ$ ,  $V = 1042.8(2) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $M_r = 375.51$ ,  $D_x = 1.196 \text{ Mg m}^{-3}$ ,  $\mu[CuK_\alpha] = 5.51 \text{ cm}^{-1}$ ,  $F(000) = 404$ ,  $R = 0.041$  za 2095 refleksija sa  $I > 5\sigma(I)$ .

*Struktura - difrakcija x-zraka*

Molekul 3-metoksi-17S-hidroksi-17-fenil-16,17-sekoestra-1,3,-5(10)-trien-16-nitril sa standardnim oznakama atoma i prstenova prikazan je na slici R51. Frakcione koordinate ne-vodonikovih i vodonikovih atoma, anizotropni temperaturni faktori, medjuatomska rastojanja i valentni i torzioni uglovi dati su u tabelama R49 - R54.

Kristalnu rešetku izgradjuju molekuli povezani van der Waals-ovim silama i jakim medjumolekularnim vodoničnim vezama koje premošćuju kiseonik O2 i azot N iz simetrijski ekvivalentnog molekula ( $-x, -1/2+y, 2-z$ ). Medjuatomsko rastojanje izmedju donora O2 i protona iznosi  $0.86(4) \text{ \AA}$ , protona i akceptora N,  $1.98(4) \text{ \AA}$ . Dužina vodonične veze iznosi  $2.830(3) \text{ \AA}$ , a ugao  $170(4)^\circ$ . Pakovanje molekula u kristalnoj rešeci posmatrano duž kristalografskih  $a$ ,  $b$  i  $c$  osa prikazano je na slikama R52, R53 i R54.

Skelet molekula obrazuju fenilni A prsten, trans spojeni B i C prstenovi i izmedju C16 i C17 rascepljeni D prsten.

*Struktura - molekularno-mehanički proračuni*

Geometrija molekula odredjena difrakcijom x-zraka uzeta je kao inicijalni model u molekularno-mehaničkim proračunima. Rezultati ovih proračuna, koji su dati uporedo sa rezultatima rentgeno-strukturalne analize u tabelama R52, R53 i R54, pokazuju da je do značajnijih promena došlo samo u položaju 17-fenilnog prstena i hidroksilnog kiseonika O2.

Torzioni uglovi i parametri asimetrije i nabiranja, koji definišu konformaciju B i C prstenova u kristalnom i slobodnom stanju, dati su na slikama R55 i R56. Odstupanja pojedinih atoma od najboljih ravni u prstenovima data su u tabeli R55.

B prsten u kristalnom molekulu ima idealnu  $7\alpha,8\beta$ -polustoličastu konformaciju  $^3H_4$ . U slobodnom molekulu dolazi do njegove deformacije ka  $7\alpha$ -koverti  $^3E$ , o čemu svedoče narušena osa drugog reda  $C_2$  (5-10) (slika R55a i b) i izrazito nesimetrična rastojanja atoma C7 i C8 od najbolje ravni B (tabela R55a).

C prsten ima  $8\beta,12\alpha$ -stoličastu konformaciju, koja je u kristalnom stanju na već opisan karakterističan način deformisana. Kada se prsten analizira, u jednom slučaju kao stolica sa sedištem određenom sa ravni C2 i u drugom kao stolica sa sedištem određenom sa ravni C3 (tabela R55b), najizraženija je deformacija uvrtaњem sedišta oko osa  $C_2$  (8-9) i  $C_2$  (9-11), respektivno. Ovo potvrđuju relativno velika i naizmenična odstupanja atoma koja obrazuju ova sedišta od najbolje ravni i loše ogledalske ravni normalne na navedene ose. U trećem slučaju, kada je stolica određena sa ravni C1, izraženija je deformacija prstena asimetričnim nabranjem pri atomima C9 i C13.

U slobodnom molekulu C prsten je na isti način deformisan, stim da su deformacije izraženije, na šta ukazuju povećane vrednosti parametara asimetrije (sliku R56), kao i povećanje apsolutnih vrednosti odstupanja atoma od najboljih ravni. Jedino u slučaju ravni C1 je došlo do smanjenja uvrтанja, čime se poboljšala ogledalska ravan  $C_s$  (9).

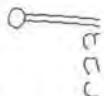
Metilna grupa iz 3-metoksi grupe je u odnosu na C2 -antiperiplanarna, a C15-karbonitrilna grupa u odnosu na atom C8 +sinklinalna i pre i posle minimizacije energije uz neznatne promene vrednosti odgovarajućih torzionih uglova (tabela R54).

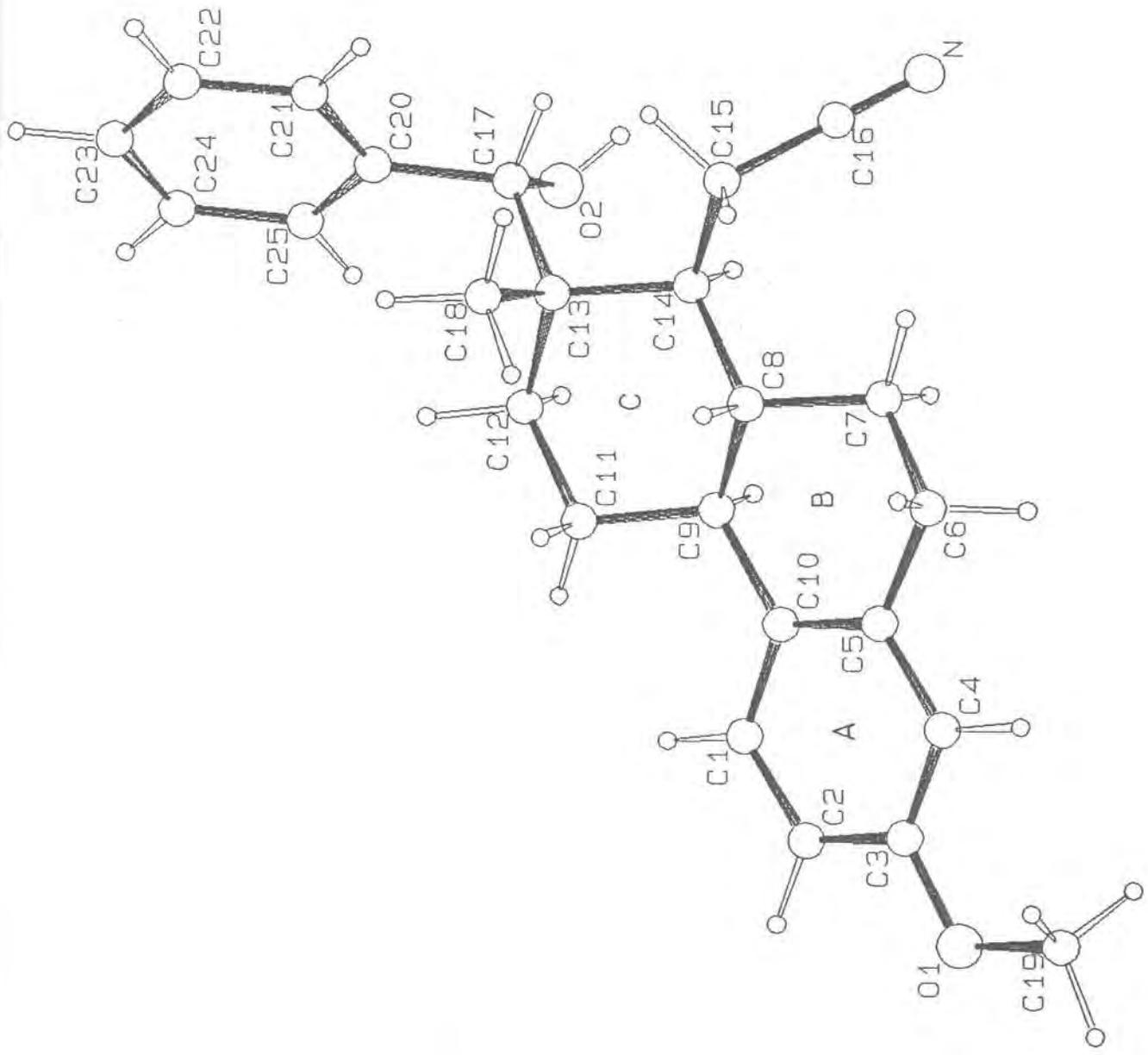
17-Fenilna grupa se tokom minimizacije energije značajnije zaokrenula oko C13-C17 veze za  $7^\circ$ , ne menjajući pri tome -antiperiplanarni položaj u odnosu na atom C14 (razlika u orijentaciji ove grupe u ovom i srodnom jedinjenju V uočljiva je na slici R48). Kao posledica ove promene, do značajnije promene je došlo i u po-

ložaju kiseonika 17-hidroksilne grupe, koji je u odnosu na atom C14 bio i ostao +sinklinalan.

*Medjuzavisnost struktura-aktivnost*

Biološki test za ovo jedinjenje nije radjen. Međutim, na osnovu uporedjivanja strukture sa jedinjenjem V može se pretpostaviti da ima slab agonistički efekat.





Slika R51 Molekul VII sa oznakama atoma i prstenova.

Tabela R49. Frakcione koordinate položaja ne-vodonikovih atoma ( $\times 10^4$ )

Atom	x	y	z
C1	-1651( 3)	-3502( 7)	5185( 2)
C2	-2663( 3)	-3112( 7)	4481( 2)
C3	-3519( 2)	-1481( 7)	4458( 1)
C4	-3359( 3)	-216( 7)	5152( 1)
C5	-2329( 3)	-613( 6)	5864( 1)
C6	-2238( 3)	795( 7)	6605( 2)
C7	-1464( 3)	-114( 7)	7427( 2)
C8	-89( 2)	-1047( 6)	7306( 1)
C9	-402( 2)	-2787( 6)	6685( 1)
C10	-1464( 2)	-2255( 6)	5897( 1)
C11	967( 2)	-3614( 7)	6509( 1)
C12	1903( 2)	-4315( 6)	7333( 1)
C13	2244( 2)	-2678( 5)	8007( 1)
C14	861( 2)	-1699( 5)	8141( 1)
C15	1166( 2)	120( 6)	8746( 1)
C16	169( 2)	384( 6)	9292( 1)
C17	2993( 2)	-3662( 5)	8857( 1)
C18	3204( 2)	-1108( 6)	7734( 1)
C19	-5370( 3)	463( 8)	3679( 2)
C20	4462( 2)	-4326( 6)	8857( 1)
C21	5584( 3)	-3073( 6)	9157( 1)
C22	6932( 3)	-3659( 7)	9136( 2)
C23	7192( 3)	-5516( 7)	8832( 2)
C24	6091( 3)	-6794( 6)	8554( 2)
C25	4739( 3)	-6196( 6)	8564( 2)
N	-596( 2)	585( 0)	9723( 1)
O1	-4492( 2)	-1233( 7)	3731( 1)
O2	2199( 2)	-5319( 5)	9053( 1)

Tabela R50. Frakcione koordinate položaja vodonikovih atoma ( $\times 10^3$ )  
 i izotropni temperaturski parametri ( $\times 10^2$ ) dati u obliku:  
 $\exp[-8\pi^2 U(\sin\theta/\lambda)^2]$

Atom	x	y	z	$U(\text{\AA}^2)$
H1	-99( 0)	-479( 1)	519( 0)	9( 0)
H2	-278( 0)	-410( 1)	394( 0)	9( 0)
H4	-403( 0)	107( 1)	514( 0)	9( 0)
H61	-170( 0)	213( 1)	648( 0)	7( 0)
H62	-328( 0)	117( 1)	667( 0)	7( 0)
H71	-125( 0)	104( 1)	790( 0)	7( 0)
H72	-211( 0)	-126( 1)	763( 0)	7( 0)
H8	49( 0)	9( 1)	705( 0)	6( 0)
H9	-90( 0)	-397( 1)	697( 0)	6( 0)
H111	75( 0)	-486( 1)	608( 0)	7( 0)
H112	150( 0)	-246( 1)	623( 0)	7( 0)
H121	138( 0)	-552( 1)	759( 0)	7( 0)
H122	287( 0)	-485( 1)	719( 0)	7( 0)
H14	31( 0)	-283( 1)	842( 0)	6( 0)
H151	116( 0)	145( 1)	837( 0)	7( 0)
H152	219( 0)	-8( 1)	914( 0)	7( 0)
H17	307( 2)	-268( 5)	936( 2)	5( 1)
H181	344( 0)	3( 1)	821( 0)	10( 1)
H182	269( 0)	-44( 1)	715( 0)	10( 1)
H193	416( 0)	-181( 1)	765( 0)	10( 1)
H191	-608( 0)	47( 1)	308( 0)	10( 1)
H192	-475( 0)	180( 1)	374( 0)	10( 1)
H193	-596( 0)	40( 1)	418( 0)	10( 1)
H21	540( 0)	-163( 1)	941( 0)	9( 0)
H22	779( 0)	-265( 1)	936( 0)	9( 0)
H23	824( 0)	-597( 1)	881( 0)	9( 0)
H24	628( 0)	-826( 1)	833( 0)	9( 0)
H25	389( 0)	-721( 1)	834( 0)	9( 0)
H02	178( 4)	-492( 7)	944( 2)	9( 1)

Tabela R51. Anizotropni temperaturski parametri ( $\times 10^4$ ) ne-vodonikovih atoma. Anizotropni temperaturski parametri su dati u obliku:

$$\exp \left[ -2\pi^2 \left[ (a^* h)^2 U_{11} + (b^* k)^2 U_{22} + (c^* l)^2 U_{33} + 2a^* b^* U_{12} hk + 2a^* c^* U_{13} hl + 2b^* c^* U_{23} kl \right] \right]$$

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
C1	65( 1)	79( 2)	50( 1)	6( 1)	11( 1)	-25( 1)
C2	72( 1)	93( 2)	46( 1)	4( 2)	11( 1)	-24( 1)
C3	53( 1)	85( 2)	41( 1)	-6( 1)	12( 1)	-7( 1)
C4	59( 1)	74( 2)	45( 1)	5( 1)	10( 1)	-8( 1)
C5	59( 1)	66( 2)	45( 1)	6( 1)	9( 1)	-12( 1)
C6	81( 2)	77( 2)	54( 1)	30( 2)	-2( 1)	-22( 1)
C7	60( 1)	79( 2)	50( 1)	23( 1)	8( 1)	-22( 1)
C8	52( 1)	45( 1)	46( 1)	3( 1)	15( 1)	-11( 1)
C9	54( 1)	51( 1)	43( 1)	4( 1)	13( 1)	-13( 1)
C10	52( 1)	60( 1)	44( 1)	0( 1)	14( 1)	-12( 1)
C11	60( 1)	66( 2)	47( 1)	14( 1)	12( 1)	-19( 1)
C12	61( 1)	47( 1)	50( 1)	9( 1)	13( 1)	-14( 1)
C13	49( 1)	35( 1)	38( 1)	-1( 1)	16( 1)	-2( 1)
C14	47( 1)	36( 1)	42( 1)	-2( 1)	18( 1)	-7( 1)
C15	51( 1)	43( 1)	47( 1)	-1( 1)	15( 1)	-12( 1)
C16	53( 1)	47( 1)	41( 1)	6( 1)	9( 1)	-8( 1)
C17	64( 1)	36( 1)	43( 1)	-2( 1)	20( 1)	-1( 1)
C18	55( 1)	52( 1)	55( 1)	0( 1)	23( 1)	13( 1)
C19	68( 2)	106( 3)	58( 1)	4( 2)	8( 1)	3( 2)
C20	58( 1)	38( 1)	40( 1)	1( 1)	8( 1)	0( 1)
C21	66( 1)	48( 1)	52( 1)	2( 1)	-5( 1)	-6( 1)
C22	56( 1)	73( 2)	74( 2)	-2( 1)	-11( 1)	0( 2)
C23	58( 1)	82( 2)	68( 2)	13( 1)	3( 1)	3( 2)
C24	68( 1)	59( 2)	72( 2)	15( 1)	10( 1)	-8( 1)
C25	64( 1)	41( 1)	66( 1)	3( 1)	13( 1)	-9( 1)
N	72( 1)	76( 2)	57( 1)	8( 1)	27( 1)	-13( 1)
O1	67( 1)	105( 2)	45( 1)	4( 1)	5( 1)	-7( 1)
O2	84( 1)	46( 1)	72( 1)	-1( 1)	42( 1)	11( 1)

