

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

ХЕМИЈСКИ ФАКУЛТЕТ

Душан Ж. Вељковић

**КВАНТНО-ХЕМИЈСКО И  
КРИСТАЛОГРАФСКО ИСПИТИВАЊЕ  
С-Н/О ИНТЕРАКЦИЈА АРОМАТИЧНИХ  
МОЛЕКУЛА**

докторска дисертација

Београд, 2014

UNIVERZITET U BEOGRADU

HEMIJSKI FAKULTET

Dušan Ž. Veljković

**KVANTNO-HEMIJSKO I  
KRISTALOGRAFSKO ISPITIVANJE  
C-H/O INTERAKCIJA AROMATIČNIH  
MOLEKULA**

doktorska disertacija

Beograd, 2014

UNIVERSITY OF BELGRADE  
DEPARTMENT OF CHEMISTRY

Dušan Ž. Veljković

**QUANTUM-CHEMICAL AND  
CRYSTALLOGRAPHIC STUDY OF C-H/O  
INTERACTIONS OF AROMATIC  
MOLECULES**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2014

**МЕНТОР:**

др Снежана Зарић, редовни професор, Универзитет у Београду,  
Хемијски факултет

---

**ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:**

др Милош Милчић, ванредни професор, Универзитет у Београду,  
Хемијски факултет

---

др Веселин Маслак, доцент, Универзитет у Београду,  
Хемијски факултет

---

др Миљенко Перић, редовни професор, Универзитет у Београду, Факултет  
за физичку хемију и редовни члан САНУ

---

Dr Edward Brothers, професор, TexasA&M Универзитет у Катару, Катар

---

**ДАТУМ ОДБРАНЕ:** \_\_\_\_\_

*Ова докторска дисертација урађена је на Катедри за општу и неорганску хемију Хемијског факултета Универзитета у Београду. Тему ове дисертације је предложила и њеном израдом руководила др Снежана Зарић, којој се овом приликом захваљујем на саветима, помоћи и подршци током израде рада.*

*Захваљујем се члановима комисије др Милошу Милчићу, др Веселину Маслаку, др Миљенку Перићу и др Edward Brothers-у на времену које су уложили и корисним саветима приликом израде и писања рада.*

*Велику захвалност дугујем Весни М. на корисним савјетима приликом писања рада. Захваљујем се пријатељима и колегама Јелени А., Душану М., Мајди, Драгану, Предрагу, Лидији, Горану, Душану С., Дубравки, Буди и Лени на помоћи и стрпљењу.*

*Захваљујем се Срђану, Добрили, Марини и Марији на несебичној помоћи коју су ми пружили када ми је било најтеже.*

*Хвала мојој породици, кумовима и пријатељима на подршци и разумевању.*

*Захваљујем се мом Влади који је увек био уз мене и подржавао ме.*

*Посебну захвалност дугујем мојој Ивани на дивним годинама љубави, разумевања и пажње које ми је пружила, као и на помоћи приликом израде ове дисертације.*

## Извод

Нековалентне интеракције имају велики значај у различитим хемијским и биохемијским системима. Оне утичу на структуре биолошких макромолекула као што су ДНК и РНК, а познавање ових интеракција је од кључног значаја и за дизајнирање лекова и нових материјала. У овом раду проучаване су енергије и геометрије С-Н/О интеракција између ароматичних С-Н донора и различитих кисеоничних акцептора. Урађена је анализа геометријских података из кристалних структура преузетих из Кембричке банке кристалографских података, као и квантно-хемијски прорачуни на модел системима.

Анализом геометријских података из кристалних структура које садрже С-Н/О контакте између С-Н група  $C_6-H$  ароматичних фрагмената и пиридина и различитих типова кисеоничних акцептора показано је да С-Н/О интеракције у овим ароматичним системима не теже увек ка линеарном распореду. Геометрија С-Н/О интеракција у великој мери зависи од супституената у орто- положају у односу на интерагујућу С-Н групу. Квантно-хемијски прорачуни рађени на различитим модел системима показали су да су бифурковане интеракције јаче од линеарних у оваквим системима. У случају С-Н/О интеракција нуклеинских база статистичка анализа геометријских података је такође показала да ове интеракције не теже увек линеарном распореду. Квантно-хемијски прорачуни су показали да су најјаче С-Н/О интеракције у овим системима бифурковане интеракције С-Н/Н-Н типа, док су интеракције С-Н/С-Н типа слабије од линеарних. Да би се објасниле наведене енергије интеракција, израчунати су електростатички потенцијали молекула и приказани у виду мапа електростатичког потенцијала.

**Кључне речи:** С-Н/О интеракције, квантно-хемијски прорачуни, Кембричка банка кристалографских података, ароматични системи

**Научна област:** Неорганска хемија

**УКД број:** 546

## Abstract

Noncovalent interactions are of great importance in different chemical and biochemical systems. They influence the structure of biological macromolecules like DNA and RNA and knowledge of these interactions is crucial in drug and material design. In this work energies and geometries of C-H/O interactions between aromatic C-H donors and different oxygen acceptors were studied. Analysis of geometrical data from crystal structures from Cambridge structural database and quantum chemical calculations were performed.

Analysis of geometrical data from crystal structures which contain C-H/O contacts between C-H groups from C<sub>6</sub>-H aromatic molecules as well as pyridine molecule and different types of oxygen acceptors showed that C-H/O interactions of these aromatic systems do not show clear preference for linear arrangement. Geometry of C-H/O interactions mostly depends on type of substituent in ortho- position to interacting C-H group. Quantum chemical calculations performed on different model systems showed that bifurcated C-H/O interactions are stronger than linear interactions in these systems. In case of C-H/O interactions of nucleic bases statistical analysis of crystallographic data also showed that these interactions do not show preference towards linear arrangement. Quantum chemical calculations showed that the strongest C-H/O interactions in these systems are bifurcated C-H/N-H interactions, and that C-H/C-H interactions are weaker than linear C-H/O interactions. To explain these interaction energies electrostatic potentials of these molecules were calculated and visualized in form of electrostatic potential map.

**Keywords:** C-H/O interactions, quantum chemical calculations, Cambridge structural database, aromatic systems

**Scientific area:** Inorganic chemistry

**UKD number:** 546

# САДРЖАЈ

<b>1. НЕКОВАЛЕНТНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ</b> .....	1
1.1. Уводна разматрања .....	1
1.2. Подела и значај нековалентних интеракција.....	2
1.3. Нековалентне интеракције ароматичних молекула .....	4
1.4. Водонична веза.....	6
1.4.1. Дефиниција водоничне везе.....	7
1.4.2. Подела и номенклатура водоничних веза.....	8
1.5. С-Н/О интеракције .....	14
1.5.1. Историјски преглед .....	14
1.5.2. Дефиниција и особине С-Н/О интеракција .....	17
1.5.3. Експериментално проучавање С-Н/О интеракција .....	25
1.5.4. Теоријско проучавање С-Н/О интеракција.....	30
1.5.5. Значај С-Н/О интеракција.....	36
1.6. Водоничне везе нуклеинских база.....	49
1.6.1. Хемијски састав молекула нуклеинских киселина .....	50
1.6.2. Откриће структуре ДНК и Вотсон-Криков модел.....	53
1.6.3. Алтернативни модели спаривања нуклеотида.....	55
1.6.4. Водоничне везе у којима учествују нуклеинске базе.....	56
<b>2. ЕЛЕКТРОСТАТИЧКИ ПОТЕНЦИЈАЛ МОЛЕКУЛА И ПРОУЧАВАЊЕ НЕКОВАЛЕНТНИХ ИНТЕРАКЦИЈА</b> .....	63
<b>3. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА И МЕТОДОЛОГИЈА</b> .....	68



<b>4. ПРОУЧАВАЊЕ ЕНЕРГИЈА И ГЕОМЕТРИЈЕ С-Н/О ИНТЕРАКЦИЈА ИЗМЕЂУ С<sub>6</sub>-АРОМАТИЧНИХ ПРСТЕНОВА И РАЗЛИЧИТИХ КИСЕОНИЧНИХ АКЦЕПТОРА .....</b>	<b>71</b>
4.1. Претраживање Кембричке банке кристалографских података .....	71
4.2. Квантно-хемијски прорачуни С-Н/О интеракција између С <sub>6</sub> -ароматичних прстенова и различитих кисеоничних акцептора.....	82
4.3. Поређење резултата квантно-хемијски прорачуна са експерименталним подацима .....	85
<b>5. ПРОУЧАВАЊЕ ЕНЕРГИЈА И ГЕОМЕТРИЈЕ С-Н/О ИНТЕРАКЦИЈА ИЗМЕЂУ ПИРИДИНА И ВОДЕ .....</b>	<b>87</b>
5.1. Претраживање Кембричке банке кристалографских података .....	87
5.2. Квантно-хемијски прорачуни С-Н/О интеракција пиридина и воде	95
5.3. Испитивање утицаја водоничне везе на јачину С-Н/О интеракција између пиридина и воде .....	99
<b>6. ПРОУЧАВАЊЕ ЕНЕРГИЈА И ГЕОМЕТРИЈЕ С-Н/О ИНТЕРАКЦИЈА ИЗМЕЂУ МОЛЕКУЛА НУКЛЕИНСКИХ БАЗА И ВОДЕ .....</b>	<b>103</b>
6.1. Претраживање Кембричке банке кристалографских података ...	103
6.2. Квантно-хемијски прорачуни С-Н/О интеракција између молекула нуклеинских база и воде .....	109
6.3. Електростатички потенцијал и мапе електронске густине нуклеинских база.....	113
<b>7. ЗАКЉУЧАК .....</b>	<b>117</b>
<b>8. ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>123</b>

## 1. НЕКОВАЛЕНТНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ

### 1.1. Уводна разматрања

Атоми међу собом могу да интерагују на различите начине. У најочигледнијем случају између атома који интерагују долази до успостављања ковалентних веза, а то за последицу има настанак молекула. Међутим, молекули могу да интерагују преко слабијих, нековалентних контаката при чему настају сложени молекулски системи и кластери.

Нековалентне интеракције је крајем 19. века открио дански научник Ј. Д. Ван дер Валс (*J. D. van der Waals*). У свом раду под називом „О континуитету гасног и чврстог стања“ (*Over de Continuïteit van den Gas- en Vloeistoestand*) он је први пут претпоставио да постоје међумолекулске интеракције. Међународна унија за чисту и примењену хемију (*International Union for Pure and Applied Chemistry - IUPAC*) данас дефинише Ван дер Валсове интеракције као привлачне или одбојне силе између молекула (или између атомских група унутар једног молекула) које нису последица формирања хемијске везе или електростатичких интеракција између јона и јонских група једних са другима или са неутралним молекулима [1].

Између ковалентних и нековалентних веза постоје огромне разлике, како у погледу особина тако и у погледу њиховог порекла. Код ковалентних веза долази до значајног преклапања орбитала између интерагујућих атома, а интеракције се остварују на веома кратким растојањима, по правилу краћим од 2 Å. Са друге стране, нековалентне интеракције су електростатичке природе и јављају се на много већим растојањима у односу на ковалентне.

## 1.2. Подела и значај нековалентних интеракција

Под нековалентним интеракцијама подразумевамо већи број различитих интер- и интрамолекулских контаката. Оне се могу класификовати на више начина, али најчешћа подела је на пет основних типова интеракција:

- а) Јон-дипол интеракције
- б) Дипол-дипол интеракције
- в) Дипол-индуковани дипол
- г) Тренутни дипол-индуковани дипол
- д) Водонична веза

Интеракције типа дипол-дипол, дипол-индуковани дипол и тренутни дипол-индуковани дипол се често називају заједничким именом Ван дер Валсовим интеракцијама.

Јон-дипол интеракције су сличне јон-јон интеракцијама, али су много осетљивије на промену растојања.

Дипол-дипол интеракције се јављају између неутралних, поларних молекула који представљају трајне диполе. До интеракције долази када се парцијално позитивно наелектрисање једног молекула нађе у близини парцијалног негативног наелектрисања другог молекула. Енергије ових интеракција су углавном ниже од енергија јон-дипол интеракција.

Дипол-индуковани дипол интеракције се јављају као последица појаве да поларни молекул својим електричним пољем може да индукује диполни моменат код неполарног молекула који се налази у његовој близини. Ове интеракције су кратког домета и њихова јачина јако опада са повећањем растојања, а повећава се са поларизабилношћу молекула.

Тренутни дипол-индуковани дипол интеракције (познате и као Лондонове или дисперзионе интеракције) настају услед чињенице да расподела електрона око појединачног атома није увек идеално симетрична. Уколико се у двоелектронском систему оба електрона у једном тренутку нађу са исте стране атома или молекула, атом ће поседовати тренутни диполни моменат који ће утицати на распоред електрона на суседним атомима.

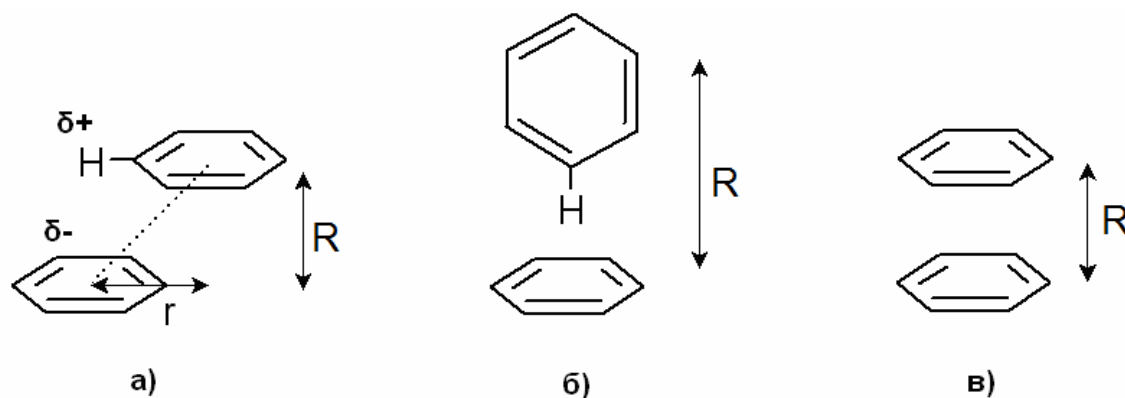
Водоничне везе по својој природи и карактеристикама заправо припадају групи дипол-дипол интеракција, али су због свог изузетног значаја издвојене као засебна врста. Оне спадају међу најважније и најзаступљеније нековалентне интеракције, при чему се посебно истиче њихов значај у биолошким системима. Јачина ових интеракција лежи у опсегу енергија између Ван дер Валсових интеракција и ковалентне везе[2]. У последњих сто година понуђено је више различитих дефиниција водоничне везе, од којих су неке биле опште хемијске дефиниције, док су друге дефинисале водоничну везу ефектима које је било могуће мерити различитим експерименталним техникама (као што је у инфрацрвеној спектроскопији дефинисана преко помака и интензитета).

Данас се водонична веза описује схемом  $X-H\cdots A-Z$  при чему је атом  $X$  електронегативнији од атома водоника, док атом означен са  $A$  може потицати из истог или из различитог молекула [3].

Нековалентне интеракције су релативно слабе у погледу енергије, али то не умањује њихов значај у хемији и физици. Оне леже у основи молекулског препознавања, увијања протеина, стереохемијске контроле исхода хемијских реакција и стабилизације прелазних стања реакција. Нековалентне интеракције утичу на структуре биолошких макромолекула као што су ДНК и РНК, а познавање ових интеракција је од кључног значаја и за дизајнирање лекова и нових материјала.

### 1.3. Нековалентне интеракције ароматичних молекула

Ароматични молекули могу да граде велики број различитих типова нековалентних интеракција. Два ароматична молекула могу да учествују у арен-арен интеракцијама, у којима могу заузимати различите геометрије од којих су три приказане на слици 1.1 [4]. Што се тиче интеракција  $\pi$ -система, треба имати у виду да ови системи могу постојати у органским молекулима, али исто тако могу постојати и у хелатима у чији састав улазе атоми метала. Познато је да неки хелатни системи могу бити планарни и да могу поседовати делокализоване  $\pi$ -везе [5].



Слика 1.1 Могуће геометрије интеракција у димеру бензена: а) паралелна, б) Т-облик и в) сендвич. Нормално растојање између молекула бензена означено је са  $R$ , а хоризонтално растојање (офсет) је означено са  $r$

Ароматични молекули могу да учествују у грађењу неколико врста слабих водоничних веза, пре свега  $X-H/\pi$  и  $C-H/O$  интеракција [6, 7, 8, 9, 10].  $C-H/O$  интеракције ароматичних молекула биће детаљно описане у наредним поглављима, док ће у овом делу бити дат преглед осталих нековалентних интеракција ароматичних молекула.

Интеракције између  $X-H$  фрагмента ( $X = O, N, C$ ) и  $\pi$ -електрона ароматичних једињења називају се  $X-H/\pi$  интеракцијама. Још је 1985. године Енгдал (*A. Engdahl*) приметио да постоје контакти између  $OH$  групе воде и  $\pi$ -система етена [11]. Опсег енергија у којима се јављају  $X-H/\pi$

интеракције је углавном од 2 до 4 kcal/mol. Оне се могу јавити између два различита молекула, али и унутар једног молекула (интрамолекулске X–H/ $\pi$  интеракције). У случају интрамолекулских интеракција настају прстенасте структуре при чему су најстабилнији петочлани и шесточлани прстенови [12]. Ове интеракције имају велики значај у биолошким структурама, нарочито протеинима, у којима велики број различитих X–H донора може да гради овај тип интеракција са ароматичним аминокиселинама.

Посебну класу интеракција са  $\pi$ -системима чине метал лиганд X–H/ $\pi$  интеракције (MLXH/ $\pi$ ). То су интеракције у којима водоникови атоми са координованог лиганда у комплексима прелазних метала интерагују са  $\pi$ -системима. Код ових контаката долази до индуктивног прелаза наелектрисања са метала на лиганд што ојачава интеракције и чини их једним од најјачих X–H/ $\pi$  водоничних веза [13].

