

UNIVERZITET U NOVOM SADU
PRIRODNO-MATEMATICKI FAKULTET

VUCA V. PETAR

ODREDIVANJE MINIMALNE POTENCIJALNE ENERGIJE I
KONFORMACIJE TRI MOLEKULA TIPO 17-HALOGENO-D-SECO-ESTRONA
POMOCU POLJA SILA UPOTREBOM MOLEKULARNO - MEHANIČKIH PRORAĆUNA

- MAGISTARSKI RAD -

NOVI SAD
1993

Ovaj rad urađen je u Institutu za fiziku Prirodno-matematičkog fakulteta u Novom Sadu.

Za izradu rada veliku zahvalnost dugujem Dr.Slobodanki Stanković redovnom profesoru Prirodno-matematičkog fakulteta u Novom Sadu,koja me je sa puno volje vodila kroz izradu rada i pomagala u savladivanju mnogih teškoća koje su pri radu iskršle.

Takođe se zahvaljujem Mr.Dušan Lazaru koji mi je pomogao u izradi rada kao i upotrebi računara za brže dobijanje potrebnih podataka.

Zahvaljujem se učeniku Lukač Nikoli koji mi je pružio veliku pomoć prilikom tehničke obrade podataka.

Sadrzaj

	Strana
Uvod	
1.Odredjivanje kristalne strukture	
1.1.Integralni intenzitet dobijen kinematickom teorijom difrakcije	(2)
1.2.Lorensov kinematicki faktor	(3)
1.3.Polarizacioni faktor	(4)
1.4.Struktturni faktor	(5)
1.5.Temperaturna zavisnost struktturnog faktora	(6)
1.6.Integralni intenzitet,korekcija	(7)
1.7.Korekcija intenziteta za Lorenz-polarizacioni faktor	(8)
1.8.Distribucija elektronske gustine u kristalu	(8)
1.9.Pattersonova funkcija	(9)
1.10.Metod teskog atoma	(10)
1.11.Fourierova sinteza	(11)
1.12.Diferentna Fourierova sinteza	(11)
1.13.Diferencijalna sinteza	(12)
1.14.Metod najmanjih kvadrata	(13)
1.15.Odredjivanje položaja vodonikovog atoma	(15)
1.16.Faktor tacnosti (R-faktor)	(16)
1.17.Eksperimentalni rezultati	(16)
2.Odredjivanje minimalne potencijalne energije	(29)
2.1.Potencijalna funkcija	(31)
2.1.1.Naprezanje usled promene velicine valentnih veza	(33)
2.1.2.Naprezanje usled deformacije valentnih uglova	(33)
2.1.3.Torzionalno naprezanje	(34)
2.1.4.Naprezanje usled odstupanja od ravni	(36)
2.1.5.Naprezanje usled Coulombovske interakcije	(37)

	Strana
2.1.6. Interakcija valentno nevezanih atoma	(38)
2.2. Polje sile	(39)
2.3. Parametrizacija polja sile	(41)
2.4. Minimizacija potencijalne energije	(43)
2.4.1. Shema najbrzeg spusta	(44)
2.4.2. Uporedjivanje slike	(45)
2.4.3. Newton-Raphson-ov metod	(46)
2.6. Eksperimentalni rezultati	(48)
3. Konformaciona analiza D-sekoestrogena	(53)
3.1. Konformacija steroida	(53)
3.2. Estrogeni	(54)
3.3. D-sekoestrona	(55)
3.4. Konformacija sestoclanog prstena	(56)
3.5. Parametri asimetrije	(58)
3.6. Definisanje konformacije pomocu kordinata nabiranja	(59)
3.7. Konformacija prstena kod D-sekoestrona	(62)
3.7.1. Konformacija A-prstena	(62)
3.7.2. Konformacija B-prstena	(62)
3.7.3. Konformacija C-prstena	(63)
3.8. Eksperimentalni rezultat	(64)
Zaključak	(74)
Literatura	(75)

UVOD

Prvi deo ovog rada posvećen je rešavanju kristalne strukture tri organska jedinjenja metodom rendgenske difrakcije.

Drugi deo razraduje detaljno izložen molekularno-mehanički metod za određivanje energije naprezanja molekula.

Treće poglavlje posvećeno je konformacionoj analizi šestočlanog prstena, sa osvrtom na prstem A,B i C za sva jedinjenja.

1. ODREDIVANJE KRISTALNE STRUKTURE

Osnovni cilj istraživanja kristalne strukture metodom difrakcije rendgenskih zraka je taj da se dobije slika grade kristala. Strukturu analizu kristala uslovno možemo podeliti u tri etape koje su međusobno usko povezane.

Prva etapa daje nam informacije o kristalografskim podacima kao što su: dimenzije i oblik elementarne čelije, simetrija kristalne rešetke, merena i računata gustina kristala i broj stehiometrijskih jedinica u elementarnoj čeliji.

Kada su nam poznati gore navedeni podaci možemo odrediti razmeštaj atoma u kristalu, što je i zadatak druge etape za istraživanje kristalne strukture. Ovde odredujemo koordinate svih atoma u elementarnoj čeliji, kao i međuatomska rastojanja i uglove sa što većom tačnošću.

Treća etapa predstavlja utvrđivanje predpostavljenog razmeštaja atoma, poređenjem izračunate i posmatrane difrakcione slike.

1.1. INTEGRALNI INTENZITET DOBIJEN KINEMATIČKOM TEORIJOM DIFRAKCIJE

Kinematicka teorija difrakcije predstavlja rezultat svih analiza kristala od 1912. do današnjih dana. Teorija je izvedena uz nekoliko pretpostavki: [1]

1. Primarni snop x-zraka prolazi kroz kristal brzinom svetlosti, gde se zanemaruje interakcija izmedu upadnog snopa i rasejanih talasa, u ovom slučaju uzima se da je indeks prelamanja za x-zrake jednak 1.

2. Pretpostavlja se da svaki rasejani talas prolazi kroz kristal bez novog rasejavanja od strane drugih centara kristalne rešetke.

3. Nema apsorbkcije ni u upadnom ni u difraktovanom snopu.

Predpostavke 2 i 3 su moguće kada se radi o kristalu veoma malih dimenzija.

Kristal koji je izložen snopu x-zraka, rotira ugaonom brzinom ω oko ose koja je paralelna sa ravnima refleksije i normalna na pravac upadnog snopa. Integralni intenzitet refleksije dobijen sa familije kristalnih ravn pri prolazu kristala kroz difrakcioni maksimum definiše se kao:

$$P = Q \times \Delta V$$

1

ΔV - zapremina kristala, Q predstavlja

$$Q = \left(\frac{e^2}{mc^2} \right)^2 N^2 \lambda^3 \frac{1}{\sin 2\theta_0} \frac{1 + \cos^2 2\theta_0}{2} | F(hkl) |^2 \quad 2$$

ili kraće napisano

$$Q = K L_{hkl} P_{hkl} | F(hkl) |^2 \quad 3$$

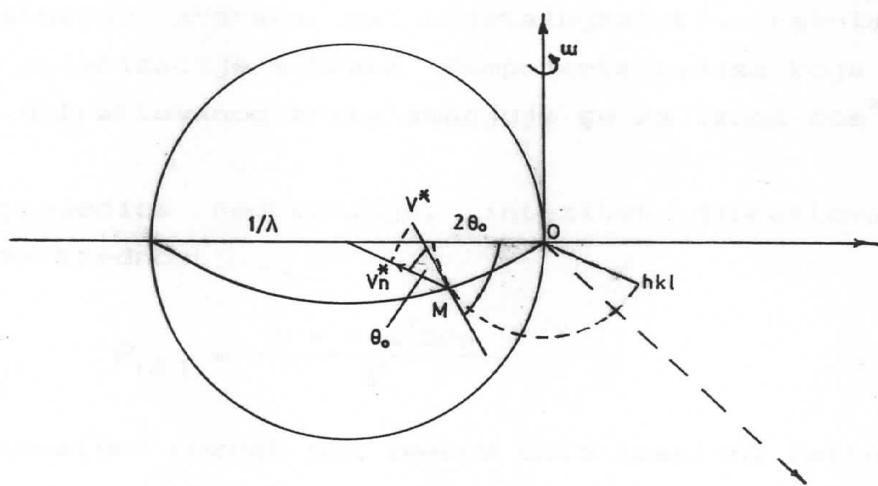
refleksionu sposobnost jedinice zapremine kristala.

U izrazu 3 je :

- K- eksperimentalna konstanta,
L(hkl) - Lorentzov kinematici faktor
P(hkl) - polarizacioni faktor,
F(hkl) - strukturni faktor refleksije

1.2. LORENTZOV KINEMATIČKI FAKTOR

Ispitivani kristal ozračen x-zracima rotira, čvorovi recipročne rešetke prolaze kroz sferu refleksije i tada dolazi do refleksije. Čvorove recipročne rešetke ne posmatramo kao infinitezimale već imaju malu zapreminu. Vreme potrebno da čvor prođe kroz svoj refleksioni maksimum menja se sa položajem čvora i njegovom brzinom prolaska. Lorentzov faktor vodi računa o tom promenljivom vremenu, koje je obrnuto сразмерno brzini čvorova recipročne rešetke normalno na površinu sfere (slika 1).



Slika 1.

Kinematici Lorentzov faktor odreduje se iz relacije:

$$L_{hkl} = \frac{1 / \lambda \cdot \omega}{V_n^*}$$

gde je :

λ - talasna dužina korišćenog zračenja

ω - ugaona brzina rotacije kristala

V_n^* - normalna komponenta brzine V^* čvorova recipročne rešetke
ChklD

Na sl.1. prikazan je slučaj refleksije za čvor recipročne rešetke u nultoj slojnoj ravni. U ovom slučaju Lorentzov faktor ima sledeći oblik : |2|

$$L_{hkl} = \frac{1}{\sin 2\theta_0}$$

5

U ovom obliku Lorentzov faktor se koristi, kada se vrši korekcija refleksije nulte slojne linije što je često i dovoljno za određivanje strukture.

1.3. POLARIZACIONI FAKTOR

Refleksijom x-zraka na kristalografskim ravnima dolazi do delimične polarizacije x-zraka. Komponenta talasa koja leži u ravni upadnog i difraktovanog zraka smanjuje se za iznos $\cos^2 2\theta_0$.

Kao posledica redukovanja, intenzitet difraktovanih talasa se redukuje za vrednost

$$P_{hkl} = \frac{1 + \cos^2 2\theta_0}{2}$$

6

u literaturi poznat pod imenom polarizacioni faktor.

1.4. STRUKTURNI FAKTOR

Ideja rešavanja kristalne strukture je određivanje vrednosti koordinata atoma u elementarnoj čeliji(x, y, z) koje bi imale takvu vrednost izračunatog struktturnog faktora $F_c(hkl)$ čija se vrednost slaže u granicama greške sa eksperimentalnom vrednošću $F_o(hkl)$.

Strukturalni faktor predstavljen u eksponencijalnom obliku dat je sledećom relacijom:

$$F_o(hkl) = \sum_1^N f_{o,j} \exp \left[-2\pi i \left(h \frac{x}{a} + k \frac{y}{b} + l \frac{z}{c} \right) \right] \quad 7$$

N - broj atoma u jediničnoj čeliji

$\frac{x}{a}, \frac{y}{b}, \frac{z}{c}$ - predstavljaju frakcione koordinate atoma čija je moć rasejanja određena veličinom $f_{o,j}$.

$f_{o,j}$ - atomski faktor rasejanja za atom u mirovanju.

Atomski faktor daje odnos amplitude talasa rasejanog atomom i amplitude talasa rasejanog slobodnim elektronom. Ako je ugao između pravca upadnog i rasejanog talasa jednak nuli, talasi rasejani sa svih elektrona u atomu su u fazi, pa je atomski faktor rasejanja jednak rednom broju Z elementa sa kojeg se vrši rasejanje.

U ostalim slučajevima fazna razlika rasejanih talasa smanjuje rasejanje, pa atomski faktor opada sa povećanjem ugla θ .

Kada je sferna raspodela elektrona u atomu, atomski faktor se definiše na sledeći način :

$$f_{o,j} = 4\pi \int_0^\infty \rho(r) \cdot r^2 \cdot \frac{\sin(\mu r)}{\mu r} \cdot dr \quad 8$$

$\rho(r)$ -radijalna raspodela elektronske gustine u atomu poluprečnika r .

μ -veličina koja je funkcija zavisnosti atomskog faktora rasejanja od ugla θ i talasne dužine korišćenog zračenja λ :

$$\mu = 4\pi \cdot \frac{\sin\theta}{\lambda} \quad 9$$

Strukturni faktor izražen u kompleksnoj notaciji dobija sledeći oblik:

$$F_{(hkl)} = |F_{(hkl)}| \cdot \exp \left[i \cdot \alpha_{(hkl)} \right] \quad 10$$

$\alpha_{(hkl)}$ - faza rasejanog talasa u odnosu na koordinatni početak jedinične celije.

1.5. TEMPERATURNA ZAVISNOST STRUKTURNOG FAKTORA

Strukturni faktor dat relacijom (7) ne definiše topotne vibracije atoma u kristalu, zato što atomski faktor f predstavlja rasejanje za atom koji se nalazi u stanju mirovanja.

Atomi u realnoj kristalnoj rešeci vrše topotne oscilacije oko svojih ravnotežnih položaja. Tu je spektar frekvencija oscilacija sa gornje strane ograničen frekvencijama reda veličine 10^{13} Hz koja je relativno manja od frekvencija rendgenskog zračenja 10^{18} Hz.

Waller je pokazao da se uticaj topotnih oscilovanja atoma na intenzitet refleksija predstavlja smanjenjem atomskog faktora rasejanja na iznos |1|

$$f = f_0 \exp \left[-(B \sin^2 \theta) / \lambda^2 \right] \quad 11$$

B - izotropni temperaturski koeficijent, definisan relacijom

$$B = 8\pi^2 \overline{u_{\perp}^2}$$

12

$\overline{u_{\perp}^2}$ - srednja vrednost kvadrata pomeranja atoma normalno na ravan refleksije.

Izraz (11) vredi u slučaju kada je oscilovanje atoma u svim pravcima isto.

1.6. INTEGRALNI INTENZITET - KOREKCIJA

Integralni intezitet može se eksperimentalno odrediti difraktografskim i difraktometrijskim metodama.

Prva metoda difraktovano zračenje registruje na filmu fotografiskim postupkom, dok se u drugom slučaju merenje intenziteta refleksa vrši pomoću brojača.

Integralni intezitet, koji najviše odgovara eksperimentalnim podacima poprima oblik:

$$P = K \cdot K_1 \cdot L_{hkl} \cdot P_{hkl} \cdot |F_{(hkl)}|^2$$

13

Konstanta K_1 sadrži u sebi transmisioni faktor i koeficijente ekstinkcije.

Primenom određenih matematičkih transformacija dobijamo izraz za strukturni faktor :

$$|F_{(hkl)}|^2 = K' \cdot \frac{P_{\text{mereno}}}{K_1 \cdot L_{hkl} \cdot P_{hkl}}$$

14

K' - Instrumentalna konstanta koja zavisi od inteziteta upadnog snopa.

1.7. KOREKCIJA INTENZITETA ZA LORENC - POLARIZACIONI FAKTOR

Korekcija intenziteta za Lorenc-polarizacioni faktor, definisana je zajedničkom relacijom (za nultu slojnu liniju) :

$$L_p = \frac{1 + \cos^2 \theta_0}{2 \cdot \sin \theta_0} \quad 15$$

Može se vršiti za vreme samog merenja ili prilikom izračunavanja struktturnog faktora.

1.8. DISTRIBUCIJA ELEKTRONSKЕ GUSTINE U KRISTALU

Periodičnost kao osobina kristalne reštke izražava se i u matematičkim metodama koje se primenjuju u rešavanju kristalne strukture. Osnovna metoda je Fourierova analiza i sinteza gde se vrši razlaganje određenih fizičkih veličina po skupu periodičnih funkcija.

Elektronska gustina realnog kristala periodično i kontinuirano varira u trodimenzionalnom prostoru kristala. Ona se izražava pomoću trodimenzionalnih Fourierovih redova.

$$\rho(x,y,z) = \frac{1}{V_c} \sum_{h=-\infty}^{+\infty} \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \sum_{l=-\infty}^{+\infty} F(hkl) \exp \left[-2\pi i \left(h \frac{x}{a} + k \frac{y}{b} + l \frac{z}{c} \right) \right] \quad 16$$

$\rho(x,y,z)$ je elektronska gustina u tački definisanoj koordinatama x, y, z u jediničnoj (elementarnoj) celiji zapremine V . Izraz 16 se može napisati u sledećem obliku:

$$\rho(x,y,z) = \frac{1}{V_c} \sum_{h=-\infty}^{+\infty} \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \sum_{l=-\infty}^{+\infty} |F(hkl)| \cos \left[-2\pi i \left(h \frac{x}{a} + k \frac{y}{b} + l \frac{z}{c} \right) - \alpha(hkl) \right] \quad 17$$

Trodimenzionalna reprezentacija elektronske gustine unutar jedinične celije se može izračunati direktno na osnovu izraza 17 (i položaj

atoma) kada se znaju amplitude i faza struktturnog faktora za svaki difrakcioni snop.

Amplitude $|F_{hkl}|$ mogu se direktno odrediti iz eksperimentalno dobijenih intenziteta (relacija 10), a faze se ne dobijaju na osnovu dobijenih eksperimentalnih podataka. Faze se odreduju računskim metodama probe i greške, izomorfne zamene, metode teškog atoma i direktnim metodama. Kod centrosimetričnih kristala gde svakom uglu između atomskog faktora raspršenja atoma definisanog koordinatama x, y, z i x -ose odgovara ugao iste apsolutne vrednosti i suprotnog znaka za atom u $\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}$, faza α_{hkl} može da bude samo 0 ili 180° što odgovara znacima + ili - u jednačini 17 koja dobija sledeći oblik :

$$\rho_{(x,y,z)} = \frac{1}{V_c} \sum_{h=-\infty}^{+\infty} \sum_{k=0}^{+\infty} \sum_{l=0}^{+\infty} \pm |F_{hkl}| \cos 2\pi \left(h\frac{x}{a} + k\frac{y}{b} + l\frac{z}{c} \right) \quad 18$$

Ovim načinom je problem pojednostavljen, ali u potpunosti nije rešen. Na ovom stepenu analize strukture moguća su dva puta u rešavanju faznog problema. Jedan direktno određuje fazu pridruženu struktturnim faktorima, a drugi ispituje mogućnost dobijanja određenih informacija iz bezfaznih struktturnih faktora.

1.9. PATTERSONOVA FUNKCIJA

Za određivanje teškog atoma u strukturama izuzetno je pogodna Pattersonova vektorska metoda određivanja položaja tog atoma. Položaj teškog atoma daje nam mogućnost za približno određivanje faza. Patterson je uveo da se u Fourierovim redovima za određivanje elektronske gustine, umesto struktturnih faktora, kao koeficijenti mogu koristiti kvadратi njihovih apsolutnih vrednosti, nezavisno od faznog ugla ϕ .

Pattersonova funkcija izrazena preko struktturnog faktora ima

oblik |3|:

$$P_{(u,v,w)} = \frac{1}{V_o^2} \sum_{h=-\infty}^{+\infty} \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \sum_{l=-\infty}^{+\infty} |F_{(hkl)}|^2 \cos 2\pi \left(h\frac{u}{a} + k\frac{v}{b} + l\frac{w}{c} \right) \quad 19$$

gde su u, v, w krajevi vektora koji povezuju atome locirane u položajima (X, Y, Z) i $(X+u, Y+v, Z+w)$.

Maksimumi Pattersonove funkcije $P(u, v, w)$ nalaze se na krajevima međuatomskih vektora. Veličine maksimuma proporcionalne su proizvodu visina pojedinih maksimuma elektronske gustine, pa se iz ovako dobivene Pattersonove sinteze odnosno odgovarajućih projekcija, mogu naći položaji teških atoma, odnosno odrediti njihovi fazni uglovi.

1.10. METOD TEŠKOG ATOMA

Kada strukturalni motiv sadrži jedan atom koji ima mnogo više elektrona od ostalih, on dominira veličinom strukturalnog faktora i naziva se teški atom.

Metod teškog atoma se uspešno primenjuje kada doprinos teških atoma intenzitetu nije manji od doprinosa lakih atoma.