Tabela R52. Medjuatomska rastojanja ( $\text{\AA}$ ) odredjena difrakcijom x-zraka (*dif*) i molekularno-mehaničkim proračunima (*mmx*)

Atom	Atom	medjuatomska rastojanja	
		<i>dif</i>	<i>mmx</i>
O1	O2	10.120( 3)	10.262
C1	C2	1.380( 4)	1.402
C1	C10	1.406( 5)	1.409
C2	C3	1.374( 6)	1.410
C3	C4	1.392( 4)	1.410
C3	O1	1.371( 2)	1.363
C4	C5	1.400( 3)	1.407
C5	C6	1.515( 5)	1.509
C5	C10	1.383( 5)	1.410
C6	C7	1.523( 5)	1.530
C7	C8	1.534( 4)	1.540
C8	C9	1.530( 5)	1.542
C8	C14	1.545( 3)	1.551
C9	C10	1.521( 3)	1.508
C9	C11	1.530( 3)	1.536
C11	C12	1.536( 3)	1.534
C12	C13	1.537( 4)	1.551
C13	C14	1.560( 3)	1.566
C13	C17	1.571( 3)	1.559
C13	C18	1.534( 4)	1.552
C14	C15	1.555( 4)	1.544
C15	C16	1.454( 3)	1.474
C16	N	1.130( 3)	1.165
C17	C20	1.508( 3)	1.517
C17	O2	1.427( 4)	1.416
C19	O1	1.418( 6)	1.406
C20	C21	1.392( 4)	1.406
C20	C25	1.385( 5)	1.410
C21	C22	1.386( 4)	1.400
C22	C23	1.380( 6)	1.401
C23	C24	1.381( 5)	1.410
C24	C25	1.388( 4)	1.401

Tabela R53. Valentni uglovi ( $^{\circ}$ ) odredjeni difrakcijom x-zraka  
(dif) i molekularno-mehaničkim proračunima (mmx)

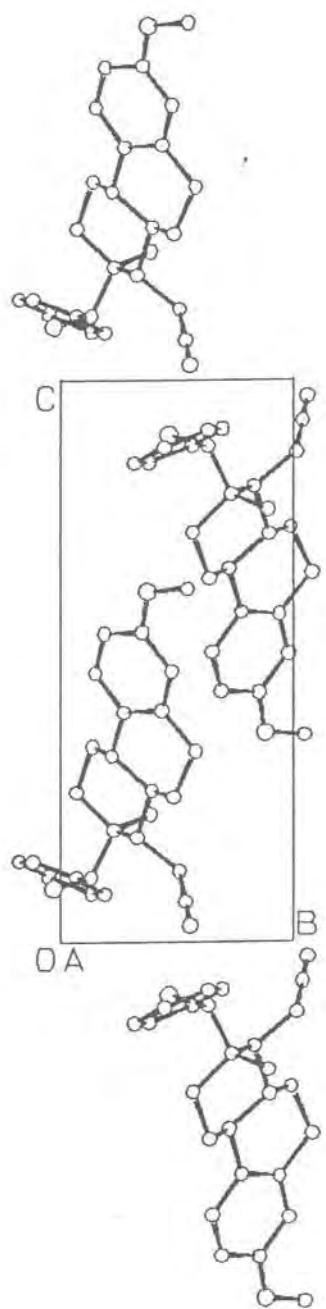
Atom	Atom	Atom	valentni uglovi	
			dif	mmx
C2	C1	C10	121.4( 3)	122.0
C1	C2	C3	120.5( 3)	121.9
C2	C3	C4	119.5( 3)	115.6
C2	C3	O1	115.9( 3)	119.8
C4	C3	O1	124.6( 3)	124.5
C3	C4	C5	119.8( 3)	122.9
C4	C5	C6	117.0( 3)	117.9
C4	C5	C10	121.3( 3)	120.8
C6	C5	C10	121.7( 3)	121.3
C5	C6	C7	112.8( 3)	112.0
C6	C7	C8	110.4( 3)	109.8
C7	C8	C9	109.1( 2)	107.9
C7	C8	C14	113.3( 2)	114.0
C9	C8	C14	111.6( 2)	112.2
C8	C9	C10	112.8( 2)	113.4
C8	C9	C11	109.2( 2)	107.7
C10	C9	C11	114.1( 2)	114.0
C1	C10	C5	117.5( 3)	116.7
C1	C10	C9	120.4( 3)	121.3
C5	C10	C9	122.1( 3)	122.0
C9	C11	C12	110.1( 2)	111.0
C11	C12	C13	114.1( 2)	115.0
C12	C13	C14	109.0( 2)	109.3
C12	C13	C17	108.8( 2)	108.9
C12	C13	C18	110.1( 2)	108.7
C14	C13	C17	108.8( 2)	111.3
C14	C13	C18	110.6( 2)	110.2
C17	C13	C18	109.5( 2)	108.5
C8	C14	C13	112.7( 2)	113.3
C8	C14	C15	109.7( 2)	111.2
C13	C14	C15	110.7( 2)	112.5
C14	C15	C16	114.2( 2)	113.3
C15	C16	N	179.3( 3)	179.8
C13	C17	C20	113.8( 2)	115.0
C13	C17	O2	109.9( 2)	110.8
C20	C17	O2	109.5( 2)	110.5
C17	C20	C21	120.7( 2)	120.4
C17	C20	C25	121.3( 3)	122.0
C21	C20	C25	118.0( 3)	117.6
C20	C21	C22	120.8( 3)	121.9
C21	C22	C23	120.6( 3)	119.7
C22	C23	C24	119.1( 3)	119.7
C23	C24	C25	120.3( 3)	119.8
C20	C25	C24	121.2( 3)	121.5
C3	O1	C19	117.3( 3)	123.4

Tabela R54. Torzioni uglovi ( $^{\circ}$ ) odredjeni difrakcijom x-zraka  
(dif) i molekularno-mehaničkim proračunima (mmx)

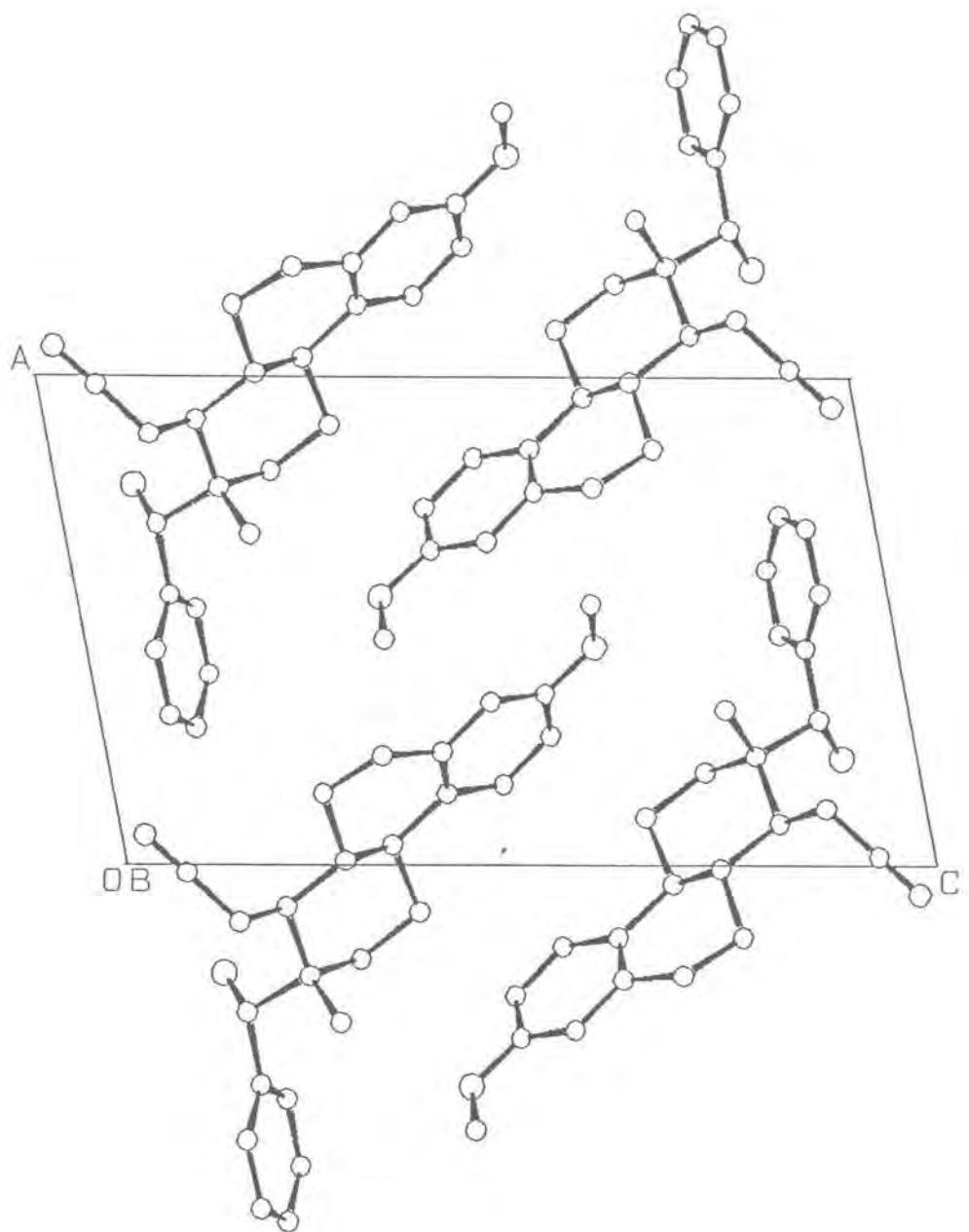
Atom	Atom	Atom	Atom	torzioni uglovi	
				dif	mmx
C1	C10	C13	C18	93.9( 3)	94.6
C1	C2	C3	C4	0.0( 5)	-0.7
C1	C2	C3	O1	-179.8( 3)	-179.9
C1	C10	C5	C4	0.5( 4)	-1.6
C1	C10	C5	C6	178.4( 3)	178.5
C1	C10	C9	C8	166.1( 3)	166.4
C1	C10	C9	C11	40.7( 4)	42.6
C2	C1	C10	C5	-0.3( 5)	1.4
C2	C1	C10	C9	176.2( 3)	179.9
C2	C3	C4	C5	0.1( 5)	0.5
C2	C3	O1	C19	-178.5( 3)	-178.8
C3	C2	C1	C10	0.1( 5)	-0.2
C3	C4	C5	C6	-178.4( 3)	-179.3
C3	C4	C5	C10	-0.4( 5)	0.7
C4	C3	O1	C19	1.7( 5)	2.2
C4	C5	C6	C7	160.4( 3)	161.8
C4	C5	C10	C9	-176.0( 3)	179.8
C5	C4	C3	O1	179.9( 3)	179.6
C5	C6	C7	C8	48.4( 4)	51.5
C5	C10	C9	C8	-17.6( 4)	-15.1
C5	C10	C9	C11	-143.0( 3)	-138.9
C5	C10	C9		2.0( 4)	-0.1
C6	C7	C8	C9	-64.2( 3)	-66.4
C6	C7	C8	C14	170.8( 3)	168.3
C7	C6	C5	C10	-17.6( 4)	-18.2
C7	C8	C9	C10	47.5( 3)	47.1
C7	C8	C9	C11	175.5( 2)	174.2
C7	C8	C14	C13	179.0( 2)	178.3
C7	C8	C14	C15	-57.1( 3)	-53.8
C8	C9	C11	C12	58.8( 3)	59.4
C8	C14	C13	C12	-50.5( 3)	-47.4
C8	C14	C13	C17	-169.0( 2)	-167.8
C8	C14	C13	C18	70.8( 3)	71.9
C8	C14	C15	C16	89.9( 3)	38.9
C9	C8	C14	C13	55.4( 3)	55.2
C9	C8	C14	C15	179.2( 2)	-176.9
C9	C11	C12	C13	-57.9( 3)	-57.0
C10	C9	C8	C14	173.5( 2)	173.5
C10	C9	C11	C12	-173.9( 2)	-173.8
C11	C9	C8	C14	-58.5( 3)	-59.4
C11	C12	C13	C14	52.4( 3)	49.1
C11	C12	C13	C17	170.9( 2)	170.9
C11	C12	C13	C18	-69.2( 3)	-71.2
C12	C13	C14	C15	-173.8( 2)	-174.7
C12	C13	C17	C20	72.0( 3)	63.1
C12	C13	C17	O2	-51.2( 3)	-63.0
C13	C14	C15	C16	-145.1( 2)	-142.8

Nastavak tabele R54.

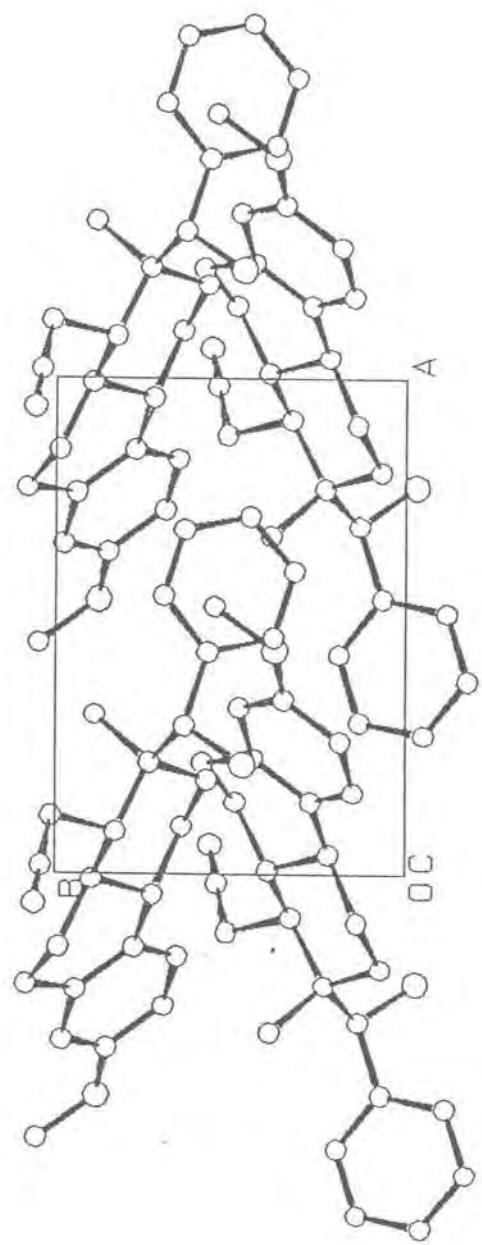
Atom	Atom	Atom	Atom	<i>dif</i>	<i>mmx</i>
C13	C17	C20	C21	93.4( 3)	93.3
C13	C17	C20	C25	-87.0( 3)	-87.7
C14	C13	C17	C20	-169.3( 2)	-176.3
C14	C13	C17	O2	67.4( 2)	57.5
C14	C15	C16	N	113.6(**)	-69.6
C15	C14	C13	C17	67.7( 2)	65.0
C15	C14	C13	C18	-52.6( 3)	-55.4
C17	C20	C21	C22	-178.2( 3)	179.7
C17	C20	C25	C24	179.1( 3)	-179.9
C18	C13	C17	C20	-48.3( 3)	-55.0
C18	C13	C17	O2	-171.6( 2)	178.9
C20	C21	C22	C23	-1.3( 5)	-0.4
C20	C25	C24	C23	-0.6( 5)	0.8
C21	C20	C17	O2	-143.2( 3)	-140.4
C21	C20	C25	C24	-1.2( 5)	-0.9
C21	C22	C23	C24	-0.5( 5)	0.2
C22	C21	C20	C25	2.1( 5)	0.7
C22	C23	C24	C25	1.4( 5)	-0.4
C25	C20	C17	O2	36.5( 4)	38.5