Катјон/ $\pi$  интеракције се јављају у великом броју биолошких система у којима су често одговорни за молекулско препознавање [14, 15]. Доказано је да катјон/ $\pi$  интеракције доприносе стабилности протеина као и очувању одређених структурних мотива у нативним протеинима. Посебну врсту катјон/ $\pi$  интеракција чине метал-лиганд ароматичне катјон/ $\pi$  (MLAC/ $\pi$ ) интеракције. У зависности од наелектрисања комплекса, катјон/ $\pi$  интеракције могу да буду веома јаке, чак и до 30 kcal/mol[5].

Недавно су откривене паралелне интеракције између воде и ароматичних прстенова [16,17]. Ово су интеракције у којима је цео молекул воде или једна од његових ОН група паралелна у односу на раван ароматичног  $C_6$  прстена. Квантно-хемијски прорачуни су показали да паралелне интеракције могу бити релативно јаке и на великим растојањима (ван равни ароматичног прстена и ван подручја C–H везе).

#### 1.4. Водонична веза

Најранији подаци о постојању водоничног везивања јавили су се већ у првим годинама 20. века, али природа и особине ових интеракција још увек привлаче велику пажњу научника. Вернер (*A. Werner*) је још 1902. године увео појам „секундарне валенце“ како би објаснио везивање у амонијум солима [2]. Данас знамо да водоничне везе представљају најзначајније и најзаступљеније нековалентне интеракције у природи. Оне имају кључну улогу у структури, функцији и динамици великог броја хемијских и биолошких система. Од тренутка када су откривене па до данас, наша представа о водоничним везама се мењала, а са њом су се мењале и дефиниције водоничне везе.

Водоничне везе могу бити веома различитих јачина, од 0,2 до 40 kcal/mol. У овом опсегу постоје интеракције различите природе, са различитим односом електростатичке, ковалентне и дисперзионе компоненте. Најјаче водоничне везе су понекад јаче од најслабијих ковалентних веза. Истовремено, најслабије водоничне везе је по енергији готово немогуће разликовати од Ван дер Валсових интеракција [18]. Енергије ових интеракција експоненцијално опадају са повећањем растојања између интерагујућих атома. Поред енергије, водоничне везе карактерише и усмереност као једна од основних геометријских карактеристика. Усмереност је више изражена код јачих водоничних веза, док код оних слабијих може доћи до знатних одступања од линеарне геометрије. Неке од слабих водоничних интеракција данас сматрамо водоничним везама управо на основу дирекционалности.

С обзиром да се под термином водоничне везе крије широк спектар интеракција различитих јачина и геометрија, дефиниција водоничне везе мора да буде довољно општа и флексибилна да би обухватила све контакте које сматрамо водоничним везама.

### 1.4.1. Дефиниција водоничне везе

Као што је већ речено, у последњих сто година је понуђен велики број дефиниција водоничне везе. Године 1920. Латимер и Родебуш (*W. M. Latimer, W. H. Rodebush*) су дефинисали водоничну везу као „слабу везу коју формира језгро водоника окружено са два октета“ и искористили је за објашњење структуре воде [19].

Полинг (*L. Pauling*) је 1939. године објаснио водоничну везу на следећи начин: „Под одређеним околностима, атом водоника бива привучен јаким силама од стране два атома уместо једног, тако да се може сматрати да се он понаша као веза између та два атома“ [20].

Године 1960. Пиментел и МекКлелан (*G. C. Pimentel, A. L. McClellan*) су дали дефиницију водоничне везе према којој „водонична веза постоји између Х-Н и атома (или групе атома) А ако је интеракција између Х-Н и А (1) везивна и (2) ако укључује водоников атом који је везан за неки други атом“. Оваква дефиниција је прилично уопштена и не говори нам ништа о природи везе између Х-Н фрагмента и атома (или групе атома) А, као ни о геометријским аспектима везивања. Овако уопштена дефиниција је обухватала широк опсег интеракција, од најјачих водоничних веза до слабих интеракција као што су С-Н/О контакти.

У великом броју случајева  $H\cdots A$  и  $X\cdots A$  растојања су краћа од збира Ван дер Валсових радијуса. Ово не треба схватити као услов који је неопходан да би се нешто сматрало водоничном везом. Наиме, само јаке водоничне везе које имају и делимично ковалентни карактер би могле да испуне овај критеријум, док су умерено јаке и слабе водоничне везе углавном електростатичке природе и јављају се на много већим растојањима од збира Ван дер Валсових радијуса. У прилог овој тврдњи говори и чињеница да не постоје експериментални подаци који указују да се природа Х-Н/А везивања мења из водоничне везе у Ван дер Валсове



контакте када се пређе ово растојање.

Године 2010. **IUPAC** је прихватио нову дефиницију, по којој се водоничном везом сматра привлачна интеракција X-H...A-Z типа између водониковог атома из молекула или фрагмента молекула X-H у ком је X електронегативније од H и атома односно групе атома из истог или другог молекула, а где постоји доказ о формирању везе [21].

Поред ових уопштених, постоје и многе друге, специфичне дефиниције које се односе на одређене особине водоничне везе, као што су фреквенције вибрације у инфрацрвеним спектрима или одређени геометријски параметри за које је примећено да довољно добро описују водоничне везе. Иако немају фундаментални карактер, овакве техничке дефиниције у великој мери помажу да се идентификују водоничне везе у различитим системима.

#### 1.4.2. Подела и номенклатура водоничних веза

Од када су откривене водоничне везе, понуђен је већи број различитих начина класификације ових интеракција. Највећи број класификација се односио на њихове енергетске карактеристике, али су данас често у употреби и поделе водоничних веза базиране на геометрији као и броју донора и акцептора који у тим везама учествују.

#### Поделе водоничних веза у односу на енергију

У водоничној вези типа X-H...A функционалну групу X-H називамо донором протона, док атом A називамо акцептором. У погледу енергије, Десираџу (*G. R. Desiraju*) је све водоничне везе поделио на слабе, умерено јаке и јаке водоничне везе (**табела 1.1**) [2].

Табела 1.1 Подела водоничних веза по јачини и основни геометријски параметри

Јачина	Енергија (kcal/mol)	Пример	X...A (D, Å)	H...A (d, Å)	X-H...A (θ, °)
Веома јаке	15-40	[F-H-F] <sup>-</sup>	2,2-2,5	1,2-1,5	175-180
Јаке	4-15	O-H...O-H	2,6-3,0	1,6-2,2	145-180
		O-H...N-H	2,6-3,0	1,7-2,3	140-180
		N-H...O=C	2,8-3,0	1,8-2,3	150-180
		N-H...O-H	2,7-3,1	1,9-2,3	150-180
		N-H...N-H	2,8-3,1	2,0-2,5	135-180
Слабе	< 4	C-H/O	3,0-4,0	2,0-3,0	110-180

Веома jakim водоничним везама се сматрају оне чије енергије леже у интервалу од 15 до 40 kcal/mol [22]. Геометријске карактеристике као што су дужина и угао неке нековалентне интеракције често су у вези са њиховом енергијом. У случају веома јаким водоничних веза, дужина водоничне везе износи између 1,2 и 1,5 Å, док су типичне вредности угла X-H...A у интервалу од 175 до 180°. До овако јаког водоничног везивања углавном долази у случајевима када су донорски и акцепторски атоми додатно активирани. Дobar пример јаким водоничних веза су везе између киселине и њене конјуговане базе (X-H...X<sup>-</sup>), односно између базе и њене конјуговане киселине (X<sup>+</sup>-H...X). Ове везе су толико јаке да им се често приписује делимично ковалентни карактер. У погледу геометрије, код јаким водоничних веза X-H и H...A растојања су приближно истих дужина.

У групу јаким водоничних веза спадају водоничне везе са енергијама интеракције између 4 и 15 kcal/mol. Дужина водоничне везе у овом типу интеракција износи између 1,6 и 2,5 Å, док су типичне вредности угла X-H...A у интервалу од 135 до 180°. Природа везивања се у овој групи интеракција мења од готово ковалентних до електростатичких

интеракција. У јаке водоничне везе спадају интеракције које се јављају у системима као што су:  $O-H\cdots O-H$ ,  $O-H\cdots N-H$ ,  $N-H\cdots O=C$ ,  $N-H\cdots O-H$ ,  $N-H\cdots N-H$  итд.

Слабим водоничним везама се сматрају оне водоничне везе код којих енергија интеракције не прелази  $4 \text{ kcal/mol}$ , и у ову групу спадају и C-H/O интеракције. У овој групи интеракција водоничне везе су најдуже (од  $2,0$  до  $3,0 \text{ \AA}$ ) али и најмање линеарне (вредности угла  $X-H\cdots A$  у опсегу од  $110$  до  $180^\circ$ ). Најјаче водоничне везе овог типа су електростатичке природе, док су најслабије водоничне везе из ове групе једва нешто јаче од Ван дер Валсових интеракција. У овој групи интеракција разликујемо оне које се успостављају између слабих донора и јаких акцептора (C-H/O и C-H/N интеракције), јаких донора и слабих акцептора (N-H/Ph, O-H/F) и оне које се успостављају између слабих донора и слабих акцептора (C-H/ $\pi$ , S-H/ $\pi$  и C-H/F-C интеракције). Треба напоменути да се у литератури често може наћи и Џефријева (*G. A. Jeffrey*) подела водоничних веза која је јако слична подели коју је увео Дезирацу [22]. Једина разлика је у томе што је Џефри групу веома јаких водоничних веза назвао јаким, а групу јаких водоничних веза назвао умереним.

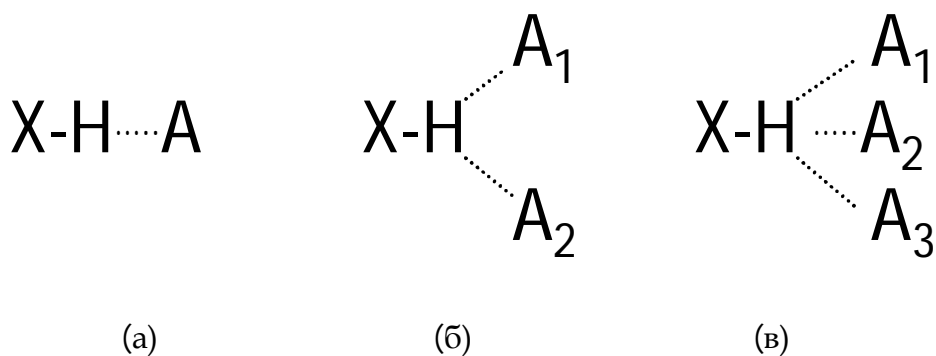
Поред наведене класификације, Дезирацу и Штајнер (*T. Steiner*) су водоничне везе поделили и на „конвенционалне“ и „неконвенционалне“. Под конвенционалним водоничним везама они су углавном подразумевали јаке и веома јаке водоничне везе, док су под неконвенционалним углавном подразумевали слабе водоничне везе. Ова подела ипак није направљена толико јасно тако да се поједине јаке водоничне везе могу сврстати у неконвенционалне, као што се и поједине слабе везе могу сврстати у конвенционалне.

На јачину водоничне везе у великој мери може да утиче постојање ефекта кооперативности. До њега долази када функционалне групе које учествују у грађењу водоничне везе делују симултано као донори односно

акцептори. Кооперативност представља разлику између енергије изолованог система и енергије за мрежу водоничних веза. С друге стране, једна водонична веза може утицати и на слабљење друге. У том случају говоримо о ефекту антикооперативности.

### Подела водоничних веза у односу на геометрију

Јаке водоничне везе су углавном линеарне. Међутим, познато је да у случају слабијих водоничних веза донори водоникових атома могу интераговати истовремено са више атома акцептора (слика 1.2).

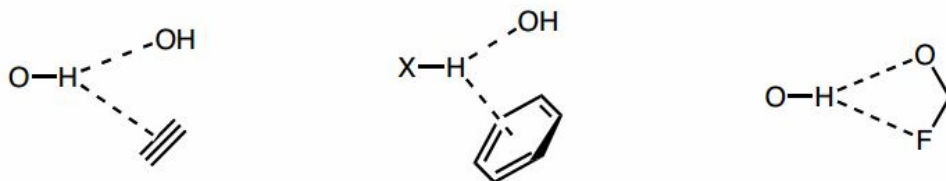


**Слика 1.2** Различити типови водоничних веза у зависности од броја акцепторских атома или група: (а) монофурковане (двоцентричне), (б) бифурковане (троцентричне) и (в) трифурковане (четвороцентричне) интеракције

Водоничне везе у којима атом водоника интерагује са два атома акцептора називају се бифуркованим, док се оне у којима атом водоника интерагује са три атома акцептора називају трифуркованим интеракцијама. Монофурковане водоничне везе неки аутори називају и двоцентричним, бифурковане – троцентричним, док трифурковане називају четвороцентричним везама. Данас се зна да преко 25% свих О-Н/О веза у молекулима угљених хидрата представљају бифурковане или интеракције са већим бројем акцептора [23]. Овај проценат је још већи

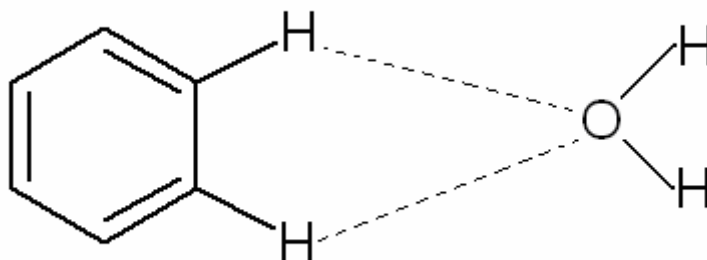
у случају аминокиселина, а доказано је да се у великом броју јављају и у протеинима [24].

Познати су и примери мешовитих бифуркованих интеракција (слика 1.3), код којих један водоников атом успоставља водоничне везе са два акцептора, при чему једна од тих веза припада групи слабих, а друга групи јаких водоничних интеракција [22].



Слика 1.3 Примери мешовитих бифуркованих интеракција

Постоје случајеви да један атом акцептора интерагује са више атома водоника. Такве интеракције се називају симултаним (слика 1.4).



Слика 1.4 Пример симултаних C-H/O интеракције између молекула воде и бензена

#### Остале поделе водоничних веза

Поред наведених класификација водоничних веза у односу на енергију и геометрију, треба поменути да се ови контакти могу поделити и на интермолекулске и интрамолекулске водоничне везе [2].

Под интермолекулским водоничним везама подразумевамо оне водоничне интеракције код којих су акцепторске и донорске групе делови различитих молекула. Оне су много једноставније за проучавање од интрамолекулских интеракција, поготово у случају слабих водоничних веза и њихових физичких и спектроскопских особина.

Интрамолекулске водоничне везе се јављају у случајевима када су акцепторске и донорске групе које учествују у водоничном везивању део истог молекула. У оквиру интрамолекулских водоничних веза разликујемо два типа интеракција. У првом случају, донор и акцептор водоника су раздвојени дугачким и флексибилним ланцем ковалентно повезаних атома који омогућају водоничној вези велику слободу да заузме најстабилнију геометрију. Овакве интеракције се углавном јављају у релативно великим молекулима. Другом типу интрамолекулских интеракција припадају они контакти код којих су донор и акцептор одвојени кратким и ригидним деловима молекула који интерагујућим групама не дају слободу да се оријентишу на оптималан начин.

Што се тиче веома јаких и јаких интрамолекулских водоничних веза, њихова енергија углавном надилази енергију ротационе баријере тако да нема сумње да оне утичу на конфигурацију молекула. У случају слабих водоничних веза као што су С-Н/О интеракције, јако је тешко одредити да ли овакви контакти представљају водонично везивање или су они заправо само присилни контакти настали као последица компромиса приликом стерних одбијања у структури молекула.

У литератури се може срести и подела водоничних веза у односу на тврдо-меке особине донорских и акцепторских група. Подела је направљена у складу са Пирсоновом (*R. Pearson*) теоријом тврдых (НА-hard acid, НВ-hard base) и меких (СА-soft acid, СБ-soft base) киселина и база. Према Нишију (*M. Nishio*), водоничне везе се могу класификовати у четири основне групе: НА/НВ, НА/СБ, СА/НВ и СА/СБ [25].

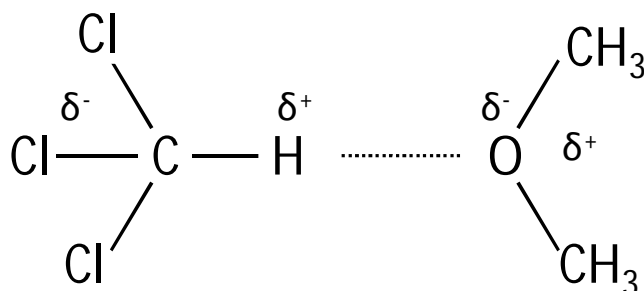
## 1.5. C-H/O интеракције

Интеракције C-H/O типа су најраније откривене и најпроучаваније слабе водоничне везе. Данас нема сумње да C-H/O интеракције постоје и да захваљујући својој бројности имају значајне последице по структуре различитих молекула, без обзира на релативно мале енергије појединачних интеракција. Међутим, пут који је довео до прихватања постојања ових интеракција није био нимало једноставан. Чињеница је да су неки кристалографи нерадо прихватили постојање C-H/O контаката и да се у другој половини 20. века водила оштра дебата о томе. Највећи допринос овој расправи дали су Дороти Џ. Сутор (*D. J. Sutor*), као и Тејлор и Кенрад (*R. Taylor, O. Kennard*) чији су радови заслужни за прихватање идеје о постојању C-H/O интеракција.