Prema Lipsonu i Cochranu najbolji rezultati dobijaju se ako je |5| :

$$r = \frac{\sum Z^2_{\text{teški}}}{\sum Z^2_{\text{lakši}}} \simeq 1 \quad 20$$

Najčešće se u praksi tolerišu odstupanja u smislu da se za teški atom uzimaju atomi koji daju odnos manji od jedinice. Woolfson je dao izraz za centrosimetrični slučaj da verovatnoća P_+ za opaženi strukturalni faktor F_O ima isti znak kao i doprinos teškog atoma F_p :

$$P_+ = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \cdot \text{th}x$$

21

gde je

$$x = \frac{|F_O| \cdot |F_P|}{\sum_{j=1}^{N-n} F_t^2}$$

22

N - ukupan broj atoma , a n broj teških atoma u jediničnoj celiji

1.11. FOURIEROVA SINTEZA

Iz prethodnog izlaganja smo videli da se pomoću Pattersonove sinteze može odrediti položaj teškog atoma i neke faze strukturne amplitude.

Određivanje položaja lakih atoma omogućava nam Fourijerova sinteza. Koristeći podatke koji se dobiju Pattersonovom sintezom računa se Fourijerova sinteza.

Fourijerova mapa nam daje raspored elektronske gustine jedinične celije čiji maksimumi definišu položaj lakih atoma i tačniji položaj teškog atoma. Tačnjim položajem teškog atoma i sa novim položajima lakih atoma računaju se strukturne amplitude i faze koje su sada tačnije odredene.

1.12. DIFERENTNA FOURIEROVA SINTEZA

U praksi se uvek meri ograničen intenzitet refleksa,a to znači da nikada ne računamo beskonačne redove pri običnoj Fourierovoj sintezi. To nas navodi da vršimo korekciju izračunate elektronske gustine na

doprinos članova reda koji nisu uračunati. Ovakve korekcije kao i druge teškoće prilikom određivanja koordinata atoma izbegavamo uvedenjem diferentne sinteze :

$$\Delta\rho = \frac{1}{V_c} \sum_{hkl} (|F_{ohkl}| - |F_{c(hkl)}|) \cdot e^{i\phi_c} \cdot e^{-2\pi i (h\frac{x}{a} + k\frac{y}{b} + l\frac{z}{c})} \quad 23$$

$\Delta\rho = (\rho_o - \rho_c)$ – razlika između opaženih i izračunatih vrednosti elektronske gustine, ϕ_c faza izračunatog struktornog faktora. Članovi reda koji su odbačeni, F_c i F_o dovoljno su bliski da se u direktnoj sintezi potiru i zato nije potrebno vršiti nikakve korekcije na prekid reda.

Ako je faza ϕ_c ispravna, onda nam diferentna sinteza daje direktnu meru greške korišćenog modela u odnosu na strukturu na koju ukazuju vrednosti F_o . Za razliku od Fourierove sinteze, ona može dati korisne informacije čak i u slučaju kada je faza delimično pogrešna, jer se uzimaju F_o i F_c sa istom fazom, tako da se njihova razlika manifestuje na mapi bez obzira na fazu.

1.13. DIFERENCIJALNA SINTEZA

Diferencijalna metoda se koristi u utačnjavanju strukture i pogodna je u smislu smanjivanja proračunavanja. Diferencijalna sinteza određuje samo tačke u kojima se javljaju maksimumi, koji odgovaraju položajima atoma. Za ovaj cilj koristi se matematički uslov da je prvi izvod funkcije raspodele elektronske gustine po koordinatama jednak nuli, tj. funkcija ima maksimum [2]:

$$\frac{\partial\rho}{\partial X_0} = \frac{\partial\rho}{\partial Y_0} = \frac{\partial\rho}{\partial Z_0} = 0 \quad 24$$

Ako su koordinate položaja jednog od atoma pre utačnjavanja bile x, y, z , a greške načinjene pri njihovom određivanju $\epsilon_x, \epsilon_y, \epsilon_z$ onda se prave vrednosti koordinata mogu pisati u sledećem obliku:

$$x_0 = X + \epsilon_x ; \quad y_0 = Y + \epsilon_y ; \quad z_0 = Z + \epsilon_z \quad 25$$

Funkcija $\rho(X+\epsilon_x, Y+\epsilon_y, Z+\epsilon_z)$ ako ima male greške može da se razvije u Taylor-ov red. Zadržavajući se na drugom izvodu u Taylor-ovom redu, dobija se za svaki atom sistem od tri jednačine sledećeg oblika:

$$\frac{\partial \rho}{\partial x} + \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial y} + \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial z} = 0 \quad 26$$

Iz napisanih jednačina mogu se odrediti $\epsilon_x, \epsilon_y, \epsilon_z$, jer su izvodi $\frac{\partial \rho}{\partial x}, \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2}, \dots$ poznati.

Sistem jednačina se pojednostavljuje ukoliko je raspodela elektronske gustine u atomu sferno simetrična. Simetrija trikliničkog, a naročito ortombičnog sistema još više smanjuje i uprošćava potrebna proračunavanja.

1.14. METOD NAJMANJIH KVADRATA

Metod za tačno utačnjavanje faktora skale, atomskih koordinata, i izotropnih i anizotropnih temperaturskih faktora koje smo primenjivali, je metod najmanjih kvadrata.

Fourijerovi redovi daju izvanrednu reprezentaciju tačke samo u slučaju ako su beskonačni. Maksimumi elektronskih gustina dobiveni pomoću Fourijerove sinteze ne odgovaraju najboljim položajima atoma, zato što se u proračunu uzima konačan broj dobijenih difraktovanih snopova. Zbog ovoga su greške prekidanja uvek prisutne. Da bi se ovi

nedostaci izbegli, parametri položaja i temperaturskih vibracija atoma mogu se utačnjavati metodom najmanjih kvadrata.

Metod najmanjih kvadrata daje najbolje vrednosti za neke parametre koji se odreduju iz većeg broja jednačina nego što je broj podataka, one koje minimiziraju statistički otežane sume kvadrata razlike između merenih i računski dobijenih vrednosti funkcije za sva merenja. Saglasno teoriji grešaka, najbolji parametri koji strukturu odreduju bice oni, koji minimalizuju funkciju D [8].

$$D = \sum_{hkl} W_{hkl} (|F_{o(hkl)}| - |F_{c(hkl)}|)^2 = \sum_{hkl} \left(|F_{o(hkl)}| - \left| \frac{1}{k} F_c \right| \right)^2 \quad 27$$

k - faktor skale, W_{hkl} je statistička težina merenja, čija vrednost zavisi od tačnosti merenja pojedinih refleksija, a sumiranje se vrši po svim opaženim refleksima. Minimizacija se postiže diferenciranjem funkcije (27) po parametrima p_i , p_l , p_n (pozicioni i termalni parametri i faktor skale) izjednačavanjem izvoda sa nulom. Ovaj postupak daje n jednačina oblika:

$$\frac{\partial D}{\partial p_n} = \sum_{hkl} W \Delta \frac{\partial |F_c|}{\partial p_n} = 0 \quad n = 1, 2, \dots j \quad 28$$

Sistem od n jednačina prelazi u n normalnih jednačina tipa:

$$\sum_i a_{ij} \cdot \Delta p_i = c_i \quad 29$$

gde su a_{ij} koeficijenti dobijeni razvijanjem funkcije $|F_c|$ u Taylorov red, a Δp_i male promene vrednosti parametara p_j .

Ako je početna aproksimacija za $|a_j|$ dovoljno dobra, primena

procesa najmanjih kvadrata na sistem linearnih jednačina dobija se vrednost za veličine ΔP_j takve da su vrednosti a_j date sa :

$$a'_j = a_j + \Delta P_j \quad 30$$

Opsti izraz za izračunavanje standardne devijacije parametara P_j je :

$$\sigma_{Pj} = \left(b_{jj} \left(\sum_{n=1}^r w_r \Delta F_n^2 \right) / (m-n) \right)^{1/2} \quad 31$$

gde je b_{jj} j-ti dijagonalni element invertovane matrice koeficijenta sistema linearnih jednačina za ΔP_j , a w_r - statistička težina r-tog ΔF , dok je m broj merenja, a n broj parametara.

1.15. ODREDIVANJE POLOŽAJA VODONIKOVOG ATOMA

U diferentnoj Fourierovoj mapi dolaze do izražaja položaji drugih atoma koji prethodno nisu bili određeni. Diferentna sinteza, omogućava da fiksiramo položaje lakih atoma vodonika u organskim jedinjenjima. Vodonikovi atomi se javljaju kao brežuljci na elektronskoj gustini teških atoma za koje su vezani, pa oduzimanje elektronskih gustina tih atoma omogućava da se vodonikovi atomi pojave u diferentnoj mapi. Prvo treba utaćniti koordinate i temperaturske parametre svih nevodonikovih atoma. Potrebni su tačni podaci zato što su mesta vodonikovih atoma često "zamaskirana" greškama.

U istom stadijumu rešavanja strukture kada se odreduje položaj H-atoma iz diferentne sinteze, vrši se i generisanje položaja vodonikovih atoma. U organskim jedinjenjima su poznate teorijske dužine C-H veza (0,108 nm) i ugao koji te veze zaklapaju (za tetraedarski usmerene veze on iznosi $109,5^\circ$), pa se položaji vodonikovih atoma mogu i teorijski predvideti i potom proveriti u diferentnoj mapi koja se izračunava [4].

1.16. FAKTOR TAČNOSTI (R - faktor)

Pri rešavanju strukture ukazuje se potreba za uvođenjem kriterijuma za određivanje tačnosti rezultata.

Podudarnost atomskih koordinata u predloženom struktturnom modelu i realnom kristalu daje istu vrednost izračunatog (F_c) i merenog (F_o) struktturnog faktora, pa njihova razlika $|F_o| - |F_c|$ pokazuje odstupanja, a ujedno i netačnost predloženog modela.

Da bi se dobila realna slika o pouzdanosti modela, uvođi se faktor tačnosti [6]:

$$R = \frac{\sum_{hkl} ||F_c| - |F_o||}{\sum_{hkl} |F_o|} \quad 32$$

kod kojeg je izvršeno usrednjavanje po svim izmerenim refleksima.

Pored gore navedenog konvencionalnog R faktora Hamilton [7] je definisao "težinski" R faktor, tj. :

$$R_w = \frac{\sum_{hkl} W(hkl) \cdot C |F_o| - |F_c|)^2}{\sum_{hkl} W(hkl) \cdot |F_o|^2} \quad 33$$

gde je $W(hkl)$ "težina" pojedinih struktturnih faktora.

1.17. EKSPERIMENTALNI REZULTATI

U ovom delu uradena je strukturalna analiza tri novosintetizovana jedinjenja [8]:

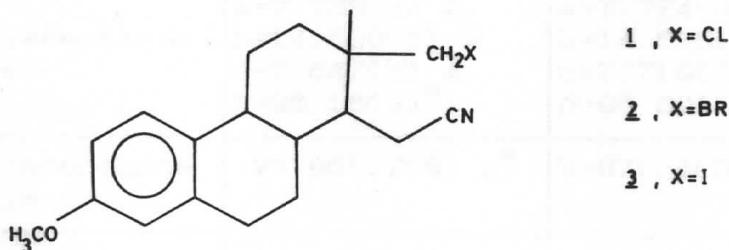
1.17-hloro-3-metoksi-16,17-sekoestra-1,3,5(10)-trien-16-nitril

2.17-bromo-3-metoksi-16,17-sekoestra-1,3,5(10)-trien-16-nitril

3.17-jodo-3-metoksi-16,17-sekoestra-1,3,5(10)-trien-16-nitril

Jedinjenja su sintetizovana u cilju ispitivanja njihove estrogene i antiestrogene aktivnosti i povezivanja ove aktivnosti sa strukturnim karakteristikama.

Strukturalna formula ovih jedinjenja ima oblik:



Kristalografski podaci za sva tri jedinjenja dati su u Tabeli 1. Strukture su rešene metodom teškog atoma - jedinjenje sa bromom. Kristalografski podaci i hemijska formula su ukazali da se radi izostrukturnim jedinjenjima. Zato su strukture preostala dva jedinjenja rešene korišćenjem koordinata nadenih kod prvog jedinjenja i zamene halogenog elementa. U tabeli 2. a,b,c date su koordinate svih atoma na osnovu kojih su nacrtane slike sva tri jedinjenja (sl.1,2 i 3). U tabeli 3. data je međuatomska rastojanja za sva tri jedinjenja, u Tabeli 4 valentni uglovi, a u Tabeli 5 torzioni uglovi.

Tabela 1.

Kristalografski podaci

Bruto formula	C ₁₉ H ₂₄ NOCl	C ₁₉ H ₂₄ NOBr	C ₁₉ H ₂₄ NOJ
Relativna molekul. masa	Mr = 371. 860	Mr = 362. 316	Mr = 409. 311
Kristalografski sistem	Monoklinični	Monoklinični	Monoklinični
Prostorna grupa	P ₂ 1	P ₂ 1	P ₂ 1
Parametri elementarne ćelije	a=7. 768(2) Å b=14. 590(5) Å c=7. 647(2) Å $\beta=96. 16(3)^\circ$	a=7. 774(2) Å b=14. 615(7) Å c=7. 719(3) Å $\beta=96. 50(2)^\circ$	a=7. 832(3) Å b=14. 668(8) Å c=7. 872(3) Å $\beta=97. 05(2)^\circ$
Zapremina elementarne ćelije	V= 861. 7(6) Å ³	V=871. 4(9) Å ³	V=897(1) Å ³
Broj molekula u elementarnoj ćeliji	Z=2	Z=2	Z=2
Broj elektrona u elementarnoj ćeliji	F(000)=340	F(000)=376	F(000)=412
μ	1. 83 cm ⁻¹	22. 89 cm ⁻¹	16. 49 cm ⁻¹
Talasna dužina $\lambda(\text{Mo K}\alpha)$	0. 71609 Å	Ista	Ista
Temperatura T _c	391-392 K	402-403 K	407-408 K
Izračunata gustina	D _x =1. 225 g cm ⁻³	x=1. 380 g cm ⁻³	D _x =1. 514 g cm ⁻³
N _{tot} -ukupno snim. ref	1213	1695	1909
N _{obs} -opaženi	1098 [I>6σ(I)]	1136 [I>6σ(I)]	1659 [I>6σ(I)]
R-faktor	0. 040	0. 035	0. 049

Tabela 2.

Frakcione atomske koordinate ($\times 10^4$) i ekvivalentni izotropni
temperaturni faktori ($\text{A}^2 \times 10^3$)

(a) jedinjenje sa hlorom

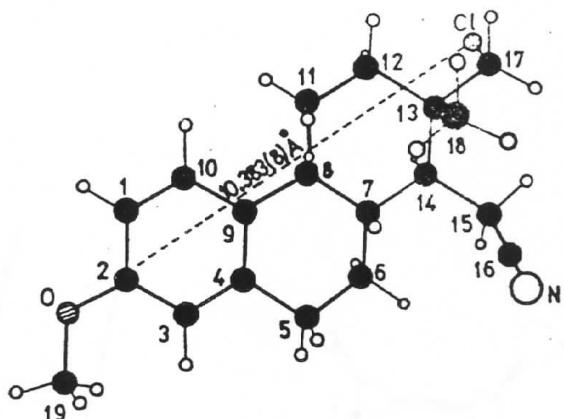
	x	y	z	Ueq
C1	8678(2)	0*	8866(2)	76(1)
O	1329(7)	2649(4)	-2118(5)	74(1)
N	1680(8)	-1810(5)	6915(8)	83(2)
C(1)	4759(8)	1568(4)	735(7)	48(1)
C(2)	3876(8)	2041(4)	-638(7)	52(1)
C(3)	2105(8)	2149(4)	-708(7)	50(2)
C(4)	1224(8)	1785(4)	598(7)	49(1)
C(5)	2111(7)	1302(4)	1999(7)	43(1)
C(6)	1088(7)	949(4)	3440(7)	49(1)
C(7)	2208(6)	771(4)	5161(7)	45(1)
C(8)	3779(6)	185(4)	4832(5)	37(1)
C(9)	4919(6)	704(4)	3642(6)	39(1)
C(10)	3889(7)	1176(4)	2083(6)	39(1)
C(11)	6358(6)	69(5)	3127(6)	45(1)
C(12)	7464(7)	-264(4)	4767(7)	47(1)
C(13)	6421(7)	-745(4)	6123(7)	44(1)
C(14)	4906(6)	-114(4)	6524(6)	36(1)
C(15)	3817(7)	-497(4)	7959(6)	45(1)
C(16)	2642(8)	-1248(5)	7360(8)	53(2)
C(17)	7653(8)	-967(4)	7746(8)	57(2)
C(18)	5799(8)	-1697(4)	5375(9)	63(2)
C(19)	-484(10)	2768(6)	-2264(9)	92(2)

(b) jedinjenje sa bromom

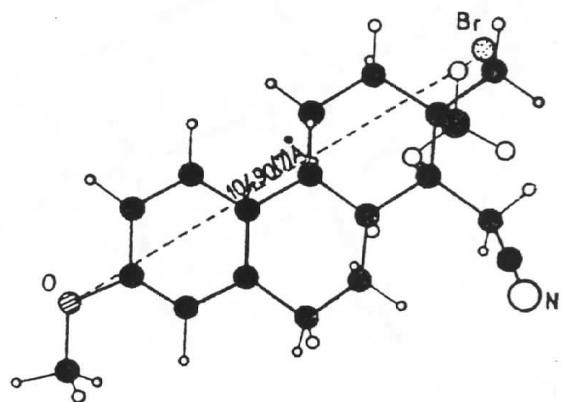
Br	8791(1)	0*	8889(1)	64(1)
O	1243(9)	2655(5)	-2089(8)	67(2)
N	1710(10)	-1819(6)	6863(12)	78(3)
CC1	4691(10)	1581(6)	739(9)	43(2)
CC2	3793(11)	2048(6)	-622(10)	52(2)
CC3	2019(11)	2175(6)	-684(10)	46(2)
CC4	1178(10)	1827(6)	639(9)	46(2)
CC5	2062(9)	1348(6)	2047(9)	38(2)
CC6	1053(9)	1000(6)	3474(9)	47(2)
CC7	2219(9)	810(6)	5171(8)	39(2)
CC8	3770(8)	206(5)	4791(8)	30(2)
CC9	4900(9)	732(5)	3618(8)	35(2)
CC10	3850(9)	1215(5)	2085(9)	36(2)
CC11	6295(8)	85(10)	3073(8)	45(2)
CC12	7430(9)	-258(5)	4677(9)	40(2)
CC13	6402(9)	-755(5)	5983(10)	38(2)
CC14	4903(8)	-107(7)	6451(8)	33(2)
CC15	3843(9)	-509(6)	7875(9)	40(2)
CC16	2639(10)	-1241(7)	7291(11)	50(2)
CC17	7623(10)	-1025(6)	7582(10)	46(2)
CC18	5745(11)	-1682(6)	5214(12)	57(2)
CC19	-562(14)	2794(8)	-2219(13)	87(3)

(c) jedinjenje sa jodom

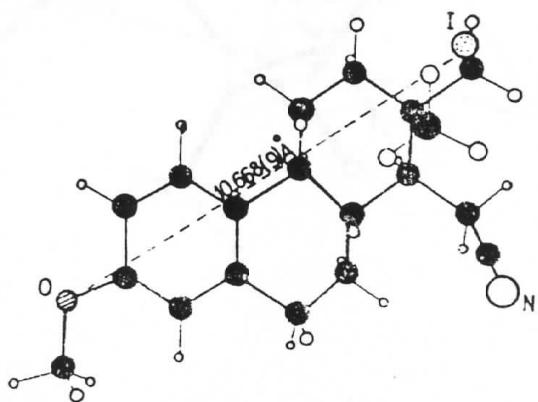
I	8907(1)	0*	8905(1)	59(1)
O	1100(13)	2690(7)	-2003(11)	75(3)
N	1755(16)	-1796(9)	6696(20)	87(4)
C(1)	4600(15)	1645(9)	762(14)	52(3)
C(2)	3659(18)	2118(10)	-578(14)	62(3)
C(3)	1916(17)	2238(9)	-619(13)	56(3)
C(4)	1088(16)	1926(9)	722(14)	53(3)
C(5)	2051(13)	1441(8)	2107(12)	41(2)
C(6)	1059(12)	1096(9)	3534(13)	46(3)
C(7)	2276(12)	877(8)	5156(12)	41(2)
C(8)	3748(11)	270(6)	4722(11)	32(2)
C(9)	4890(12)	786(7)	3589(12)	37(2)
C(10)	3796(13)	1299(8)	2117(12)	41(2)
C(11)	6255(13)	192(9)	3016(12)	45(3)
C(12)	7380(12)	-211(7)	4518(13)	43(3)
C(13)	6350(12)	-730(7)	5789(13)	39(2)
C(14)	4924(11)	-96(11)	6316(11)	36(2)
C(15)	3905(13)	-514(7)	7726(13)	40(2)
C(16)	2690(15)	-1231(9)	7126(17)	56(3)
C(17)	7608(14)	-1046(8)	7318(13)	46(2)
C(18)	5647(15)	-1609(9)	4934(18)	56(3)
C(19)	-712(21)	2831(13)	-2104(20)	89(5)