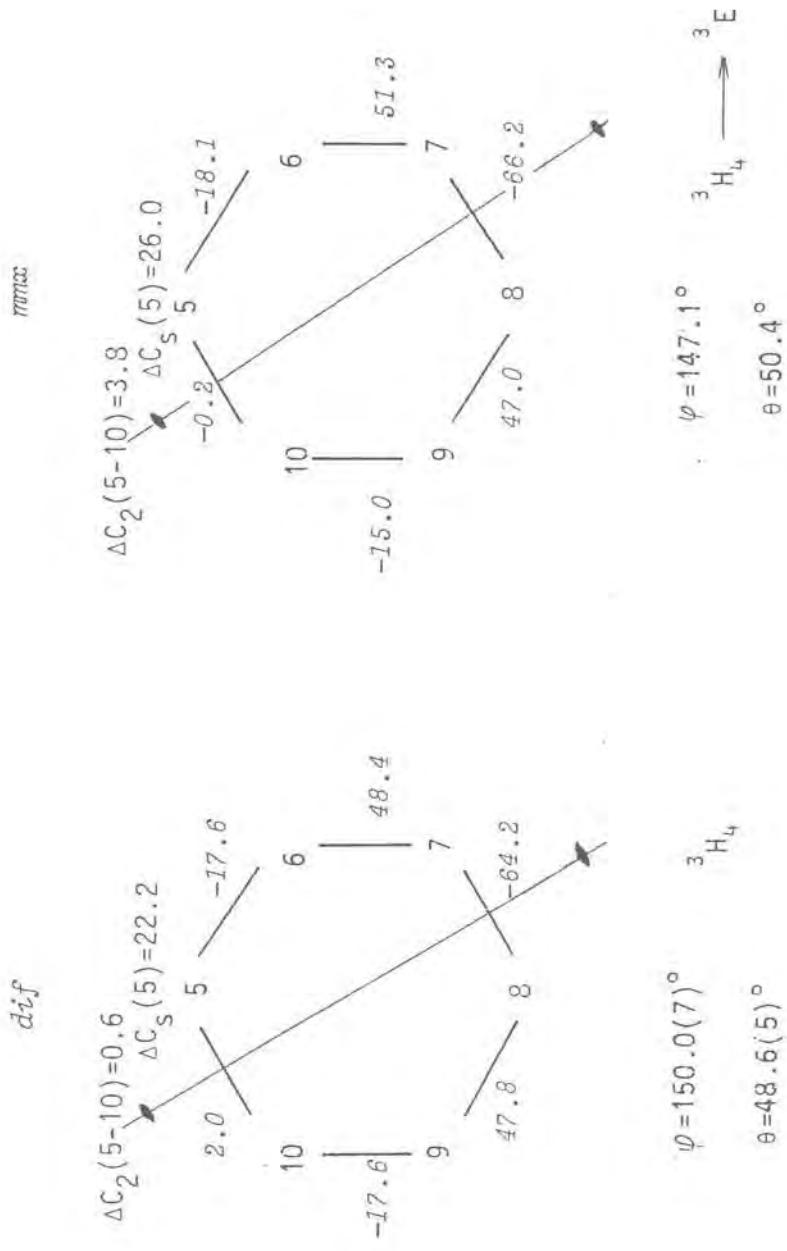
Slika R52. Pakovanje molekula VII u kristalu posmatrano duž a ose.



Slika R53. Pakovanje molekula VII u kristalu posmatrano duž *b* ose.



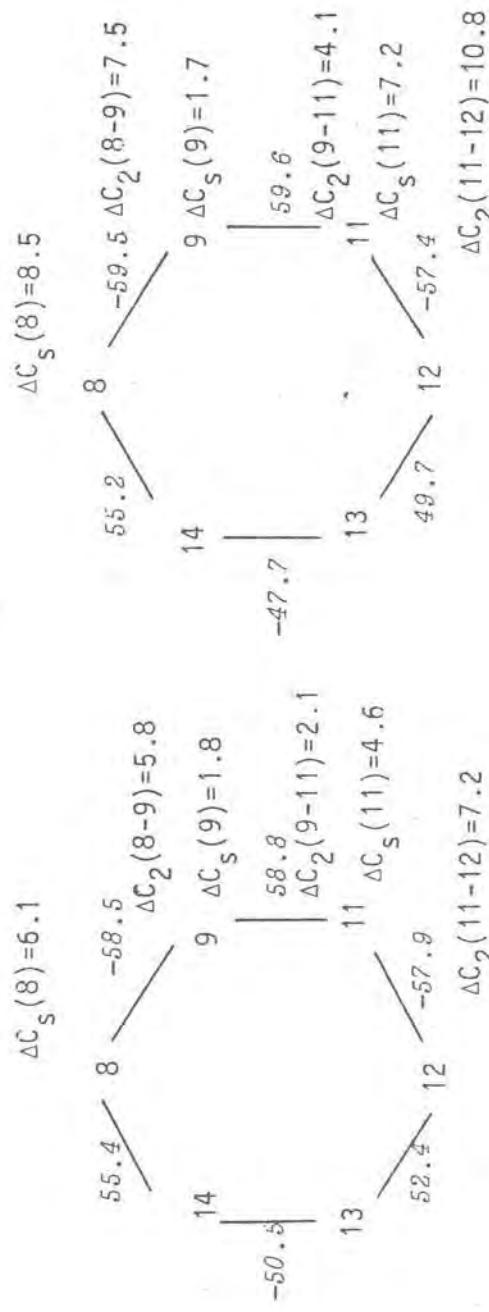
Slika R54. Pakovanje molekula VII u kristalu posmatrano duž *c* ose.



Slika R55. Veličine koje opisuju konformaciju B prstena pre (*dif*) i posle minimizacije energije (*mmx*).

*dif*

*mmx*



$$\varphi = 72.5(51)^\circ$$

$$^1C_4$$

$$\theta = 5.2(5)^\circ$$

$$\varphi = 65.2^\circ$$

$$\theta = 8.1^\circ$$

Slika R56. Veličine koje opisuju konformaciju C prstena pre (*dif*) i posle minimizacije energije (*mmx*).

Tabela R55. Odstupanja ( $\text{\AA}$ ) atoma od najbolje ravni i uglovi ( $^{\circ}$ )  
koje zaklapaju ravni naslona i nogu stolice pre (*dif*) i  
posle minimizacije energije (*mmx*)

a.

		odstupanje		ugao <sup>#</sup>	
Ravan	atom	<i>dif</i>	<i>mmx</i>	<i>dif</i>	<i>mmx</i>
B	C9*	-0.003(2)	0.000		
	C10*	0.007(2)	0.001		
	C5*	-0.010(3)	-0.001		
	C6*	0.005(3)	0.000		
	C7	-0.387(3)	-0.446		
	C8	0.394(2)	0.372		

b.

C1	C14*	0.005(2)	0.004		
	C8*	-0.007(2)	-0.004		
	C11*	0.009(3)	0.004		
	C12*	-0.005(2)	-0.004		
	C9	-0.706(2)	-0.727	128.8(2)	126.8
	C13	0.643(2)	0.614	134.2(2)	137.1
C2	C8*	0.021(2)	0.036		
	C9*	-0.022(2)	-0.037		
	C12*	0.022(2)	0.037		
	C13*	-0.017(2)	-0.037		
	C11	0.695(2)	0.689	127.7(3)	127.5
	C14	-0.640(2)	-0.624	131.7(2)	133.2
C3	C9*	-0.030(3)	-0.042		
	C11*	0.040(4)	0.041		
	C13*	-0.021(3)	-0.040		
	C14	0.021(3)	0.041		
	C8	0.667(3)	0.679	129.0(2)	127.9
	C12	-0.631(3)	-0.619	129.9(2)	131.5

\* atomi koji obrazuju sedište stolice

# ugao koju obrazuju naslon, odnosno noge i sedište stolice

R.8. 3-Metoksi-17S-hidroksi-17-benzil-16,17-sekoestra-  
-1,3,5(10)-trien-16-nitril (VIII)

*Kristalografski podaci*

$C_{26}H_{31}NO_2$ , ortorombični sistem, prostorna grupa  $P2_12_12_1$ ,  $a = 10.647(4)$ ,  $b = 11.061(5)$ ,  $c = 18.431(7) \text{ \AA}$ ,  $V = 2170.6(15) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $M_r = 389.54$ ,  $D_x = 1.192 \text{ Mg m}^{-3}$ ,  $\mu[\text{MoK}_\alpha] = 0.69 \text{ cm}^{-1}$ ,  $F(000) = 840$ ,  $R = 0.069$  za 1429 refleksija sa  $I > 3\sigma(I)$ .

*Struktura - difrakcija x-zraka*

Molekul 3-metoksi-17S-hidroksi-17-benzil-16,17-sekoestra-1,3,5(10)-trien-16-nitrija sa oznakama atoma i prstenova predstavljen je na slici R57. Frakcione koordinate ne-vodonikovih i vodonikovih atoma, anizotropni temperaturski parametri za ne-vodonikove atome, medjuatomska rastojanja, valentni i torzioni uglovi dati su u tabelama R56 - R61.

Kristalnu strukturu izgradjuju molekuli koji su međusobno povezani van der Waalsovim silama. Nisu nadjene vodonične veze. Pakovanje molekula u kristalnoj rešetci posmatrano duž kristalografskih osa  $a$ ,  $b$  i  $c$  dato je na slikama R58, R59 i R60.

Skelet molekula čine za estrone uobičajeni fenilni A prsten, na trans način spojeni B i C prstenovi i izmedju atoma C16 i C17 rascepljen D prsten.

*Struktura - molekularno-mehanički proračuni*

Molekul sa geometrijom koja je određena difrakcijom x-zraka podvrgнута је molekularno-mehaničким прорачунима, чији су резултати dati u tabelama R59, R60 i R61. U geometriji molekula posle минимизације енергије није дошло до значајнијих промена.

*Konformaciona analiza*

Torzioni uglovi i parametri asimetrije i nabiranja, koji definišu konformaciju B i C prstenova kristalnog i slobodnog moleku-

la, dati su na slikama R61 i R62.

B prsten u kristalnom stanju ima gotovo idealnu  $7\alpha,8\beta$  polustoličastu konformaciju  $^3H_4$ , koju je sačuvao i u slobodnom molekulu, na šta ukazuju parametri nabiranja i asimetrije (slika R61a i b). U tabeli R62a su data odstupanja atoma koji obrazuju sedište polustolice, kao i rastojanja atoma C7 i C8 od najbolje ravni B.

C prsten ima  $8\beta,12\alpha$ -stoličastu konformaciju  $^1C_4$  sa gotovo idealnom ogledalskom ravni  $C_s$  (9), kako u kristalnom, tako i u energijski minimiziranom molekulu. Na ovu ravan normalna i u kristalnom i u slobodnom molekulu loša osa drugog reda pokazuje da je molekul pri atomima C9 i C13 nejednako nabran, o čemu svedoče i različiti uglovi koje zaklapaju naslon i noge stolice definisanih ovim atomima (tabela R62b). Osrednji kvalitet ostala dva para međusobno normalnih osa i ogledalskih ravnih ukazuje na to da je prsten pri naspramnim atomima C11 i C14, kao i C8 i C12 takodje različito nabran, ali u mnogo manjoj meri, i da su odgovarajuća sedišta izvitoperena. Prvo potvrđuju različiti uglovi koje zaklapaju sedišta i noge stolica, a drugo, signifikantno razmenično odstupanje atoma od najbolje ravni sedišta (tabela R62b, ravni C2 i C3). U slobodnom molekulu su svi simetrijski elementi, izuzev ogledalske ravni C9, postali lošiji (slika R62b) usled povećanja deformacija koje je posedovao C prsten u kristalnom molekulu (tabela R62b).

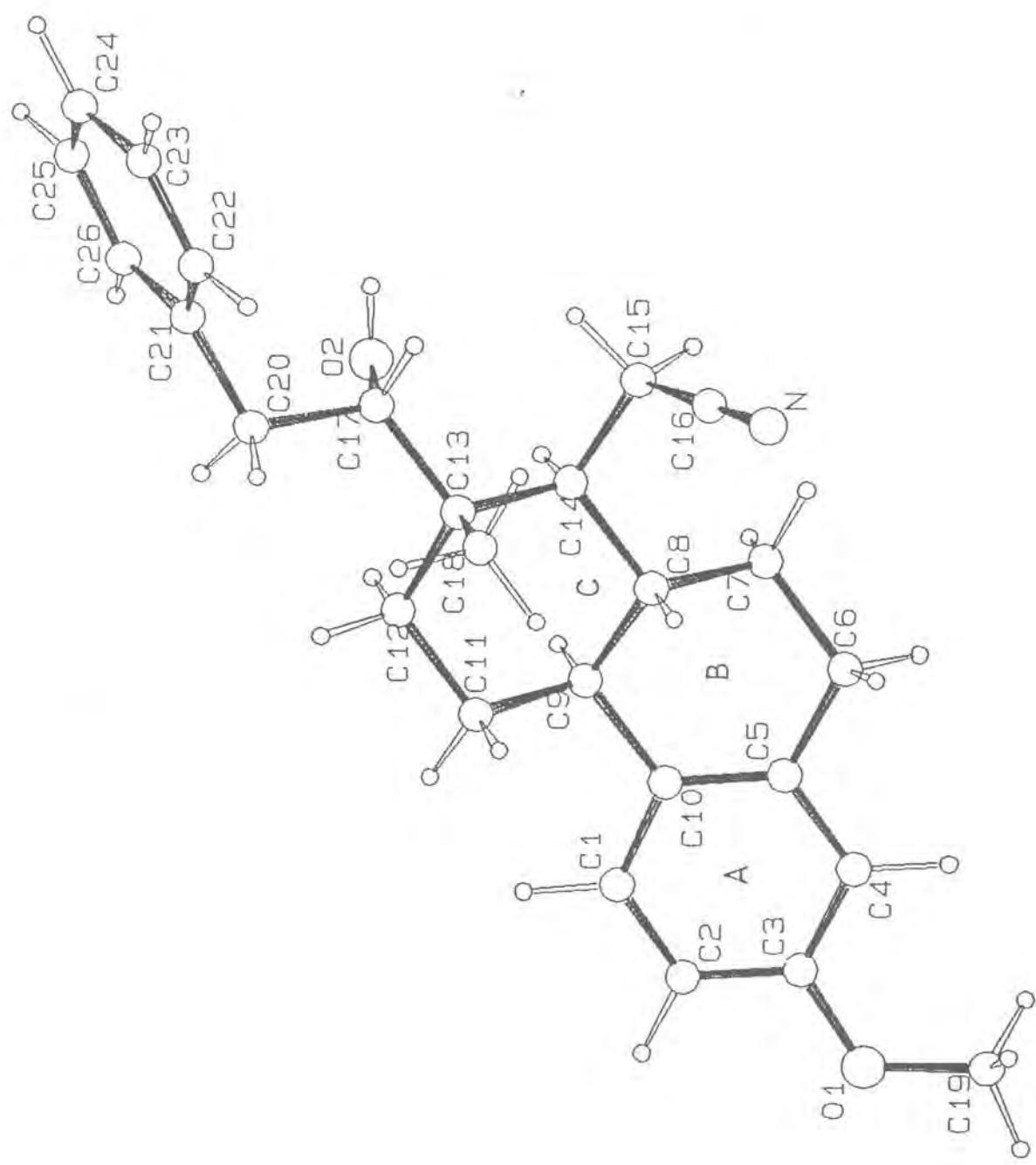
Metilna grupa iz 3-metoksi grupe je u odnosu na C2 +sinperi-planarna i pre i posle minimizacije energije. 15-Karbonitrilna grupa je u oba slučaja u odnosu na C8 -sinklinalna, za razliku od hemijski srodnog jedinjenja VI gde je +sinklinalna u kristalnom i +antiklinalna u slobodnom molekulu.