### 1.5.1. Историјски преглед

Идеја о постојању водоничне везе између C-H групе и атома кисеоника стара је више од седам деценија [26]. До првих експерименталних података који су указивали на постојање C-H/O интеракција дошао је Кумлер (*W. D. Kumler*) 1935. године приликом проучавања односа између диелектричних константи и диполних момената различитих органских течности [27]. Ипак, откривање C-H/O интеракција углавном се приписује Гластону (*S. Glasstone*), који је 1937. године објашњавајући интеракције између халогенованих угљоводоника и растварача који у својој структури садрже атом кисеоника дошао на идеју о постојању C-H/O контаката [28]. Наиме, у ово време је већ било познато да смеше ацетона, етра или хинолина са различитим халогеним дериватима угљоводоника показују веома необичне физичке особине, као што су диелектрична константа, напон паре и вискозност. Гластон је

вршио мерења поларизације оваквих система и закључио да су диполни моменти компоненти у овим растворима већи него диполни моменти чистих компоненти. Гластон је ову појаву објаснио постојањем такозваних дирекционих електростатичких интеракција. Посебно јаке интеракције су примећене у смешама у којима је једна од компоненти био хлороформ, који садржи три атома халогеног елемента (слика 1.5)



Слика 1.5 Електростатичке интеракције између молекула хлороформа и етра

Наредних година почели су да се јављају и спектроскопски докази за постојање С-Н/О интеракција. Године 1939. Горди (*W. Gordy*) је испитивањем одступања у положајима и интензитетима вибрационих трака у инфрацрвеним спектрима метанола и воде пронашао доказе за постојање С-Н/О интеракција у овим системима [26]. Горди је тада по први пут за овај тип интеракција искористио назив „водонична веза“.

Прву кристалографску анализу С-Н/О интеракција урадила је Дороти Ц. Сутор 1962. године. Она се пре свега бавила анализом кристалографских структура пурина и пиримидина код којих се срећу ове интеракције. С обзиром на велику заступљеност ових структура у нуклеинским киселинама, Сутор је претпоставила да С-Н/О интеракције могу имати некакву улогу у биолошким системима. Као критеријум за дефинисање С-Н/О интеракција, Сутор је користила Ван дер Валсово растојање између интерагујућих атома, које износи 2,6 Å. Претпоставила је и да С-Н/О интеракције, иако слабе, имају значајан утицај на молекулско



препознавање и на паковање у кристалима, што се накнадно показало као тачно [26].

У исто време, Алерханд и Шлејер (*A. Allerhand, P. v. R. Schleyer*) су објавили резултате у којима су проучавали фреквенције истезања С-Н група за које су везани различити електронегативни атоми или атомске групе. Они су у својим радовима довели у везу донорске особине С-Н групе са хибридизацијом угљениковог атома.

Ипак, идеје Џ. Д. Сутор биле су дочекане са великим скептицизмом од стране највећег дела научне заједнице и било је потребно да прођу готово две деценије да би оне биле прихваћене [29]. Идеју о постојању С-Н/О интеракција нису прихватили многи кристалографи, међу којима и Џ. Донахју (*J. Donohue*). Донахју је био веома цењен у области кристалографије и структурне анализе, с обзиром да су уз помоћ његових савета Вотсон и Крик (*J. Watson, F. Crick*) 1953. године успели да реше проблеме на које су наишли приликом постављања модела структуре ДНК. Донахју је 1968. године критиковао тврдње о постојању С-Н/О интеракција које је неколико година пре тога изнела Сутор. На основу података које је 1963. године објавио Рамачадран (*G. N. I. Ramachandran*), а по којима нормално дозвољено О-Н растојање износи 2,4 Å, Донахју је тврдио да није потребно увођење додатних ефеката да би се објасниле С-Н/О геометрије о којима је писала Сутор.

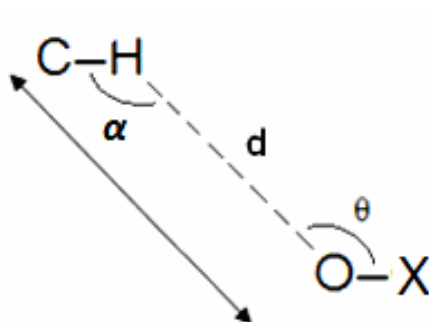
Да би дали коначан одговор и разрешили дилему о постојању С-Н/О интеракција, Тејлор и Кенард су 1982. године урадили статистичку анализу података добијених претрагом Кембричке банке кристалографских података [30]. Ово је у то време била потпуно нова техника анализирања нековалентних интеракција, али су резултати били такви да се данас ова студија с разлогом сматра прекретницом у проучавању С-Н/О интеракција. Наиме, резултати анализе кристалних структура су показали да водоник из С-Н фрагмента има статистички

значајну тежњу ка грађењу интеракција са атомима кисеоника у поређењу са атомима угљеника или водоника.

Поред тога, анализа је показала и да се С-Н/О интеракције понашају слично као и О-Н/О интеракције, односно да и оне показују одређену усмереност. Ова анализа се сматра једним од кључних аргумената после кога је постојање С-Н/О интеракција у потпуности прихваћено у научној заједници.

### 1.5.2. Дефиниција и особине С-Н/О интеракција

Интеракције С-Н/О типа данас се углавном представљају следећом схемом (слика 1.6):



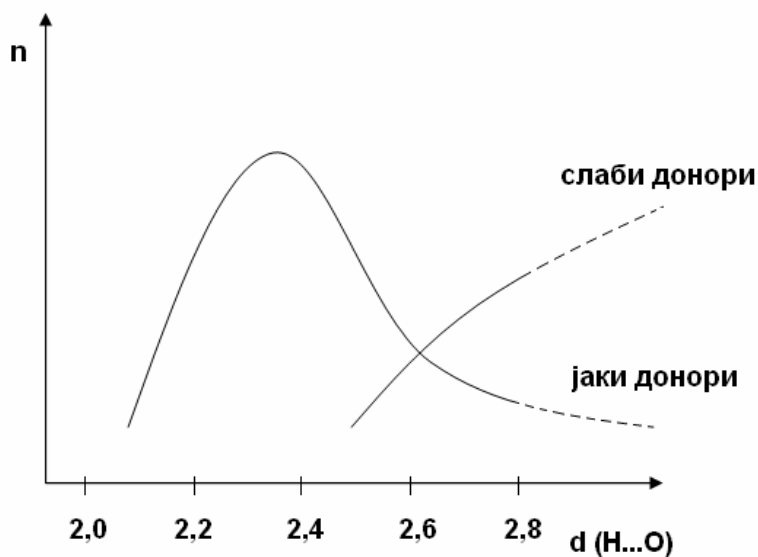
Слика 1.6 Геометријски параметри потребни за описивање С-Н/О интеракција

Угао одређен атомима С, Н и О углавном се у литератури обележава са  $\alpha$ , и у С-Н/О интеракцијама има вредности од 90 до 180°. Угао који заклапају атом за који је везан интерагујући кисеоников атом, затим сам кисеоников атом и интерагујући водоников атом углавном се обележава са  $\theta$ . Растојање између интерагујућег атома водоника и атома кисеоника обележава се са  $d$ . Ово растојање код С-Н/О интеракција по правилу не прелази 3,2 Å.

## Геометријске карактеристике С-Н/О интеракција

Расподела О $\cdots$ Н растојања у кристалним структурама у великој мери зависи од јачине С-Н донора (слика 1.7). У случају јаких С-Н донора расподела личи на одговарајуће расподеле за класичне водоничне везе; она достиже максимум на око 2,4 Å, а затим опада са повећањем О $\cdots$ Н растојања.

Са друге стране, у случају слабих С-Н донора расподела не показује максимум, али се може приметити да се учесталост С-Н/О интеракција повећава са повећањем растојања. Треба бити посебно обазрив приликом тумачења расподела за слабе С-Н доноре у регионима који се односе на велика О $\cdots$ Н растојања, с обзиром да је у овим случајевима јако тешко разликовати слабе водоничне везе од осталих слабих нековалентних интеракција.



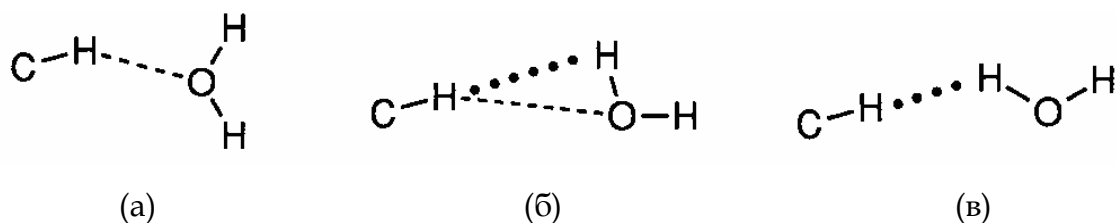
Слика 1.7 Расподела О $\cdots$ Н растојања у кристалним структурама са С-Н/О интеракцијама за јаке и слабе С-Н доноре

Управо због оваквог понашања јаких и слабих С-Н донора веома је тешко одредити јасан критеријум за дефинисање С-Н/О интеракција. Уколико би се поставио изразито рестриктиван критеријум према ком би

се С-Н/О интеракцијама сматрале само оне интеракције у којима су О $\cdots$ Н растојања краћа од 2,4 Å, велики број слабијих С-Н/О интеракција био би изостављен. С друге стране, уколико би тај критеријум био такав да обухвата О $\cdots$ Н растојања која прелазе 2,9 Å с правом би се могло поставити питање да ли би се те интеракције могле сматрати С-Н/О водоничним везама.

Поред О $\cdots$ Н растојања, као додатни критеријум често се користи угао  $\alpha$ . Дефинисањем овог угла тако да се у обзир узимају само структуре у којима је он већи од 90° може се решити проблем великог броја структура у којима не постоје С-Н/О водоничне везе иако се О $\cdots$ Н растојања налазе у опсегу у којем би ове интеракције могле да постоје [31].

За дефинисање С-Н/О интеракција често се користе и растојања између донорског атома угљеника и акцепторског атома кисеоника (С $\cdots$ О растојања). Ова растојања у С-Н/О интеракцијама имају вредности од 3,0 до 4,0 Å. Показано је да њихова дужина углавном зависи од киселости интерагујућег водониковог атома, а у мањој мери и од базности акцепторског атома кисеоника [29].



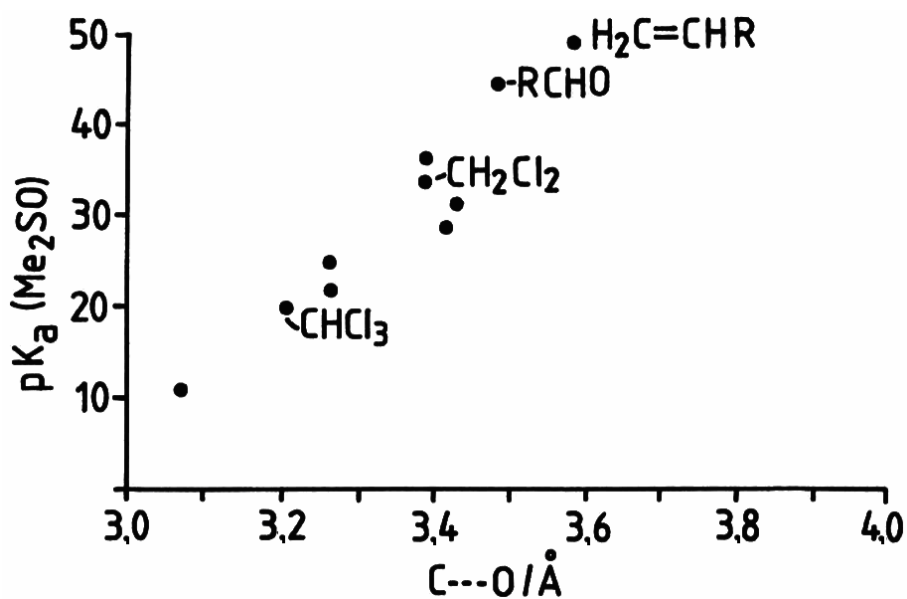
**Слика 1.8** Могуће оријентације између С-Н/О фрагмента и воде: (а) С-Н/О водонична веза, (б) могућа С-Н/О водонична веза и (в) систем без С-Н/О водоничне везе [26]

Треба имати у виду да се С-Н/О интеракцијама не може сматрати сваки распоред атома С, Н и О у коме они задовољавају наведене геометријске критеријуме. На **слици 1.8. в** дат је пример геометрија у којима иако С-Н фрагмент и О атом испуњавају критеријуме у погледу

O··H растојања и угла везе, C-H/O интеракција ипак није присутна с обзиром да се водоников атом из молекула воде налази ближе водонику из C-H фрагмента, него што је то случај са кисеониковим атомом из воде, тако да се у овом систему јављају H··H контакти.

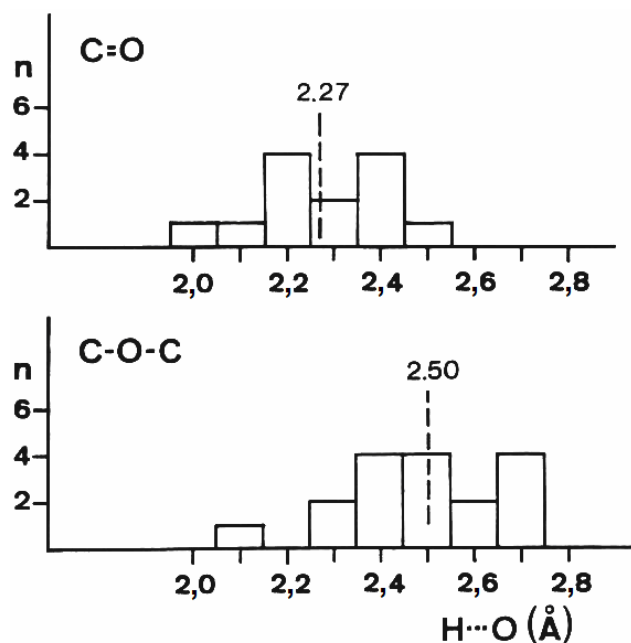
Киселост C-H донора углавном зависи од хибридизације угљениковог атома из интерагујуће C-H групе и опада у низу  $C(sp) > C(sp^2) > C(sp^3)$ . Киселост расте и ако је C-H група везана за друге електрон-привлачне атоме или групе.

Ове утицаје је испитивао Десирацу и закључио је да је могуће довести у везу C··O растојања и константе киселости водоникових атома из C-H група (слика 1.9) [32].



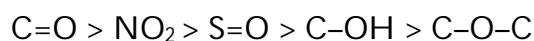
Слика 1.9 Зависност C··O растојања од константе pKa за различите C-H доноре

Просечна дужина водоничне везе зависи и од базности атома акцептора, али у знатно мањој мери. Овај ефекат је прво примећен у случају јаких водоничних веза, али га можемо срести и код C-H/O интеракција.



Слика 1.10 Утицај базности акцептора на  $O\cdots H$  растојања у С-Н/О интеракцијама

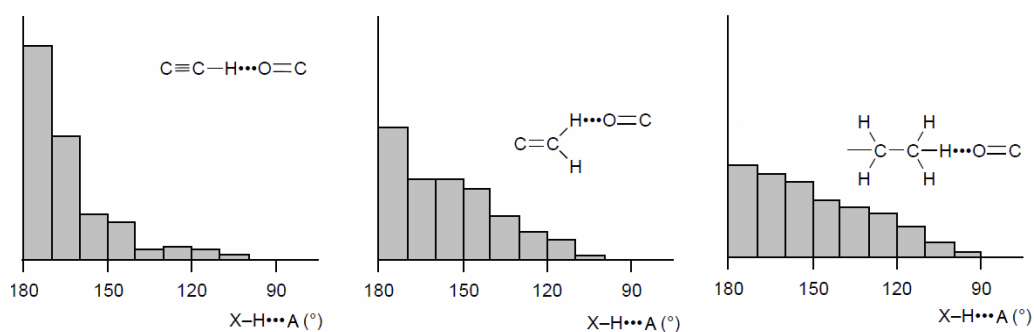
На слици 1.10 су приказане вредности  $O\cdots H$  растојања за С-Н/О интеракције формиране између молекула  $CH_2Cl_2$  као донора и фрагмената  $C=O$  односно  $C-O-C$  као акцептора водоникових атома [32]. Растојања  $O\cdots H$  су краћа у случају интеракција са карбонилном групом, што указује на већу базност ове групе у односу на  $C-O-C$  групу. Оваква поређења су рађена за већи број фрагмената тако да је данас познато да базност најчешћих акцепторских група опада у низу:



Поред дужине везе, једна од најважнијих карактеристика водоничне везе јесте њена усмереност у простору [33]. Познато је да су водоничне везе са линеарном или готово линеарном геометријом стабилније од оних код којих угао између атома који формирају водоничну везу одступа од линеарности. Још 1982. године Тејлор и Кенард су на примеру кристалних структура у којима су  $O\cdots H$  растојања мања од  $2,4 \text{ \AA}$  показали да С-Н/О интеракције теже ка линеарном распореду [32].

Управо на основу усмерености закључено је да су С-Н/О интеракције (иако слабе) водоничне везе, а не Ван дер Валсове интеракције [34]. Међутим, иако С-Н/О контакти теже линеарном распореду, због мале енергије они су подложни деформисању. Овакво понашање је посебно изражено када су у структурама присутне и друге, јаче нековалентне интеракције. Очигледан пример представљају кристалне структуре угљених хидрата, код којих је доказано да су за одступање С-Н/О интеракција од линеарности одговорне много јаче, О-Н/О интеракције које су присутне у великом броју у овим системима [26].