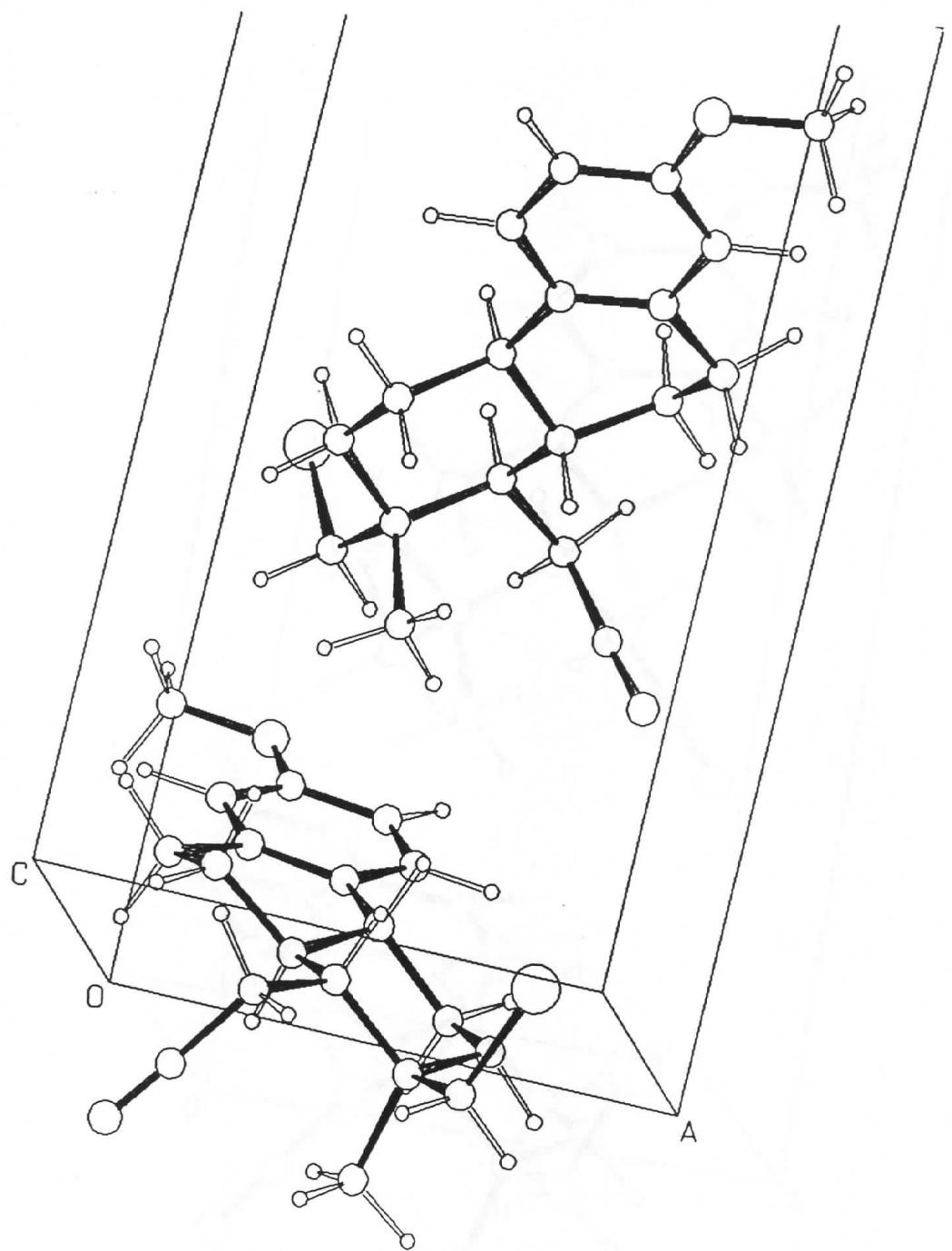
Slika 1.



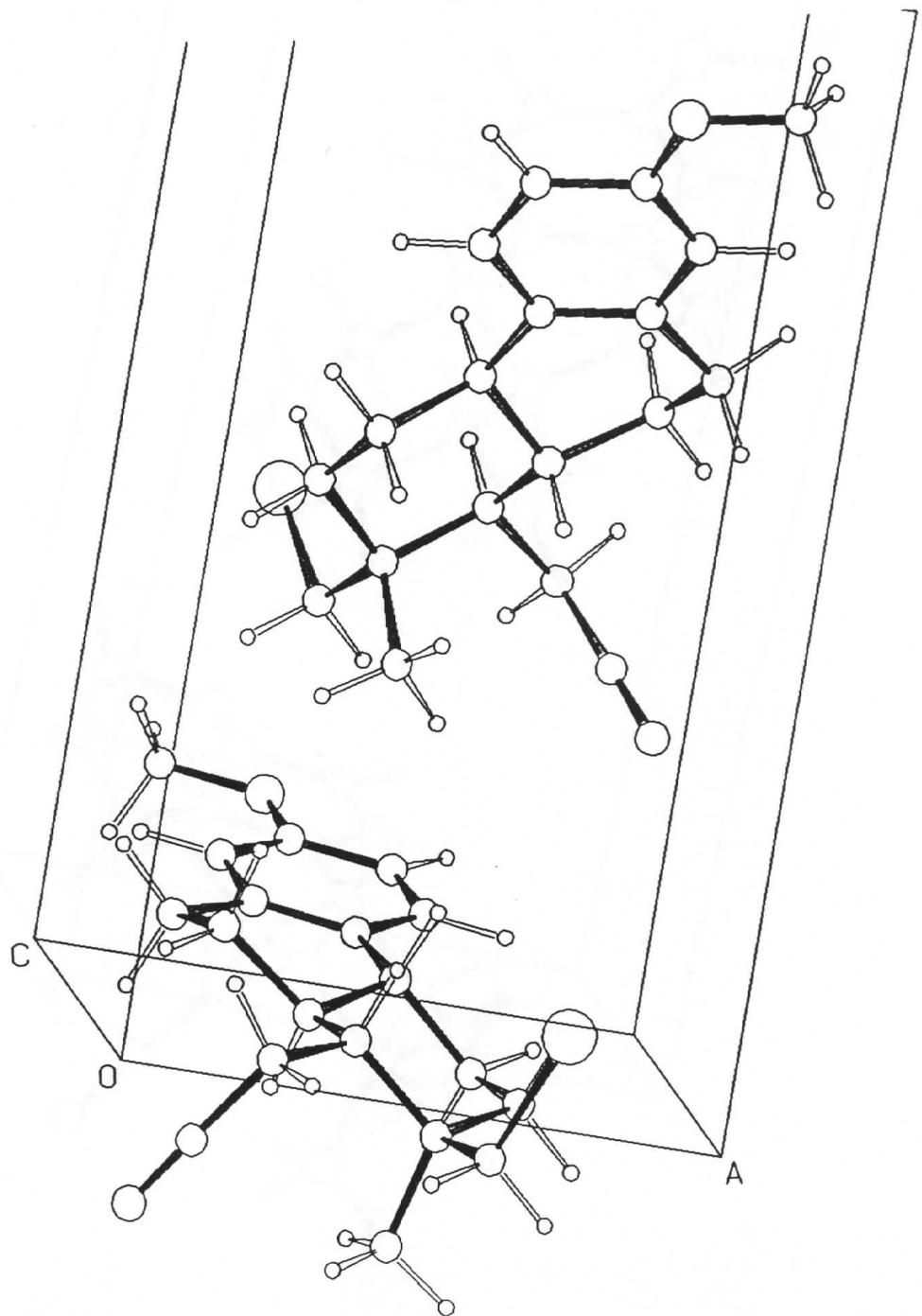
Slika 2.



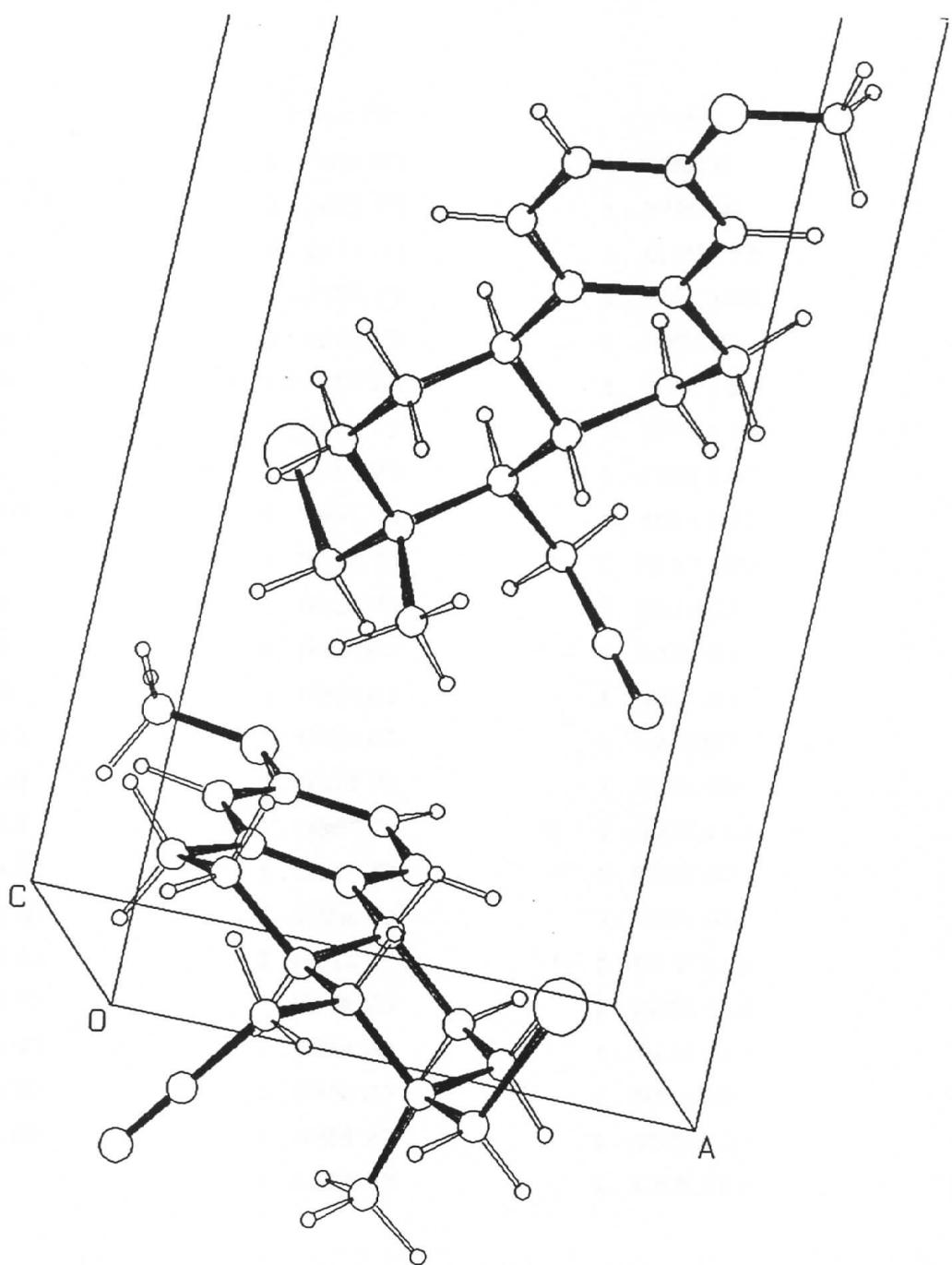
Slika 3.



Pakovanje u kristalu jedinjenje sa hlorom



Pakovanje u kristalu jedinjenja sa bromom



Pakovanje u kristalu jedinjenja sa jodom

Tabela 3.

Meduatomska rastojanja za jedinjenja hlor, brom i joda

	(X=C1)	(X=Br)	(X=I)
X-C(17)	1.729(6)	1.969(8)	2.15(1)
O-C(3)	1.385(7)	1.372(9)	1.37(1)
O-C(19)	1.411(8)	1.410(11)	1.43(2)
C(1)-C(2)	1.377(7)	1.375(10)	1.39(1)
C(1)-C(10)	1.413(7)	1.395(9)	1.40(1)
C(2)-C(3)	1.380(8)	1.388(11)	1.37(2)
C(3)-C(4)	1.376(7)	1.372(11)	1.38(1)
C(4)-C(5)	1.401(7)	1.405(10)	1.44(1)
C(5)-C(10)	1.387(7)	1.401(10)	1.38(1)
C(5)-C(6)	1.517(7)	1.511(10)	1.53(1)
C(6)-C(7)	1.520(7)	1.531(9)	1.53(1)
C(7)-C(8)	1.533(6)	1.548(9)	1.53(1)
C(8)-C(9)	1.536(6)	1.537(9)	1.54(1)
C(8)-C(14)	1.544(6)	1.540(9)	1.56(1)
C(9)-C(10)	1.527(7)	1.532(9)	1.55(1)
C(9)-C(11)	1.536(7)	1.533(11)	1.49(1)
C(11)-C(12)	1.521(7)	1.522(9)	1.51(1)
C(12)-C(13)	1.550(7)	1.538(9)	1.56(1)
C(13)-C(14)	1.551(7)	1.574(10)	1.55(1)
C(13)-C(17)	1.519(8)	1.522(10)	1.53(1)
C(13)-C(18)	1.559(8)	1.543(11)	1.53(1)
C(14)-C(15)	1.559(6)	1.561(9)	1.57(1)
C(15)-C(16)	1.468(8)	1.459(12)	1.44(1)
C(16)-N	1.136(8)	1.137(11)	1.13(1)

Tabela 4.

Valentni uglovi za jedinjenja hlorova, bromova i joda

	C1	Br	I
CC(3)-O-CC(19)	118.3(5)	118.3(7)	118.7(11)
CC(2)-CC(1)-CC(10)	121.4(5)	121.3(7)	120.8(11)
CC(1)-CC(2)-CC(3)	120.0(5)	120.6(8)	120.9(12)
O-CC(3)-CC(2)	116.0(5)	116.2(7)	116.6(11)
O-CC(3)-CC(4)	124.0(5)	125.0(8)	123.5(11)
CC(2)-CC(3)-CC(4)	119.9(5)	118.7(8)	119.5(11)
CC(3)-CC(4)-CC(5)	120.5(5)	121.9(7)	119.5(11)
CC(4)-CC(5)-CC(6)	118.3(5)	118.9(7)	117.1(9)
CC(4)-CC(5)-CC(10)	120.5(5)	118.9(7)	120.4(10)
CC(6)-CC(5)-CC(10)	121.2(5)	122.3(7)	122.5(9)
CC(5)-CC(6)-CC(7)	113.0(5)	112.3(6)	111.2(9)
CC(6)-CC(7)-CC(8)	110.2(4)	109.8(6)	110.2(8)
CC(7)-CC(8)-CC(9)	110.0(4)	109.6(5)	110.6(8)
CC(7)-CC(8)-CC(14)	114.2(4)	113.3(6)	114.1(8)
CC(9)-CC(8)-CC(14)	108.9(4)	109.1(6)	108.0(8)
CC(8)-CC(9)-CC(10)	113.4(4)	113.3(6)	111.4(8)
CC(8)-CC(9)-CC(11)	109.7(4)	108.8(6)	112.2(8)
CC(10)-CC(9)-CC(11)	114.0(4)	113.8(6)	114.1(8)
CC(1)-CC(10)-CC(5)	117.7(5)	118.6(7)	118.6(10)
CC(1)-CC(10)-CC(9)	120.0(5)	119.9(6)	119.2(9)
CC(5)-CC(10)-CC(9)	122.1(5)	121.4(6)	122.2(9)
CC(9)-CC(11)-CC(12)	110.1(4)	110.1(7)	111.3(9)
CC(11)-CC(12)-CC(13)	114.0(5)	113.1(6)	113.4(8)
CC(12)-CC(13)-CC(14)	109.0(4)	108.6(6)	109.0(8)
CC(12)-CC(13)-CC(17)	108.3(5)	109.4(6)	108.6(8)
CC(12)-CC(13)-CC(18)	108.8(5)	109.7(6)	108.5(9)
CC(14)-CC(13)-CC(17)	113.0(5)	112.3(6)	112.8(9)
CC(14)-CC(13)-CC(18)	112.9(5)	113.3(6)	113.1(9)
CC(17)-CC(13)-CC(18)	104.7(5)	103.5(6)	104.7(9)
CC(8)-CC(14)-CC(13)	112.1(4)	110.9(6)	111.5(9)
CC(8)-CC(14)-CC(15)	112.9(4)	113.6(6)	113.7(9)
CC(13)-CC(14)-CC(15)	114.0(4)	113.5(6)	113.6(9)
CC(14)-CC(15)-CC(16)	114.5(5)	115.5(7)	114.9(9)
CC(15)-CC(16)-N	177.4(11)	178.8(10)	178.5(14)
X-CC(17)-CC(13)	115.6(4)	115.3(5)	116.9(7)

Tabela 5.