Kako su konformacije 17-benzila i 17-hidroksilne grupe neposredno povezane sa biološkom aktivnošću, o njima će se govoriti u sledećem poglavljju.

#### *Medjuzavisnost struktura-aktivnost*

U odnosu na energijski minimizirani molekul hemijski srodnog jedinjenja V, orijentacija benzilne grupe razlikuje se za  $9.4^\circ$  ( $\Phi_{C13C17C20C21} = 166.9^\circ$ ), ali je u biti ostala paralelna sa uzduž-

nom osom molekula. Istovremeno, analiza benzila u aproksimaciji krutog rotatora (rotacija oko C17-C20 veze) pokazuje da ovaj položaj odgovara položaju apsolutnog minimuma energije (slika R63). Tako, za razliku od jedinjenja VI u ovom slučaju se ne može očekivati da benzil u slobodnom molekulu bitno promeni svoju orijentaciju i dodje u približno normalni položaj u odnosu na skelet molekula. Stoga, pozivajući se na Duaxovu hipotezu da je volumenozni i na molekul normalan supstinent odgovoran za antiestrogenu aktivnost jedinjenja i na zaključke izvedene u odnosu na međuzavisnost struktura-aktivnost za jedinjenja V i VI (poglavlje R.6.), najverovatnije da ovo jedinjenje ne poseduje nikakvo antiestrogeno svojstvo. Mogao bi biti slab agonist, odnosno sinergist u kombinaciji sa estradiolom.



Slika R57. Molekul VIII sa oznakama atoma i prstenova.

Tabela R56. Frakcione koordinate položaja ne-vodonikovih  
atoma ( $\times 10^4$ )

Atom	x	y	z
C1	2885( 8)	-15195( 7)	5314( 4)
C2	2856(11)	-16309( 9)	5623( 4)
C3	1914(11)	-17081( 8)	5439( 3)
C4	950( 8)	-16716( 6)	4981( 3)
C5	985( 7)	-15558( 6)	4670( 3)
C6	-71( 6)	-15204( 6)	4176( 4)
C7	-154( 6)	-13823( 6)	4058( 3)
C8	1137( 5)	-13335( 5)	3868( 3)
C9	2031( 7)	-13490( 5)	4512( 3)
C10	1963( 7)	-14783( 6)	4833( 3)
C11	3353( 6)	-13100( 6)	4306( 4)
C12	3353( 6)	-11785( 5)	4063( 4)
C13	2467( 5)	-11544( 5)	3412( 3)
C14	1149( 5)	-11997( 5)	3630( 3)
C15	103( 5)	-11731( 5)	3080( 3)
C16	42( 6)	-12563( 6)	2481( 4)
C17	2418( 5)	-10155( 5)	3268( 3)
C18	2959( 6)	-12155( 5)	2719( 3)
C19	1039(11)	-19082( 8)	5568( 5)
C20	3689( 6)	-9550( 6)	3172( 4)
C21	3555( 5)	-8309( 5)	2845( 4)
C22	3522( 6)	-8129( 7)	2107( 4)
C23	3323( 6)	-7001( 9)	1816( 4)
C24	3184( 7)	-6023( 8)	2253( 5)
C25	3194( 7)	-6189( 7)	2992( 5)
C26	3386( 6)	-7304( 6)	3288( 4)
O1	1936( 8)	-18215( 6)	5767( 3)
O2	1763( 5)	-9594( 4)	3854( 2)
N	-29( 6)	-13240( 7)	2017( 3)

Tabela R57. Frakcione koordinate položaja vodonikovih atoma ( $\times 10^3$ )  
 i izotropni temperaturski parametri ( $\times 10^2$ ) dati u obliku:  
 $\exp[-8\pi^2 U(\sin\theta/\lambda)^2]$

Atom	x	y	z	$U(\lambda^2)$
H1	366( 1)	-1460( 1)	544( 0)	11( 0)
H2	357( 1)	-1657( 1)	601( 0)	11( 0)
H4	19( 1)	-1733( 1)	486( 0)	11( 0)
H6A	6( 1)	-1564( 1)	366( 0)	11( 0)
H6B	-94( 1)	-1551( 1)	441( 0)	11( 0)
H7A	-49( 1)	-1340( 1)	455( 0)	11( 0)
H7B	-79( 1)	-1363( 1)	362( 0)	11( 0)
H8	146( 1)	-1385( 1)	341( 0)	11( 0)
H9	173( 1)	-1290( 1)	495( 0)	11( 0)
H11A	369( 1)	-1366( 1)	387( 0)	11( 0)
H11B	397( 1)	-1319( 1)	477( 0)	11( 0)
H12A	305( 1)	-1123( 1)	451( 0)	11( 0)
H12B	430( 1)	-1153( 1)	391( 0)	11( 0)
H14	91( 1)	-1146( 1)	410( 0)	11( 0)
H15A	27( 1)	-1084( 1)	286( 0)	11( 0)
H15B	-79( 1)	-1175( 1)	336( 0)	11( 0)
H17	194( 1)	-1004( 1)	276( 0)	11( 0)
H18A	301( 1)	-1312( 1)	280( 0)	11( 0)
H18B	389( 1)	-1181( 1)	260( 0)	11( 0)
H18C	233( 1)	-1196( 1)	227( 0)	11( 0)
H19A	120( 1)	-1990( 1)	588( 1)	11( 0)
H19B	111( 1)	-1928( 1)	500( 1)	11( 0)
H19C	11( 1)	-1874( 1)	569( 1)	11( 0)
H20A	424( 1)	-1010( 1)	281( 0)	11( 0)
H20B	416( 1)	-948( 1)	369( 0)	11( 0)
H22	363( 1)	-889( 1)	175( 0)	11( 0)
H23	330( 1)	-688( 1)	123( 0)	11( 0)
H24	304( 1)	-513( 1)	203( 1)	11( 0)
H25	308( 1)	-541( 1)	334( 1)	11( 0)
H26	339( 1)	-741( 1)	387( 0)	11( 0)
H	136( 6)	-906( 6)	359( 4)	9( 2)

Tabela R58. Anizotropni temperaturski parametri ( $\times 10^4$ ) ne-vodonikovih atoma. Anizotropni temperaturski parametri su dati u obliku:

$$\exp \left[ -2\pi^2 \left[ (a^* h)^2 U_{11} + (b^* k)^2 U_{22} + (c^* l)^2 U_{33} + 2a^* b^* U_{12} hk + 2a^* c^* U_{13} hl + 2b^* c^* U_{23} kl \right] \right]$$

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
C1	157( 7)	83( 5)	77( 4)	27( 5)	-51( 5)	-14( 4)
C2	193(10)	101( 6)	80( 5)	40( 7)	-61( 6)	6( 5)
C3	178( 9)	94( 6)	56( 4)	54( 7)	-8( 5)	9( 4)
C4	132( 6)	77( 5)	60( 4)	27( 5)	10( 4)	14( 4)
C5	101( 5)	88( 5)	54( 3)	27( 4)	0( 4)	0( 3)
C6	91( 5)	81( 5)	89( 4)	9( 4)	2( 4)	19( 4)
C7	74( 4)	75( 4)	68( 4)	11( 3)	12( 3)	13( 3)
C8	63( 3)	61( 3)	53( 3)	11( 3)	-9( 3)	-4( 3)
C9	104( 5)	56( 4)	62( 3)	28( 4)	-21( 4)	-10( 3)
C10	105( 5)	77( 4)	57( 3)	31( 4)	-24( 4)	-13( 3)
C11	84( 5)	70( 4)	105( 5)	11( 4)	-51( 4)	-21( 4)
C12	78( 4)	50( 3)	104( 4)	8( 3)	-44( 4)	-20( 3)
C13	55( 3)	50( 3)	74( 4)	16( 3)	-11( 3)	-17( 3)
C14	60( 3)	59( 3)	58( 3)	13( 3)	-8( 3)	-7( 3)
C15	61( 3)	61( 4)	75( 4)	2( 3)	-15( 3)	5( 3)
C16	55( 3)	86( 4)	68( 4)	-17( 3)	-13( 3)	11( 4)
C17	51( 3)	66( 4)	71( 3)	11( 3)	-9( 3)	-10( 3)
C18	61( 3)	61( 4)	90( 4)	4( 3)	3( 3)	-20( 3)
C19	218(12)	88( 6)	103( 7)	54( 8)	45( 8)	40( 5)
C20	64( 4)	67( 4)	123( 6)	11( 3)	-24( 4)	-19( 4)
C21	49( 3)	62( 4)	104( 5)	1( 3)	-13( 3)	-25( 4)
C22	60( 4)	102( 6)	103( 6)	-10( 4)	-7( 4)	-35( 5)
C23	65( 4)	120( 7)	98( 5)	-16( 5)	-11( 4)	8( 5)
C24	76( 5)	90( 6)	130( 7)	-23( 4)	-22( 5)	12( 5)
C25	91( 5)	73( 5)	121( 6)	-8( 4)	-6( 5)	-22( 4)
C26	86( 5)	59( 4)	99( 4)	-5( 3)	-9( 4)	-7( 4)
O1	235( 8)	90( 4)	95( 4)	45( 5)	-17( 5)	36( 3)
O2	105( 3)	65( 3)	69( 3)	26( 3)	-12( 3)	-8( 2)
N	88( 4)	139( 6)	74( 4)	-42( 4)	-1( 3)	-12( 4)

Tabela R59. Medjuatomska rastojanja ( $\text{\AA}$ ) odredjena difrakcijom x-zraka (*dif*) i molekularno-mehaničkim proračunima (*mmx*)

Atom	Atom	medjuatomska rastojanja	
		<i>dif</i>	<i>mmx</i>
O1	O2	10.168( 9)	10.374
C1	C2	1.358(12)	1.403
C1	C10	1.399(10)	1.410
C2	C3	1.360(15)	1.408
C3	C4	1.389(12)	1.403
C3	O1	1.393(11)	1.372
C4	C5	1.404( 9)	1.418
C5	C6	1.499(10)	1.496
C5	C10	1.382(10)	1.407
C6	C7	1.545( 9)	1.534
C7	C8	1.518( 8)	1.542
C8	C9	1.531( 8)	1.549
C8	C14	1.544( 8)	1.550
C9	C10	1.549( 9)	1.516
C9	C11	1.520(10)	1.530
C11	C12	1.522( 9)	1.538
C12	C13	1.549( 9)	1.545
C13	C14	1.543( 8)	1.563
C13	C17	1.560( 8)	1.567
C13	C18	1.537( 8)	1.551
C14	C15	1.534( 8)	1.550
C15	C16	1.439( 9)	1.467
C16	N	1.139(10)	1.169
C17	C20	1.520( 8)	1.546
C17	O2	1.428( 7)	1.413
C19	O1	1.402(13)	1.406
C20	C21	1.506( 9)	1.507
C21	C22	1.375(10)	1.408
C21	C26	1.391( 9)	1.402
C22	C23	1.374(12)	1.400
C23	C24	1.357(13)	1.396
C24	C25	1.374(13)	1.408
C25	C26	1.364(10)	1.398

Tabela R60. Valentni uglovi ( $^{\circ}$ ) odredjeni difrakcijom x-zraka  
(dif) i molekularno-mehaničkim proračunima (mmx)

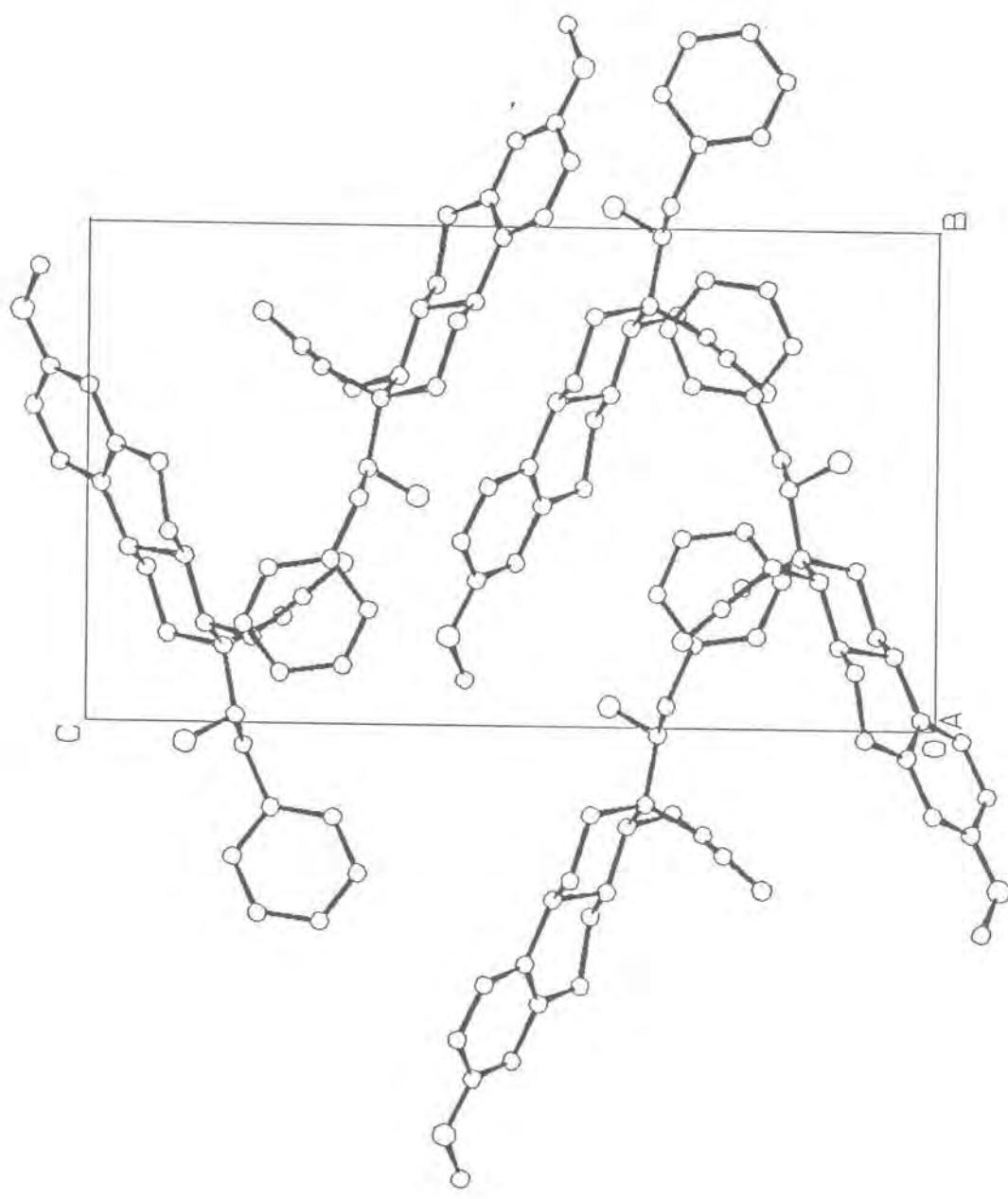
Atom	Atom	Atom	valentni uglovi	
			dif	mmx
C2	C1	C10	123.1( 8)	121.9
C1	C2	C3	118.8( 9)	121.5
C2	C3	C4	120.9( 8)	116.4
C2	C3	O1	116.4( 8)	119.7
C4	C3	O1	122.6( 8)	124.0
C3	C4	C5	119.6( 7)	122.8
C4	C5	C6	117.8( 6)	118.3
C4	C5	C10	119.8( 6)	120.1
C6	C5	C10	122.4( 6)	121.5
C5	C6	C7	112.7( 5)	112.6
C6	C7	C8	109.4( 5)	109.5
C7	C8	C9	110.1( 5)	108.0
C7	C8	C14	114.5( 5)	114.6
C9	C8	C14	108.8( 5)	111.3
C8	C9	C10	111.7( 5)	112.6
C8	C9	C11	110.5( 5)	108.3
C10	C9	C11	113.6( 5)	114.5
C1	C10	C5	117.7( 6)	117.3
C1	C10	C9	120.7( 6)	120.7
C5	C10	C9	121.7( 6)	122.1
C9	C11	C12	110.2( 5)	111.6
C11	C12	C13	113.1( 5)	114.1
C12	C13	C14	107.2( 5)	108.0
C12	C13	C17	108.8( 5)	109.2
C12	C13	C18	111.1( 5)	109.1
C14	C13	C17	109.5( 4)	111.7
C14	C13	C18	112.5( 5)	111.5
C17	C13	C18	107.6( 4)	107.3
C8	C14	C13	113.1( 4)	113.1
C8	C14	C15	111.4( 4)	112.7
C13	C14	C15	115.2( 4)	114.4
C14	C15	C16	114.7( 5)	114.0
C15	C16	N	178.2( 7)	179.3
C13	C17	C20	115.1( 5)	116.7
C13	C17	O2	108.4( 4)	110.0
C20	C17	O2	109.4( 5)	107.5
C17	C20	C21	111.3( 5)	110.0
C20	C21	C22	122.0( 6)	120.1
C20	C21	C26	120.4( 6)	121.4
C22	C21	C26	117.5( 6)	118.5
C21	C22	C23	121.4( 7)	120.9
C22	C23	C24	120.6( 8)	120.1
C23	C24	C25	118.8( 8)	119.5
C24	C25	C26	121.2( 8)	120.0
C21	C26	C25	120.5( 7)	121.0
C3	O1	C19	119.4( 7)	123.4