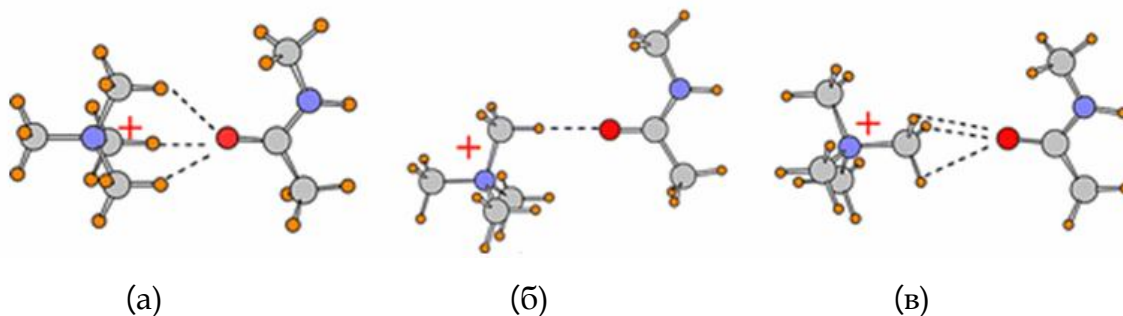
Анализа расподела угла  $\alpha$  у кристалним структурама из Кембричке банке кристалографских података показује да линеарност различитих врста С-Н група опада са смањивањем поларизације С-Н фрагмента [35]. Као што је већ наведено, донорске способности С-Н фрагмента зависе од хибридизације угљениковог атома и опадају од  $sp$ , преко  $sp^2$  до  $sp^3$  хибридизованих атома. У случају алкина као донора (линеарна геометрија око угљениковог атома) анализа угла  $\alpha$  показује да је усмереност С-Н/О интеракција слична као и код класичних водоничних веза (слика 1.11). Нешто мању усмереност показују  $sp^2$  хибридизовани донори, док је најмања код метил- групе (слика 1.11). Усмереност С-Н/О интеракција метил- групе се у великој мери разликује од Ван дер Валсових интеракција.



**Слика 1.11** Расподела угла  $\alpha$  за С-Н/О интеракције различитих типова С-Н група указује на то да се усмереност ових интеракција смањује са смањењем поларизације С-Н везе.

## Енергије С-Н/О интеракција

Поред геометрије, једна од основних карактеристика С-Н/О интеракција је њихова енергија. Енергије ових интеракција су дуго времена биле предмет спорења, с обзиром да су износи енергија толико мали да их је јако тешко измерити експерименталним путем. Додатни проблем за експериментално одређивање енергетских карактеристика С-Н/О интеракција представља и чињеница да оне у инфрацрвеним и раманским спектрима дају сигнале малог интензитета и то у области ниских вредности таласног броја [36]. Данас се сматра да су енергије С-Н/О интеракција углавном у распону од 1,0 до 2,0 kcal/mol. Ипак, оне могу бити и знатно јаче; код јако киселих атома водоника из С-Н групе или код интеракција са делимичним јонским карактером, енергије С-Н/О интеракција могу знатно превазићи ове оквирне вредности.



**Слика 1.12** С-Н/О интеракције између метиламина коме је додата  $\text{CH}_3^+$  група и метил ацетамида. Приказани су комплекси у којима се јавља (а) трифуркована С-Н/О интеракција у којој учествују три различите метил- групе (20 kcal/mol), (б) монофуркована, линеарна С-Н/О интеракција (16 kcal/mol) и (в) трифуркована С-Н/О интеракција у којој учествују три атома водоника са једне метил- групе (14 kcal/mol) [37].

Квантно-хемијски прорачуни су показали да ако се неутралним метиламинима и тиоетрима дода  $\text{CH}_3^+$  група они могу да награде комплексе са метилацетамидом као акцептором протона, при чему



енергија интеракције може да износи и до 20 kcal/mol у случају када се формира трифуркована С-Н/О интеракција (слика 1.12) [37].

Енергије везивања опадају у окружењу поларних растварача или када се метил- групе замене дужим алкил ланцима, а атом кисеоника тежи да гради С-Н/О интеракције са С-Н групама које су ближе центру позитивног наелектрисања. Иако је монофуркована линеарна С-Н/О интеракција у овим случајевима мање фаворизована него трифуркована интеракција у којој учествују три различите метил- групе, енергија те једне С-Н/О интеракције је још увек веома велика и износи 16 kcal/mol. Интересантно је и то да је монофуркована линеарна С-Н/О интеракција јача од трифурковане С-Н/О интеракције уколико су сва три водоникова атома који у њој учествују део исте метил- групе.

Да је енергија С-Н/О интеракција неупоредиво већа када је С-Н дозор наелектрисан показују и резултати добијени за модел систем који се састоји из  $C_2H_3^+$  карбокатиона и воде. Квантно-хемијски прорачуни су показали да енергија интеракције у овом систему износи 19,4 kcal/mol [38].

Феномен кооперативности може знатно да утиче на енергију С-Н/О интеракција. Познато је да када је у некој структури присутан већи број међусобно повезаних С-Н/О интеракција долази до повећања поларизације функционалних група и самим тим и до јачања појединачних С-Н/О контаката (слика 1.13) [39].



**Слика 1.13** Кооперативно везивање у етинил- фрагменту стероида доназола

Као и већина водоничних веза, С-Н/О интеракције су углавном електростатичке природе, али постоји и значајан допринос дисперзионе компоненте укупној енергији. Ово значи да свака промена поларизације

донора или акцептора може да доведе до значајних промена у водоничном везивању. Код веома слабих С-Н/О интеракција, мала поларност утиче на смањење удела електростатичке компоненте која понекад може да се изједначи са дисперзионом.

### 1.5.3. Експериментално проучавање С-Н/О интеракција

Експериментално проучавање С-Н/О интеракција углавном се заснива на примени различитих спектроскопских (инфрацрвена спектроскопија, ротациона спектроскопија и нуклеарна магнетна резонанца), кристалографских и термохемијских метода.

#### Спектроскопска проучавања С-Н/О интеракција

Спектроскопска проучавања су дала огроман допринос разумевању природе и особина С-Н/О интеракција [40]. Као што је већ наглашено, први спектроскопски подаци о постојању С-Н/О интеракција појавили су се још 1937. године.

Најзначајнија метода за проучавање С-Н/О интеракција је вибрациона (инфрацрвена) спектроскопија. Наиме, вибрациона спектроскопија омогућава врло прецизно мерење фреквенци вибрирања атомских група које учествују у водоничном везивању. У инфрацрвеним спектрима, С-Н/О интеракције показују неколико јасних карактеристика:

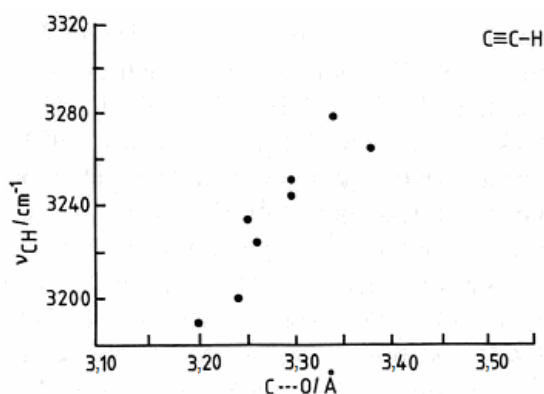
- а) фреквенција истезања Х-Н фрагмента ( $\nu_s$ ) укљученог у С-Н/О интеракцију је смањена у односу на Х-Н фрагмент који у интеракцији не учествује
- б) ширина траке  $\nu_s$  се повећава
- в) интензитет траке  $\nu_s$  се повећава

г) фреквенција савијајуће вибрације  $\nu_b$  између атома R-X-H се повећава у C-H/O интеракцијама

Треба имати у виду да у многим случајевима C-H/O интеракције не показују сваку од ових карактеристика. Ова техника има одређене недостатке, поготово када се ради о проучавању водоничних веза малих енергија. И док код веома јаким водоничних веза помоћу вибрационе спектроскопије могу да се проучавају вибрације H...A фрагмента, код слабих водоничних веза ситуација није тако јасна. Разлог за ово пре свега лежи у чињеници да су слабе водоничне везе много подложније одступањима од линеарне геометрије.

Поред тога, чак и у случају једноставних молекулских система, тумачење спектра може да буде веома тешко, поготово ако долази до купловања вибрација. То је случај са slabим C-H донорима као што је метил- група, који су се показали као веома компликовани за проучавање вибрационом спектроскопијом. Битно је нагласити и да је разликовање интра- и интермолекулских водоничних веза употребом ове технике такође веома тешко.

Алерханд и Шлејер су 1963. године закључили да „значајно померање трака у спектру представља јасан доказ да постоји водонично везивање, али непостојање тог померања не значи нужно да не постоји водонична веза“ [40].

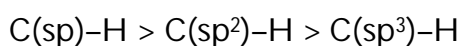


Слика 1.14 Зависност фреквенције истезања C-H везе од C...O растојања у кристалним структурама терминалних алкина

Десирацу и Марти (*B. N. Murty*) су 1987. године анализирали до тада објављене  $v_s$  вредности за С-Н/О интеракције у кристалним структурама терминалних алкина.

Терминални алкини су се показали погодним за ову врсту проучавања имајући у виду да су њихове  $v_s$  траке јасно одвојене од осталих С-Н трака. Резултати њихове анализе су дати у дијаграму приказаном на **слици 1.14** са ког се може приметити опадање вредности  $v_s$  са смањењем растојања С...О. Анализа је показала значајну корелацију између спектралних померања и геометрије С-Н/О интеракција.

Поред тога, управо је на основу података добијених вибрационом спектроскопијом доказано да донорска способност С-Н групе зависи од геометрије око угљениковог атома и да опада у низу [34, 40]:



Једна од новијих спектроскопских метода у проучавању водоничних веза је ротациона спектроскопија у гасном стању. Ова техника је посебно корисна зато што се молекули посматрају у основном стању, а траке у спектрима не зависе од утицаја окружења молекула. Поред геометрије, овом методом се могу одредити и разни други параметри као што су константе сила и енергије дисоцијације али и информације о вибрационим карактеристикама водоничних веза, што може бити од велике користи приликом проучавања С-Н/О интеракција.

Енергије С-Н/О интеракција су испитиване и помоћу ротационе микроталасне спектроскопије са Фуријеовом трансформацијом [41, 42]. Проучавани су ротациони спектри основног стања димера диметил етра. Резултати су показали да се у овим димерима у гасовитом стању јављају три слабе С-Н/О интеракције при чему енергија дисоцијације сваке од ових веза износи приближно 0,45 kcal/mol. Енергије ових интеракција су

веома мале у поређењу са јаким и умерено јаким водоничним везама али чињеница да постоје три такве интеракције објашњава како је овај комплекс довољно стабилан да се детектује наведеном експерименталном техником.

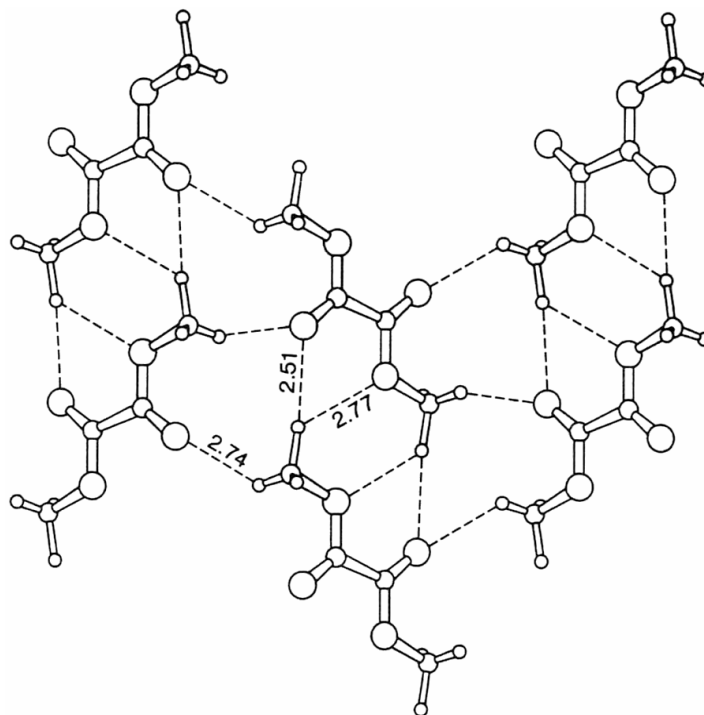
Проучавања несупституисаних алифатичних молекула микроталасном спектроскопијом показала су да се између молекула метана и угљеник(II)-оксида јављају Ван дер Валсове интеракције, док се у случају етина и угљеник(II)-оксида јављају C-H/O интеракције [43]. Овакви резултати с једне стране потврђују правилности везане за утицај хибридизације угљениковог атома на јачину C-H/O интеракција, а са друге стране указују да интерагујућа C-H група мора бити везана за неку групу која привлачи електроне да би могла да се понаша као донор протона. Вероватно најбоља електрон-привлачна група којом би могао да се активира C-H фрагмент јесте атом флуора. Трифлуорметан је у многим истраживањима коришћен као донор водониковог атома из C-H фрагмента. Три атома флуора снажно активирају C-H групу што за последицу има чињеницу да овај молекул гради стабилне комплексне структуре повезане водоничним везама. Пример таквог адукта је димер диоксан-трифлуорометан који је стабилизован уз помоћ једне C-H/O и две C-H/F интеракције и који формира структуру у облику кавеза.

### Кристалографске технике у проучавању C-H/O интеракција

Другу битну групу експерименталних техника за проучавање C-H/O интеракција чине кристалографске технике, пре свега рендгенска и неутронска дифракција. Посебно је корисна техника неутронске дифракције којом је могуће прецизно одредити положај водониковог атома. Кристалографски подаци су понудили један од првих доказа о постојању C-H/O интеракција. Дагил и Џефри (*M. W. Dougill, G. A. Jeffrey*)

су 1953. године проучавали кристалну структуру диметил-оксалата (слика 1.14) и приметили да се карбонилни атом кисеоника у кристалној структури оријентише у правцу С-Н везе (односно, у очекиваном правцу С-Н везе, с обзиром да се атоми водоника нису могли видети) [32]. Они су закључили да ови контакти потичу од везивних интеракција које су они назвали „поларизационим везивањем“. Дагил и Џефри су претпоставили да су управо ове интеракције одговорне за неубичајено високу тачку топљења ове супстанце, која износи око 100 °С.

Године 1989. Џонс, Корнел, Хорн и Тиклинк (*G. P. Jones, B. A. Cornell, E. Horn, E. R. Tieklink*) су поновили структурну анализу али са одређеним положајима водоникових атома и приметили да у овој кристалној структури постоји густа мрежа С-Н/О интеракција [44].



**Слика 1.15** Кристална структура диметил-оксалата нацртана коришћењем координата Џонса, Корнела, Хорна и Тиклинка. На слици су приказане дужине С-Н/О интеракције Н атома метил- групе у датом слоју. Додатна С-Н/О интеракција могућа је између преосталог Н атома из приказаног слоја, са О атомом из наредног слоја.

Метил- група је оријентисана тако да атом водоника који не гради С-Н/О интеракцију у слоју приказаном на **слици 1.15**, може да гради С-Н/О интеракцију са кисеоником из другог слоја. Тиме су показали да ове релативно слабе интеракције заиста могу да узрокују високу тачку топљења кристала диметил-оксалата, надокнађујући малу енергију интеракције својом бројношћу.

#### 1.5.4. Теоријско проучавање С-Н/О интеракција

Теоријске методе које се најчешће користе за проучавање С-Н/О интеракција су статистичка анализа кристалографских података и квантно-хемијски прорачуни.

Показало се да је статистичка анализа кристалографских података од великог значаја за проучавање нековалентних интеракција. Она се заснива на упоредној анализи велике количине структурних података добијених рендгенском и неутронском дифракцијом. Резултати ове анализе могу да укажу на геометријске карактеристике С-Н/О интеракција које не би било могуће видети из појединачних кристалних структура. Најчешће коришћени извор кристалографских података за проучавање С-Н/О интеракција је Кембричка банка кристалографских података [26].

Последњих деценија за проучавање С-Н/О интеракција користе се и квантно-хемијски прорачуни. Већ је наведено да је експериментално проучавање енергија слабих водоничних веза веома тешко, тако да се већина наших сазнања о енергијама С-Н/О интеракција заснива на резултатима прорачуна. Квантно-хемијски прорачуни заједно са статистичком анализом кристалографских података показали су се као веома корисна метода у проучавању геометрија и енергија С-Н/О интеракција.

## Статистичка анализа кристалографских података

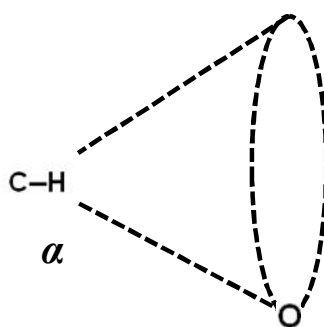
Анализа кристалографских података о С-Н/О интеракцијама захтева тачно познавање положаја атома водоника у простору. Ипак, у кристалним структурама добијеним рендгенском дифракцијом може се приметити да су С-Н растојања краћа од стварних за приближно  $0,1 \text{ \AA}$ , док су растојања Н-О дужа. Ова појава није карактеристична само за атом водоника у С-Н фрагменту, већ се ради о општем проблему везаном за одређивање положаја водоникових атома рендгенском дифракцијом. Сви атоми, па тако и атом водоника, састоје се од језгра и електронског омотача. Центри језгра и електронског омотача се у већини случајева преклапају. Међутим, у случају водоника углавном долази до извесних одступања. Уколико је атом водоника ковалентно везан за неки други, електронегативнији атом, просечни положај електрона око атома водоника је измештен према електронегативнијем атому. Услед ове појаве центри електронског омотача и језгра се више не поклапају, што представља посебан проблем у рендгенској дифракционој анализи, с обзиром да се рендгенска дифракција заснива на одређивању расподеле електронске густине око атома. У пракси, ово има за последицу да се рендгенском дифракцијом добијају нетачни положаји водоникових атома.