Torzioni uglovi za jedinjenja klora, broma i joda

	(x=C1)	(x=Br)	(x=I)
CC10-CC10-CC130-CC180	-99.3(5)	-97.1(7)	-93.6(10)
CCX0-CC170-CC130-CC120	61.4(5)	61.4(7)	64.4(10)
CCX0-CC170-CC130-CC140	-59.4(6)	-59.3(7)	-56.5(11)
CCX0-CC170-CC130-CC180	177.3(4)	178.2(5)	-179.9(7)
O-CC30-CC20-CC110	178.8(5)	179.6(8)	-178.4(11)
O-CC30-CC40-CC50	-178.8(5)	-179.5(8)	178.8(11)
CC10-CC20-CC30-CC40	0.1(9)	0.1(12)	3.1(19)
CC10-CC100-CC50-CC40	1.4(8)	1.3(11)	0.6(16)
CC10-CC100-CC50-CC60	-176.7(5)	-178.2(7)	-179.6(10)
CC10-CC100-CC90-CC80	-170.9(5)	-168.6(6)	-166.8(9)
CC10-CC100-CC90-CC110	-44.4(7)	-43.6(9)	-48.4(13)
CC20-CC10-CC100-CC50	-1.5(8)	-1.3(11)	-0.4(17)
CC20-CC10-CC100-CC90	-176.4(5)	-177.6(7)	-179.4(11)
CC20-CC30-O-CC190	179.1(6)	179.4(8)	180.0(12)
CC20-CC30-CC40-CC50	-0.2(9)	0.0(12)	-2.9(18)
CC30-CC20-CC10-CC100	0.7(9)	0.6(12)	-1.4(19)
CC30-CC40-CC50-CC60	177.6(5)	178.9(7)	-178.8(11)
CC30-CC40-CC50-CC100	-0.6(9)	-0.7(12)	1.0(17)
CC40-CC30-O-CC90	-2.3(9)	-1.2(13)	-1.7(18)
CC40-CC50-CC60-CC70	-158.1(5)	-159.5(7)	-161.7(10)
CC40-CC50-CC100-CC90	176.3(5)	177.6(7)	179.6(10)
CC50-CC60-CC70-CC80	-50.2(6)	-50.5(8)	-50.0(11)
CC50-CC100-CC90-CC80	14.4(7)	15.3(9)	14.3(13)
CC50-CC100-CC90-CC110	140.8(5)	140.3(7)	142.7(10)
CC60-CC50-CC100-CC90	-1.8(8)	-2.0(11)	-0.6(16)
CC60-CC70-CC80-CC90	62.9(5)	64.2(7)	65.7(10)
CC60-CC70-CC80-CC140	-174.3(4)	-173.7(6)	-172.4(8)
CC70-CC60-CC50-CC100	20.0(7)	20.0(10)	18.5(14)
CC70-CC80-CC90-CC100	-44.1(6)	-45.4(7)	-45.8(10)
CC70-CC80-CC90-CC110	-172.8(4)	-173.1(6)	-175.2(8)
CC70-C980-CC140-CC130	177.1(4)	177.3(6)	178.2(8)
CC70-CC80-CC140-CC150	46.7(6)	48.2(8)	48.1(12)
CC80-CC90-CC110-CC120	-59.4(6)	-60.6(8)	-57.8(11)
CC80-CC140-CC130-CC120	53.6(6)	54.9(8)	55.1(11)
CC80-CC140-CC130-CC170	174.0(4)	176.0(6)	175.3(8)
CC80-CC140-CC130-CC180	-67.4(6)	-67.3(8)	-65.6(12)
CC80-CC140-CC150-CC100	54.3(6)	53.0(9)	54.7(13)
CC90-CC80-CC140-CC130	-59.5(5)	-60.3(7)	-58.5(10)
CC90-CC80-CC140-CC150	170.1(4)	170.6(6)	171.4(8)
CC90-CC110-CC120-CC130	55.6(6)	57.9(9)	54.2(11)
CC100-CC90-CC80-CC140	-169.9(4)	-170.1(6)	-171.3(8)
CC100-CC90-CC110-CC120	172.2(4)	172.1(6)	174.3(8)
CC110-CC90-CC80-CC140	61.3(5)	62.3(7)	59.4(10)
CC110-CC120-CC130-CC140	-52.0(6)	-54.0(8)	-52.7(11)
CC110-CC120-CC130-CC170	-175.3(5)	-176.9(7)	-175.9(9)
CC120-CC130-CC140-CC180	71.5(6)	70.3(8)	70.9(11)
CC130-CC140-CC150-CC160	-176.6(4)	-175.9(6)	-174.8(8)
CC150-CC140-CC130-CC170	-75.1(6)	-74.8(9)	-74.3(12)
CC150-CC140-CC130-CC180	-56.2(6)	-54.8(8)	-54.1(12)
	62.4(6)	62.0(8)	64.5(12)

2. ODREDIVANJE MINIMALNE POTENCIJALNE ENERGIJE

Podaci koji se dobijaju rendgenostruktturnom analizom nisu dovoljni za potpuno poznavanje osobine molekula. Predhodna analiza ne daje potrebne informacije o energetskom stanju molekula.

Osobine organskih molekula, kao što su energija, geometrija, vibracioni i elektronski prelazi i druge termodinamičke funkcije, određuju se teorijski i za to postoje tri pristupa:

1. Kvantomehanički pristup ovom problemu je rešavanje Schödingerove jednačine za datu nuklearnu konfiguraciju određen tako da minimizira energiju molekula. Ovaj ab initio metod [9] ne zahteva nikakve empirijske parametre.

Egzatni proračuni mogući su samo za jon vodonikovog molekula H_2^+ [10]. Već u slučaju H_2 molekula nastaju problemi koji se prevazilaze uvedenjem određenih aproksimacija. Kod molekula komplikovanih (strukturalnih) aproksimacija su brojnije.

Talasna funkcija koja predstavlja beskonačan red mora da bude prekinuta posle određenog broja članova, a to pridonosi greskama u proračunu.

Drugi nedostatak je da je ab initio metod ustvari metod samousaglašenog polja, prema kojem se svaki elektron kreće u srednjem polju ostalih elektrona i jezgra, a kretanje svakog elektrona potrebno je tretirati nezavisno. Radi ovoga se ne uzima u proračun "korelaciono" kretanje elektrona koje smanjuje energiju odbijanja između elektrona. Elektronska korelacija je uzrok Van der Waalsovog privlačenja. Metod samousaglašenog polja ne uzima u obzir ovaj fenomen.

Treće ograničenje proističe iz činjenica 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 je vreme potrebno za ovu vrstu proračuna koje raste sa n^4 , gde je n broj molekularnih orbitala. Broj n zavisi od broja i vrste atoma u molekulu. Proračuni ab initio imaju smisla kada su u pitanju relativno mali molekuli.

2. Drugi tip teorijskih pristupa su uprošćeni semi-empirijski kvantnomehanički proračuni kao što su EHT(11,12), CNDOC(13), MINDC(14). Njihova prednost je u kraćem potrebnom vremenu za proračune uz uvodenje relativno malog broja empirijskih podataka.

3. Teorijski pristup koji se razlikuje od predhodnih je metod polja sila koji se naziva Westheimerov ili molekularno-mehanički metod. Predložen nezavisno od strane HILLA (15), Weatheimera (16) i Kitaigoronskog (17), razvijan je i modifikovan od strane brojnih autora. Osnov ove metode je da se eksperimentalni podaci dobijeni ispitivanjem velikog broja malih molekula mogu primeniti odgovarajućim kombinovanjem na velike molekule. Zahteva manje kompjuterskog vremena koje raste kao N^2 (N je broj atoma u molekulu) pa je oko 10^3 puta brži od ab initio metode. Ovoj metodi je potreban veliki broj eksperimentalnih podataka sa visokom tačnošću.

PRIMENA MOLEKULARNO - MEHANIČKOG PRORAČUNA

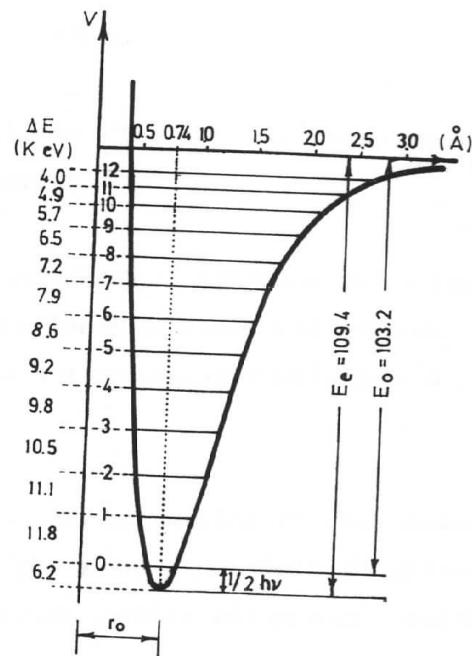
Molekularno-mehanički metod je empirijski, induktivni metod koji pokušava da sistematizuje veliki broj eksperimentalnih podataka zbog formiranja polja sila da bi se, pomoću odgovarajućih ekstrapolacija i interpolacija, odredile karakteristične osobine molekula: toplota sublimacije, minimalna energija molekula, entalpija i entropija, konformacija molekula i konformaciona interkonverzija, reaktivnost, energija i dinamika rešetke, vibracioni spektri i normalna rastojanja.

Ovaj metod je prvo bio razraden za najjednostavnije molekule (ugljene hidrate i to zasićene), zatim sa izolovanom dvostrukom vezom i na kraju sa udvojenom dvostrukom vezom. Primena je kasnije proširena na amide i polipeptide, kao i na proteine.

2.1. POTENCIJALNA FUNKCIJA

Metod polja sila je zasnovan na Born - Openheimer - ovoj aproksimaciji. Metoda kretanje jezgra posmatra odvojeno od kretanja elektrona. Potencijalna energija može se posmatrati kao kontinuirana funkcija koordinata jezgara. Ova funkcija definise multidimenzionu energetsku površinu. Problem je da se empirijski pronade odredena potencijalna funkcija koja će rekonstruisati energetsku površinu i dobro predstaviti ravnotežnu strukturu molekula.

Kao najjednostavniji primer se uzima energija dvoatomskog molekula, koja se opisuje jednodimenzionalnom potencijalnom funkcijom, koja zavisi od međuatomskog rastojanja (slika 1.).

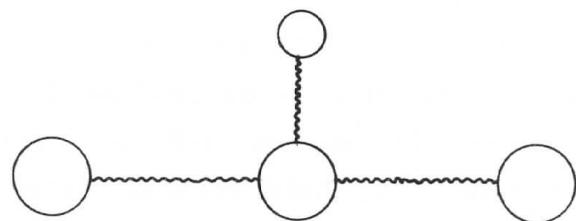


Slika 1.

Ravnotežno rastojanje r_e dobija se iz uslova da je prvi izvod jednak nuli $f = \frac{dV}{dr} = 0$,

gde je f - negativna sila interakcije
 V - potencijalna energija

Ideja molekularno-mehaničkog metoda je da se potencijalna funkcija molekula simulira mehaničkim modelom, koji se sastoji od masa međusobno povezanih specijalnom oprugom (slika 2).



Slika 2

Osobina opruge je da postaje "tvrda" pri sabijanju (kompresiji), a "mekša" pri ekstenziji (stezanju).

Nenapregnut molekul ima strukturu za koju se kaže da je normalna. Takvom molekulu odgovaraju određene dužine valentnih veza, valentni i torzionalni uglovi i odgovarajuća ravnotežna rastojanja između valentno nevezanih atoma.

Potencijalna funkcija u svim molekularno-mehaničkim metodama predstavlja zbir različitih tipova energetskih doprinosa [18]. Opšti oblik ove funkcije dat je izrazom preko internih koordinata:

$$V_{\text{tot}} = V_l(l) + V_\theta(\theta) + V_\omega(\omega) + V_\delta(\delta) + V_{\text{ub}}(r) + V_{\text{nb}}(r) + V_{\text{coul}}(r) + \text{unakrsni članovi} \quad 1$$

u izrazu (1) pojedini članovi predstavljaju komponente energije koje su nastale usled promene dužine valentnih veza, deformacije valentnih uglova, deformacije torzionih uglova, odstupanja od ravni kod

trigonalnih atoma, Urev - Bradley-ovih interakcija (1,3) reda, interakcija (1,4) i višeg reda nevezanih atoma i elektrostatičkih interakcija, respektivno. U proračunu se zanemaruju unakrsni članovi jer je njihov doprinos uglavnom neznatan.

2.1.1. NAPREZANJE USLED PROMENE VELIČINE VALENTNIH VEZA

Analitički oblik funkcije koja opisuje promenu konformacijskog potencijala u zavisnosti od dužine hemijske veze izveo je 1929. god. P. M. Mokse koji je rešio Schrödinger-ovu jednačinu kretanja jezgra dvoatomskog molekula [19].

Produžavanjem ili skraćivanjem valentnih veza između dva atoma može doći do napregnutosti molekula. Ovakve promene su eoma male, pa i mala promena dužine valentne veze zahteva veliki utrošak energije. Nastala energija usled malih promena u valentnim vezama može da se izrazi pomoću Hook-eovog zakona:

$$V_l = \sum_l \frac{1}{2} \cdot K_l \cdot (l - l_o)^2 \quad 2$$

gde je l_o - ravnotežna udaljenost jezgara

l - opažena dužina

K_l - konstanta sile za tip veze koji se razmatra i ima dimenzijsku energiju po kvadratu dužine.

2.1.2. NAPREZANJE USLED DEFORMACIJE VALENTNIH UGLOVA

Iako je odstupanje valentnih uglova od idealne vrednosti uzrok prvog uočenog "steričkog naponu" (Breyer-ov napon), interakcije koje uzrokuju taj napon još su slabo istražene. Zbog odbijanja vezanih či-

nevezanih orbitala, atomi teže da poprime takvu konfiguraciju u kojoj će orbitale biti što je moguće više udaljene jedna od druge. Dvovalentni atomi imaju linearnu konfiguraciju ($\Theta = 180^\circ$), trovalentni atomi imaju planarnu ($\Theta = 120^\circ$), a četvorovalentni atomi tetraedarsku konformaciju ($\Theta = 109,47^\circ$). Odstupanje od tih idealnih geometrija u slučaju kada nema nekog spoljašnjeg uzroka uzrokovano je interakcijom orbitala nevezanih atoma.

Kod malih odstupanja valentnih uglova od svojih "normalnih" vrednosti ponovo može da se primeni Hook-eov zakon, pa je odgovarajuća energija naprezanja:

$$V_\Theta = \sum_{\Theta} \frac{1}{2} K_\Theta \cdot (\Theta - \Theta_0)^2 \quad 3$$

Θ_0 - normalni ugao

Θ - opaženi ugao

K_Θ - konstanta sile (empirijska konstanta)

Kod većih deformacija, sem pomenute harmonijske aproksimacije, uvode se i dodatni anharmonički članovi, pa potencijalna energija usled promene valentnog ugla ima oblik :

$$V_\Theta = \sum_{\Theta} \frac{1}{2} K_\Theta \cdot (\Delta\Theta^2 + K'_\Theta \cdot \Delta\Theta^3) \quad 4$$

gde je $\Delta\Theta = \Theta - \Theta_0$

K'_Θ - predstavlja kubnu konstantu sile

2.1.3. TORZIONO NAPREZANJE

Unutrašnja rotacija u molekulu osnovni je uzrok konformacijskih promena. Energija se menja sa rotacijom supstituenata usled njihove međusobne interakcije. Energetska promena nastala usled variranja

torzionih uglova od njihove vrednosti koja odgovara minimalnoj energiji, može da se odredi na osnovu jednačine:

$$V_{\omega} = \sum_{\omega} \frac{1}{2} K_{\omega} \cdot (1 + S \cos \omega) \quad 5$$

gde je ω - opaženi torzioni ugao

K_{ω} - predstavlja energetsku barijeru za slobodnu rotaciju

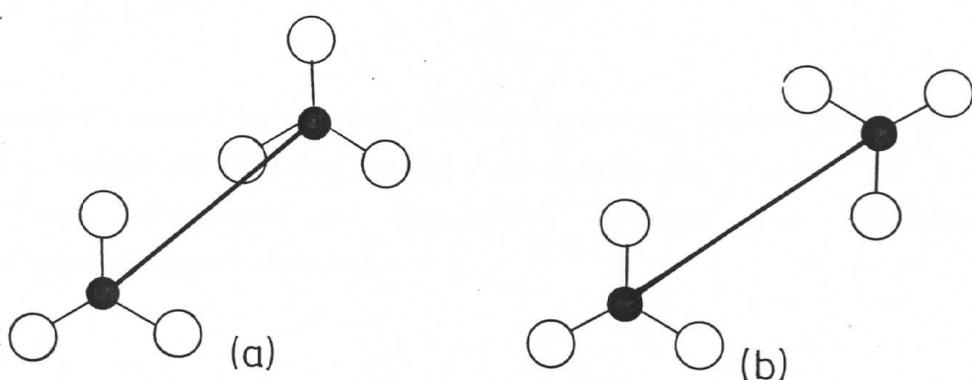
Parametar n predstavlja broj koji kazuje koliko se puta slična konformacija javlja u toku jedne revolucije.

Veličina S zavisi od izbora minimuma energije.

$S = -1$ odgovara rotaciji koja za energetski minimum ima otvorenu formu C C=C-C ili C=C-C-H)

$S = +1$ odgovara rotaciji sa preklapljenom formom kao minimumom

Na slici 3 su prikazane konformacije ova dva oblika:

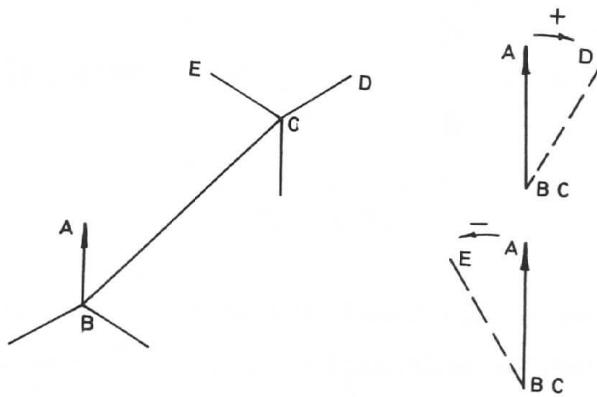


Slika 3.

Kod molekula sa većim supstituentima vrednost valentnih uglova menje se zavisno od konformacije. Za heksahloretan C1-C-C ugao iznosi 114° za eklitpičnu i 110° za zasenjenu konformaciju.

Znak torzionog ugla se odreduje prema Preloog-Ingoldovoj [20] konvenciji.

Ugao je pozitivan, ako A rotira u smeru kazaljke na satu ka eklipsi D. Ugao je negativan, ako A rotira suprotno kazaljci na satu ka eklipsi E. Ovo je prikazano na slici 4.



Slika 4.

Za opis energije rotacije oko višestrukih veza nije dovoljno da se uzme samo prvi član Fourier-ovog reda već i neki viši članovi.

Za veze tipa X-C=C-Y potencijalna funkcija dobija sledeći izraz:

$$V_{\omega} = \sum_l \left[\frac{1}{2} K_{\omega} \cdot (1 + S \cos \mu \omega) + \frac{1}{2} K'_{\omega} \cdot (1 + S \cos 2\mu \omega) \right] \quad 6$$

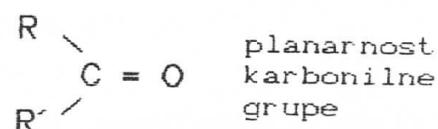
Za slobodnu rotaciju visina barijere nije osetljiva na promenu supstituenata, nego delimično zavisi od njihovog broja. U računu se često uzima ista vrednost za barijeru između dva odredena atoma nezavisno od vrste supstituenata.

2.1.4. NAPREZANJE USLED ODSTUPANJA OD RAVNI

Kada trigonalni centar u atomskim grupama, kao što su olefinska i karbonilna, odstupa od ravni koju grade tri preostala atoma, dolazi do slabljenja π veze usled slabijeg prekrivanja π orbitala.

Na slici 5. prikazana je karbonilna grupa u kojoj ugljenikov atom predstavlja trigonalni centar. Potencijal usled odstupanja od ravni, kao dodatak torzionom potencijalu, predstavlja se kao:

$$V_\delta = \sum_{\delta} \frac{1}{2} K_\delta \cdot (180 - \delta)^2$$



7

Slika 5.

gde je K_δ – konstanta sile izražena kao energija po kvadratu ugla
 δ – "nepodesan" ugao trigonalne grupe koji zaklapaju ravni definisane sa OCR i OCR' .

2.1.5. NAPREZANJE USLED COULOMBOVSKE INTERAKCIJE

Elektrostatička interakcija javlja se u molekulima kod kojih dolazi do razdvajanja nanelektrisanja. Energija elektrostatičke interakcije za takav tip molekula dat je kao:

$$V_q = \sum_q q_i \cdot q_j / Dr_{ij} = \sum_q \frac{q_i \cdot q_j}{Dr_{ij}}$$

8

gde je D – dielektrična konstanta

q_i i q_j – parcijalna nanelektrisanja atoma
 r_{ij} – rastojanje između nanelektrisanja

2.1.6. INTERAKCIJA VALENTNO NEVEZANIH ATOMA

Interakcija valentno nevezanih atoma u molekulu predstavlja najkomplikoviju komponentu energije naprezanja, pa je u nekim radovima posebna pažnja posvećena upravo ovom članu.

Interakcija valentno nevezanih atoma se manifestuje privlačnim ili odbojnim Van Der Waals-ovim silama među atomima na malim rastojanjima u prostoru, ali međusobno direktno nevezanim. Energija interpolacije valentno nevezanih atoma dobija se kao suma interakcija svih parova nevezanih atoma u molekulu:

$$V_{vdw} = \sum_{r_{ij}} f(r_{ij}) \quad 9$$

gde je $f(r)$ - atom-atom interakcija
 r_{ij} - rastojanje između i-tog i j-tog atoma

Ukupan interakcijski potencijal između jednog para atoma jednak je zbiru energija privlačnih i odbojnih sila.