Tabela R61. Torzioni uglovi ( $^{\circ}$ ) odredjeni difrakcijom x-zraka  
(dif) i molekularno-mehaničkim proračunima (mmx)

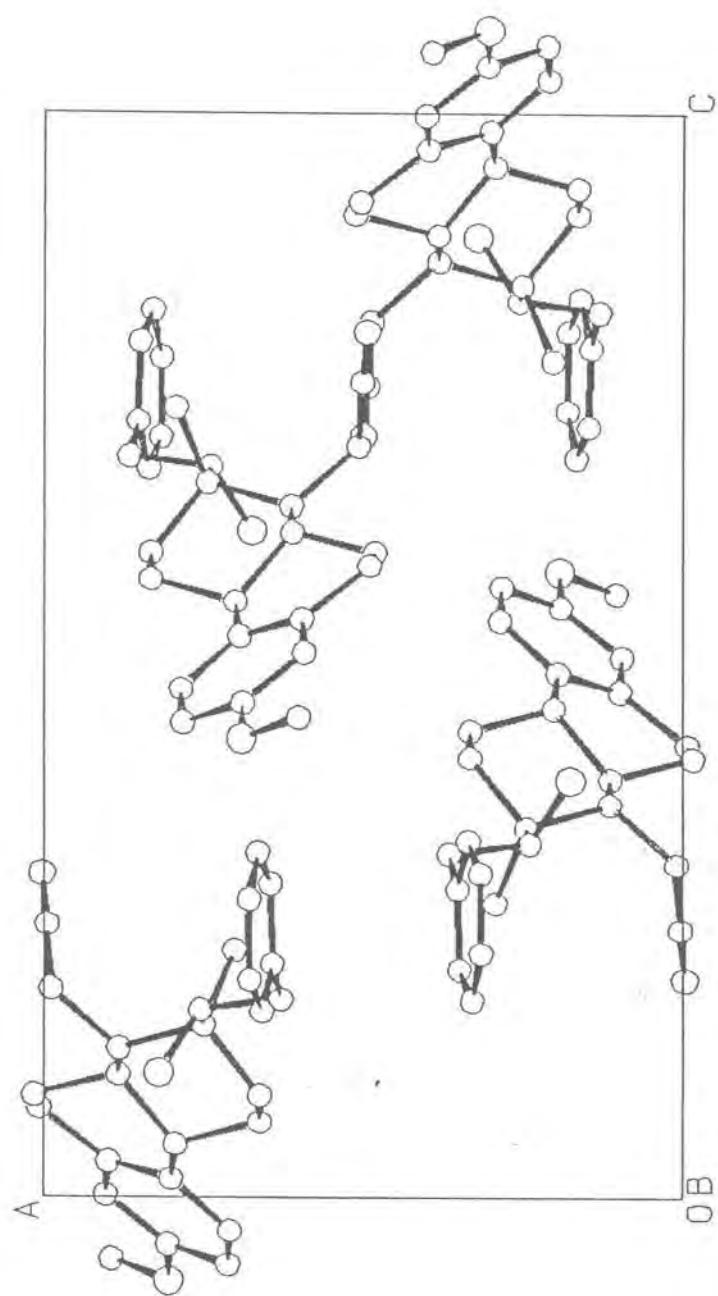
Atom	Atom	Atom	Atom	torzioni uglovi	
				dif	mmx
C1	C10	C13	C18	93.4( 6)	92.4
C1	C2	C3	C4	-4.2(14)	-0.6
C1	C2	C3	O1	179.4( 8)	179.6
C1	C10	C5	C4	-0.5(10)	-0.7
C1	C10	C5	C6	178.5( 6)	178.3
C1	C10	C9	C8	165.9( 6)	165.4
C1	C10	C9	C11	40.1( 9)	41.1
C2	C1	C10	C5	-0.1(12)	0.5
C2	C1	C10	C9	178.5( 7)	179.8
C2	C3	C4	C5	3.7(12)	0.5
C2	C3	O1	C19	-176.0( 8)	-179.1
C3	C2	C1	C10	2.4(14)	0.1
C3	C4	C5	C6	179.7( 7)	-178.9
C3	C4	C5	C10	-1.3(11)	0.2
C4	C3	O1	C19	7.7(13)	1.1
C4	C5	C6	C7	162.4( 6)	162.1
C4	C5	C10	C9	-179.1( 6)	-179.9
C5	C4	C3	O1	179.8( 7)	-179.7
C5	C6	C7	C8	48.6( 7)	50.5
C5	C10	C9	C8	-15.5( 8)	-15.4
C5	C10	C9	C11	-141.4( 6)	-139.6
C6	C5	C10	C9	-0.1(10)	-0.9
C6	C7	C8	C9	-65.3( 6)	-66.4
C6	C7	C8	C14	171.7( 5)	168.9
C7	C6	C5	C10	-16.6( 9)	-16.9
C7	C8	C9	C10	47.8( 6)	47.9
C7	C8	C9	C11	175.3( 5)	175.5
C7	C8	C14	C13	-177.7( 5)	-179.9
C7	C8	C14	C15	-46.0( 6)	-48.3
C8	C9	C11	C12	58.8( 7)	57.8
C8	C14	C13	C12	-55.6( 6)	-52.1
C8	C14	C13	C17	-173.4( 4)	-172.2
C8	C14	C13	C18	66.9( 6)	67.7
C8	C14	C15	C16	-49.6( 6)	-51.8
C9	C8	C14	C13	58.6( 6)	57.2
C9	C8	C14	C15	-169.7( 5)	-171.2
C9	C11	C12	C13	-58.1( 7)	-57.7
C10	C9	C8	C14	174.0( 5)	174.4
C10	C9	C11	C12	-174.7( 5)	-175.7
C11	C9	C8	C14	-58.5( 6)	-57.9
C11	C12	C13	C14	55.1( 6)	52.4
C11	C12	C13	C17	173.4( 5)	174.0
C11	C12	C13	C18	-68.3( 6)	-69.0
C12	C13	C14	C15	174.6( 5)	177.1
C12	C13	C17	C20	53.3( 6)	47.6
C12	C13	C17	O2	-69.5( 6)	-75.1
C13	C14	C15	C16	81.0( 6)	79.2

Nastavak tabele R61.

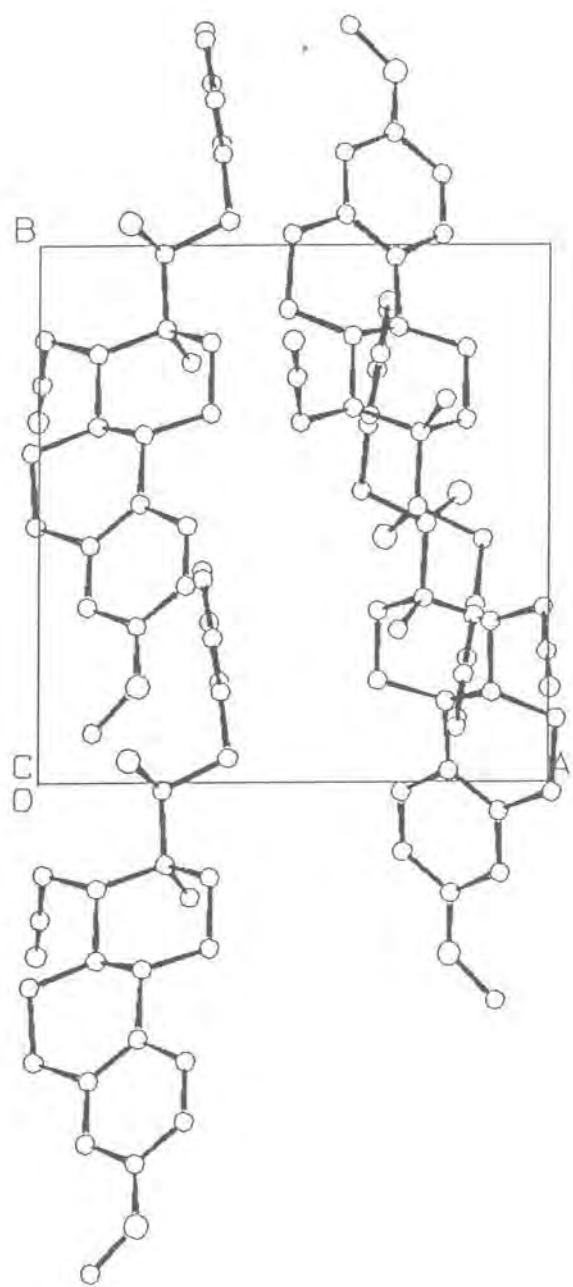
Atom	Atom	Atom	Atom	torzioni uglovi	
				<i>dif</i>	<i>mmx</i>
C13	C17	C20	C21	165.0( 5)	166.9
C14	C13	C17	C20	170.2( 5)	167.0
C14	C13	C17	O2	47.4( 6)	44.3
C14	C15	C16	N	92.4( 7)	72.1
C15	C14	C13	C17	56.8( 6)	57.0
C15	C14	C13	C18	-62.9( 6)	-63.1
C17	C20	C21	C22	-87.3( 7)	-82.4
C17	C20	C21	C26	88.9( 7)	98.2
C18	C13	C17	C20	-67.2( 6)	-70.5
C18	C13	C17	O2	170.1( 4)	166.8
C20	C21	C22	C23	176.0( 7)	179.8
C20	C21	C26	C25	-176.3( 7)	-179.5
C21	C20	C17	O2	-72.8( 6)	-69.1
C21	C22	C23	C24	1.7(12)	0.3
C21	C26	C25	C24	-1.2(12)	-0.9
C22	C21	C26	C25	0.1(10)	1.1
C22	C23	C24	C25	-2.7(12)	-0.1
C23	C22	C21	C26	-0.3(10)	-0.8
C23	C24	C25	C26	2.4(13)	0.4



Slika R58. Pakovanje molekula VIII u kristalu posmatrano duž a ose.

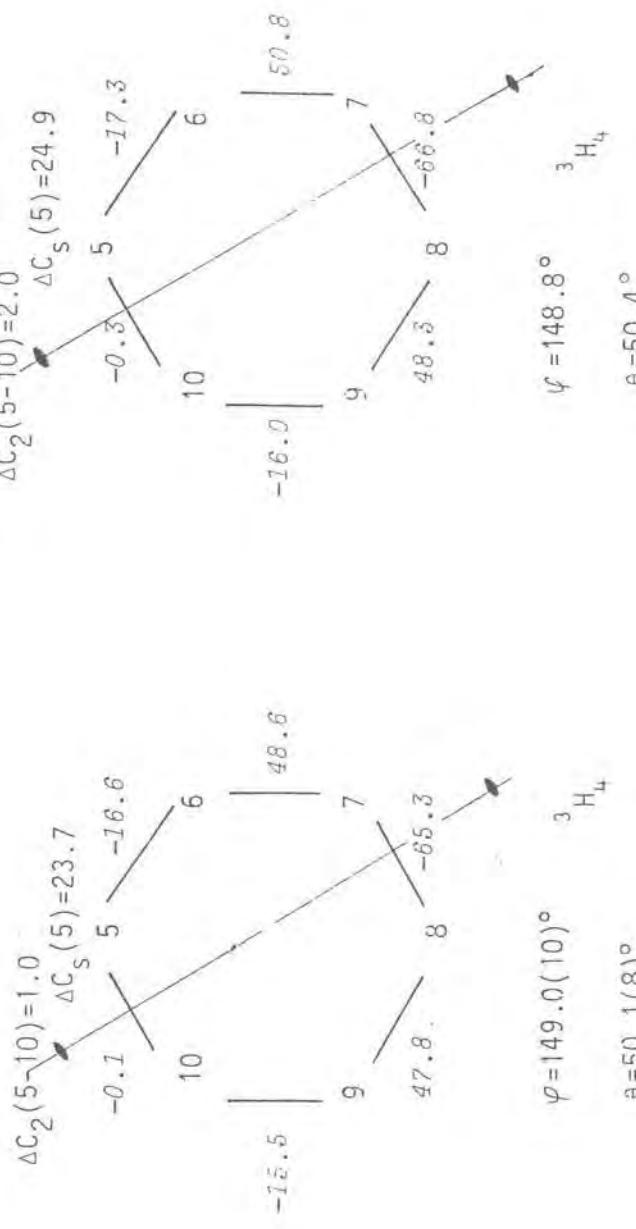


Slika R59. Pakovanje molekula VIII u kristalu posmatrano duž *b* ose.

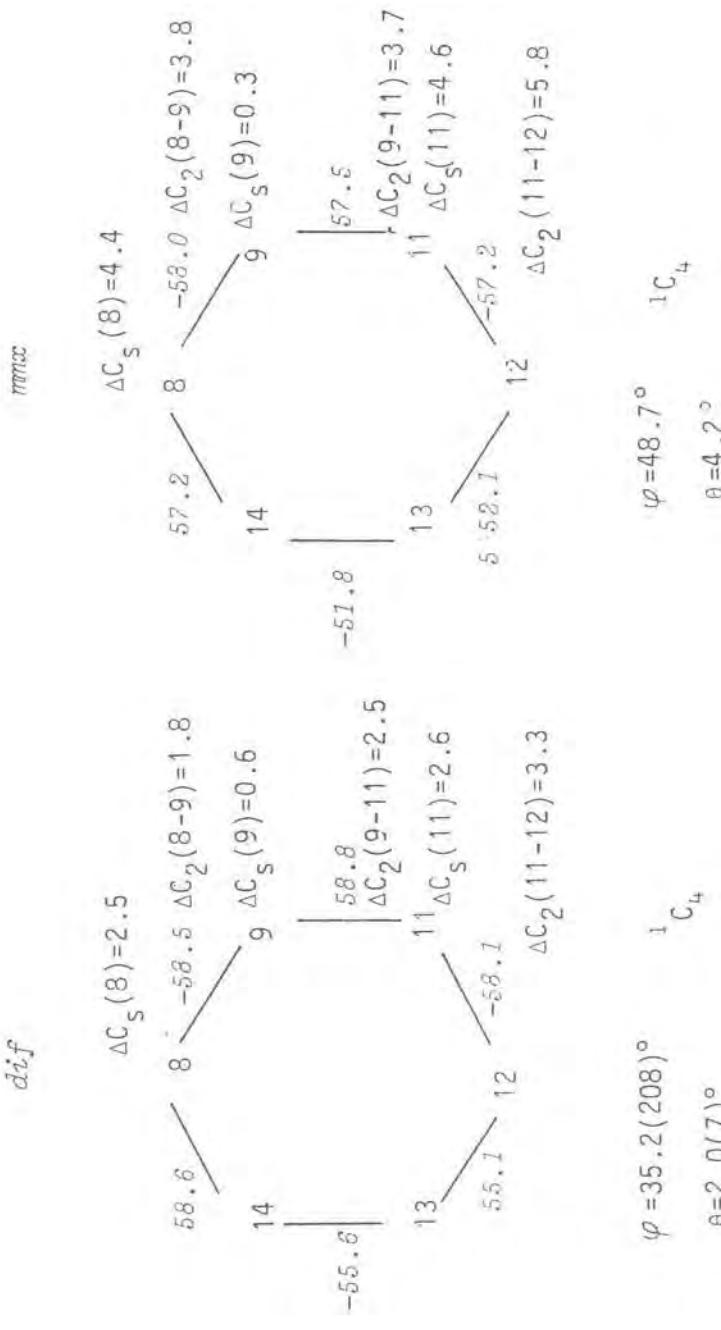


Slika R60. Pakovanje molekula VIII u kristalu posmatrano duž *c* ose.