Најбоље решење овог проблема би било коришћење кристалних структура добијених неутронском дифракцијом, која даје тачне положаје водоникових атома. Међутим, с обзиром да је количина кристалографских података добијених неутронском дифракцијом веома ограничена, данас се углавном примењује апроксимативна метода нормализације положаја водоникових атома у кристалним структурама добијеним рендгенском дифракцијом. Ову методу су предложили Џефри и Луис (*G. N. Lewis*) 1978. године и она се заснива на померању атома водоника дуж правца С-Н везе тако да се добије стандардна дужина одређена неутронском дифракцијом.



Поступак нормализације положаја водоникових атома се данас рутински изводи приликом претраге Кембричке банке кристалографских података с обзиром да је ова корекција уврштена у поставке софтвера за претрагу банке податка [2].

Тежња С-Н/О интеракција ка грађењу линеарних контаката може се проучавати коришћењем расподеле угла  $\alpha$ . Да би се добили поузданији подаци, у оваквим случајевима се користи угаона корекција. Наиме, угао обухваћен интервалом  $\Delta\alpha$  је мањи за линеарне и готово линеарне вредности  $\alpha$ , него за оне који у већој мери одступају од линеарности, тако да је неопходно кориговати угаону расподелу корекционим фактором  $1/\sin \alpha$  да би се тежње ка линеарности представиле на одговарајући начин (слика 1.16).



Слика 1.16 Угао обухваћен интервалом  $\Delta\alpha$  је мањи за линеарне него за нелинеарне С-Н/О интеракције

Дороти Џ. Сутор је међу првим научницима који су анализирали кристалографске податке да би описали С-Н/О интеракције. Као критеријум за дефинисање ових интеракција, користила је С...О растојање мање од 3,3 Å и О...Н растојање мање од 2,6 Å. Са овим критеријумима, она је 1962. године пронашла осам кристалних структура, али већ наредне године пронашла је 24 структуре у којима су се јављале С-Н/О интеракције. У то време подаци о положајима атома водоника су били прилично нетачни. Просечна грешка за О...Н растојања износила је 0,12 Å, а у неким случајевима чак и 0,26 Å. Са друге стране, показало се да је С...О

растојање било прилично поуздано. Анализа коју је урадила Сутор показала је да С-Н/О интеракције јесу водоничне везе, међутим због наведених недостатака, а посебно због чињенице да С $\cdots$ О растојања не могу да буду довољна за дефинисање С-Н/О интеракција, били су потребни додатни докази да ова њена тврдња буде прихваћена.

Значај статистичке анализе кристалографских података за проучавање С-Н/О интеракција најбоље осликава анализа коју су спровели Тејлор и Кенард 1982. године. Они су своју анализу засновали на подацима из 113 кристалних структура органских молекула добијених неутронском дифракцијом које су преузели из Кембричке банке кристалографских података. Чињеница да су користили само податке из кристалних структура добијених неутронском дифракцијом дала је њиховом истраживању посебну тежину, с обзиром да су на тај начин решили проблем везан за одређивање тачног положаја атома водоника. Аутори су проучавали најближе окружење интерагујућих атома водоника који су везани за атом угљеника и дошли до неколико важних закључака:

1. Испитивали су учесталост јављања контаката између атома водоника из С-Н фрагмента и других атома (С, О, Н итд.). Дошли су до закључка да водоникови атоми из С-Н фрагмента имају највећу тежњу да граде интеракције са атомима кисеоника, много више него са атомима угљеника или другим атомима водоника.
2. Као јасан доказ за постојање С-Н/О интеракција послужило им је откриће да су Н $\cdots$ О растојања у овим контактима углавном мања од 2,4 Å, што је мање од збира Ван дер Валсових радијуса који износи 2,6 Å.
3. Приметили су да су геометријске карактеристике С-Н/О контаката сличне карактеристикама О-Н/О и Н-Н/О контаката. Ово се посебно односи на усмереност у простору. На основу података о

усмерености извели су закључак да су С-Н/О контакти стабилизујуће, привлачне интеракције.

4. Приметили су да тежња С-Н фрагмента ка грађењу ових интеракција расте ако је он везан за атом азота, нарочито у случајевима када на азоту постоји формално позитивно наелектрисање.

Ови закључци у великој мери важе и данас. Изузетак је критеријум који је коришћен за дефинисање С-Н/О интеракција, а који је веома рестриктиван због чега многе слабе С-Н/О интеракције нису узете у разматрање. Ово истраживање је имало огроман утицај на проучавање нековалентних интеракција. С једне стране, Тејлор и Кенард су коначно доказали да С-Н/О интеракције заиста постоје, а са друге стране понудили су потпуно нову технику у испитивању особина нековалентних интеракција – статистичку анализу података из кристалних структура преузетих из Кембричке банке кристалографских података. У периоду после објављивања овог истраживања број радова у којима су се проучавале слабе нековалентне интеракције нагло се повећао, једним делом и због нове методологије проучавања коју су Тејлор и Кенард развили.

### **Квантно-хемијски прорачуни**

Квантно-хемијски прорачуни су од посебног значаја приликом одређивања енергија С-Н/О интеракција [45]. С обзиром на велики број различитих врста прорачуна који су данас на располагању, ограничења ових техника у проучавању нековалентних интеракција односе се једино на рачунарске капацитете који су доступни.

У последњих неколико деценија квантно-хемијске методе су интензивно коришћене за проучавање енергија и геометрија С-Н/О интеракција. Истраживања која су се бавила С-Н/О интеракцијама ароматичних молекула су показала да ове интеракције могу варирати од релативно јаких до веома слабих у зависности од супституената на ароматичном прстену и на акцепторском атому кисеоника [46,47,48]. Прорачуни су показали да енергија С-Н/О интеракција између молекула 1,2,4,5-тетрафлуоробензена и ацетона износи 3,2 kcal/mol, док енергија интеракције између молекула бензена и фурана износи свега 1,2 kcal/mol [48]. Посебно је интересантан случај С-Н/О интеракција у модел систему кофеин-теофилин, где су примећене веома кратке С-Н/О интеракције од свега 2,29 Å док енергија интеракције у том модел систему у ком постоје и С-Н/О и N-Н/О контакти износи чак -4,64 kcal/mol [49].

Рађени су и прорачуни енергија С-Н/О интеракција који су имали за циљ да упореде способност ароматичних група аминокиселина фенилаланина, тирозина, триптофана и хистидина да граде водоничне везе. Као модел системи коришћени су молекули бензена, фенола, индола и имидазола. Резултати су показали да су С-Н/О интеракције у којима учествују хистидин и триптофан довољно јаке да дају значајан допринос стабилности структуре протеина, док су у случају тирозина и фенилаланина показали релативно малу стабилизацију. Посебно је интересантан случај протонованог хистидина, код кога су С-Н/О интеракције толико јаке да по енергији надилазе и О-Н/О интеракције непротонованих молекула [50].

Међусобни утицај С-Н/О, О-Н/ $\pi$ , паралелних и слободни електронски пар/ $\pi$  интеракција у систему вода/бензен/вода такође је проучаван квантно-хемијским прорачунима високог нивоа [51]. Резултати прорачуна су показали да се С-Н/О и О-Н/ $\pi$  интеракције међусобно јачају за 0,42–0,44 kcal/mol. Исто важи и за слободни електронски пар/ $\pi$  и О-Н/ $\pi$

интеракције, које се међусобно јачају за 0,42–0,46 kcal/mol. С друге стране, две О-Н/ $\pi$  интеракције се међусобно слабе за 0,40 kcal/mol, две С-Н/О се слабе за 0,31 kcal/mol док се две интеракције типа слободни електронски пар/ $\pi$  међусобно слабе за 0,40 kcal/mol. Паралелне интеракције немају значајнији ефекат, како једне на друге, тако и на остале проучаване типове интеракција.

### 1.5.5. Значај С-Н/О интеракција

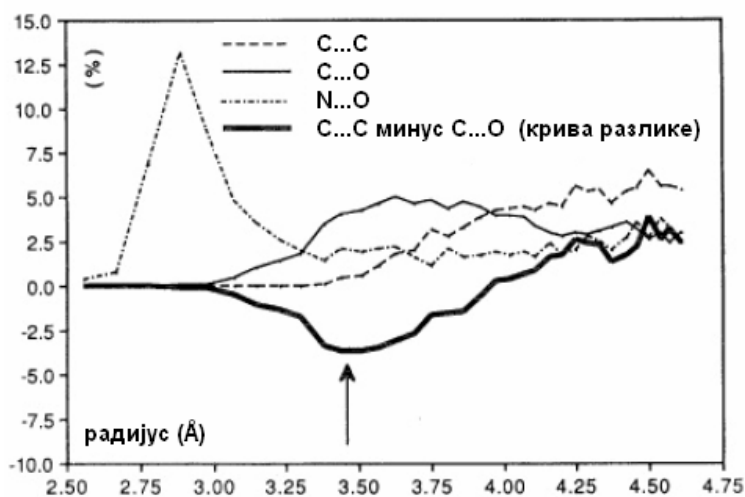
С-Н/О интеракције имају значајну улогу у различитим хемијским и биохемијским системима, од кристалног инжењерства до молекулског препознавања и конформационе контроле. Посебно је значајна њихова улога у биолошким системима, пре свих протеинима и нуклеинским киселинама. Значај С-Н/О интеракција у нуклеинским киселинама биће детаљно описан у наредном поглављу.

### С-Н/О интеракције у биолошким системима

Аминокиселине и протеини имају велики број С-Н фрагмената који могу да учествују у грађењу С-Н/О интеракција. Ипак, ти фрагменти су међусобно веома различити, како по доворским особинама, тако и по стерним карактеристикама које утичу на доступност водониковог атома. Негативно наелектрисани аминокиселински остаци попут глутамата имају С-Н фрагменте са веома слабим доворским особинама. Слично је и са алифатичним аминокиселинским остацима код хидрофобних аминокиселина. С друге стране, позитивно наелектрисани аминокиселински остаци попут оних који потичу од хистидина садрже веома јаке доворе  $N^+-C-H$  који су активирани и у могућности да граде јаке С-Н/О интеракције.

Прво систематско проучавање С-Н/О интеракција у аминокиселинама спровели су Џефри и Малузинска (*H. Maluszynska*) 1982. године. Они су анализирали међумолекулске интеракције у кристалним структурама 32 аминокиселине које су добијене неутронском дифракцијом. Анализа је показала да С $\alpha$ -Н фрагменти често граде С-Н/О интеракције и да су О $\cdots$ Н растојања у овим интеракцијама углавном око 2,4 Å [2]. У појединим случајевима, приметили су и веома кратка О $\cdots$ Н растојања од свега 2,15 Å. Анализиране су и кристалне структуре неполарних и ароматичних аминокиселина леуцина, изолеуцина, валина и фенилаланина. И овде је пронађен велики број С-Н/О интеракција, али у овим кристалним структурама нису примећена О $\cdots$ Н растојања краћа од 2,45 Å.

Прву статистичку анализу о улози С-Н/О интеракција у протеинима објавио је Деревенда (*Derewenda*) 1995. године. Његов тим је анализирао 13 кристалних структура протеина снимљених резолуцијом од 1 до 2 Å.

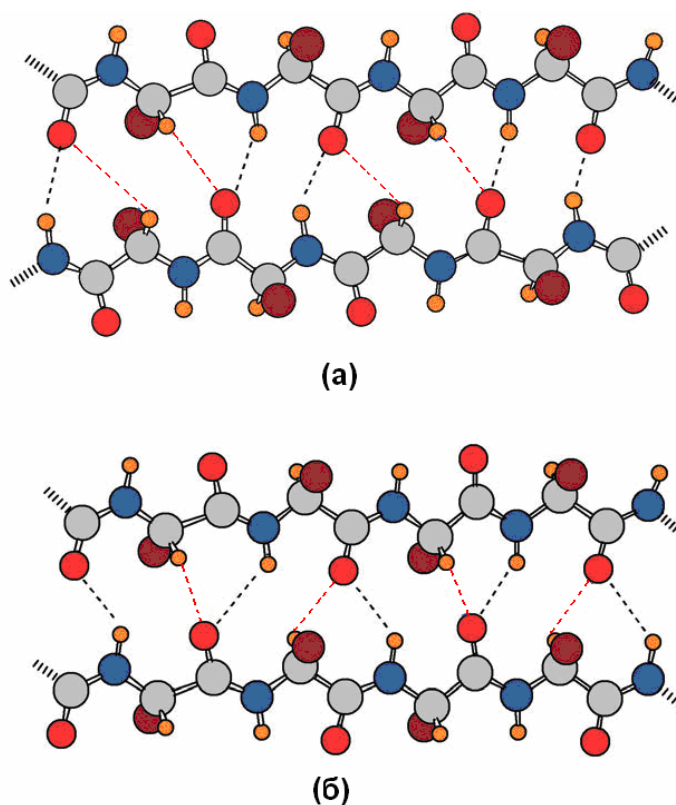


**Слика 1.17** Расподела међуатомских С $\cdots$ С, С $\cdots$ О и С $\cdots$ Н растојања са представљеном разликом расподеле С $\cdots$ С и С $\cdots$ О растојања.

Примећено је да су типична растојања између С и О атома у протеинима који би могли да учествују у С-Н/О интеракцијама од 3,0 до

4,0 Å (слика 1.17) [2]. Највећи број кратких C-H/O интеракција (до 2,7 Å) у овим структурама припада C $\alpha$ -H...O=C интеракцијама између  $\beta$ -плочица у протеинима.

Данас је познато да C-H/O интеракције чине 20-25% свих водоничних веза у протеинима [52]. Постоји велики број примера који говоре о значају улоге ових интеракција за структуре и функцију протеина: од стабилизације троструког хеликса колагена, до интеракција између протеина и лека [53, 54, 55]. Иако су C-H/O интеракције обично слабије од N-H/O интеракција које се јављају између пептида, то није увек случај. Наиме, када говоримо о силама које повезују  $\beta$ -плочице у протеинима, C-H/O интеракције могу бити неубичајено јаке, понекад чак и јаче од N-H/O интеракција. Постоје два могућа начина слагања  $\beta$ -плочица у простору: антипаралелни и паралелни (слика 1.18).



**Слика 1.18** Могући начини слагања  $\beta$ -плочица у простору: (а) паралелни и (б) антипаралелни распоред. Могуће N-H/O интеракције су означене црним, а могуће C-H/O интеракције црвеним испрекиданим линијама

Рађени су квантно-хемијски прорачуни на MP2/6-31G++ нивоу и резултати су показали да у случају антипаралелне конфигурације јачина C-H/O интеракције између две  $\beta$ -плочице износи 4,2 kcal/mol, док енергија N-H/O интеракције износи 6,1 kcal/mol. Дакле, иако је енергија C-H/O интеракција мања, она износи око 70% од енергије N-H/O интеракција. Оваква енергија је већ и сама по себи значајна, међутим у случају паралелне конфигурације, енергија C-H/O интеракција износи 3,5 kcal/mol и постаје јача од одговарајуће N-H/O интеракције чија енергија износи 3,1 kcal/mol [53].

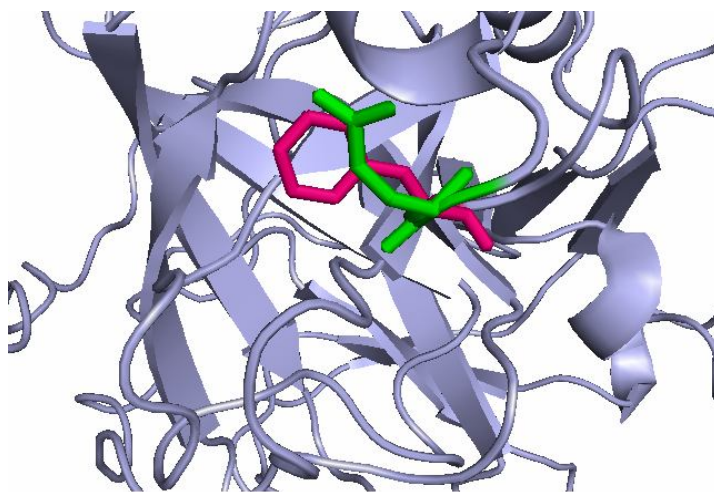
Поред стабилизације  $\beta$ -плочица, присуство C-H/O интеракција доказано је и у структурама  $\alpha$ -хеликса [56]. У тим структурама C-H групе су оријентисане на супротну страну од осе хеликса тако да у њима не постоји систематско присуство  $C_{\alpha}-H \cdots O=C$  интеракција као у  $\beta$ -плочицама. Иако се сматрало да пролин не учествује у формирању  $\alpha$ -хеликса, примећено је да се у великом броју оваквих структура појављује управо та аминокиселина. Пролин не може да учествује у формирању N-H/O интеракција али зато поседује активiranу  $C_{\delta}-H_2$  групу која може да учествује у нековалентним интеракцијама. Анализом структура протеина показано је да пролин гради C-H/O интеракције које се јављају између  $C_{\delta}-H$  фрагмента пролина и кисеоника из карбонилних група околних аминокиселина. На овај начин се задовољава и тежња карбонилних група из мембранских протеина да граде водоничне везе, с обзиром да би у супротном оне биле изложене неповољном хидрофобном окружењу.

Квантно-хемијским прорачунима оптимизоване су геометрије 19 пептидних ланаца који су се састојали из по 13 аминокиселинских остатака (углавном аланина) и који су имали структуре  $\alpha$ -хеликса [57]. За све ове структуре урађена је и **AIM (Atoms in molecules)** анализа. Резултати су показали да су C-H/O интеракције између бочних ланаца аминокиселина и карбонилних група слабије од N-H/O интеракција али да могу имати



значајан допринос укупној стабилизацији  $\alpha$ -хеликса узимајући у обзир њихову бројност.