Najopštiji oblik interakcijskog potencijala neutralnih, nepolarnih atoma (ili molekula) koji je izведен u Lennard-Jones studiji koja je imala za cilj da odredi koeficijente gasova ima oblik prikazan izrazom:

$$V_{vdw} = \frac{n \cdot \epsilon}{r^m} \left[\frac{m}{n} \cdot \left(\frac{r_0}{r} \right)^n - \left(\frac{r_0}{r} \right)^m \right] \quad 10$$

Eksponent m privlačenja u svim kasnijim studijama poprima vrednost m=6, a za n se uzima veća vrednost od 6. Kada se izvrše određene matematičke transformacije jednačina (10) dobija jednostavnu

formu kada se uzme da je $n=12$:

$$V_{vdw} = \varepsilon \left[\left(\frac{r_0}{r} \right)^{12} - \left(\frac{r_0}{r} \right)^6 \right] \quad 11$$

ε = definiše dubinu potencijalne jame

r_0 = ravnotežno stanje molekula

Često korišćena funkcija potencijala je Buckingham-a. Ova funkcija ima strminu sličnu kod Lennard-Jones $(\frac{\sigma}{r})^{12}$ potencijala u oblasti posmatranja kada je (14 i 15):

$$V_{vdw} = \frac{\varepsilon}{1 - \frac{\sigma}{r}} \left[\frac{\sigma}{r} \cdot e^{\alpha(1 - \frac{r_0}{r})} - \left(\frac{r_0}{r} \right)^6 \right] \quad 12$$

Siroko korišćen iskaz Buckingham-ovog potencijala dat je sledećim izrazom:

$$V_{vdw} = 2,90 \cdot 10^3 \varepsilon e^{-12 \cdot \frac{r_0}{r}} - 2,25 \varepsilon \left(\frac{r_0}{r} \right)^6 \quad 13$$

Nadeno je da Lennard-Jones-ova i Buckingham-ova funkcija dobro funkcionišu i da se skoro ne razlikuju u oblasti posmatranja [21].

Lennard-Jones-ov izraz ima prednost u kompjuterskim programima.

2.2. POLJE SILA

Polje sila opisuje sile koje se javljaju u molekulu kada je geometrija, koja odgovara minimalnoj potencijalnoj energiji, poremećena. Postoje dva oblika polja sila koji su danas u upotrebi :

Valentno (VPS) i Urey - Bradley-ovo polje sila (UBPS).

UBPS, za razliku od VPS, sadrži član koji uzima u obzir interakcije (1,3) reda ili (1,4) reda. Može se pokazati da se taj član u VPS kompenzuje unakrsnim članovima ilustrovanim na slici 5 [22].



Slika 5.

usled čega oba tipa polja daju većinom slične rezultate. Može se zaključiti da je UBPS samo specijalni slučaj generalisanog VPS kod koga su svi unakrsni članovi uzeti u obzir.

Na ovom problemu radila je grupa naučnika sa Normanom Allingerom na čelu. Oni su svoje polje, formirano za jednostavne zasićene ugljene hidrate-alkane i ciklične alkane, proširili prvo na ketone, a zatim na alkene i cikloalkene. Pored molekula koji su sadržavali ugljenik i vodonik, a zatim i azot i kiseonik uvodi u razmatranje i molekule sa sumporom. Sva navedena polja sila daju slične rezultate kada su u pitanju struktura i energija molekula, a razlike se javljaju pri određivanju izvesnih osobina.

2.3. PARAMETRIZACIJA POLJA SILA

Potencijalna energija definisana relacijom (1) može se za male amplitude oscilovanja razviti u Taylor-ov red po internim koordinatama q_{ij} , koje definišu odstupanje atoma od ravnotežnih položaja:

$$V_{(q_i)} = V_0 + \sum_i \left[\frac{\partial V}{\partial q_i} \right] q_i + \frac{1}{2} \sum_i \sum_j \left[\frac{\partial^2 V}{\partial q_i \partial q_j} \right] q_i \cdot q_j \quad 14$$

Član V_0 po definiciji jednak je nuli, jer se smatra da je svaka interna koordinata "nenapregnuta" pri svojoj ravnotežnoj vrednosti. (*)

Jednačina (14) može da poprimi drugi oblik:

$$V_{(q_i)} = V_0 + \sum_i F'_i \cdot q_i + \frac{1}{2} \sum_i \sum_j F''_{ij} \cdot q_i \cdot q_j \quad 15$$

Iz definicije minimuma potencijalne energije sledi da je drugi član jednak nuli, a to znači da su sve sile $\sum_i F'_i$ potpuno izbalansirane. Drugi izvod F''_{ij} tada daje vibracione frekvekncije [23].

Posebne vrednosti parametara moraju da se optimalizuju za dato polje sila. Sirina primene pojedinih polja sila predstavljen je u tabeli T1.

(*) - ovaj član je konstanta za svaki određeni molekul i jedino je od značaja kada želimo da izračunamo toplotu stvaranja

Tabela 1.

AUTORI	PROSTI ALKANI	C ₃	C ₄	C ₅ -C ₇	C ₈ -C ₁₂	POLICIKLIČNA JEDINENJA	ΔLKENI	ΔLKINI	UDVOJENI ALKENI	SILANI	TIANI	HALIDI	KETONI	AROMATIČNA JEDINENJA
ALLINGER	2	1	1	2	2		2	2	2		1	1	2	
ALTONA	2			2		1								2
BARTELL	2		1					1						
BOYD	1		1	2				2						1
LIFSON	2			2	2				2					1
SCHLEYER	2		1	1	2			2						

2 DOBRO SLAGANJE REZULTATA

1 NE SASVIM DOBRO SLAGANJE REZULTATA

Postoje dva metoda za optimalizaciju parametara:

- a) Metod probe i greške
- b) Metod najviših kvadrata

Metod (a) daje pouzdana polja sila visoke tačnosti, te je u široj upotrebi.

2.4. MINIMIZACIJA POTENCIJALNE ENERGIJE

Početni model strukture na koju se primenjuju molekularno-mehanički proračuni obično nije blizu ravnotežnog položaja. Zato je potrebno da se energija takvog molekula minimalizuje u odnosu na atomske koordinate sve dok se ne dođe do minimuma potencijalne energije (do ravnotežnog stanja) [24]. Pogodnije je da se koristi Descartes-ov koordinatni sistem, te je u izrazu za energiju potrebno preći sa internih na Descartes-ove koordinate. Kada se potencijalna funkcija izrazi preko Descartes-ovih koordinata, uslov za energetski minimum je:

$$\frac{\partial V(x)}{\partial x_i} = F'_i(x) = 0 \quad 16$$

gde su x_i ($i=1, 2, \dots, 3N$) koordinate koje određuju položaje N atoma u molekulu.

Razvijanjem potencijalne energije $V(x)$ po koordinatama x oko neke početne vrednosti x_p u Taylor-ov red dobija se:

$$[V(x + \delta x)]_{x=x_p} = [V(x)]_{x=x_p} + \sum_{j=1}^{3N} \left[\frac{\partial V(x)}{\partial x_j} \right]_{x=x_p} \delta x_j \quad 17$$

Kada se uzima u obzir uslov za energetski minimum, izvod funkcije $V(X+\delta X)$ po svim X_i ($i=1, 2, \dots, 3N$) koordinatama daje $3N$ jednačina tipa:

$$\left[\frac{\partial V(X+\delta X)}{\partial X_i} \right]_{X=X_p} = \left[\frac{\partial V(X)}{\partial X_i} \right]_{X=X_p} + \sum_{j=1}^{3N} \left[\frac{\partial V(X)}{\partial X_i \cdot \partial X_j} \right]_{X=X_p} \delta X_j = 0 \quad 18$$

ili u normalnom obliku:

$$F'_i(X_p + \delta X) = F'_i(X_p) + F''_{ij}(X_p) \cdot \delta X_j = 0 \quad \begin{cases} i=1, 2, \dots, 3N \\ j=1, 2, \dots, 3N \end{cases} \quad 19$$

gde je $F''_{ij}(X_p)$ matrica drugog izvoda svih potencijala

Na osnovu izraza (19) dobija se:

$$F''_{ij}(X_p) \cdot \delta X_j = - F'_i(X_p) \quad 20$$

Posle metematičke transformacije dobija se izraz za popravku koordinata X_p :

$$\delta X_j = - \left[F''_{ij}(X_p) \right]^{-1} \cdot F'_i(X_p) \quad 21$$

Postoje više shema za minimalizaciju energije. Danas su u upotrebi:

- a) shema najbržeg spusta
- b) upoređivanje slika
- c) Newton-Raphsonov metod

2.4.1. SHEMA NAJBRŽEG SPUSTA

Ovo je prva shema minimalizacije energije koja je uvedena na molekularno-mehaničke proračune od strane Wiberga, a posle široko istraživana od strane Allingera i njegovih saradnika [26]. Princip rada se sastoji u tome da se svaka pojedina koordinata menja za mali iznos

i izračunava energetska promena i usklađuje. Koordinata se vraća na prvobitnu vrednost i proračun se ponavlja za sledeću koordinatu. Kada se izvrši proračun po svim koordinatama, one se zajedno menjaju za iznos proporcionalan izračunatoj promeni energije i u pravcu koji smanjuje energiju. Ovaj način ponavljamo sve dotle dok smanjenje energije po ciklusu ne bude manje od neke unapred zadate vrednosti.

Da se dobije matematički izraz za najbrži spust, potrebno je matricu $F''_{ij}(X_p)$ zameniti dijagonalnom matricom čiji su članovi $D_{ii} = \frac{1}{L}$. Faktor skale L je za datu vrednost kvadratnog korena srednje vrednosti kvadrata promene Descartes-ovih koordinata $\sigma\sigma(\sigma)$ iznosi:

$$L = \sigma\sigma \left[\frac{1}{3N} \sum_{i=1}^{3N} \left(\frac{\partial V}{\partial X_i} \right)^2 \right]^{-1/2} \quad 22$$

Izraz za popravku koordinata (2,1) dobija sledeći oblik:

$$\delta X_i = - L \left[\frac{\partial V(X)}{\partial X_i} \right]_{X=X_p} = - L \cdot F'_i(X_p) \quad 23$$

Ovaj metod je posebno efikasan kada su geometrija i energija molekula znatno pomerene od svojih minimalnih vrednosti.

2.4.2. UPOREDIVANJE SLIKE

Ovaj metod je predložio Schleyer [56] da bi se izbegao problem skaliranja i poboljšalo približavanje pravom minimumu. Uporedivanje slike je dosta jednostavan metod i može dosta lako da se programira.

2. 4. 3. NEWTON - RAPHSON-OV METOD

Metod koji za sada daje najbolje i najpouzdanije rezultate, razradili su nezavisno Jocob, Thompson, Bartel, Boyd, Lifson i Warshel [27].

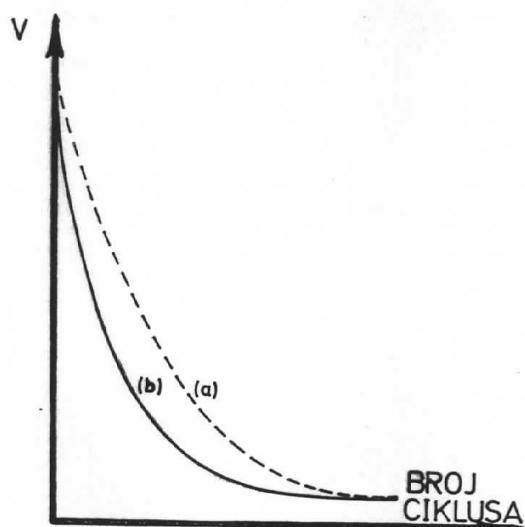
Metod je zasnovan na iterativnoj minimalizaciji sila direktnim rešavanjem simultanih linearnih jednačina. Ova metoda ima prednosti što na kraju rada minimalizacije mogu odmah da se izračunaju vibracione frekvencije i termodinamičke funkcije. Newton-Raphson-ov metod se može menjati na tri načina zavisno od oblika matrice u izrazu.

Matrica $F''_{ij}(X)$ može da bude blok-dijagonalna čime je problem skaliranja prevaziden. Metod nije tolerantan za strukture koje su daleko od energetskog minimuma. Veću toleranciju prema početnim strukturama pokazuje dijagonalna aproksimacija, gde matrični elementi $F''_{ij}(X)$ dobijaju oblik [26] :

$$G_i = \frac{\partial^2 V(X)}{\partial X_i^2}$$

24

Upoređivanje ova dva oblika Newton-Raphson-ovog metoda prikazan je na slici 6.



Slika 6.

a) čisto dijagonalni

b) blok dijagonalni

Matrični elementi $(F_{ij})^0$ koji se računaju za ravnotežnu strukturu odgovaraju generalisanim konstantama sila nezavisnim od mase. Ako se formira matrica od elemenata $G_{ij}(F_{ij})^0$, gde su G_{ij} elementi matrice redukovanih masa, onda ti elementi predstavljaju konstante sila koje odgovaraju normalnim vibracijama molekula. Vibracione frekvencije računaju se kao kvadratni koreni svojstvenih vrednosti (λ_i) unapred pomenute matrice. Ako su frekvencije $(\lambda_i)^{1/2}$ poznate, može se izračunati vibracioni dodatak entalpiji molekula H_{vibr} pomoću relacije:

$$H_{vibr} = K_B \cdot T \sum_{i=1}^{3N-6} \frac{h \cdot \lambda_i^{1/2}}{K_B \cdot T} \left\{ \frac{1}{2} + \left[\exp \left(\frac{h \cdot \lambda_i^{1/2}}{K_B \cdot T} \right) - 1 \right]^{-1} \right\} \quad 25$$

Relativnu molekularnu entalpiju dobijamo kao zbir minimalne potencijalne energije V^0 , H_{vibr} i dodatka usled rotacije i translacije koji iznosi $3RT$.

2.6. EKSPERIMENTALNI REZULTATI

Primenom energetskih proračuna [28] na molekule 17-hloro,17-bromo i 17 - jodo - 3-metoksi-17 -fluoro-16,17-sekoestra-1,3,5(10)-trien-16-nitrila dobijeni su molekuli sa minimumm naprezanja. Energije molekula ukrystalnom stanju i posle energetske minimizacije date su u tabeli 4. Na osnovu koordinata atoma ovako dobijenih molekula izračunata su međuatomska rastojanja, valentni uglovi i torzionalni uglovi koji su dati u tabelama 1,2 i 3 respektivno.

Tabela 1. Međuatomska rastojanja (\AA) za jedinjenja hlor, brom i joda posle utačnjavanja

	X = Cl	X = I	X = Br
C17 X	1.785	2.151	1.950
C3 O1	1.385	1.364	1.366
O1 C19	1.412	1.403	1.410
C1 C2	1.397	1.403	1.406
C1 C10	1.406	1.407	1.408
C2 C3	1.409	1.409	1.407
C3 C4	1.406	1.406	1.402
C6 C5	1.512	1.507	1.500
C6 C7	1.532	1.530	1.536
C8 C9	1.542	1.544	1.549
C8 C14	1.555	1.559	1.551
C8 C7	1.543	1.540	1.543
C9 C10	1.516	1.510	1.513
C9 C11	1.534	1.539	1.536
C1 C5	1.412	1.407	1.416
C1 C11	1.538	1.539	1.541
C1 C13	1.555	1.549	1.553
C1 C15	1.539	1.549	1.544
C1 C13	1.562	1.561	1.568
C1 C16	1.464	1.467	1.466
C1 C13	1.551	1.545	1.547
C4 C5	1.400	1.406	1.408
C1 C18	1.546	1.553	1.549
C1 N	1.181	1.163	1.164

Tabela 2. Valentni uglovi (\circ) za jedinjenja klora, broma i joda posle utačnjavanja

			X = Cl	X = Br	X = I
C2	C1	C10	122.2	121.7	122.2
C1	C2	C3	121.6	121.8	121.6
C2	C3	O1	119.5	119.6	119.8
C2	C3	C4	116.1	116.2	115.9
O1	C3	C4	124.4	124.2	124.3
C5	C6	C7	112.4	112.3	112.2
C9	C8	C14	111.3	111.3	111.2
C9	C8	C7	108.1	107.9	108.3
C14	C8	C7	114.3	114.1	114.1
C8	C9	C10	113.8	113.6	113.2
C8	C9	C11	108.3	108.0	108.1
C10	C9	C11	113.8	114.0	114.3
C1	C10	C9	121.6	121.1	121.0
C1	C10	C5	116.5	117.1	116.7
C9	C10	S	121.9	121.8	122.3
C11	C12	C13	113.9	114.3	114.4
C8	C14	C15	113.1	113.5	113.1
C8	C14	C13	112.2	112.5	112.6
C15	C14	C13	114.5	113.7	114.3
C14	C15	C16	114.3	114.1	113.8
C13	C17	X	115.5	116.0	118.3
C3	O1	C19	123.9	123.9	123.8
C3	C4	C5	122.7	123.0	122.9
C6	C5	C10	120.8	121.4	121.1
C6	C5	C4	118.2	118.4	118.2
C10	C5	C4	120.9	120.2	120.7
C6	C7	C8	109.5	109.5	109.3
C9	C11	C12	110.9	110.8	110.6
C12	C13	C14	109.2	109.3	109.1
C12	C13	C17	107.7	108.8	108.0
C12	C13	C18	108.4	107.8	108.0
C14	C13	C17	113.5	114.1	114.1
C14	C13	C18	112.2	111.5	111.9
C17	C13	C18	105.7	105.2	105.2
C15	C16	N	179.4	179.8	179.7

Tabela 3. Torzionni uglovi (°) za jedinjenja hlorova, bromova i joda posle utačnjavanja

			X = Cl	X = Br	X = I
C1	C10	C13	C8	94.8	94.2
C1	C2	C3	O1	-179.9	179.9
C1	C2	C3	C4	-1.1	-0.2
C1	C10	C9	C8	167.7	167.2
C1	C10.	C9	C11	43.0	42.8
C1	C10	C5	C6	178.0	178.5
C1	C10	C5	C4	-1.5	-1.0
C2	C1	C10	C9	179.4	179.8
C2	C1	C10	C5	1.3	0.9
C2	C3	O1	C19	-179.5	-179.0
C2	C3	C4	C5	0.9	0.1
C3	C2	C1	C10	0.0	-0.3
C3	C4	C5	C6	-179.1	-179.0
C3	C4	C5	C10	0.4	0.6
C6	C5	C10	C9	-0.1	-0.4
C6	C7	C8	C9	-66.1	-66.4
C6	C7	C8	C14	169.4	169.1
C8	C9	C10	C5	-14.3	-14.0
C8	C9	C11	C12	59.2	59.4
C8	C14	C15	C16	-50.2	-50.3
C8	C14	C13	C12	-51.0	-50.4
C8	C14	C13	C17	-171.1	-171.3
C8	C14	C13	C18	69.2	69.0
C8	C7	C6	C5	52.3	52.2
C9	C8	C14	C15	-171.4	-171.7
C9	C8	C14	C13	57.3	56.9
C9	C10	C5	C4	-179.6	-179.9
C9	C11	C12	C13	-57.1	-57.4
C10	C9	C8	C14	172.5	172.5
C10	C9	C8	C7	46.3	46.3
C10	C9	C11	C12	-173.2	-173.6
C10	C5	C6	C7	-19.3	-19.0
C12	C13	C14	C15	178.4	178.8
C12	C13	C17	X	-68.4	-68.4
C14	C8	C9	C11	-59.9	-59.8
C14	C15	C16	N	-11.5	113.0
C14	C13	C12	C11	51.5	51.3
C14	C13	C17	CL	52.6	53.5
C15	C14	C8	C8	-48.6	-48.8
C15	C14	C13	C17	58.2	57.9
C15	C14	C13	C18	-61.5	-61.9
C17	C13	C12	C11	175.1	175.9
O1	C3	C4	C5	179.6	180.0
C4	C3	O1	C19	1.8	1.1
C4	C5	C6	C7	162.2	160.5
C5	C10	C9	C11	-139.0	-138.3
C7	C8	C9	C11	173.8	174.0
C7	C8	C14	C13	-180.0	179.8
C11	C12	C13	C18	-71.0	-70.5
C13	C14	C15	C16	80.0	80.3
C18	C13	C17	CL	176.0	

	pre ut.	posle ut.	$\delta E\%$
MM'E	197.67	31.14	84.2
STR	120.41	2.24	98.1
BND	28.15	6.89	75.5
S-B	-2.03	0.54	126.6
FDR	18.81	10.20	45.7
VDW	31.88	10.85	65.9
Mf	163.78	-714	100.0
SE	188.52	21.99	88.3

I-jod

	pre ut.	posle ut.	$\delta E\%$
MM'E	43.12	31.50	27.75
STR	5.12	2.24	56.25
BND	8.05	6.49	19.37
S-B	0.42	0.51	21.43
FDR	10.77	10.59	1.67
VDW	18.12	11.13	38.57
Mf	-15.38	-24.701	60.60
SE	33.97	22.357	34.18

Cl-hlor

	pre ut.	posle ut.	$\delta E\%$
MM'E	44.69	31.75	28.9
STR	8.60	2.29	73.4
BND	9.00	6.84	24
S-B	0.97	0.54	44.3
FDR	10.34	10.34	0.0
VDW	15.22	11.21	26.3
Mf	-1.97	-12.83	55.13
SE	35.54	26.60	34.3

Br-brom

MM'E - ukupna energija

STR - energija usled promene dužine veze

BND - energija usled promene valentnog ugla

S-B - kombinovana energija STR i BND

FDR - energija torzije

VDW - energija usled Van der Waalsovih kontakta

Mf - toplota stvaranja

SE - energija naprezanja

C(1)-C(10)...C(13)-C(18) za brom u kristalu je $97.1^{\circ}(7)$, a posle energetskog utačnjavanja je 96.3°C .