*dif*



Slika R61. Veličine koje opisuju konformaciju B prstena pre (*dif*) i posle minimizacije energije (*mmx*).



Slika R62. Veličine koje opisuju konformaciju C prstena pre (*dif*) i posle minimizacije energije (*mmx*).

Tabela R62. Odstupanja ( $\text{\AA}$ ) atoma od najbolje ravni i uglovi ( $^{\circ}$ )  
koje zaklapaju ravni naslona i nogu stolice pre (*dif*) i  
posle minimizacije energije (*mmx*)

a.

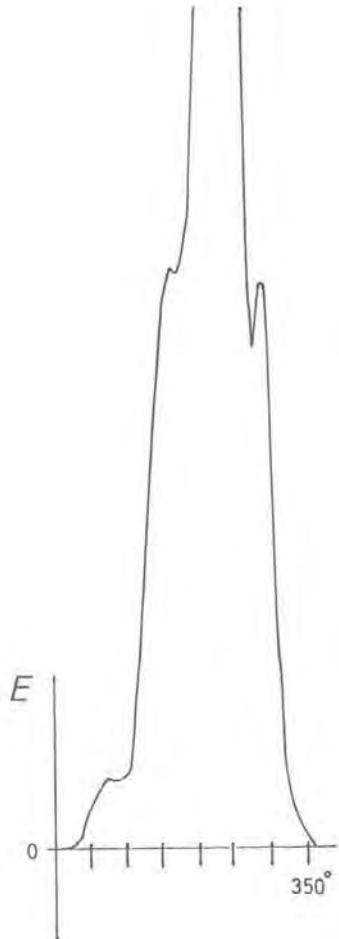
Ravan	atom	odstupanje		ugao <sup>#</sup>	
		<i>dif</i>	<i>mmx</i>	<i>dif</i>	<i>mmx</i>
B	C9 *	0.000(6)	-0.002		
	C10 *	0.000(6)	0.004		
	C5 *	0.000(6)	-0.004		
	C6	0.000(7)	0.002		
	C7	-0.409(5)	-0.428		
	C8	0.469(9)	0.396		

b.

C1	C14 *	-0.002(5)	-0.002		
	C8 *	0.002(5)	0.002		
	C11 *	-0.003(7)	-0.002		
	C12	0.003(7)	0.002		
	C9	-0.701(5)	-0.711	126.3(5)	128.0
	C13	0.695(5)	0.662	130.8(4)	133.6
C2	C8 *	0.010(5)	0.019		
	C9 *	-0.014(6)	-0.019		
	C12 *	0.014(6)	0.019		
	C13 *	-0.010(5)	-0.019		
	C11	0.690(6)	0.680	127.7(5)	127.9
	C14	-0.679(5)	-0.659	127.0(4)	129.9
C3	C9 *	-0.007(5)	-0.020		
	C11 *	0.011(7)	0.020		
	C13 *	-0.007(5)	-0.019		
	C14	0.007(5)	0.019		
	C8	0.708(6)	0.690	127.9(4)	127.8
	C12	-0.666(6)	-0.645	127.9(4)	129.7

\* atomi koji obrazuju sedište stolice

<sup>#</sup> ugao koju obrazuju naslon, odnosno noge i sedište stolice



Slika R63. Aproksimacija krutog rotatora:  
zavisnost sterične energije od  
ugla rotacije benzilne grupe  
oko veze C17-C20.

#### R.9. Uporedna analiza zavisnosti geometrije molekula ispitivanih jedinjenja od konformacije B prstena

U poglavlju K.5.2.3.1. je izneto da ključ molekulske fleksibilnosti 1,3,5(10)-estratriena leži u prstenu B. Prelaz B prstena iz jedne u drugu konformaciju pracen je odredjenim promenama u molekulskoj geometriji i konformaciji u drugom delu steroida. Kako se konformacije B prstenova ispitivanih jedinjenja pre i posle minimizacije energije kreću u relativno širokom opsegu, moguće je izvršiti uporednu analizu medjuzavisnosti geometrije i konformacije B prstena i uporediti rezultate sa onima dobijenim za srodnja jedinjenja (poglavlje K.5.2.3.1.) i tako doći do novih informacija.

Veličine koje su najosetljivije na promenu konformacije B prstena date su u tabeli R63. Krive zavisnosti ogledalskog parametra asimetrije  $\Delta C_s(5)$ , nepodesnog torzionog ugla C1-C10...C13-C18, rastojanja atoma C18 i O1 od najbolje ravni molekula, rastojanja O1...C18, rotacionog parametra asimetrije  $\Delta C_2(9-11)$  i torzionog ugla C11-C9-C8-C14 od parametra asimetrije  $\Delta C_2(5-10)$  prikazani su na slikama R64 - R70, respektivno. Kako bi se mogla D-seko jedinjenja uključiti u sve analize, za najbolju ravan je uzeta ona koja je odredjena sa 10 [C5 - C14], a ne 13 atoma [C5 - C17], što je uobičajeno kod 1,3,5(10)-estrana sa D prstenom. Da bi zbog uporedjivanja sa rezultatima analize drugih srodnih jedinjenja znali proceniti koliku promenu ovo unosi u udaljenost atoma O1 i C18 od najbolje ravni molekula, trebalo je barem za "normalne" steroide izračunati i najbolju ravan u koju bi bili uključeni i ostali atomi D prstena. Nažalost, kompjuterski program nije ni predviđen da računa najbolju ravan za više od deset atoma. Zbog ovoga, pri uporedjivanju rezultata analize zavisnosti rastojanja atoma od najbolje ravni sa onima iz poglavlja R.5.2.3.1., pri doноšenju zaključaka o ovome treba voditi računa.

Zavisnost ogledalskog  $\Delta C_s(5)$  od rotacionog parametra asimetrije  $\Delta C_2(5-10)$  prikazana je na slici R64, koja je analogna slici K23. Tačke su u slučaju kristalnog stanja (slika R64a) rasporedjene duž prave linije izmedju ekstremnih konformacija opserviranih kod jedinjenja VII i VIII ( $^3H_4$ ), s jedne strane, i jedinjenja II ( $E_4$  blago deformisane ka  $^3H_4$ ), s druge strane. U slučaju slobodnog

Tabela R63.

parametri	j e d i n j e n j e								
	I	II	IIIA	IIIB	IV	V	VI	VII	VIII
$\Delta C_2$ (5-10)	5.2 <sup>g</sup> 9.1	19.4 13.7	2.0 2.5	2.8 2.8	5.2 9.1	19.4 13.7	2.0 2.5	2.8 2.8	5.2 9.1
$\Delta C_s$ (5)	16.5 17.2	8.6 14.3	19.9 21.3	17.4 21.2	17.7 17.7	18.7 26.5	16.6 23.	22.2 26.0	23.7 24.9
C1-C10..C13-C18 <sup>#</sup>	84.8(4) 81.2	78.1(6) 77.0	89.0(7) 89.3	85.9(8) 89.4	87.7(4) 84.6	86.6(9) 96.2	83.6(3) 91.2	93.9(3) 94.6	93.4(6) 92.4
C18 <sup>*</sup>	1.795(6) 1.977	1.915(6) 2.019	1.875(6) 1.919	1.839(7) 1.920	1.917(4) 1.951	1.894(9) 1.860	1.888(3) 1.869	1.804(3) 1.836	1.862(5) 1.887
O1 <sup>*</sup>	0.354(5) 0.823	0.769(5) 1.049	0.222(5) 0.161	0.217(6) 0.184	0.888(3) 0.743	0.601(8) 0.286	0.751(3) 0.478	0.241(3) 0.336	0.415(6) 0.418
O1-C18 <sup>\$</sup>	8.966(6) 8.580	8.536(9) 8.418	8.766(9) 8.785	8.838(9) 8.773	8.452(5) 8.606	8.689(9) 8.964	8.681(4) 8.924	8.921(2) 8.985	8.843(9) 9.889
$\Delta C_2$ (9-11)	1.0 2.0	5.4 5.0	5.3 4.8	2.9 4.8	4.3 3.4	1.4 5.0	1.6 2.3	2.1 4.1	2.5 3.7
C14-C8-C9-C11 <sup>#</sup>	-57.5(5) -51.5	-49.9(6) -47.2	-57.0(7) -56.3	-58.2(8) -56.4	-55.5(4) -53.5	-55.5(9) -60.4	-55.8(3) -58.2	-58.5(3) -59.4	-58.5(6) -57.9

<sup>g</sup> prvi niz vrednosti se odnosi na energijski neminimiziran, a drugi na minimizirani molekul

<sup>#</sup> torzional ugao

<sup>\*</sup> rastojanje datog atoma od najbolje ravni

<sup>\$</sup> rastojanje izmedju atoma

molekula (slika R64b) tačke obrazuju dve prave odražavajući činjenicu da je kod D-seko jedinjenja V, VII i VIII posle minimizacije energije došlo do deformacije B prstena ka  $7\beta$ -kovertastoj konformaciji (videti i tabelu R64). Za razliku od slučaja "kristalnih" molekula, posle minimizacije energije sve tačke praktično idealno leže na ovim pravama. Veoma je indikativna i činjenica da se prave sekut u tački 6 (jedinjenje VI) koje odgovara idealnoj polustoličastoj konformaciji  $^3H_4$ . Sve ovo se može protumačiti da su minimizacijom energije u molekulu otklonjene one deformacije koje su prouzrokovane kristalnim pakovanjem. Stoga se može zaključiti da molekularno-mehanički proračuni zaista daju najverovatniju konformaciju molekula u slobodnom stanju.

Na slici R65, koja odgovara slici K26, predstavljena je kriva zavisnosti nepodesnog torzionog ugla C1-C10...C13-C18 od parametra asimetrije  $\Delta C_2$  (5-10). Na osnovu ove slike se može izvesti identičan zaključak kao u prethodnom slučaju.

Kriva zavisnosti rastojanja atoma C18 od najbolje ravni molekula pre i posle minimizacije energije prikazana je na slici R66. Analogno slici K27a, tačke koje odgovaraju konformaciji sa predominantnim  $7\alpha, 8\beta$ -polustoličastim oblikom, skoncentrisane su u pojedu kome odgovaraju manje vrednosti parametra asimetrije  $\Delta C_2$  (5-10). Međutim, za razliku od slike 27a, gde tačke koje odgovaraju  $8\beta$ -koverti leže u donjem desnom delu crteža, tačka 2 sa istom predominantnom konformacijom, na slici R66 leži u gornjem desnom delu. Na prvi pogled, ova anomalija bi se mogla pripisati drukčijem načinu izbora najbolje ravni. Međutim, kako se rastojanje O1 od iste ravni ponaša normalno (porediti sliku R67 sa slikom K27b), verovatno se ne radi o anomaliji. Ovo potvrđuje i činjenica da posle minimizacije energije tačke koje odgovaraju polustoličastoj konformaciji deformisanoj ka  $8\beta$ -koverti obrazuju pravu koja prolazi kroz tačku 2, koja, kako znamo, odgovara polustoličastoj konformaciji sa najvećim stepenom deformacije ka  $8\beta$ -koverti. Da bi se otklonila ova kontradiktornost, neophodno je za ova jedinjenja izračunati najbolju ravan u koju bi bili uključeni svih trinaest atoma i eventualno izvršiti reviziju analize čiji je rezultat slika K27b.

Na slici R67 tačke su skoncentrisane u oblasti kojoj odgova-

raju manje vrednosti parametra asimetrije  $\Delta C_2$  (5-10) koje karakterišu konformacije sa dominantnim polustoličastim oblikom. Zbog kovertaste konformacije B prstena, jedinjenje II (na slici obeleženo sa 2) je smešteno u gornji desni ugao crteža koje mu prema slici K27b i pripada.

Pre minimizacije energije tačke koje odgovaraju  $7\alpha, 8\beta$ -polustoličastoj konformaciji su u opisanoj oblasti raspršene. Posle minimizacije energije ove tačke su se grupisale tako da one koje odgovaraju jedinjenjima sa polustoličastom konformacijom deformisane ka  $7\alpha$ -kovertastoј leže na jednoj, a one koje odgovaraju jedinjenjima sa polustoličastom konformacijom deformisane ka  $8\beta$ -kovertastoј konformaciji, leže na drugoj pravoj. Tačke koje odgovaraju jedinjenjima sa polustoličastim B prstenom deformisanim ka  $8\beta$ -kovertastoј konformaciji, međutim, na prvi pogled značajnije odstupaju od prave. Kako se opisane prave moraju seći u uskoj oblasti idealne polustoličaste konformacije, o čemu se i vodilo računa, ostalo je samo da dva molekula jedinjenja III značajnije odstupaju od prave. Za sada za ovu anomaliju nema objašnjenja.