Теоријске студије су показале да С-Н/О интеракције учествују и у стабилизацији терапеутских протеина, што има велики значај приликом дизајнирања нових врста лекова. Испитивана је улога С-Н/О интеракција у стабилизовању структура 48 терапеутских протеина [58]. Међу тим структурама, пронађено је укупно 1099 С-Н/О контаката. Закључено је да су ароматичне аминокиселине фенилаланин, тирозин и триптофан најчешћи дозор водоника за овај тип интеракције (слика 1.19). Наиме, учесталост фенилаланина као донора износи 40,90%, тирозина 37,62% а триптофана 21,47%. Што се тиче акцептора, најчешће се јавља глутаминска киселина. Такође је примећено да у највећем броју структура О $\cdots$ Н растојања имају вредности у интервалу од 2,4 до 2,8 Å, што одговара вредностима О $\cdots$ Н растојања у С-Н/О интеракцијама између малих молекула.



Слика 1.19 Фрагменти фенилаланина (ружичасто) и глутаминске киселине (зелено) у терапеутском протеину **1BML**.

С-Н/О интеракције имају и значајну улогу у повезивању протеин-протеин комплекса [59]. На скупу од 469 протеин-протеин комплекса израчунат је удео различитих типова интеракција у укупним

везивним интеракцијама на додирним површинама протеина у овим комплексима. Резултати су показали да у просеку 17% свих нековалентних интеракција чине С-Н/О интеракције, при чему у појединим протеин-протеин комплексима удео С-Н/О интеракција достиже чак 40-50%. Ови резултати јасно показују да је значај ових интеракција на додирним површинама протеина, повезаних у јединствен комплекс, огroman.

Недавно је решена кристална структура транстиретина коришћењем неутронске дифракције и примећено је да је однос броја С-Н/О интеракција и конвенционалних водоничних веза између субјединица А и Д већи од 2:1, што указује на могући значајан допринос С-Н/О интеракција енергији везивања [60].

У последње време посебну пажњу истраживача привлачи значај С-Н/О интеракција у молекулском препознавању. Сматра се да поред протеин-протеин комплекса, ове интеракције играју значајну улогу и у формирању комплекса типа протеин-лиганд и протеин-нуклеинска киселина [61].

Клахолц и Морас (*B. Klaholz, D. Moras*) су међу првим истраживачима који су приметили значај С-Н/О интеракција у везивању лиганда за протеин. Посматрањем кристалних структура добијених дифракцијом X-зрака дошли су до закључка да вишеструке С-Н/О интеракције могу да дају значајан допринос способности лиганда за везивање за рецептор.

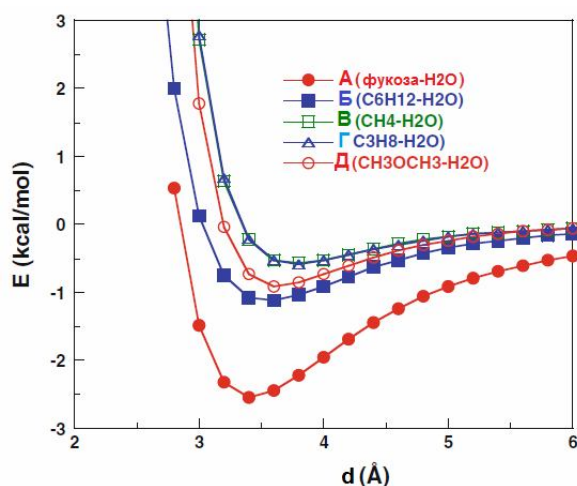
У кристалној структури ензима ксилозне изомеразе која је добијена неутронском дифракцијом, примећено је да С-Н/О контакт између С1 атома са His-220 из протеина и О2 атома из ксилозе може да доведе до препознавања између ова два молекула [62]. Ензими који остварују своју каталитичку активност уз учешће С-Н/О интеракција су бројни. Познати су случајеви серин хидролаза које у структури имају молекул хистидина. Деревенда је приметио кратка растојања између С1

атома хистидина и суседног карбонилног кисеониковог атома која су указивала на постојање С-Н/О интеракције [63]. Претпоставка је била да ова интеракција стабилизује хистидинијум-јон и учествује у механизму катализе, што је касније и потврђено НМР спектроскопијом [62].

Поред тога, потврђена је и улога С-Н/О интеракција у реакцијама преноса метил- група. Проучавањем структуре и функције метил трансферазе откривено је да у овим ензимима постоје С-Н/О интеракције што указује на њихову могућу улогу у везивању кофактора и самом процесу катализе, највероватније преко стабилизовања прелазног стања.

Квантно-хемијски прорачуни су показали и да С-Н/О интеракције стабилизују окси анјонске шупљине које се често срећу у ензимима и које су од кључног значаја за стабилизацију високоенергетских прелазних стања и интермедијера [64].

С-Н/О интеракције су веома честе и у молекулима угљених хидрата, за које је познато да садрже велики број С-Н и С-О фрагмената. Геометријске и енергетске карактеристике С-Н/О интеракција проучаване су како у кристалним структурама молекула угљених хидрата, тако и квантно-хемијским прорачунима [65, 66].

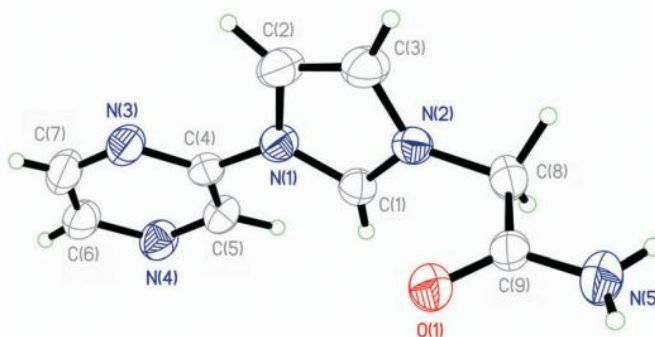


**Слика 1.20** Енергије С-Н/О интеракција у модел системима а) фукоза - вода, б) циклохексан - вода, в) метан - вода, г) пропан - вода и д) диметил етар - вода

Анализа кристалних структура угљених хидрата које су добијене неутронском дифракцијом је показала да се на растојању мањем од 3 Å од атома кисеоника нашло чак 93% атома водоника који су били део неког С-Н фрагмента. У овим структурама су у великом проценту примећене троцентричне С-Н/О интеракције. Енергије интеракције између молекула фукозе, циклохексана, метана, пропана и диметил етра са водом проучаване су квантно-хемијским прорачунима коришћењем MP2 методе и aug-cc-pVTZ базног сета (слика 1.20). Прорачуни су показали да С-Н везе из фукозе теже да граде најјаче интеракције са атомом кисеоника из молекула воде. Енергија С-Н/О интеракција за овај модел систем износи -2,55 kcal/mol.

### Значај С-Н/О интеракција за тродимензионалне структуре и конформације молекула

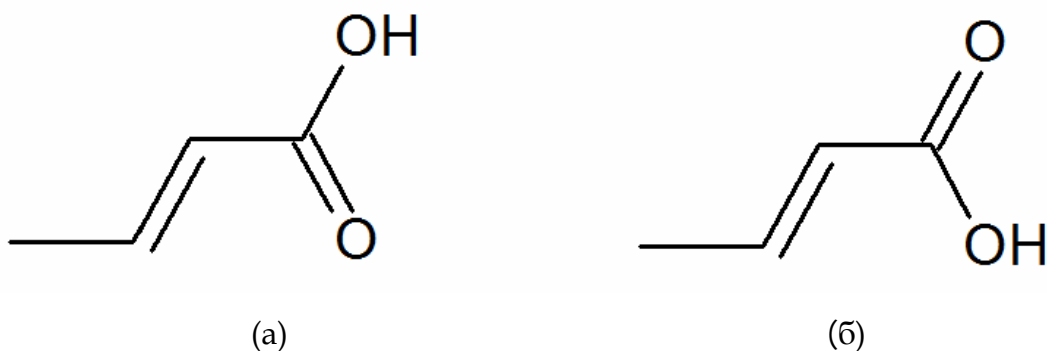
Значај С-Н/О интеракција у одређивању тродимензионалних структура молекула тешко је одредити имајући у виду да се оне углавном јављају поред још неких, јачих нековалентних интеракција. Међутим, недавно је откривено да су С-Н/О интеракције у потпуности одговорне за формирање троструког хеликса 1-ацетамидо-3-(2-пиразинил)-имидазолиум катјона (слика 1.21) [67].



Слика 1.21 Структура 1-ацетамидо-3-(2-пиразинил)-имидазолиум катјона са нумерисаним атомима

Водонично везивање у овом троструком хеликсу проучавано је коришћењем квантно-хемијских прорачуна високог нивоа. Прорачуни су показали да је овај троструки хеликс стабилан и у воденом раствору, што указује да је на формирање хеликса пре свега утицало С-Н/О везивање, а не ефекти паковања у кристалу.

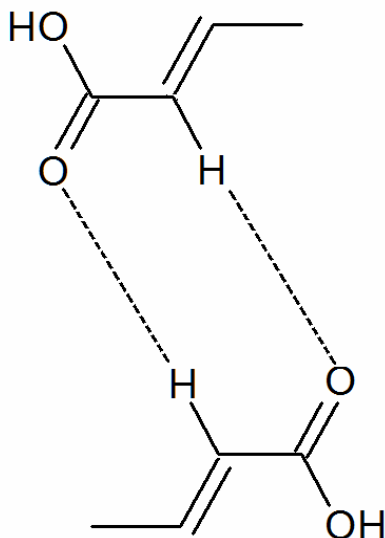
Иако је енергија С-Н/О контаката релативно мала, они ипак могу имати значајан утицај на конформације молекула у којима се јавља овај тип интеракција. У том смислу можемо разликовати две врсте утицаја: интрамолекулске и интермолекулске утицаје.



Слика 1.22  $\alpha,\beta$ -незасићене карбоксилне киселине у синперипланарном (а) и антиперипланарном (б) облику

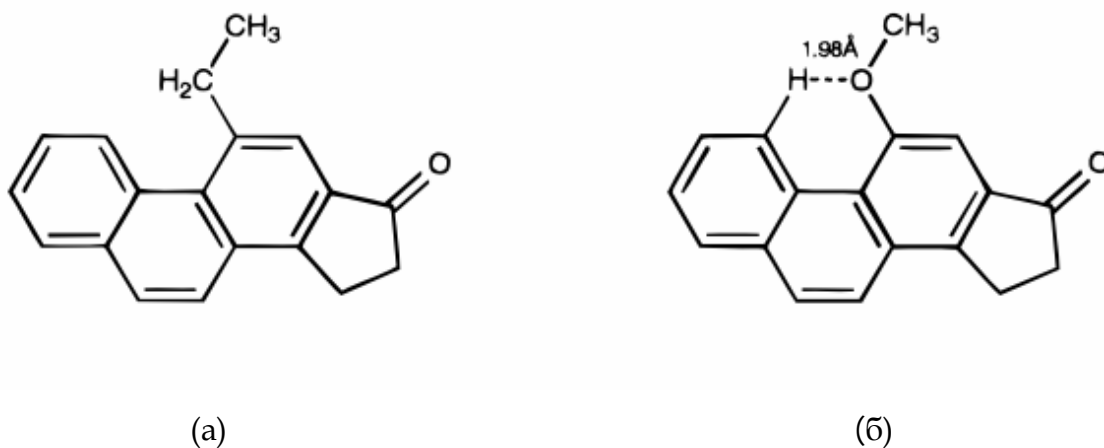
Незасићене карбоксилне киселине приказане на слици 1.22 представљају добар пример интермолекулског утицаја С-Н/О интеракција на конформацију молекула. Од два могућа распореда атома у овим киселинама у односу на двоструку С=С везу синпланарни облик (а) је много фаворизованији у односу на анти- облик (б). Ипак, у кристалима је примећена релативно велика заступљеност и анти (б) облика.

Године 1976. Леизеровиц (*L. Leiserowitz*) је приметрио да је узрок томе постојање С-Н/О интеракција у димерним структурама које су карактеристичне за велики број молекула овог типа (слика 1.23).



Слика 1.23 C-H/O интеракције у димерним структурама  $\alpha,\beta$ -незасићених карбоксилних киселина

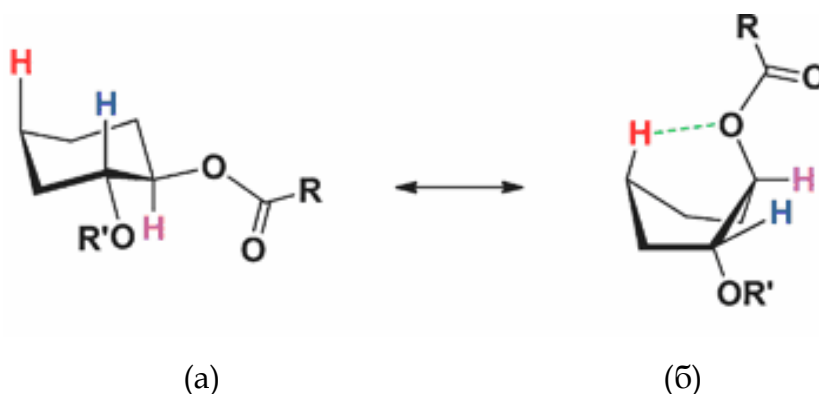
Поред интермолекулских, и интрамолекулске C-H/O интеракције могу значајно да утичу на конформације молекула. У структури 11-етил и 11-метокси деривата 15,16-дихидроциклопента[а]фенантрен-17она могу се приметити разлике у торзионим угловима које етил- и метокси- група граде са планарним делом молекула (слика 1.24) [29].



Слика 1.24: Структуре (а) 11-етил и (б) 11-метокси деривата 15,16-дихидроциклопента[а]фенантрен-17она са означеном C-H/O интеракцијом

Наиме, док у случају 11-етил деривата торзиони угао износи од 5 до 20°, у случају 11-метокси деривата торзиони угао који метокси група гради са остатком молекула је близу 0°. Ово се може објаснити присуством интрамолекулске С-Н/О интеракције дужине 1,98 Å која се јавља у другом случају и чини овај део молекула планарним.

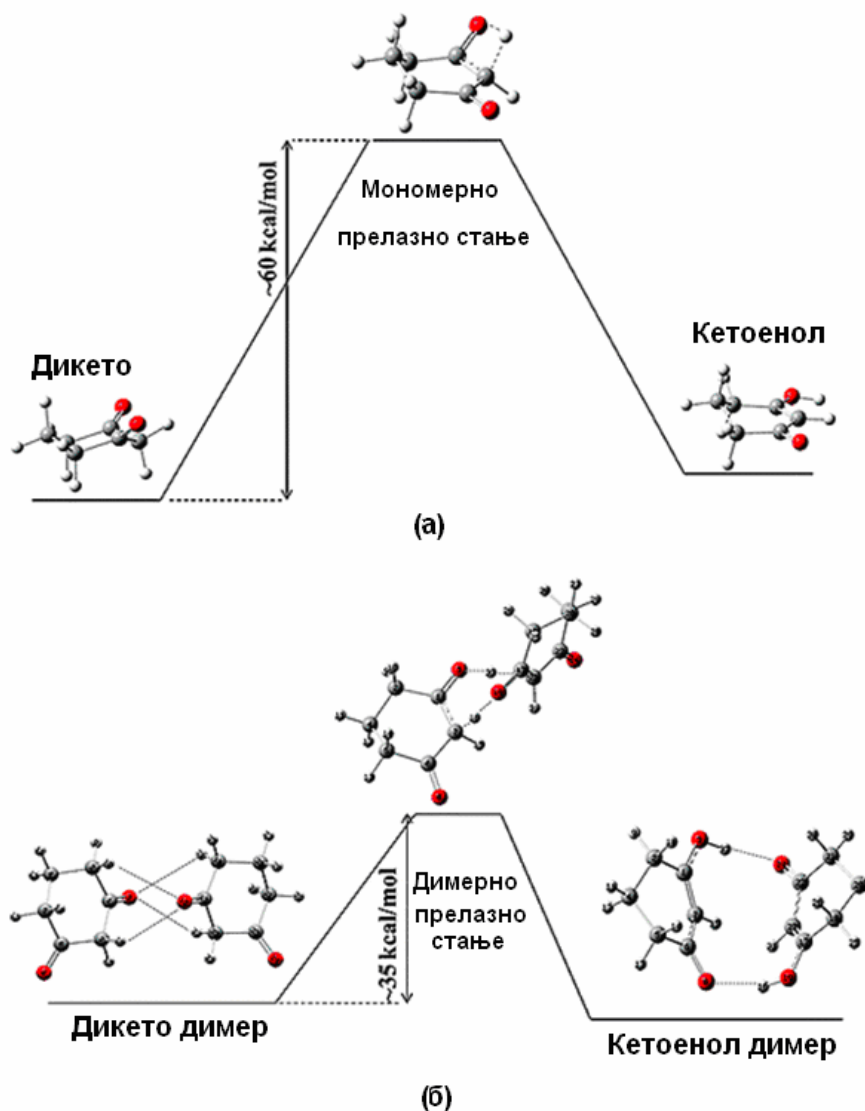
Недавно је откривено да интермолекулске и интрамолекулске С-Н/О интеракције одређују различите конформације 1,4-циклохександиола у раствору и у чврстом стању. У чврстом стању већи број интермолекулских С-Н/О интеракција стабилизује конформацију столице, док у раствору једна интрамолекулска С-Н/О интеракција стабилизује иначе енергетски веома неповољну конформацију лађе (слика 1.25) [68].



Слика 1.25 Конформација 1,4-циклохександиола одређена С-Н/О интеракцијама (а) у чврстом стању и (б) у раствору

### Значај С-Н/О интеракција у механизмима реакција

Интеракције С-Н/О типа могу имати огроман утицај на процесе таутомеризације. Квантно-хемијска проучавања прелазног стања у процесу кето-енолне таутомеризације  $\beta$ -циклохександиенона су показала да С-Н/О интеракције имају драматичан ефекат на снижавање енергетске баријере реакције таутомеризације (слика 1.26) [69].