C(1)-C(10)...C(13)-C(18) za hlor u kristalu je $99.2^{\circ}(5)$, a posle energetskog utačnjavanja je 94.8°C .

C(1)-C(10)...C(13)-C(18) za jod u kristalu je $93.6^{\circ}(10)$, a posle energetskog utačnjavanja je 94.2°C .

Poređenje podataka prikazanih u ovim tabelama sa rezultatima koji se odnose na molekule za jedinjenja za Cl i Br, pre primene minimizacije (Tabele 3,4,5) u poglavlju 1 pokazuju da ne postoji bitne promene u ovim veličinama u kristalu, kako to i dosadašnja literatura pokazuje [57], gde su položaji atoma dobijeni rešavanjem strukture metodom rendgenske difrakcije a, što ukazuje na to da atomi u steroidnim molekulima uglavnom zauzimaju u kristalu najpovoljnije položaje, odnosno da ne trpe deformacije dužina veza, valentnih i torzionih uglova. Što se tiče jedinjenja sa I velika relativna promena energije (tabela 4.) za kristalno stanje i slobodan molekul verovatno je posledica lošije utaćenjenih parametara u kristalnom stanju, (greška je za rastojanje na drugoj decimali), što uslovjava i veću razliku u dužinama C-O i C-N i C-C veza.

3. KONFORMACIONA ANALIZA D-SEKOESTROGENA

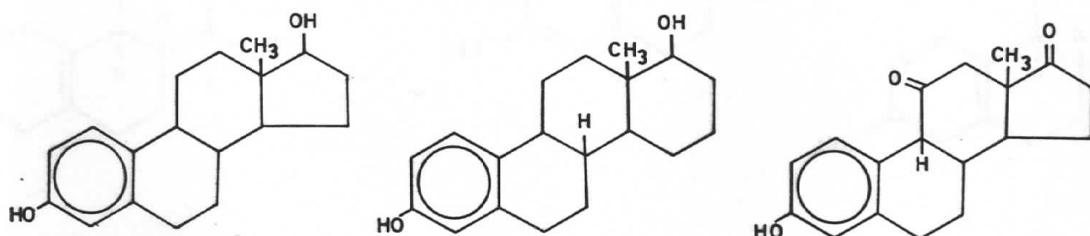
3.1. KONFORMACIJA STEROIDA

Steroidi koji imaju zasićena jezgra su relativno nefleksibilni molekuli. Najaktivniji prirodno nastajući steroidni hormoni sadrže nezasićene veze u svojim jezgrima i ova nezasićenost predstavlja potencijal za konformacionu fleksibilnost.

Zbog slobodne rotacije oko prostih veza i izvesne pokretljivosti (savitljivosti) uglova između pojedinih veza, jedan isti molekul, tj. molekul sasvim odredene konstitucije i konfiguracije, može zauzimati različite oblike u prostoru. Ovi razni prostorni oblici jednog molekula poznati su pod imenom konformacija.

Konformacija se odnosi na ukupni geometrijski raspored atoma u tri dimenzije. Deformaciju prstena određujemo (analiziramo) uvedenjem pojma torzionog ugla i pojma normalnih modova vanravanskih pomeranja atoma planarnog prstena koji se izražava preko koordinata nabiranja prstenova.

Estrogenska aktivnost steroida tipa progesterona objašnjavana je još 1946. godine. Jedinjenja koja se vezuju za receptor estrogena poseduju varijabilnost sastava i stereohemije (slika 1 a,b,c).



Slika 1 a,b,c

a) estradiol b) 8 α -D-homoestradiol c) 11-keto-9 β -estron

Prve predložene strukturne karakteristike za koje se smatralo da su bitne za estrogensku aktivnost su ravni molekuli sa dve hidroksilne

grupe koje su razdvojene određenim rastojanjem ($\sim 11.5 \text{ \AA}$) jedna od druge na oba kraja ravnog molekula (Keasling i Schueler, 1950).

Kasnija strukturalna i biohemijjska proučavanja postavljaju ozbiljna pitanja u vezi potrebe za ravnim molekulima i za specifičnim rastojanjima između funkcionalnih grupa.

Bitna karakteristika velikog afiniteta estrogena za vezivanje za receptor je da prsten A steroidnih estrogena ili analogni prsten nesteroidnih jedinjenja mora biti fenilni prsten koji je planaran.

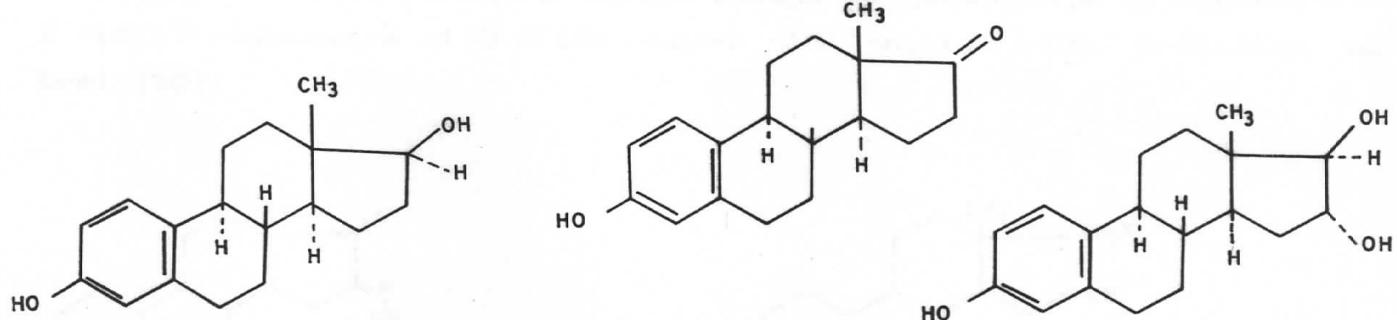
3. 2. ESTROGENI

Ljudski steroidni estrogeni koji se obично koriste u medicini danas su [29]:

1) estradiol

2) estron

3) estriol



Sl. 2. a,b,c

Oni pripadaju 1,3,5(10)-estratrienima. Prsten-A je fenilan, pa je glavna cefleksibilnost molekula u B-prstenu. Prema Duaxu i drugima,

konformacija B-prstena je u dijapazonu od $7\alpha,8\beta$ "polu-stolice" konformacije do 8β -stolica konformacije. Konformaciona razlika deluje na orijentaciju A prstena, dužinu molekula i rastojanja između nevezanih atoma i grupa koje vezuju vodonik, a koje su odgovorne za biološku aktivnost.

3.3. D-SEKOESTRONI

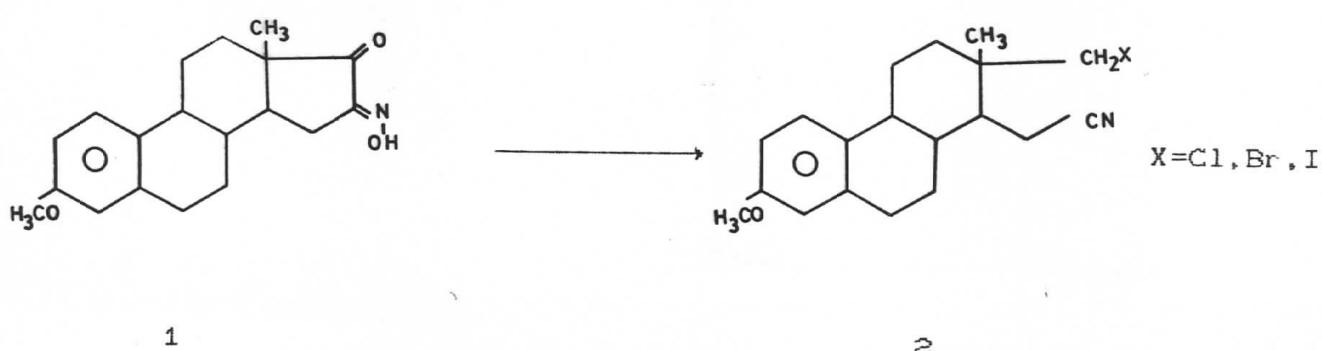
Slično estrogenima i D-sekoestrogeni pokazuju značajnu biološku aktivnost (Baran, 1967).

Do današnjih dana, D-sekoestrogeni nisu sistematski proučavani. Imamo samo nekoliko radova o tom problemu:

1979. Wachter je izlovaо neke nove d-sterioide

1988. Auchus daje nove podatke o hemijskom sastavu u farmakologiji 14,15-sekoestratriena.

16,17 - seko estrogeni se mogu lako dobiti polazeći od 3-metoksiestra-1,3,5(10)-trien-16,17-dion-16-oksima (1). Posle određenih hemijskih transformacija dobija se jedinjenje 3-metoksi-17-X -16,17 -sekoestra-1,3,5(10)-trien-16-nitril (2) prikazano na šemici [30]:



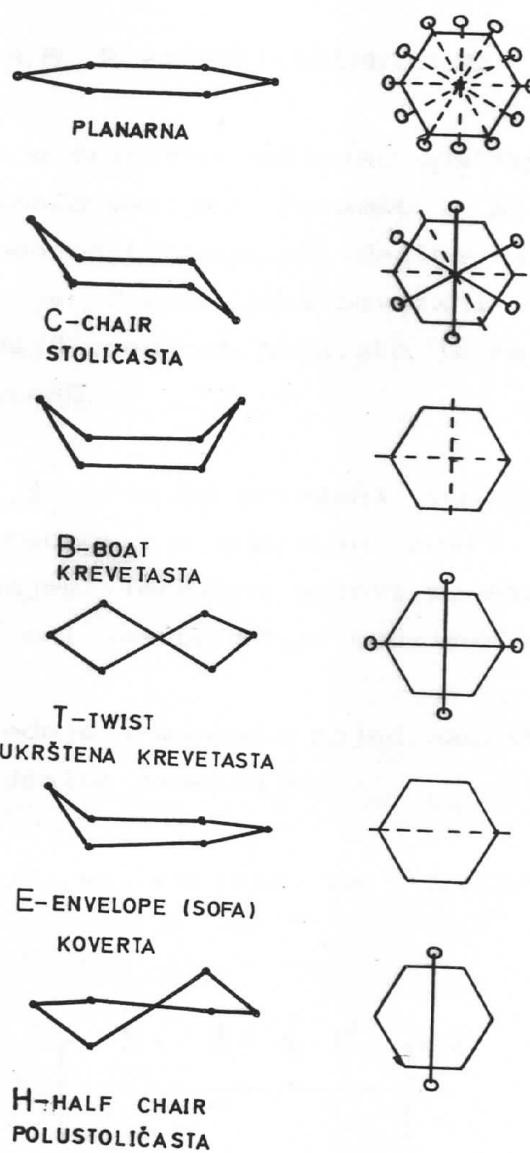
gde X može predstavljati halogene elemente Cl, Br i I, a to su upravo jedinjenja čije su strukture opisane u ovom radu.

Ispitivanje konformacije D-sekoestrogena svodi se na ispitivanje konformacije šestočlanih prstenova i njihove veze.

3.4. KONFORMACIJA ŠESTOČLANOG PRSTENA

Da bi definisali konformaciju prstena potrebno je razmotriti ogledalske ravni koje su normalne na ravan prstena, i ose drugog reda koje leže u ravni prstena. Svaki od ovih elemenata simetrije može biti prisutan u šestočlanom prstenu. Lokacija elemenata simetrije zavisi od broja atoma koji obrazuju prsten. U prstenovima koji sadrže paran broj atoma, kao i šestočlani prstenovi u našem radu, elementi simetrije mogu prolaziti kroz dva naspramna atoma ili poloviti dve naspramne međuatomske veze u prstenu. Šestočlani prstenovi poseduju dvanaest potencijalnih elemenata simetrije.

Na slici 3. prikazani su elementi simetrije koji definišu idealne konformacione oblike ovih prstenova.



slika 3.

Planarni prsten je visoko simetričan i sadrži svih dvanaest mogućih elemenata simetrije. Stoličasta konformacija (Chair) poseduje tri ogledalske ravni simetrije i tri ose drugog reda simetrije. Krevetasta konformacija ima dve medusobno normalne ogledalske ravne simetrije. Ukrštena krevetasta konformacija ima dve medusobno normalne

ose simetrije drugog reda. Krevetasta konformacija poseduje jednu ogledalsku ravan simetrije. Polu-stoličasta konformacija ima jednu osu simetrije drugog reda.

3.5. PARAMETRI ASIMETRIJE

Parametri asimetrije precizno definišu odstupanje ma kog prstena u odnosu na idealne konformacije. Parametri asimetrije neidealnih prstenova određuju stepen odstupanja od idealne simetrije na svakoj od mogućih lokacija simetrije. Simetrijski povezani torzioni uglovi se upoređuju na način da daju vrednost nula, ako je razmatrani simetrijski elemenat prisutan u prstenu.

Torzioni uglovi ϕ_i, ϕ'_i koji su povezani ogledalskom ravni su u obrnutom odnosu (ista vrednost, a suprotan znak) i ovakvi torzioni uglovi se porede sabiranjem. Torzioni uglovi povezani osom drugog reda u direktnom su odnosu i oni se upoređuju oduzimanjem [31].

Kvadratni koren srednje vrednosti pojedinačnih razlika daje meru odstupanja prstena od idealne simetrije.

Dve jednačine koje se koriste za izračunavanje parametara asimetrije su:

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

$$\Delta C_l = \left[\frac{\sum_{i=1}^n (\phi_i - \phi'_i)^2}{m} \right]^{1/2} \quad 2$$

gde je m - broj pojedinačnih poređenja, a ϕ_i i ϕ'_i su simetrijski povezani torzioni uglovi.

Jednačina (1) se koristi za izračunavanje parametara asimetrije u slučaju prisustva ogledalske ravni, a jednačina (2) za izračunavanje parametara asimetrije u slučaju prisustva ose drugog reda.

3.6. DEFINISANJE KONFORMACIJE POMOĆU KOORDINATA NABIRANJA

Opštu definiciju koordinata nabiranja prstenova (Ring-Puckering) koordinata, koja se može uopšteno primeniti za ciklični molekul ako su date koordinate položaja atoma u prstenu, dali su Cremer i Pople [32].

Da bi mogli koristiti RP koordinate moramo definisati pomeranje svakog atoma od pogodno definisane srednje ravni. Ovu ravan biramo tako da prolazi kroz koordinatni početak smešten u geometrijski centar "nabranog" prstena koji sadrži N-atoma. Osa z je normalna na ovu ravan, a osa y prolazi kroz projekciju položaja atoma (1) na ovu ravan. Orientacija srednje ravni z=0 se može fiksirati pomoću jednačina:

$$\sum_{j=1}^N Z_j \cdot \sin\left(2\pi \cdot \frac{j-1}{N}\right) = 0 \quad \sum_{j=1}^N Z_j \cdot \cos\left(2\pi \cdot \frac{j-1}{N}\right) = 0 \quad 3$$

Kompletan skup pomeranja od srednje ravni je dat skalarnim priizvodom:

$$Z_j = \overset{\rightarrow}{R_j} * \vec{n} \quad j=1,2,\dots,N \quad 4$$

$\overset{\rightarrow}{R_j}$ - vektor položaja atoma

\vec{n} - ort u pravcu z-ose molekula čiji pozitivni smer definiše gornju stranu prstena.

Generalisane r.p koordinate (q_m i ϕ_m) se definišu datim relacijama:

$$q_m \cdot \cos\phi_m = \left(\frac{2}{N}\right)^{1/2} \sum_{j=1}^N Z_j \cdot \cos\left(2\pi m \cdot \frac{j-1}{N}\right) \quad m=2, 3, \dots, \frac{N-1}{2} \quad 5$$

$$q_m \cdot \sin\phi_m = \left(\frac{2}{N}\right)^{1/2} \sum_{j=1}^N Z_j \cdot \sin\left(2\pi m \cdot \frac{j-1}{N}\right) \quad m=2, 3, \dots, \frac{N-1}{2} \quad 6$$

Izrazi (5) i (6) važe za $N > 3$ i za neparan broj atoma u prstenu.

One definišu skup r.p koordinata koje sačinjavaju amplitude $q > 0$ i fazni ugao ϕ_m ($0 \leq \phi_m \leq 2\pi$). Kada je broj atoma u prstenu N paran, jednačine (5) i (6) se primenjuju do $m=N/2$ i za ovu vrednost postoji samo jedna koordinata.

$$q_{N/2} = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{j=1}^N Z_j \cdot \cos[(j-1)\pi] = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{j=1}^N (-1)^{j-1} Z_j \quad 7$$

Ukupan broj r.p koordinata je $N-3$. Mogu se naći inverzna transformacija tj. izraziti Z preko r.p koordinata |3|. Faktori normiranja u jednačinama (5-7) su takvi da je :

$$\sum_{j=1}^N Z_j^2 = \sum_m q_m^2 = Q^2 \quad 8$$

gde je veličina Q totalna amplituda.

Za šestočlani prsten postoji 3 (tri) koordinate nabiranja, jedan par amplitude i faze (q_2 i ϕ_2) i jedna sama amplituda q_2 .

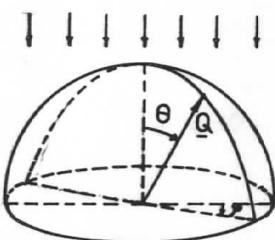
Ove koordinate se mogu zameniti sfernim polarnim koordinatama (Q, θ, ϕ) , gde je $\phi = \phi_2 > |3|$ gde je θ ugao između 0 i π pa dobijamo sledeće jednačine:

$$q_2 = Q \cdot \sin\theta \quad 9$$

$$q_3 = Q \cdot \cos\theta \quad 10$$

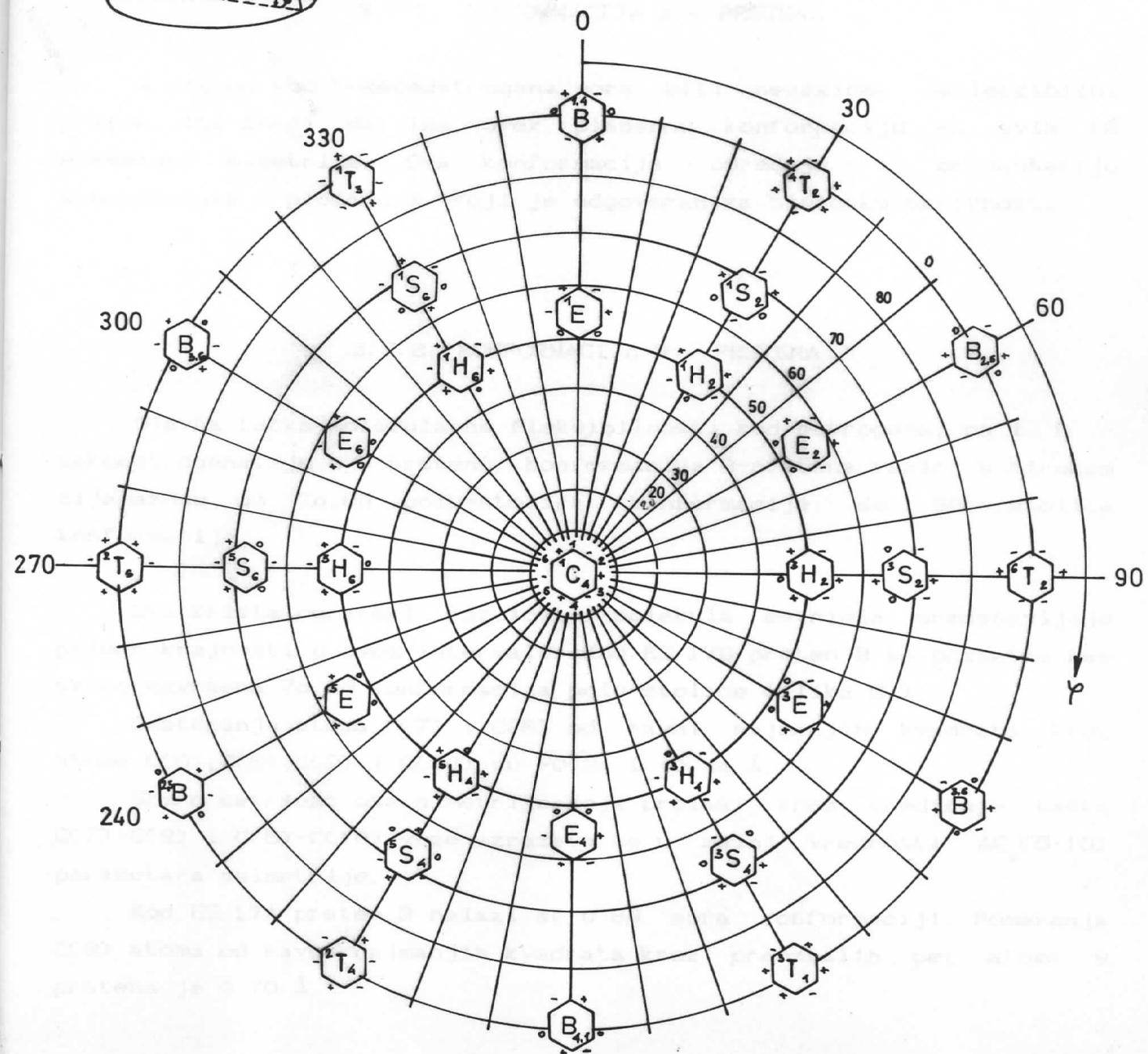
Ovaj koordinatni sistem jednačina omogućava preslikavanje svih tipova nabiranja na površinu sfere poluprečnika Q sa polovima $\theta = 0$ do 180° , kao što je predložio Hendrickson [33].