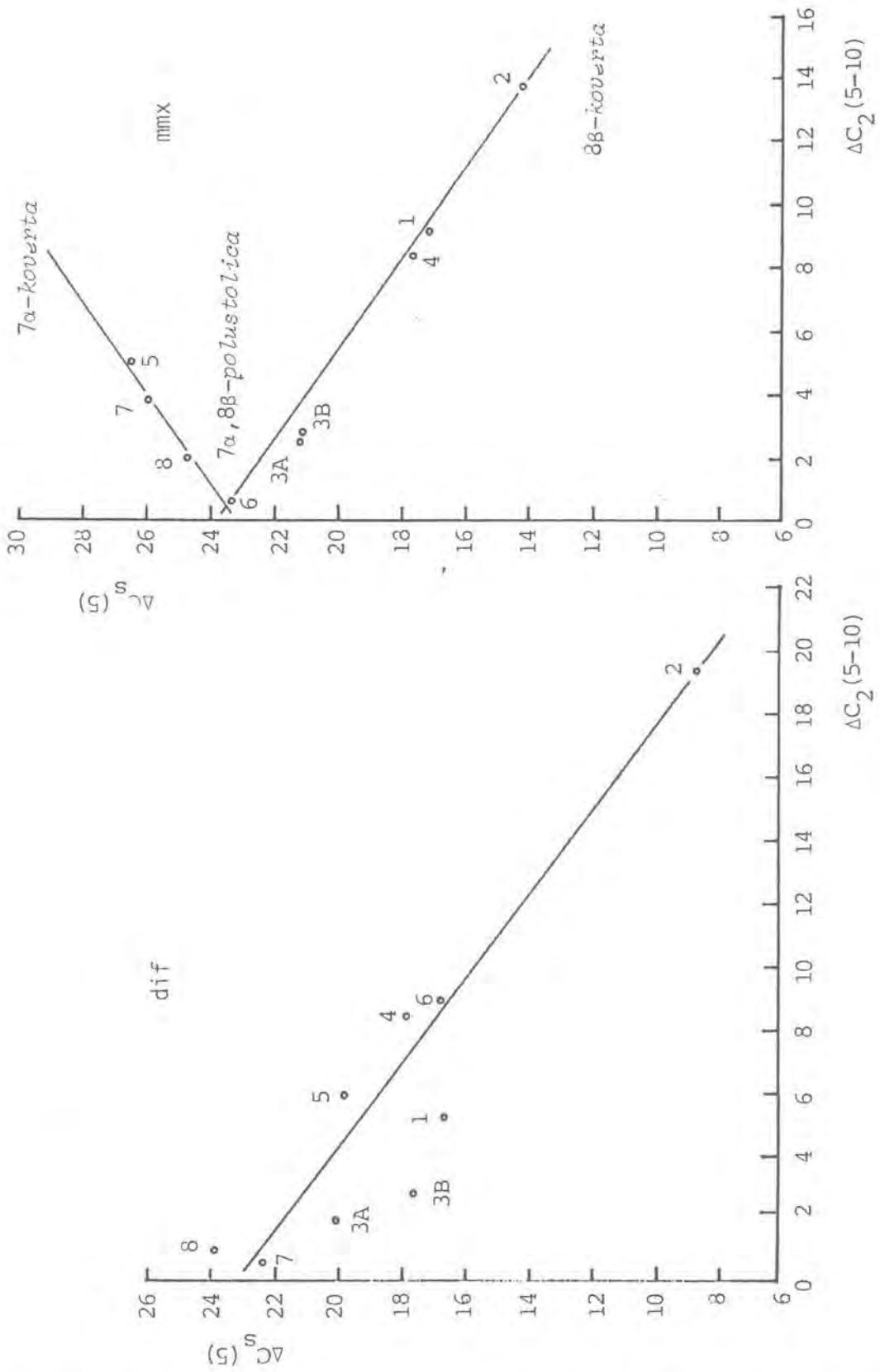
Na slici R68 analogno slici K28a prikazana je zavisnost međuatomskog rastojanja O1...C18 [na slici K28a atom kiseonika je obeležen kao 3-supstituent, O(3)]. Tačke koje odgovaraju kristalnim molekulima (slika 68a) su raspršene u oblasti koja odgovara B prstenu sa predominantnom polustoličastom konformacijom. Opet je izuzetak jedinjenje II, koje ima predominantno  $8\beta$ -kovertastu konformaciju, ali je u skladu sa rezultatima predstavljenim na slici K28a. Posle minimizacije energije, tačke se na identičan način kao u prethodnom slučaju grupisu na dvema pravama, shodno konformaciji B prstena i u skladu sa rezultatima analize srodnih jedinjenja: u jedinjenjima u kojima je polustoličasti B prsten deformisan ka  $8\beta$ -koverti, međuatomska rastojanja O1...C18 su u odnosu na jedinjenja sa idealnom polustoličastom konformacijom B prstena manja, a u onima sa B prstenom deformisanim ka  $7\alpha$ -koverti, veća.

Na slici R69 prikazana je medjuzavisnost rotacionih parametara asimetrije  $\Delta C_2$  (9-11) i  $\Delta C_2$  (5-10). Tačke koje predstavljaju ne-minimizirane molekule su raspršene u većoj oblasti koju karakterišu manje vrednosti parametra  $\Delta C_2$  (5-10), kao i u slučaju srodnih steroida sa predominantnim polustoličastim B prstenom (slika

K28b). Naravno, jedinjenje II sa  $8\beta$ -kovertastim B prstenom leži van ove oblasti. Međutim, za razliku od jedinjenja sa sličnom konformacijom B prstena, koja leže u oblasti definisanim sa većim  $\Delta C_2$  (5-10) i manjim  $\Delta C_2$  (9-11) (desni donji ugao slike K28b), tačka koja predstavlja ovo jedinjenje leži u gornjem desnom uglu. Posle minimizacije energije prve tačke ostaju unutar oblasti gotovo identične veličine kao i u kristalnom stanju. Međutim, unutar ove oblasti tačke se jasno grupišu obrazujući adekvatno vrsti deformacije B prstena dve prave usmerene prema  $8\beta$  (prema nadole) i  $7\alpha$ -kovertastoj konformaciji (prema nagore), respektivno (videti sliku K28b). Anomalija kod jedinjenja II minimizacijom energije nije otklonjena.

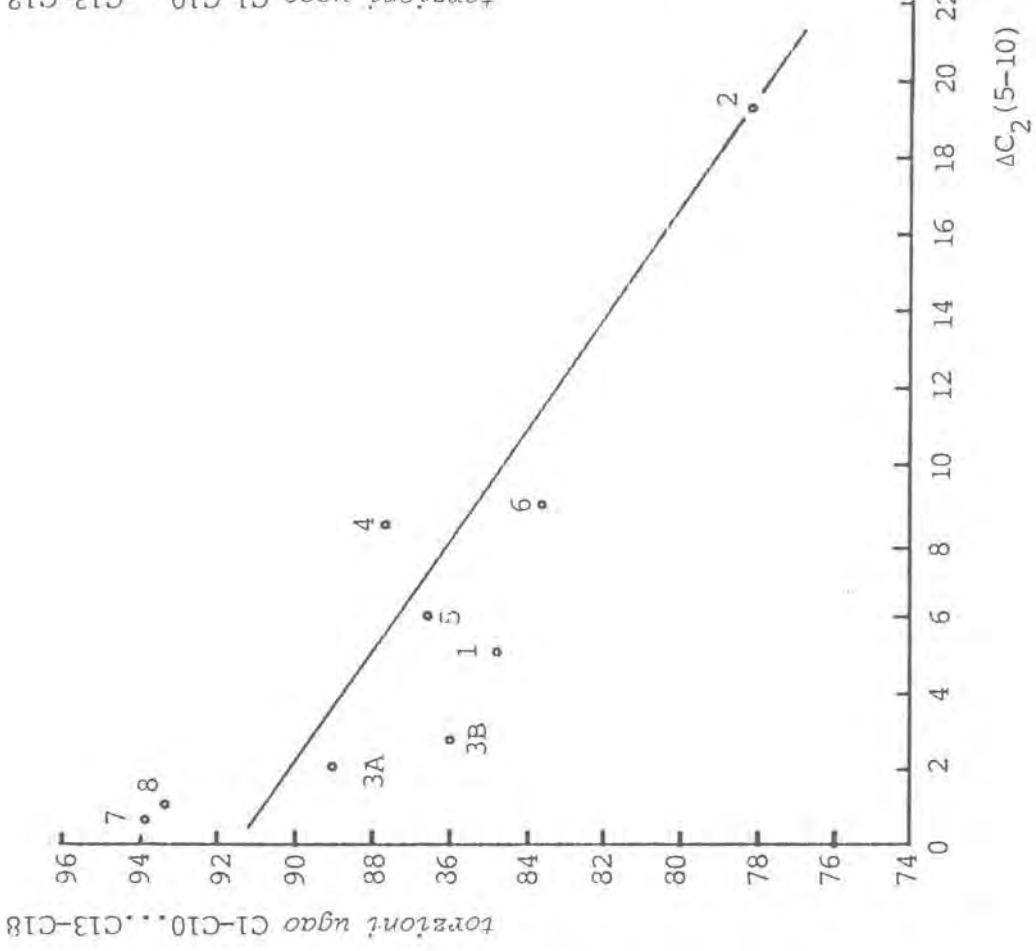
Zavisnost torzionog ugla C11-C9-C8-C14 od parametra asimetrije  $\Delta C_2$  (5-10) prikazana je na slici R70. Za razliku od ogovarajuće slike K28c, gde su tačke raspršene unutar veće oblasti, u ovom slučaju one obrazuju pravu koja povezuje dve ekstremne konformacije,  $7\alpha, 8\beta$ -polustoličastu i  $8\beta$ -kovertastu konformaciju. Posle minimizacije energije, tačke se razdvajaju na dve grupe definišući dve prave, što je u skladu sa činjenicom da je kod jedinjenja V, VII i VIII umesto  $8\beta$  u slobodnom molekulu B prsten deformisan ka  $7\alpha$ -kovertastom obliku (tabela R64).

Konačno, na osnovu iznetih rezultata može se samo potvrditi zaključak koji je dat na početku ove analize. Minimiziranjem energije ispitivanih steroidnih molekula molekularno-mehaničkom metodom otklanjaju se deformacije koje su prouzrokovane kristalnim pakovanjem, tako da se dobija najverovatnija geometrija slobodnog molekula.

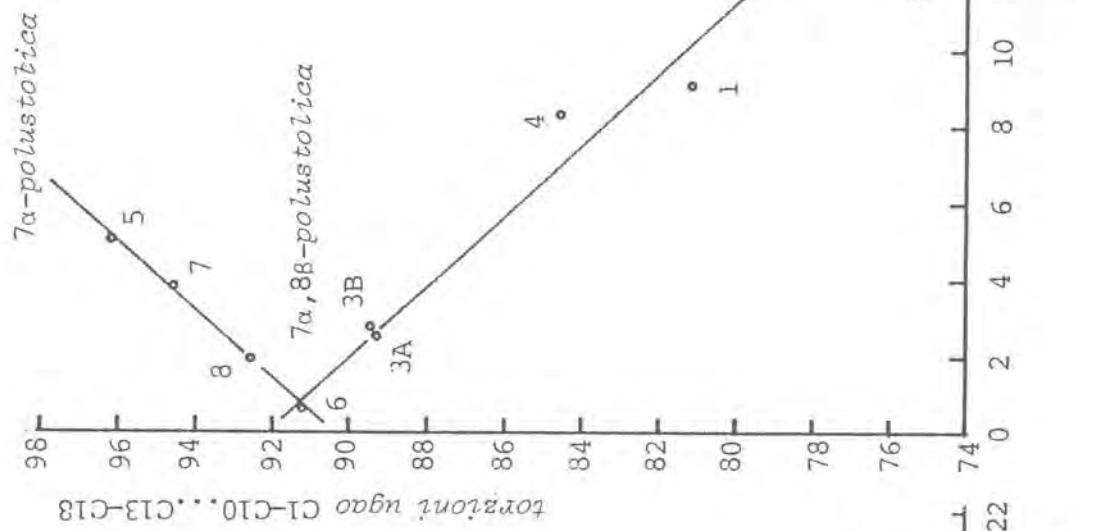


Slika R64. Medjuzavisnost parametara asimetrije  $\Delta C_s(5)$  i  $\Delta C_2(5-10)$  pre (dif) i posle minimizacije energije (mmx).

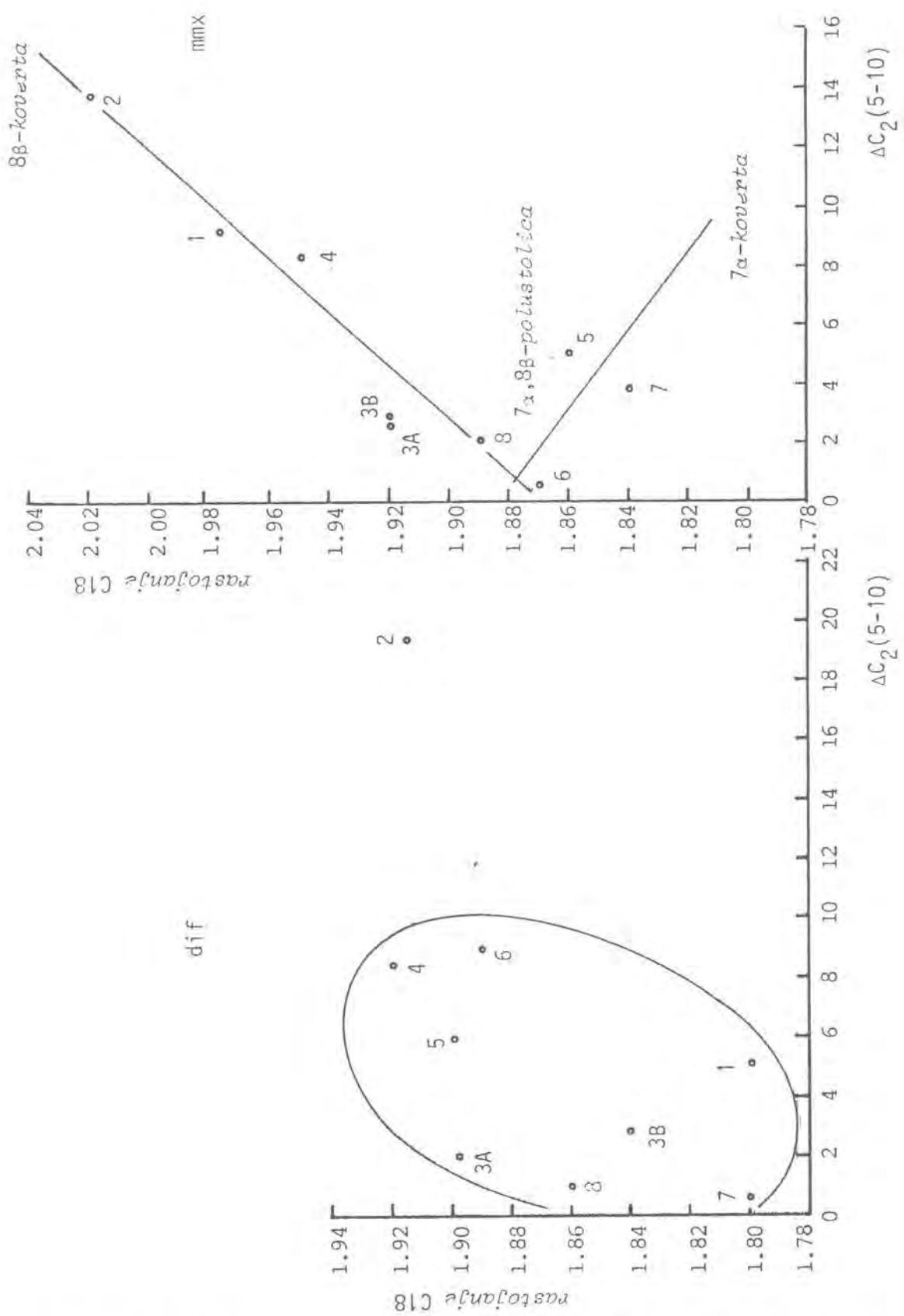
diff



mmx

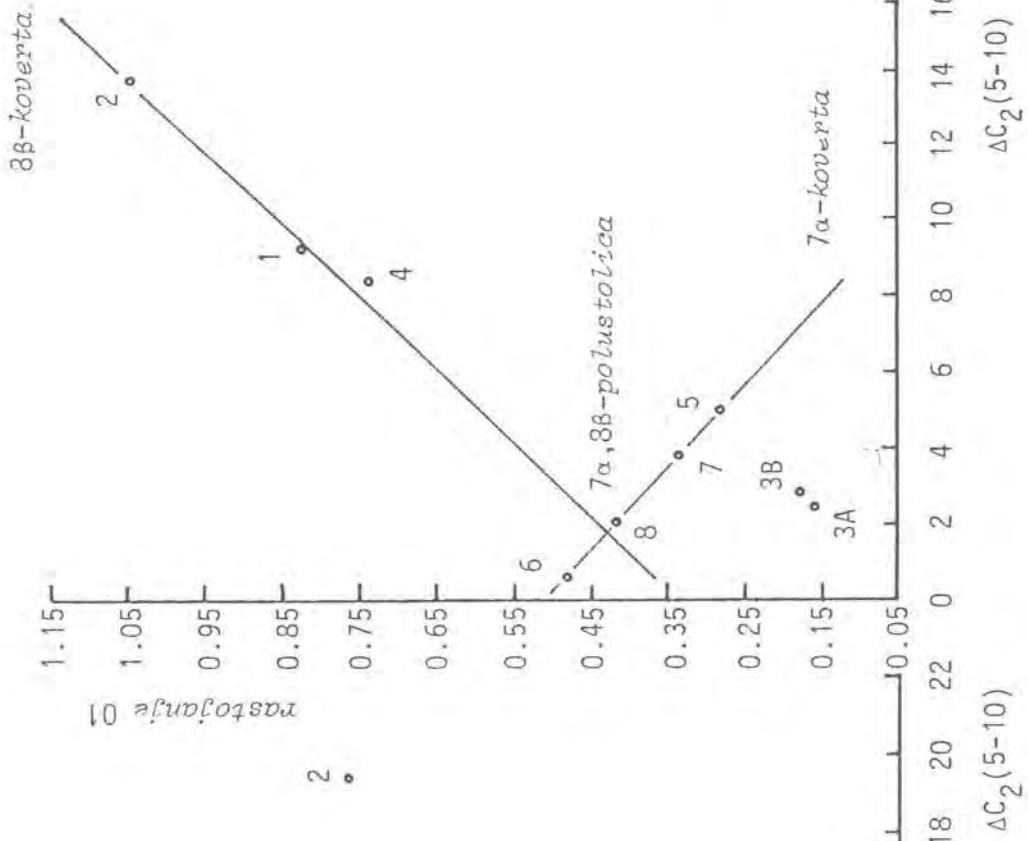
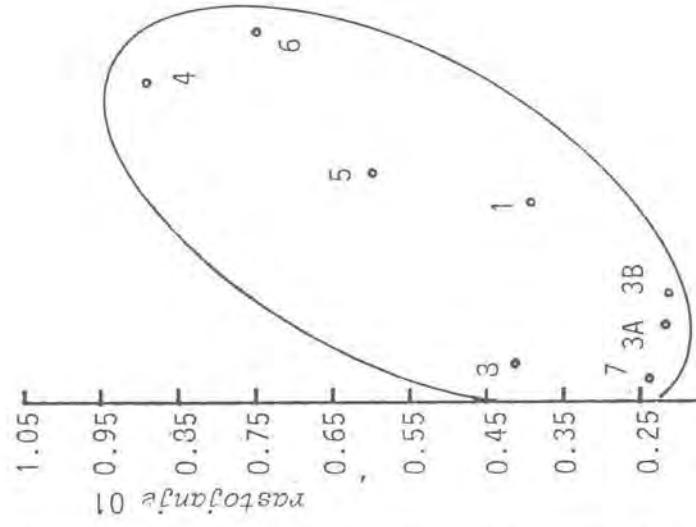