Слика 1.26 Снижење енергије баријере таутомеризације молекула  $\beta$ -циклохександиенона помоћу С-Н/О интеракција за (а) мономер и (б) димер

### С-Н/О интеракције у кристалном инжењерству

Значај С-Н/О интеракција посебно долази до изражаја у области кристалног инжењерства. Кристално инжењерство се заснива на разумевању интермолекулских интеракција у контексту кристалног паковања и примени тих сазнања у дизајнирању нових чврстих супстанци са жељеним физичким и хемијским особинама [70].



Везу између структуре молекула који улази у састав кристала и кристалне структуре није једноставно увидети. Наиме, иако је познато како одређена функционална група може да интерагује са другим функционалним групама, њено тачно понашање у процесу кристализације није могуће предвидети с обзиром да у великој мери зависи од положаја и природе осталих присутних функционалних група. С обзиром на велику заступљеност С-Н група у органским молекулима, јасно је да разумевање С-Н/О интеракција представља важну карику у процесу дизајнирања чврстих супстанци одговарајућих особина. Данас се зна да С-Н/О интеракције у великој мери утичу на кристална паковања, поготово када у кристалима не постоје јаче водоничне везе [71].

## 1.6. Водоничне везе нуклеинских база

Године 1869. швајцарски доктор Фридрих Мишер (*Johannes Friedrich Miescher*) је, изводећи експерименте са леукоцитима, открио непознату супстанцу која је заостајала у талогу и која по својим хемијским особинама није могла бити сврстана нити у протеине, нити у липиде. Потпуно свестан да је открио нову врсту једињења, он је ову супстанцу назвао нуклеин, по једрима ћелија из којих је супстанца изолована. Мишер је тада заправо открио једну од најзначајнијих врста биолошких макромолекула, коју је нешто касније Ричард Алтман (*Richard Altmann*) назвао нуклеинским киселинима.

Године 1944. су Освалд Ејвери, Колин Меклауд и Маклин Макарти (*Oswald T. Avery, Colin MacLeod, Maclyn McCarty*) објавили рад који је представљао прекретницу у проучавању нуклеинских киселина и у ком су претпоставили да је носилац генетских информација ДНК, а не протеини како се до тада веровало [72].

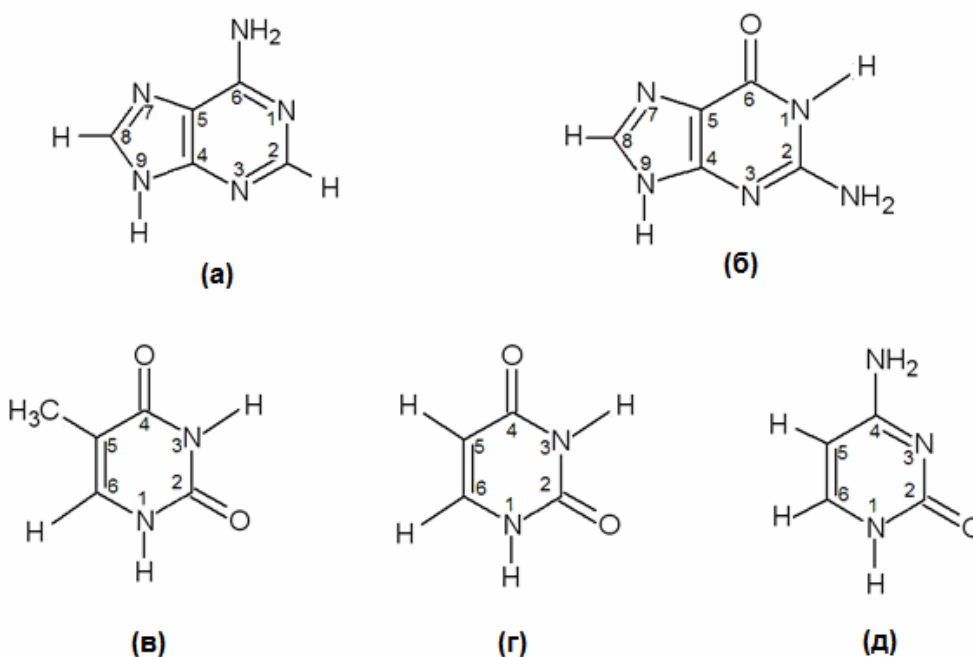
Алфред Херши и Марта Чејс (*Alfred Hershey, Martha Chase*) су 1952. године експериментално потврдили да протеини нису носиоци генетске информације. Закључили су и да нуклеинске киселине вероватно имају улогу у преносу генетских информација.

Годину дана након тога, Френсис Крик и Џејмс Вотсон (*Francis Crick, James Watson*) су, на основу кристалографских података до којих су дошли Розалинд Френклин и Маурис Вилкинс (*Rosalind Franklin, Maurice Wilkins*), решили структуру молекула ДНК. Ово откриће је убрзо показало да су за структуру и функцију нуклеинских киселина у великој мери одговорне водоничне везе.

### 1.6.1. Хемијски састав молекула нуклеинских киселина

Двадесетих година прошлог века откривено је да нуклеинске киселине улазе у састав хромозома. Прве хемијске анализе састава ових молекула дале су прилично изненађујуће резултате. Наиме, иако се очекивало да ће у састав нуклеинских киселина улазити исти елементи који улазе у састав протеина, елементална анализа је показала да у састав ових киселина улазе угљеник, водоник, кисеоник, азот и фосфор али да не улази сумпор, који је често био део структуре протеина.

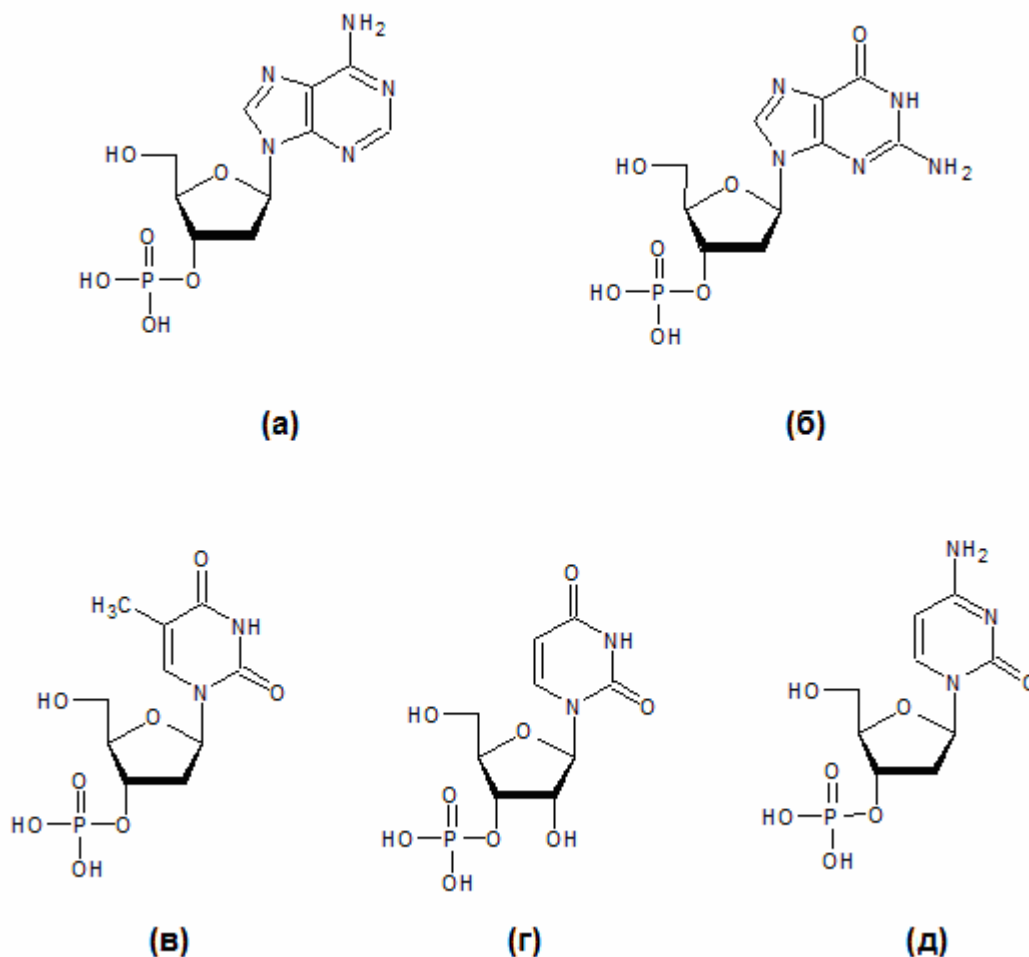
Године 1929. Фибус Лавин (*P. Aaron, T. Levene*) је хемијском анализом нуклеинских киселина из хромозома открио из којих се све компоненти оне састоје. Лавин је извршио низ експеримената хидролизе нуклеинских киселина и као производе је добио неорганске фосфате, 2-дезоксирибозу као и четири хетероцикличне базе: аденин, тимин, гуанин и цитозин.



**Слика 1.27** Нуклеинске базе које улазе у састав ДНК и РНК. На слици је приказано и обележавање атома у ароматичним прстеновима нуклеинских база: (а) аденин, (б) гуанин, (в) тимин, (г) урацил и (д) цитозин.

На слици 1.27 су приказане структуре две основне пуринске (аденин и гуанин) и три основне пиримидинске нуклеинске базе (тимин, цитозин и урацил) са нумерисаним атомима. Атоми везани за неки од атома из прстенова се обележавају истим бројем као и атом из прстена за који су везани.

Лавин је такође открио и да се јединице које граде ДНК састоје из фосфатне групе повезане за молекул нуклеинске базе за који је везан и један молекул шећера. Он је те јединице назвао нуклеотидима, и претпоставио је да се молекули ДНК састоје из ланаца нуклеотида повезаних преко фосфатних група (слика 1.28).



Слика 1.28 Структуре нуклеотида: (а) аденина, (б) гуанина, (в) тимина, (г) урацила и (д) цитозина

Ирвин Чаргаф (*Erwin Chargaff*) је 1952. године открио да се састав нуклеинских киселина разликује за различите живе врсте, али да је однос количина аденина према тимину, као и цитозина према урацилу увек исти (табела 1.2) [73, 74].

**Табела 1.2** Процентни састав и однос количина нуклеинских база у ДНК за различите организме [75, 76]

Организам	Количина базе (mol %)				Однос база	
	А	Г	Т	Ц	А:Т	Г:Ц
Човек	29,3	20,7	30,0	20,0	0,98	1,04
Кокошка	28,0	22,0	28,4	21,6	0,99	1,02
Пацов	28,6	21,4	28,4	21,5	1,01	1,00
<i>Escherichia coli</i>	26,0	24,9	23,9	25,2	1,01	0,99

Херши и Чејс су 1952. године извршили низ експеримената којима су потврдили да је ДНК заправо генетски материјал и да представља основу наслеђивања. Резултати експеримената су показали да када се бактерије заразе вирусима најмање 80% ДНК вируса улази у ћелију, док најмање 80% протеина вируса остаје ван ћелије бактерије. На основу тога, они су закључили да ДНК представља наследни материјал, а не протеини како су многи у то време веровали.

У исто време Розалинд Френклин и Маурис Вилкинс су проучавали ДНК помоћу рендгенске дифракције. Закључили су да постоје две форме ДНК, једна са великом количином воде и друга коју су добијали после сушења. Френклин је ове две структуре означила као структуре А и Б. Детаљним проучавањем резултата дифракционих експеримената, Френклин и Вилкинс су претпоставили да би ДНК могао имати структуру

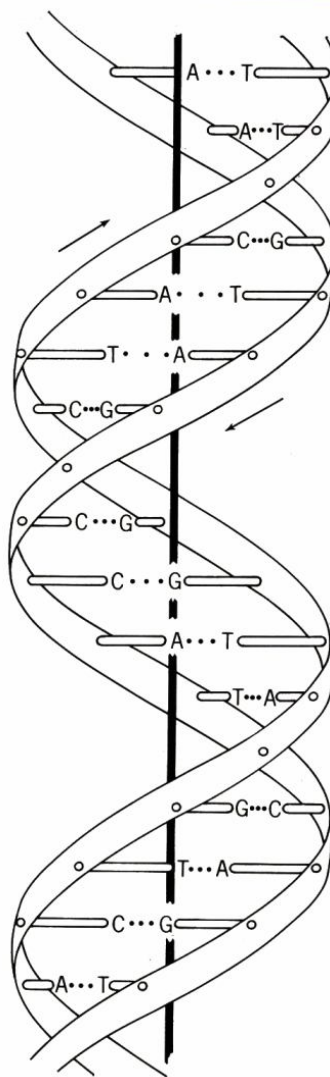
хеликса. Необјављене радне верзије радова Розалинд Френклин показују да је она била свесна да Б форма ДНК има хеликоидну структуру пре него што су Вотсон и Крик објавили да су решили структуру молекула ДНК.

### 1.6.2. Откриће структуре ДНК и Вотсон-Криков модел

Вотсон и Крик су 1953. године на основу резултата дифракционих експеримената Френклин и Вилкинса, предложили модел структуре молекула ДНК који се уз мање измене задржао до данас. Они су претпоставили да се овај молекул састоји из два хеликоидна ланца који су обмотани око исте осе и који су усмерени у супротним смеровима (**слика 1.29**). По овом моделу, ланци су међусобно повезани преко фрагмената пуринских и пиримидинских база који су нормални на осу око које се увијају хеликси. Ове базе се у молекулу ДНК јављају у паровима, тако што се наспрам једне пуринске налази пиримидинска база, а између њих постоје водоничне везе. У складу са саветом који им је дао Донахју, Вотсон и Крик су претпоставили да се базе јављају у облику кето, а не енолног таутомера. Они су приметили и да само одређене базе могу да се јаве у паровима: аденин у пару са тимином, а гуанин у пару са цитозиним. У истом раду, Вотсон и Крик су претпоставили да овакво специфично спаривање нуклеинских база лежи у основи механизма копирања генетског материјала.

Из структура нуклеотида (**слика 1.28**) јасно се види да они садрже велики број функционалних група које би могле да граде водоничне везе различитих јачина. Што се тиче јаких донора водоника, на располагању су различите N-H и O-H групе, док су C-H групе слаби доноси водоникових атома, поготово они из метил-групе тимина. Улогу акцептора у овим молекулима играју атоми азота и кисеоника из фосфатних група, карбонилних група или шећера.

Према моделу Вотсона и Крика, између аденина и тимина долази до успостављања две водоничне везе, као и између гуанина и цитозина [77]. Наиме, они су у то време одбацивали постојање треће водоничне везе између гуанина и цитозина јер су кристалографски подаци за конкретне структуре које су они проучавали указивали да би та водонична веза била веома слаба [78].



Слика 1.29 Структура ДНК по моделу Вотсона и Крика [79]

Три године касније, Донахју је наговестио, а Полинг и Кори (*R. Corey*) су објавили рад у ком су указали да у Вотсон-Криковом моделу у случају гуанина и цитозина долази до успостављања три водоничне везе [80].

Треба још нагласити да се структура РНК у великој мери разликује од структуре ДНК. Пре свега, у РНК се као нуклеинска база јавља урацил уместо тимина из ДНК. Поред овога, у РНК се као шећерна компонента јавља рибоза која има једну хидроксилну групу више у односу на дезоксирибозу из ДНК. Ова наизглед мала разлика доводи до драматичних промена у структури полинуклеотидног ланца: док ланци ДНК постоје само у форми хеликса, докле РНК може да постоји у виду великог броја различитих увијених конформација.

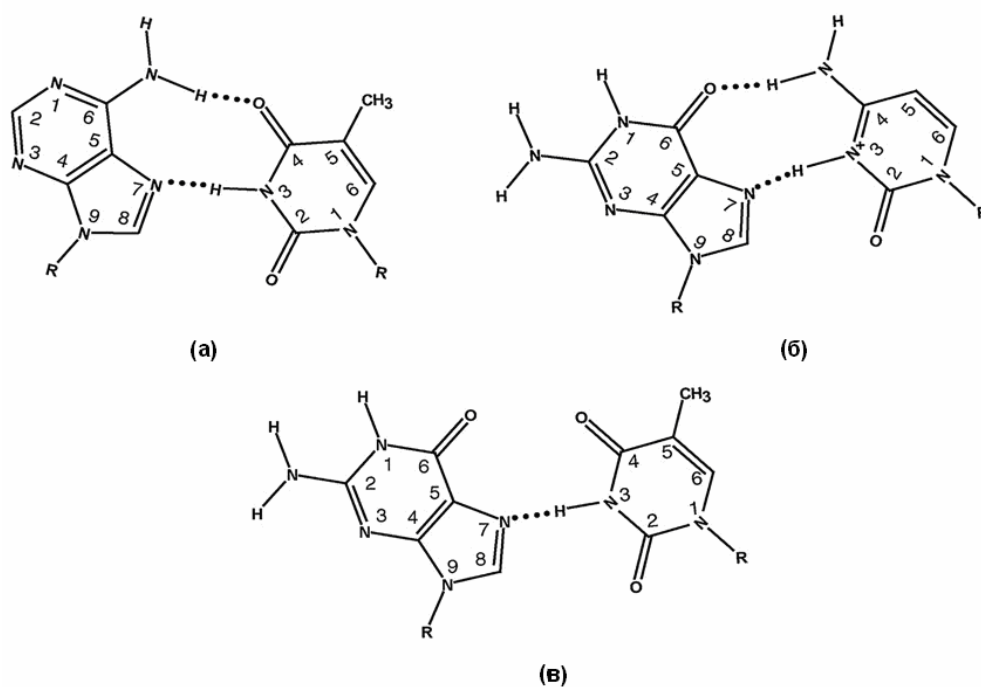
### 1.6.3. Алтернативни модели спаривања нуклеотида

Поред Вотсон-Криковог модела, проучавани су и многи алтернативни модели формирања базних парова у молекулима ДНК [81]. Откривен је велики број различитих система са водоничним везама који доприносе стабилности базних парова [82, 83, 84].