Slika 4. predstavlja površinu ove sfere u dvodimenzionalnoj polarnoj projekciji koju je dao Boeyens [34].



C : chair
H : half-chair
B : boat

E : envelope
T : twist boat
S : screw-boat



slika 4.

Predstavljanje konformacionih formi na površini sfere koja se projektuje na ravan (slika 4) objedinjuje sve do sada opisane analize konformacije šestočlanih prstenova. Svaki simbol na slici sadrži potpunu informaciju o konformaciji i sa slike se može videti mehanizam bilo kojeg konformacionog prelaza.

3.7. KONFORMACIJA PRSTENA KOD D-SEKOESTROGENA

3.7.1. KONFORMACIJA A - PRSTENA

A prsten kod D-sekoestrogena mora biti nezasićen nefleksibilni prsten, što znači da ima uvek planarnu konformaciju sa svih 12 elemenata simetrije. Ova konformacija odreduje i orijentaciju supstituenta u položaju 3, koji je odgovoran za biološku aktivnost.

3.7.2. KONFORMACIJA B - PRSTENA

Glavna tačka molekularne fleksibilnosti kod estrogena, pa i D - sekoestrogena, je u B prstenu. Konformacija B-prstena varira u širokom dijapazonu od $7\alpha,8\beta$ polu-stolica konformacije do 8β stolica konformacije.

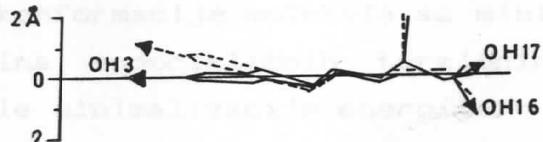
Dva kristalografski različita molekula estriola predstavljaju primer krajinosti u ovom intervalu. Kod ES 17B prsten B se posmatra kao skoro savršena $7\alpha,8\beta$ konformacija polu-stolice (slika 5.).

Odstupanja atoma C(7) i C(8) od ravni najmanjih kvadrata kroz atome C(5), C(6), C(9) i C(10) su -0.34 i +0.44 Å.

Skoro savršena osa simetrije koja prolazi kroz središnje tačke C(7)-C(8) i C(5)-C(10) veze izražava se u maloj vrednosti $\Delta C_{2}(5-10)$ parametara asimetrije.

Kod ES 17A prsten B nalazi se u 8β sofa konformaciji. Pomeranja C(8) atoma od ravni najmanjih kvadrata kroz preostalih pet atoma B prstena je 0.70 Å.

Uticaj razlika u konformaciji B-prstena na orijentaciju A-prstena u odnosu na raspored molekula prikazano je na slici 5.

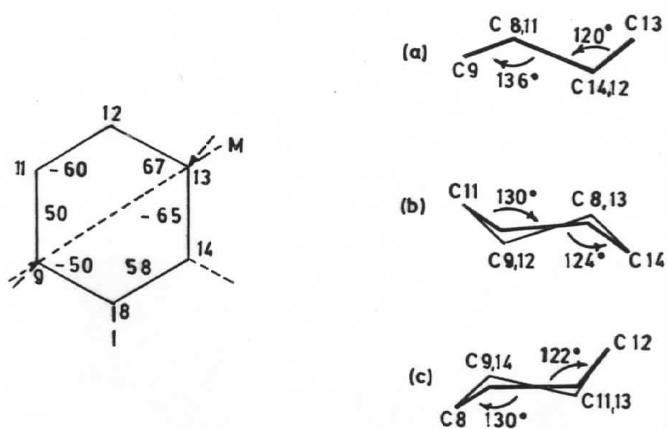


slika 5.

Na slici 5 prikazana je superpozicija B-prstena sofa (cisprekidana linija-ES 17AO) i B-prstena polu-stolice (puna linija-ES 17BO) konformera estriola.

3.7.3. KONFORMACIJA C - PRSTENA

Konformacija tipična za zasićene šestočlane prstenove ilustrovana je pomoću C-prstena 17β -bromoacetoksi- $1\beta,2\beta$ -(1 α ,1 α -dihidro)-etilen-5 α -androstan-3-one, koji ima izvanrednu ogledalsku simetriju $\Delta C_6(9)=0.9$, ali je ispružen kod C(9) i skupljen kod C(13) kako je prikazano interplanarnim uglovima od 136° odnosno 120° . Prsten je prikazan u tri moguća oblika paralelno sa linijama koje spajaju središne tačke suprotnih veza, [slika 6(a,b,c)].

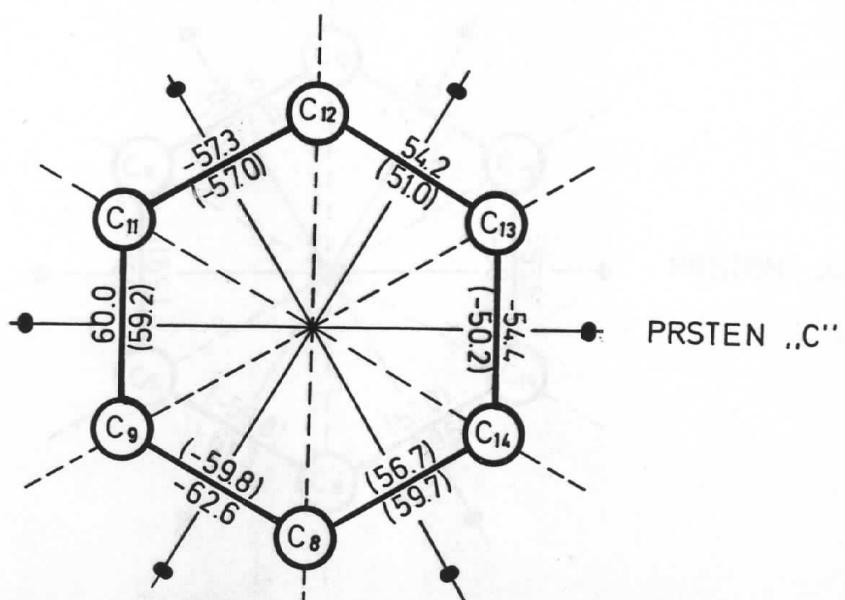
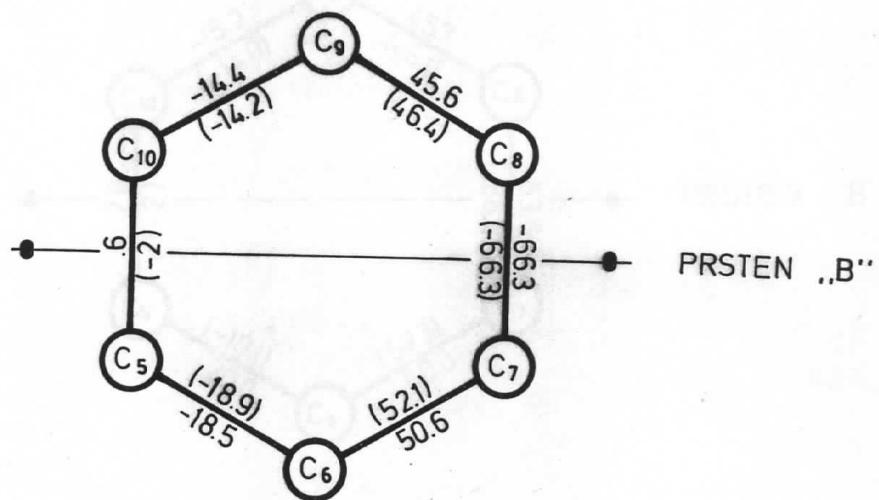
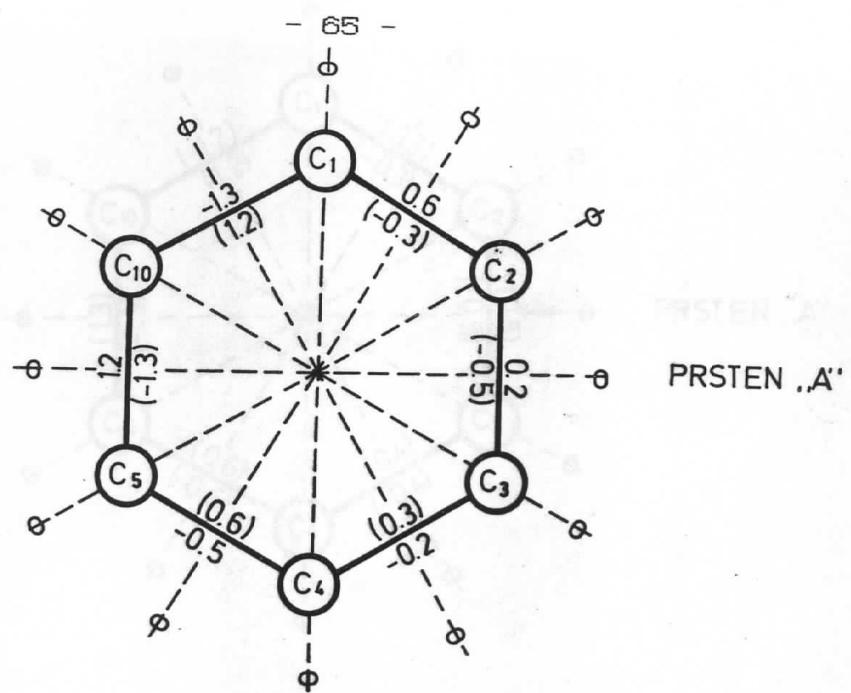


slika 6 a,b,c,

3.8. EKSPERIMENTALNI REZULTATI

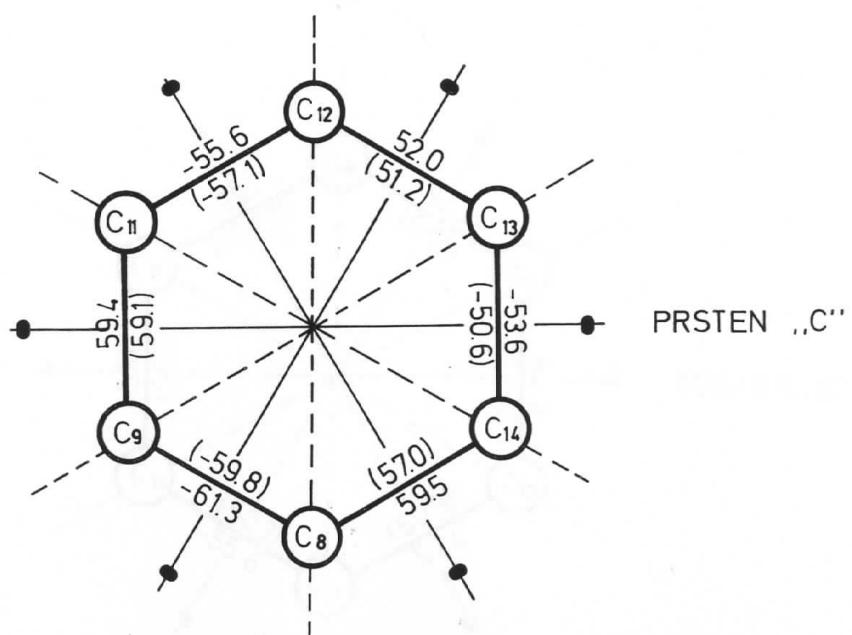
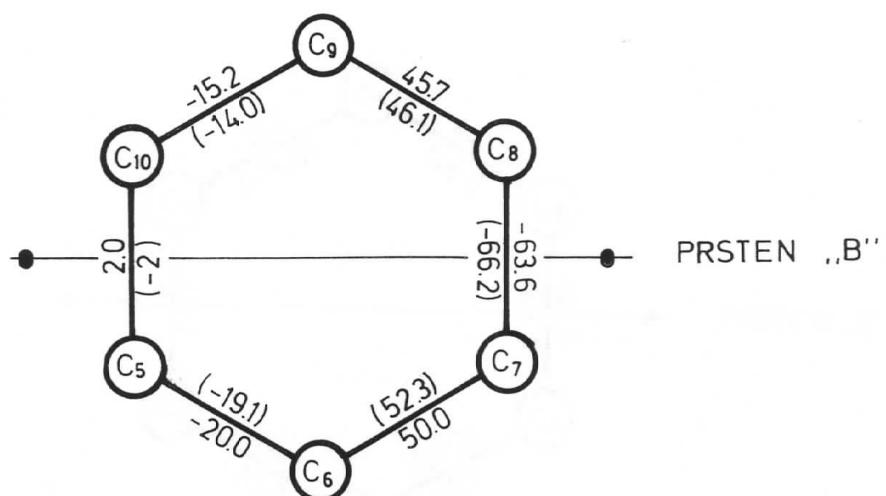
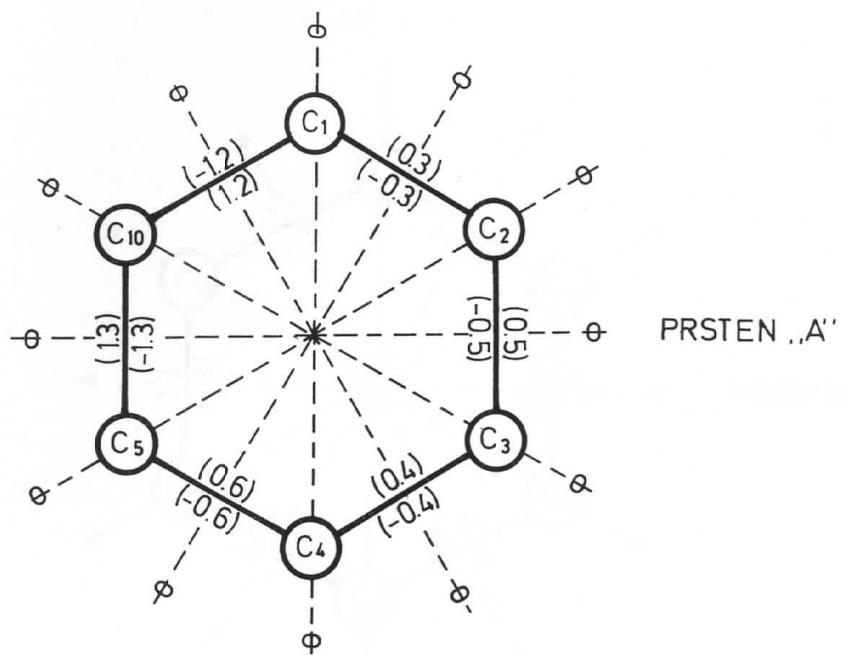
Da bi smo utvrdili konformaciju steroidnih prstena kao i eventualnu promenu konformacije molekula sa minimumom energije izvšili smo analizu veličina endocikličnih torzionih uglova i elemenata simetrije pre i posle minimalizacije energije.

Na slici 7-9. prikazani su steroidni prstenovi A,B i C za ispitivanja jedinjenja sa brojnim vrednostima torzionih uglova pre minimizacije energije (spolja) i posle minimizacije (unutra) prstena.

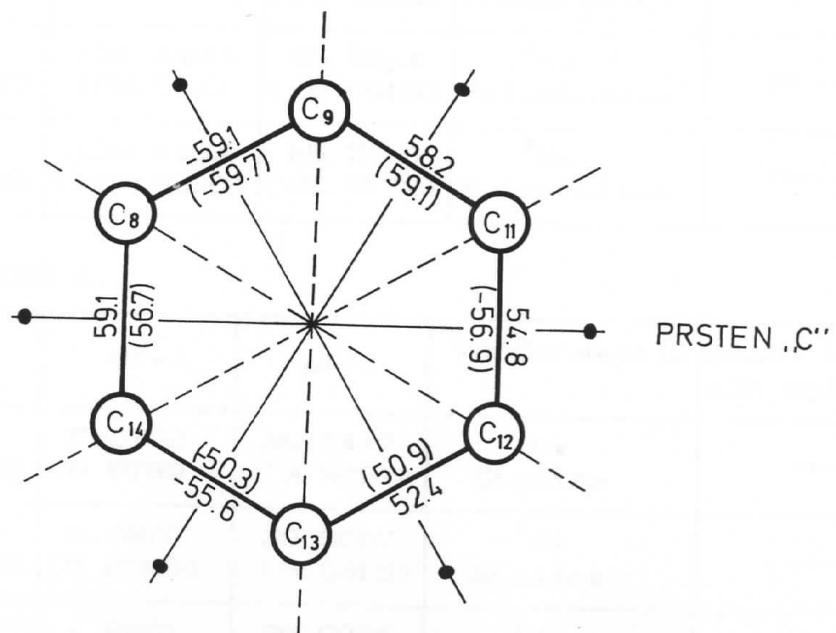
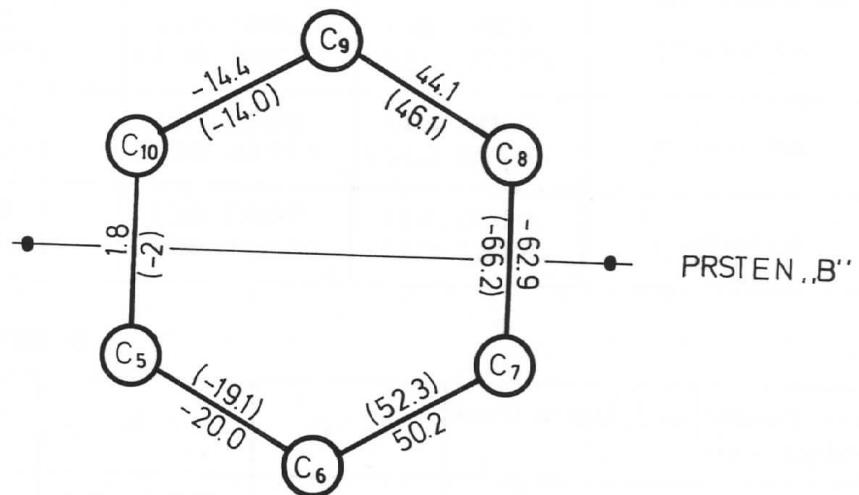
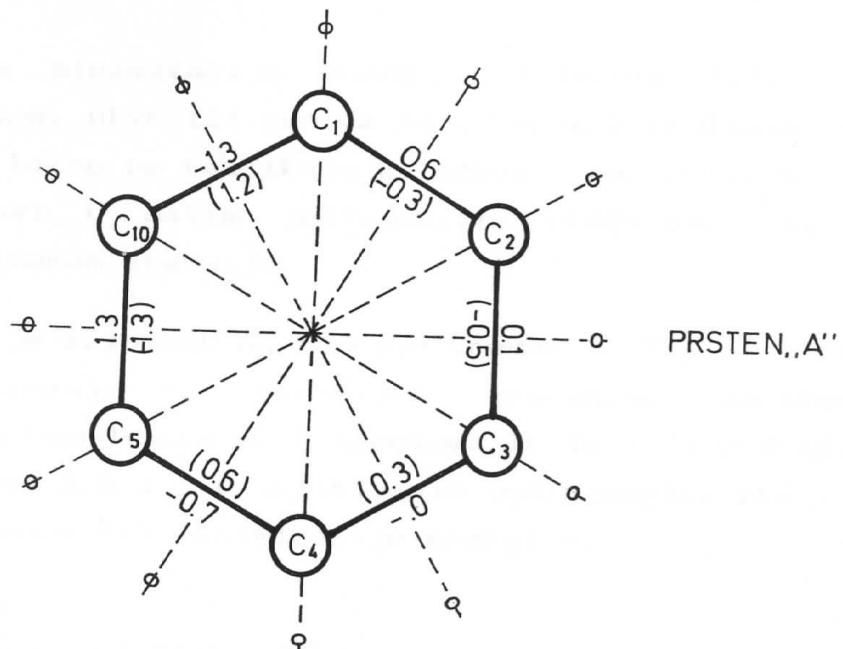


S1. 7. Simetrijski elementi A,B, i C prstena jedinjenja sa hlorom

- 66 -



Sl . 8. Simetrijski elementi A,B i C prstena jedinjenja sa bromom



Sl. 9. Simetrijski elementi A,B i C prstena jedinjenja sa jodom

Posle izvršene minimizacije energije molekula I,II, i III Allingerovim programom, utvrdili smo da se interne koordinate (dužine veza i uglovi veza) bitno ne razlikuju u odnosu na polazne. Drugim rečima svi prstenovi u datim jedinjenjima praktično su imali konformacije sa minimumom energije.