Slika R65. Zavisnost torzionog ugla  $\text{C1-C10...C13-C18}$  od parametra asimetrije  $\Delta C_2 (5-10)$  pre (dif) i posle minimizacije energije (mmx)

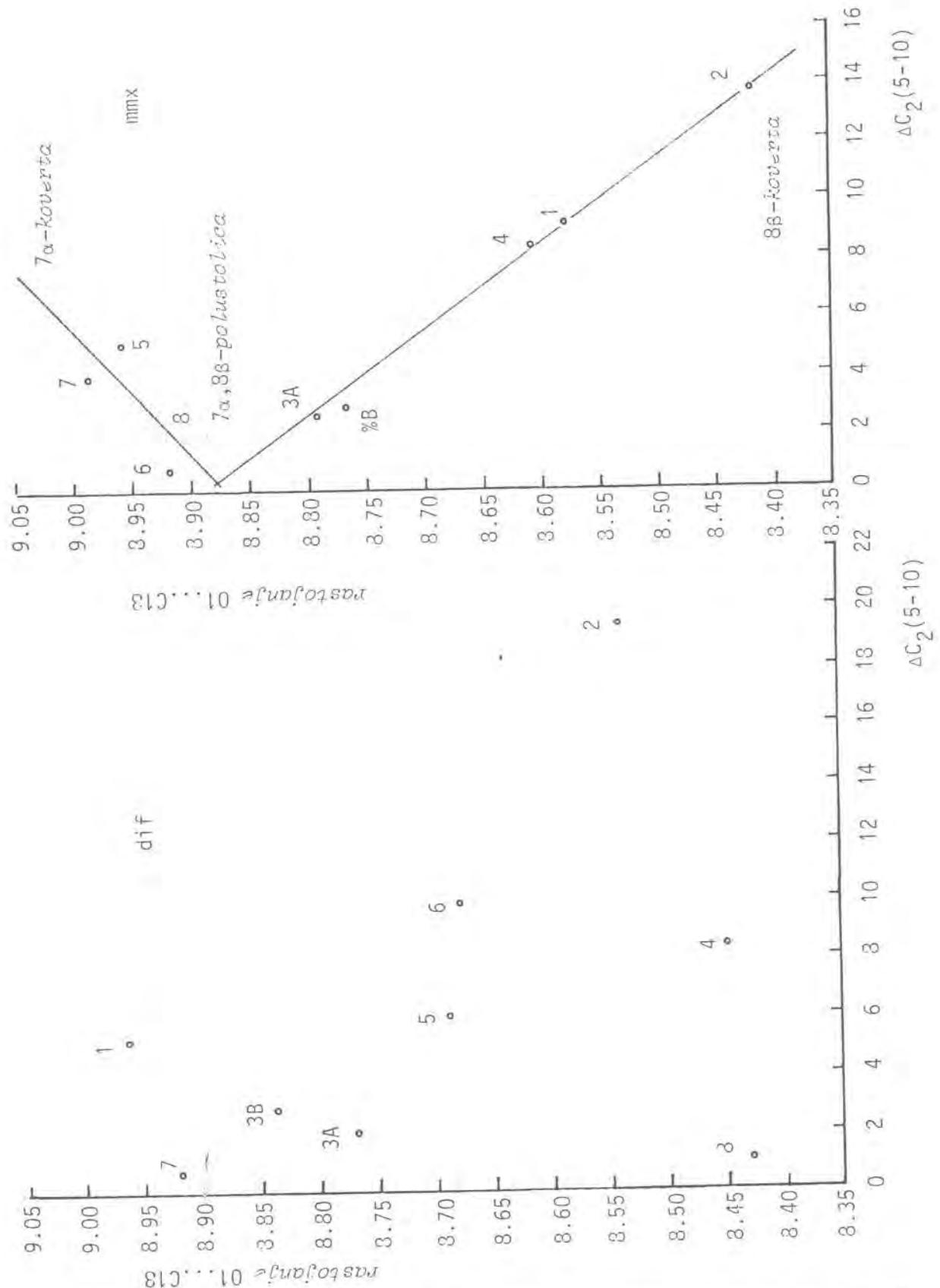


Slika R66. Zavisnost rastojanja atoma C18 od najbolje ravni molekula od parametra asimetrije  $\Delta C_2(5-10)$  pre (dif) i posle minimizacije energije (mmx)

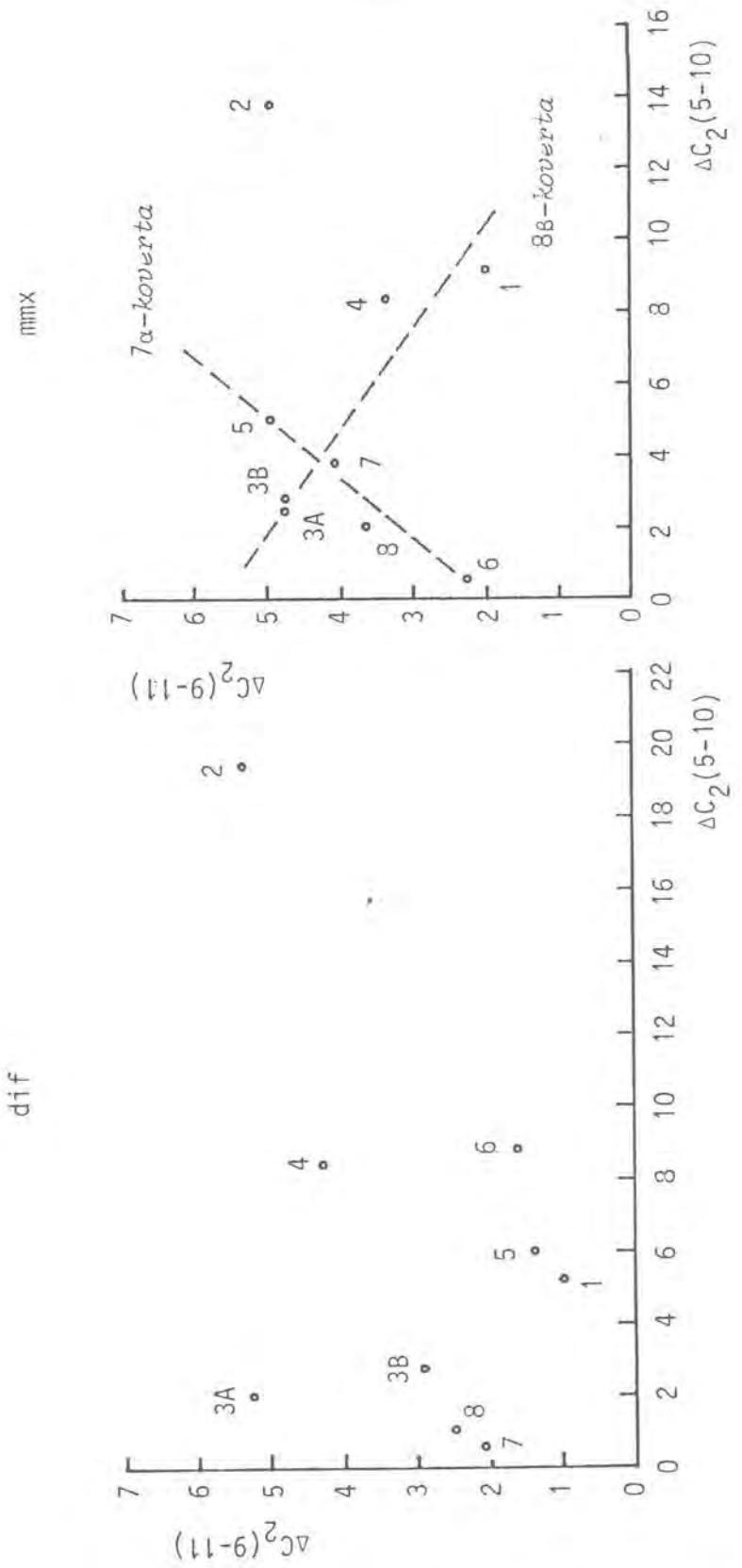
diff



Slika R67. Zavisnost rastojanja atoma O1 od najbolje ravni molekula od parametra asimetrije  $\Delta C_2(5-10)$  pre (dif) i posle minimizacije energije (mmx)

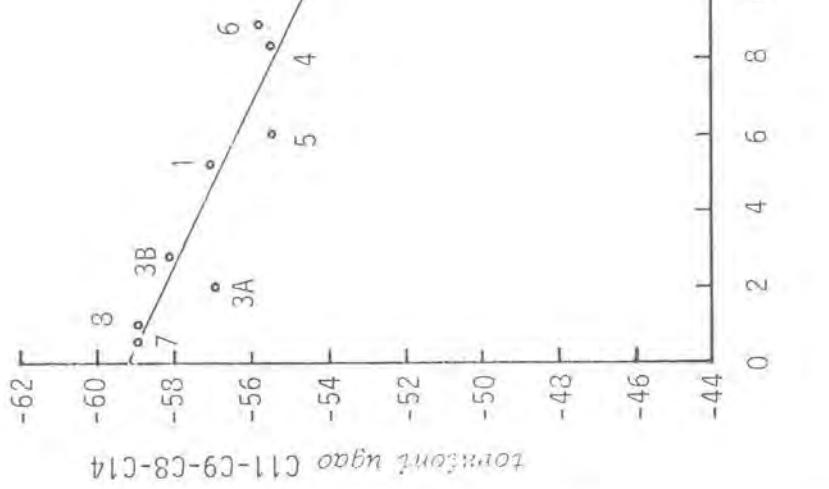


Slika R68. Zavisnost rastojanja 01-C18 od najbolje ravni molekula od parametra asimetrije  $\Delta C_2(5-10)$  pre (dif) i posle minimizacije energije (mmx)



Slika R69. Medjuzavisnot parametra asimetrije  $\Delta C_2(9-11)$  i  $\Delta C_2(5-10)$  pre (dif) i posle minimizacije energije (mmx).

diff



Slika R70. Zavisnost torzionog ugla  $C_{11}-C_9-C_8-C_{14}$  od parametra  
asimetrije  $\Delta C_2(5-10)$  pre (dif) i posle minimizacije  
energije (mmx).

R. 10. Literatura

1. Bulbring, E. & Burn, J.H. (1935). *J. Physiol.* 85, 320.
2. Lawson, H.D., Heller, C.G., Golden, J.B. & Severinghaus, E.L. (1939). *Endocrinology* 24, 35.
3. Bowler, J., Lilley, T.J., Pittam, J.D. & Wakeling, A.E. (1989). *Steroids* 54, 71.
4. Bucourt, R., Vignau, M., Torelli, V., Richard-Foy, H., Geunet, C., Secco,-Millet, C., Redeuilh, G. & Baulieu, E.E. (1978). *J. Biol. Chem.* 253, 8221.
5. Ribár, B., Stanković, S., Mészáros, Cs., Miljković, D., Pejanović V. & Petrović, J. (1993). *Crystal and Molecular Structure of 3-Methoxy-5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -dihydroxyestra-1,3,5(10)-triene-7-one Oxime* (in press).

## ZAKLJUČAK

Cilj ove disertacije je bio da se metodama rentgeno-strukturalne analize prvo odrede kristalne strukture osam novosintetizovanih potencijalnih steroidnih antiestrogena:

1. 3-metoksi-D-homo-16-amino-17-fenil-17 $\alpha$ -keto-estra-1,3,5(10),16-tetraen (I),
2. 3-metoksi-17 $\beta$ -hidroksiestra-1,3,5(10)-trien-7-oksimino-6-on (II)
3. 3-metoksi-16-oksimino-17 $\alpha$ -benzil-17 $\beta$ -hidroksiestra-1,3,5(10)-trien (III)
4. 3-metoksi-17 $\alpha$ -hidroksi-17 $\beta$ -estra-1,3,5(10)-trien-16-on (IV)
5. 3-metoksi-17-keto-17-fenil-16,17-sekoestra-1,3,5(10)-trien-16-nitril (V)
6. 3-metoksi-17-keto-17-benzil-16,17-sekoestra-1,3,5(10)-trien-16-nitril (VI)
7. 3-metoksi-17S-hidroksi-17-fenil-16,17-sekoestra-1,3,5(10)-trien-16-nitril (VII)
8. 3-metoksi-17-hidroksi-17-benzil-16,17-sekoestra-1,3,5(10)-trien-16-nitril (VIII)

Kristalne strukture molekula su zatim uzete kao inicijalni modeli za molekularno-mehaničke proračune u kojima su minimizirane energije molekula. Kada su na ovaj način dobijene najverovatnije konformacije koje poseduju molekuli u rastvoru prilikom ispoljavanja biološke aktivnosti u organizmu, u svetu rezultata biološkog testa na uterotropnu aktivnost i struktura potentnih estrogena i antiestrogena, poput estradiola i tamoksifena, respektivno, molekularno-mehaničkim metodama su analizirani strukturni detalji koji bi mogli biti od primarnog značaja za aktivnost ispitivanih jedinjenja.

Prema rezultatima ispitivanja biološke aktivnosti i strukture kao najperspektivnija osnova za dizajniranje i sintezu efikasnijih antiestrogena se pokazalo jedinjenje VI [3-metoksi-17-keto-17-benzil-16,17-sekoestra-1,3,5(10)-trien-16-nitril]. Na osnovu poređenja strukture sa strukturom tamoksifena došlo se do zaključka da

je najverovatnije 16-benzil sa svojim okomitim položajem u slodnom molekulu odgovoran za antagonizam ovog jedinjenja. Na slici R50 je dat molekularno-mehanički model jedinjenja V u kome je 17-benzil zamenjen voluminoznim supstituentom za koji se smatra da je odgovoran za antagonizam tamoksifena. Kako ovaj supstituent ima za tamoksifen karakterističan položaj (pravac) u odnosu na skelet molekula, može se očekivati da bi sinteza ovakvog jedinjenja i jedinjenja sa sličnim izduženim voluminoznim 17-supstituentima dala efikasne antiestrogene. Ako bi se zamenila i 3-metoksi grupa sa hidroksilnom grupom, verovatno bi se relativni afinitet vezivanja značajno povećao za ovakva jedinjenja, što ima izuzetnu važnu ulogu u kompeticiji sa prirodnim estradiolom u vezivanju za estrogeni receptor.