Programom koji je zasnovan na teorije Cremer i Popla izračunali smo koordinate nabiranja za steroidne prstenove izraženih u Boeyensevim polarnim koordinatama. U tabelama T1, T2 i T3 prikazani su rezultati za prstenove A,B i C u ispitivanim jedinjenjima pre i posle (u zagradama date vrednosti) minimizacije energije.

TABELA 1. PRSTEN A

jedinjenje	$Q[A^\circ]$	$\theta [^{\circ}]$	$\phi [^{\circ}]$	konformacija
I (Cl)	0.089 (0.0107)	118.0881 (109.3207)	121.3571 (112.3715)	planarna
II (Br)	0.085 (0.0107)	123.2987 (109.4171)	114.0090 (112.6177)	planarna
III (I)	0.085 (0.0110)	123.2987 (108.7213)	114.0090 (113.1277)	planarna

TABELA 2. PRSTEN B

jedinjenje	$Q[A^\circ]$	$\theta [^{\circ}]$	$\phi [^{\circ}]$	konformacija	znaci torzionalnih uglova
I (Cl)	0.3775 (0.4138)	131.1565 (129.5368)	24.2720 (25.1064)	3H_4 Polustolica	O-++-
II (Br)	0.3900 (0.4137)	131.2495 (129.542)	25.0844 (25.0919)	3H_4 Polustolica	O-++-
III (I)	0.3905 (0.4144)	130.4493 (129.5220)	25.7760 (25.5178)	3H_4 Polustolica	O-++-

TABELA 3. PRSTEN C

jedinjenje	$Q[A^\circ]$	$\theta [^{\circ}]$	$\phi [^{\circ}]$	konformacija	znaci torzionalnih uglova
I (Cl)	0.0542 (0.0665)	5.0702 (6.5789)	29.3447 (3.8081)	1C_4 Stolica	-++-
II (Br)	0.0630 (0.0635)	6.0970 (6.2690)	29.9067 (5.6815)	1C_4 Stolica	-++-
III (I)	0.0493 (0.0654)	4.8901 (6.5035)	65.9064 (4.7474)	1C_4 Stolica	-++-

Poredenjem dobijenih vrednosti torzionih uglova zaključujemo da u jedinjenjima I,II,III prsten A ima idealnu planarnu simetriju, prsten B ima konformaciju polustolice, a prsten C konformaciju stolice. Cifre u zagradama se odnose na prstenove energetski minimiziranih molekula.

Konformacija steroidnih prstenova ispitana je na osnovu empirijskih kriterijuma koji su uveli Duax, Wecks-Rohrer za heteroatomske šestočlane prstenove. Dobijeni rezultati ovim pristupom (119) potvrđuju gornje zaključke, ali ne daju novu informaciju o konformaciji.

Da bi smo dobili kvantitativnu informaciju o konformaciji prvo smo izračunali parametre asimetrije ΔC_s i ΔC_2 , za predstavljene elemente simetrije (vrednosti ΔC_s i ΔC_2 je u °) ali se obično daje bez dimenzija).

Njihova vrednost je izračunata za ogledalsku ravan i osu drugog reda koje su davale najbolje rezultate. Rezultati su prikazani za prstene A,B i C za sva tri jedinjenja u tabelama 4.abc, 5.abc, 6.abc gde su vrednosti date u zagradama posle utaćivanja.

TABELA 4

Jedinjenja sa hlorom (Cl)

Tabela 4a. PRSTEN A

R. B.	ΔC_x	ΔC_z	ATOM	VEZA
1	1.0(1.3)	1.3(1.0)	C1	—
2	1.0(1.1)	1.2(1.2)	C2	—
3	0.0(0.2)	1.6(1.6)	C3	—
1	1.1(0.9)	1.4(1.7)	—	C1-2
2	1.3(1.3)	0.8(0.6)	—	C2-3
3	1.3(1.1)	0.7(1.0)	—	C3-4

Tabela 4b. PRSTEN B

R. B.	ΔC_x	ΔC_z	ATOM	VEZA
1	17.3(19.4)	75.6(78.5)	C10	—
2	25.6(27.3)	73.2(76.1)	C5	—
3	42.9(46.7)	64.6(66.0)	C6	—
1	70.9(73.4)	5.9(5.6)	—	C10-5
2	65.8(67.6)	48.4(52.3)	—	C5-6
3	67.0(68.5)	42.6(46.7)	—	C6-7

Tabela 4c. PRSTEN C

R. B.	ΔC_x	ΔC_z	ATOM	VEZA
1	2.7(0.6)	113.9(111.8)	C9	—
2	4.1(6.2)	113.9(111.6)	C8	—
3	6.8(6.3)	113.8(111.6)	C14	—
1	114.1(110.3)	1.4(4.8)	—	C9-C8
2	113.1(110.3)	7.6(8.5)	—	C8-C14
3	114.2(112.6)	6.7(4.5)	—	C14-C13

TABELA 5

Jedinjenja sa bromom (Br)

Tabela 5a. PRSTEN A

R. B.	ΔC_6	ΔC_2	ATOM	VEZA
1	1.0(1.3)	1.4(1.0)	C1O	—
2	0.9(1.1)	1.4(1.2)	C5	—
3	0.1(0.2)	1.7(1.6)	C6	—
1	1.3(0.9)	1.4(1.7)	—	C1-C2
2	1.5(1.3)	0.6(0.6)	—	C2-C3
3	1.4(1.2)	0.8(1.0)	—	C3-C4

Tabela 5b. PRSTEN B

R. B.	ΔC_6	ΔC_2	ATOM	VEZA
1	18.4(19.7)	76.4(78.5)	C1O	—
2	24.9(27.1)	74.5(76.3)	C5	—
3	43.3(46.8)	65.6(66.0)	C6	—
1	72.1(73.5)	4.6(5.2)	—	C1O-C5
2	66.7(67.7)	48.2(52.2)	—	C5-C6
3	68.0(68.5)	43.6(47.0)	—	C6-C7

Tabela 5c. PRSTEN C

R. B.	ΔC_6	ΔC_2	ATOM	VEZA
1	2.0(0.6)	116.2(111.6)	C9	—
2	4.1(6.5)	116.2(111.4)	C8	—
3	5.9(6.4)	116.1(111.4)	C14	—
1	115.8(111.7)	2.1(5.2)	—	C9-C8
2	115.6(110.1)	7.1(8.9)	—	C8-C14
3	116.9(112.4)	5.4(4.5)	—	C14-C13

TABELA 6

Jedinjenja sa jodom (I)

Tabela 6a. PRSTEN A

R. B.	ΔC_s	ΔC_2	ATOM	VEZA
1	1.0(1.3)	1.4(1.0)	C1	—
2	0.9(1.1)	1.4(1.2)	C2	—
3	0.1(0.2)	1.7(1.6)	C3	—
1	1.3(0.9)	1.4(1.7)	—	C1-2
2	1.5(1.3)	0.6(0.7)	—	C2-3
3	1.4(1.2)	0.8(1.0)	—	C3-4

Tabela 6b. PRSTEN B

R. B.	ΔC_s	ΔC_2	ATOM	VEZA
1	19.7(19.7)	77.4(78.5)	C10	—
2	26.9(27.13)	75.5(76.3)	C5	—
3	45.9(46.8)	65.5(66.0)	C6	—
1	71.9(73.5)	4.6(5.2)	—	C10-5
2	67.6(67.7)	50.9(52.2)	—	C5-6
3	68.3(68.5)	46.4(47.0)	—	C6-7

Tabela 6c. PRSTEN C

R. B.	ΔC_s	ΔC_2	ATOM	VEZA
1	3.1(0.5)	113.1(111.4)	C9	—
2	2.0(6.4)	113.2(111.2)	C8	—
3	4.7(6.4)	113.1(111.2)	C14	—
1	113.9(11.5)	0.9(5.0)	—	C9-C8
2	112.7(110.0)	4.8(8.8)	—	C8-C14
3	112.7(112.2)	5.6(4.5)	—	C14-C13

Na osnovu torzionih uglova kao parametara asimetrije izračunatih za molekul u kristalu i energetski utačnjenog molekula možemo zaključiti da konformacija molekula u kristalu praktično odgovaraju konformaciji minimalne energije.

Osim toga konformacije prstena u pojedinim jedinjenjima su veoma bliski. Izvesno odstupanje javlja se u konformaciji C prstena, što je verovatno posledica uticaja različitih halogenih elemenata koji su vezani za C prsten.

Podaci u tabeli 6c (kolona 2 i 2') pokazuju da se parametri asimetrije razlikuju za molekule koji se nalaze u kristalnom polju i molekul oslobođen uticaja kristalnog polja, što navodi na zaključak da na konformaciju molekula utiče pakovanje u kristalu.

Loša osa drugog reda posledica je različitog nabiranja prstena pri atomima koji obrazuju naslon i noge stolice.

Loša ogledalska osa je posledica naizmeničnog odstupanja atoma koji obrazuju sedište stolice od najbolje ravni.

Pošto se parametri razlikuju od nule kako pre tako i posle minimizacije energije možemo zaključiti da su u prstenu C prisutne deformacije koje su tipične za šestočlane prstene. Kako vidimo na osnovu parametara asimetrije prsten je deformisan kako pre tako i posle minimizacije energije, na osnovu čega možemo zaključiti da su deformacije posledica fuzije prstenova i najčešće uticaja supstituenata. S druge strane uticaj pakovanja se ogleda u tome da su posle minimizacije energije prisutne deformacije, i da su u prstenu premeštene, neka je umanjena neka je uvećana.

Vidimo gde smo imali lošu ogledalsku ravan npr. posle minimizacije energije odgovarajući parametar asimetrije ΔC_6 (9) postao je dobar. Ovo odražava činjenicu da je eliminisana deformacija (uvrtanje) datog sedišta. S druge strane C_6-C_{14} to je odgovarajuća normala osa drugog reda se izuzetno pogoršala što znači da je došlo do različitog nabiranja prstena kod atoma C_6 i C_{14} .

ZAKLJUČAK

Cilj magistarskog rada imao je za predmet energetska i konformacijska istraživanja sledeća tri jedinjenja:

- 1) C₁₉H₂₄NOCl
- 2) C₁₉H₂₄NOBr
- 3) C₁₉H₂₄NOI

Reč je o biološkim aktivnim jedinjenjima, pa je od interesa tačno određivanje njihove strukture i konformacije. Kristalna i molekulska struktura odredena je metodom difrakcije X-zraka. Intenziteti refleksija merene su automatskim difraktometrom za monokristal SINTEX Pl. Korišćeno je Mokro zračenje.

Struktura jedinjenja sa bromom je rešena metodom teškog atoma upotrebom Pattersonove sinteze. Na osnovu vrednosti parametara elementarne čelije utvrđeno je da se radi o izostruktturnom jedinjenju pa je struktura druga dva jedinjenja rešena izomorfnom zamenom teškog atoma. Na osnovu ovih podataka izračunata je i konformacija jedinjenja u čvrstom stanju. Na kraju su data poređenja struktura i konformacije molekula u kristalnom stanju i posle minimizacije energije molekula primenom molekularno - mehaničke metode. Na osnovu podataka može se izvesti opšti zaključak da nema značajnih promena u strukturi i konformaciji, što govori o značajnoj rigidnosti jedinjenja ovog tipa. Manje promene su detaljno komentarisane u zadnjem poglavlju. U drugom delu rada je odredena minimalna energija sva tri molekula upotrebom molekularno - mehaničkog metoda. Odredena je konformacija molekula i odgovarajući parametri asimetrije.

LITERATURA

- 1) James R. W.
2) Buerger M. J.
3) Buerger M. J.
4) Kitajgorodsicij A. I.
5) H. Lipson and W. Cochrane
6) S. Caric
7) Hamilton W. C.
8) S. Stanković, J. Petrović,
D. Miljković, V. Pejanović,
R. Kovacević, M. Bruno,
A. Stefanović
9) J. A. Pople and D. L. Beveridge
10) Y. K. Syrkin and M. E. Dyatkina
11) R. Hoffman
12) K. Jug
13) J. A. Pople and
G. A. Segal
14) H. J. S. Dewar and
E. Haselbach
15) T. L. Hill
16) F. H. Westheimer and
J. E. Mayer
17) A. I. Kitaigorodsky
18) C. Altona and
D. H. Faber
19) A. Warschel
- The Optical Principles of Diffraction of X-Rays, G. Bell and Sons, London, (1967)
Crystal Structure Analysis, J. Wiley and Sons, New York, (1960)
Acta Cryst., 4, 531 (1951).
Organiceskaja kristallohimija, Izdateljstvo Akademii nauk, Moskva, (1955)
The Determination of Crystal Structures, G. Bell and Sons, London, (1953)
Uvod u fiziku crvstog stanja II deo, praktikum, Institut za fiziku PMF-a, Novi Sad, 1977.
Acta Cryst., 18, 502 (1956)
Strulires of some, new D-secoestrone derivatives Acta cryst. (1992). C48
"Approximate molecular orbital theory", McGraw-Hill, New York, (1970)
"Structure of molecules and chemical bond", Dover Publ., (Mc.) New York, (1964)
J. Chem. Phys., 40. 2745, 2474, 2480., (1964)
Theoret. chem. acta (Berlin), 14, 91. (1969)
J. Chem. Phys., 44. 3289. (1966)
J. AM. chem. soc., 92. 590, (1970)
J. Chem. Phys., 14, 465. (1946)
J. Chem. Phys., 14. 733. (1946)
Dokl. Akad. nauk SSSR, 124. 1967. (1959)
in "Topics in current Chemistry", 45, 1. (1974)
J. Chem. Phys., 55, 3327. (1971)

- 20) W. Klyne and V. Prelog Experientia, 16, 521. (1960)
- 21) D. E. Willliems J. Chem. Phys., 45, 3770. (1966)
- 22) O. Ermer Structure and Bonding, 27, 161. (1976)
- 23) A. I. Kitaigorodsky "Molecular crystals and molecules", Academic Press, New York
- 24) D. Richardson Program Crysx, University College, London (1976)
- 25) N. L. Allinger, J. A. Hiršch, M. A. Miller and I. J. Tyminski J. Am. Chem. soc., 91, 337. (1969)
- 26) D. N. J. White Computers and Chemistry, 1, 225. (1977)
- 27) R. H. Boyd J. Chem. Phys., 49, 2574. (1968)
- 28) N. L. Allinger and Y. H. Yuh Quanrum chemistry program exchange qcpe program No 395 MM1, MMP2
- 29) D. C. Fullerton Steroids and therapertically retated Compounds is Texbook of Organic - Medicimal and Pharamaceutical chemistry, 731-814. , (1977)
- 30) J. Petrović, V. Pejanović, D. Miljković J. Hranisavljević Synthesis and estrogen activity screeming of some new D-secoestrone derivatives steroides, vol55, (276-278), (1990)
- 31) L. W. Duax, C. M. Weeks D. C. Rohrer, N. L. Allinger and E. L. Eliel, Eds: Topics im stereo-chemis try vol. 9, pp. 271 -383, J. Wiley & sons, New York, (1976)
- 32) D. Cremer and J. A. Pople J. Amer. chem. soc., 97. , 1354(1970)
- 33) J. B. Hendrickson J. Amer. Chem. soc., 89, 1354(1967)
- 34) J. C. A. Boeyens J. Cryst. Mol. Struct., 8, 317,(1978)
- 35) Mr. S. Stanković Doktorska disertacija, Novi Sad, Januar, (1980)
- 36) Mr. Agnes Kapor Doktorska disertacija, Novi Sad, (1981)
- 37) S. Stanković Magistarski rad, Beograd, (1976)
- 38) Gabela Fikret Doktorska disertacija, Sarajevo, (1977)
- 39) D. Grđenić Molekuli i kristali, Školska knjiga, Zagreb, (1973)
- 40) I. Janić Eksperimentalne vezbe iz atomske fizike, Institut za fiziku, Novi Sad, (1976)

- 41) M. Lj. Mihailović
Osnovi teorijske organske hemije i stereohemije, Gradevinska knjiga, Beograd, (1972)

42) Dr. Dj. Stefanović,
Dr. M. Stefanović,
Dr. B. Grujić-Injac
Hemija prirodnih proizvoda, Beograd, (1971)

43) William L. Duax,
J. F. Griffin,
Richard Ebright
Structural basis for chemotherapeutic action of antiestrogens, (1985)

44) N. L. Allinger and J. T. Sprague
J. Am. Chem. Soc., 94. 5734 (1972)

45) Nenad Kaos
Konformacijska analiza, "Školska knjiga", Zagreb, (1988)

46) U. Burkert, N. L. Allinger
Molecular mechanics, Washington, D. C., (1982)

47) W. L. Duax, C. M. Weeks,
D. C. Rohrer
Crystal structures of steroids, New York, (1976)

48) Poraj-Kosić M. A.
Prakticeskiji kurs rendgenostruktturnog analiza, Moskva, (1955), (1960)

49) J. K. Sirkin, M. E. Djatina
Hemijska veza i struktura molekula, Gradevinska knjiga, Beograd, (1957)

50) M. P. Saškolskja
Kristalografiya, Visšaja škola, Moskva, (1976)

51) S. B. Bogdanović
Farmakologija, Naučna knjiga, Beograd, (1970)

52) Charles Kittez
Uvod u fiziku čvrstog stanja, Savremena administracija, Beograd, (1970)

53) M. Bohl, G. Schubert,
K. Porsold, G. Reck,
E. Thoeohohne, K. Simon
Molecular mechanics and X-Rays crystal structure investigations of conformations of 11β substituted 4,9-dier-3-one steroids J. Mol. graphics., vol. 7., (122-128), (1989)

54) N. L. Allinger
Calculation of molecular structure and energy by force-field methods reprinted from advances in physical organic chemistry, vol 13 (1974)

- 55) J. D. Dunitz and H. B. Burgi
Non-bonded interactions in Organic
molecules Swiss federal institute of
technology, Zurich
- 56) J. E. Williams, P. J. Stark
and P. von R. schleyer
Am. Rev. Phys. Chem., 19, 531. (1968)
- 57) M. A. Poraj-Kosić
Praktičeskij kurs rentgenostrukturnoj
analize, Moskva, (1955)
- 58) N. L. Allniger
Calenlation of Molecular Structure and
Energy by Force - Field Methods,
Advanaest in Physical Organic Chemistry,
vol. 13 , 1-82, (1976)