Године 1963. Карст Хугстен (*Karst Hoogsteen*) је објавио кристалну структуру у којој аналоги аденина и тимина формирају базни пар који се у погледу геометрије у великој мери разликује од Вотсон-Криковог модела (**слика 1.30**) [85]. Иако Хугстенове геометрије у природи нису превише честе, ипак се могу срести у различитим биолошким системима, пре свега протеин-ДНК комплексима [86, 87].

Нека одступања од Вотсон-Криковог модела брзо је приметио и сам Френсис Крик. Он је 1966. године закључио да се у случају спаривања база молекула РНК геометрије базних парова у великој мери разликују од онога што су Вотсон и он предложили за молекула ДНК [88, 89].





Слика 1.30 Водонично везивање у Хугстеновим геометријама за (а) аденин и тимин, (б) гуанин и цитозин и (в) гуанин и тимин [90]

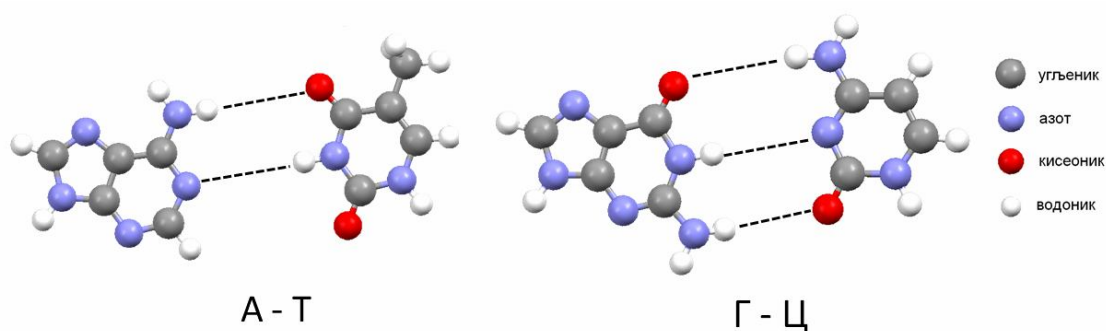
Проучавајући кодон-антикодон интеракције Вотсон је приметио да у гуанин-урацил базном пару постоје само две водоничне везе за разлику од гуанин-цитозин базног пара у ком постоје три везе. Касније је утврђено да се овакви базни парови налазе у готово свакој врсти молекула РНК. Данас је познато да базни парови који не одговарају Вотсон-Криковој геометрији имају огроман значај за структуру и функцију РНК, посебно у процесу транслације [91].

#### 1.6.4. Водоничне везе у којима учествују нуклеинске базе

Од када су 1953. године Вотсон и Крик предложили свој модел структуре молекула ДНК постало је сасвим јасно да водоничне везе представљају један од најзначајнијих структурних фактора у овим молекулима. Према овом моделу, два хеликоидна ланца ДНК су повезана

водоничним везама које се успостављају између пуринских и пиримидинских фрагмената нуклеинских база које улазе у њихов састав (слика 1.31).

Последњих деценија урађен је велики број квантно-хемијских студија које су се бавиле нековалентним интеракцијама нуклеинских база [92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100]. Закључено је да су најјаче привлачне силе у молекулима ДНК и РНК јаке водоничне везе које се успостављају између базних парова.



Слика 1.31 Водоничне везе између пуринских и пиримидинских фрагмената молекула ДНК

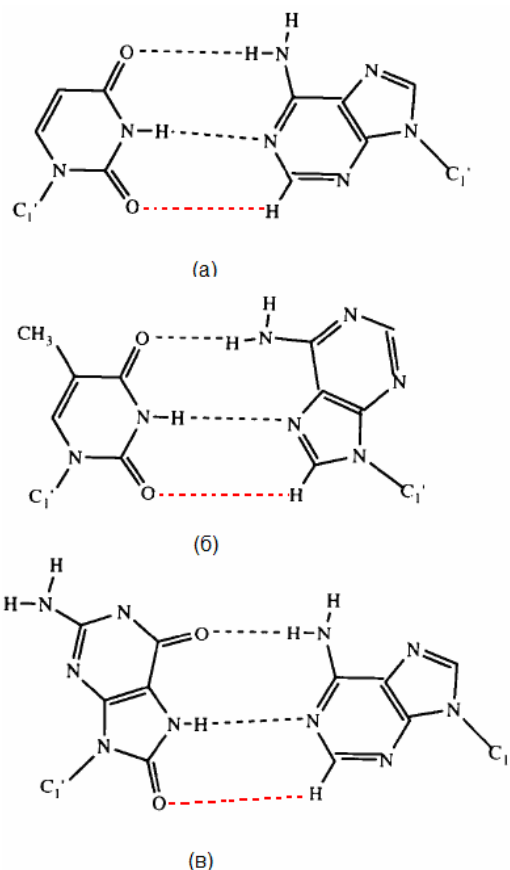
Поред ових јаких водоничних веза, примећено је да се у молекулима нуклеинских киселина јавља и велики број слабијих интеракција. Наиме, С-Н групе у молекулима азотних база активирани су суседним атомима азота тако да могу да граде релативно јаке интеракције са акцепторима водоника. Ово се пре свега односи на пуринске С2-Н и С8-Н као и пиримидинске С2-Н фрагменте, с обзиром да они у суседству имају по два атома азота (слика 1.28). Интеракције С-Н фрагмената постају нарочито јаке у случају када су молекули нуклеинских база протоновани. Интеракције С-Н/О типа су врло рано примећене у кристалним структурама појединачних нуклеотида [61]. Посебно су честе С-Н/О интеракције између атома кисеоника из фосфатне групе и С-6 атома пиримидинских, односно С-8 атома пуринских нуклеинских база, за које је

утврђено да су стабилизоване анти-конформацијом [101, 102]. Поред тога, посматрањем структура РНК високе резолуције дошло се до закључка да су С-Н/О контакти веома важни и за стабилизацију терцијарне структуре РНК [103].

Енергије интеракције између молекула нуклеинских база у гасном стању који одговарају Вотсон-Криковим геометријама израчунате су коришћењем квантно-хемијских прорачуна. Израчуната енергија интеракције за систем аденин-тимин износила је -16,9 kcal/mol, док је енергија за базни пар гуанин-цитозин износила -32,1 kcal/mol. Највећи део енергија интеракције између нуклеинских база потиче од класичних водоничних веза. Ипак, у базном пару аденин-тимин постоји могућност грађења једне додатне С-Н/О интеракције.

Ребек и Хантер (*J. Rebeck, W. N. Hunter*) су претпоставили да постоји С-Н/О интеракција између Н-8 атома аденина и О-2 атома тимина. Чињенице да распоред атома С, Н и О није линеаран и да је растојање између атома С и О прилично велико указује на веома слабу интеракцију [104, 105].

Да би се испитао евентуални допринос ове додатне интеракције, енергија С-Н/О интеракције између одговарајуће С-Н групе аденина и С=О групе израчуната је на MP2/6-31G+(d,p) нивоу коришћењем модел система аденин/кетен и аденин/изоцијанидна киселина, при чему су молекули кетена и изоцијанидне киселине оријентисани тако да репродукују геометријски распоред С-Н...О=С група на начин на који је то предвиђено Вотсон-Криковим и Хугстеновим моделима [106]. *Ab initio* прорачуни на наведеним модел системима су показали да С-Н/О интеракције имају значајан енергетски допринос који у неким случајевима износи и 2,6 kcal/mol. Закључено је и да је Хугстенов модел стабилнији од Вотсон-Криковог модела за 1 kcal/mol. У складу с тим, за Хугстенову геометрију добијено је и краће Н...О растојање.



**Слика 1.32** Шема (а) Вотсон-Крикове геометрије А-У базног пара, (б) Хугстенове геометрије А-Т базног пара и (в) А-Т базног пара нађеног у структури d[CGCAAATT(O8G)GCG] [107].

Поред овога, геометријска анализа базних парова и подаци о термодинамичкој стабилности указивали су да би додатна С-Н/О интеракција могла да се формира у различитим структурама које укључују базне парове (слика 1.32) [107].

Проучавање потенцијалних С-Н/О интеракција у молекулама ДНК је у овим истраживањима било ограничено на само две нуклеинске базе. Анализе кристалних структура АА-ТТ и ГА-ТЦ фрагмената ДНК показала је да се позитивно наелектрисана С2-Н2 група аденина налази веома близу кисеоникових атома из кето групе две пиримидинске базе из наспрамног ланца ДНК, градећи тако троцентричну С-Н/О интеракцију[108]. Иако се доста дискутовало о могућности постојања

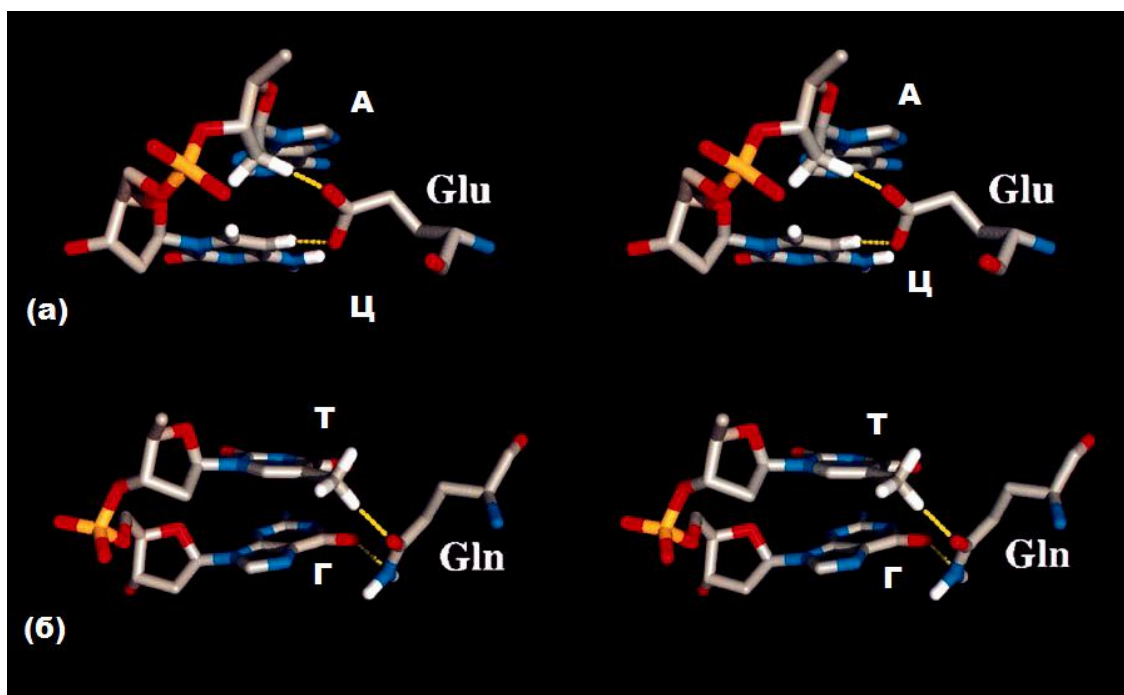
C-H/O интеракције у базном пару аденин-тимин (како у моделу Вотсона и Крика, тако и у Хугстеновом моделу), још увек не постоје експериментални докази да је то заиста водонична веза која стабилизује структуру ДНК.

Одавно је познато да се C-H/O интеракције јављају и у молекулима РНК. Један од првих примера представљају кристалне структуре у којима су откривена неуобичајено кратка растојања између C8 атома пуринских и C6 атома пиримидинских база са атомима кисеоника из фосфатних група ланаца нуклеинских киселина. Проучавањем структура високе резолуције молекула РНК доказано је да се C-H/O интеракције често јављају у молекулима нуклеинских киселина и да највероватније стабилизују терцијарну структуру молекула РНК [61].

У последње време C-H/O интеракције су привукле велику пажњу због улоге коју имају у стабилизовању комплекса нуклеинских киселина и протеина. Да би се ова улога испитала, анализирале су C-H/O интеракције у протеин-ДНК комплексима. Анализа је заснована на проучавању 43 кристалне структуре. Откривено је да је број C-H/O интеракција у којима учествују метил-група тимина и C5 атом цитозина упоредив са бројем водоничних веза у протеин-ДНК комплексима у којима учествују N и O атоми као донори и акцептори. Анализа је показала и да су ови контакти веома слични другим C-H/O интеракцијама нађеним у протеинима, као и N-H/O интеракцијама. На основу овога је закључено да водоници везани за C5 атом цитозина и они из метил- групе тимина могу да граде C-H/O интеракције са аспарагином, аспарагинском киселином, глутаминском киселином, глутамином, серином и треонином (слика 1.33).

Претпоставља се да ове C-H/O интеракције могу да учествују у специфичном препознавању појединих мета на молекулу ДНК од стране протеина. Функционална предност ових интеракција у односу на остале

могла би да буде управо чињеница да су С-Н/О интеракције релативно слабе. Наиме, препознавање између протеина и нуклеинских киселина које би се заснивало само на јаким интеракцијама учинило би регулацију гена немогућом, услед мале способности комплекса да дисосује и самим тим и мале реверзибилности везивања [109].



Слика 1.33 (а) С-Н/О интеракције између глутаминске киселине и динуклеотида аденин-цитозин и (б) С-Н/О интеракције између глутамина и динуклеотида тимин-гуанин

Управо чињеница да С5-Н фрагмент цитозина и С-Н фрагменти из метил- групе тимина могу да граде слабе С-Н/О интеракције са различитим аминокиселинама, указује на могућност ових интеракција да допринесу специфичности препознавања између нуклеинских киселина и протеина [109].

Да би се добила што реалнија слика нековалентних интеракција нуклеинских база у живим системима, неопходно је узети у обзир чињеницу да се ови молекули у организмима налазе углавном окружени

молекулима воде [110]. У том смислу, квантно-хемијски прорачуни нам могу бити од велике помоћи да одредимо најважније геометрије и енергије интеракција између молекула нуклеинских база и воде. Урађени су квантно-хемијски прорачуни за модел систем урацил-вода и пронађена су четири минимума и два прелазна стања. У све четири геометрије, молекули урацила и воде међусобно су оријентисани тако да граде по две водоничне везе.

Прва хидратациона сфера је од великог значаја за функцију и понашање нуклеинских база, као и за проучавање структуре хидратисане ДНК. С-Н/О контакти спадају у најважније нековалентне интеракције које одређују структуру хидратационе сфере око молекула нуклеинских база. Хидратационе сфере које формирају молекули урацила и тимина са 11 молекула воде су проучаване уз помоћ **DFT** и **MP2** прорачуна [111]. Прорачуни су показали да су структуре у којима долази до формирања кластера воде фаворизоване у односу на структуре у којима су молекули воде распоређени око урацила односно тимина. Иако су у најстабилнијем комплексу нуклеинске базе са 11 молекула воде молекули воде распоређени на хидрофилној страни молекула базе, један молекул воде је довољно близу С6-Н6 групи да омогући формирање С-Н/О интеракције са молекулима урацила односно тимина. Резултати ових прорачуна указују да структура хидратационе сфере око нуклеинских база зависи од конкуренције између вода-вода и нуклеинска база-вода интеракција.

Кластери цитозина са 14 молекула воде и аденина са 16 молекула воде такође су проучавани помоћу **DFT**, **MP2** и семиемпиријских метода [112]. За сваки од молекула проучаване су структуре у којима молекули воде око молекула базе формирају кластер и структуре у којима је вода распоређена око молекула нуклеинске базе. И овде се показало да су структуре у којима вода формира кластере фаворизоване у односу на оне у којима је вода распоређена око молекула нуклеинских база.

## 2. ЕЛЕКТРОСТАТИЧКИ ПОТЕНЦИЈАЛ МОЛЕКУЛА И ПРОУЧАВАЊЕ НЕКОВАЛЕНТНИХ ИНТЕРАКЦИЈА

Један од најважнијих задатака у хемији је одређивање реактивности различитих молекулских система. Све интеракције између молекула започињу процесом препознавања. Овај процес је пре свега условљен електростатичким пољима молекула и одвија се на релативно великим растојањима.

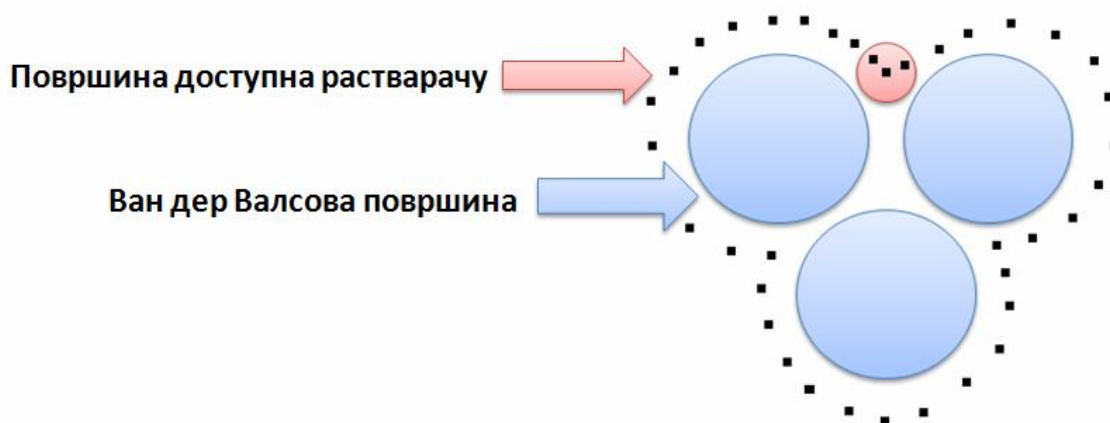
Молекули међусобни контакт остварују преко својих површина. Дефинисање површине молекула није једноставно с обзиром да се, теоријски гледано, електронска густина молекула протеже до бесконачности. У том смислу и сам концепт површине молекула није сасвим једнозначан. С друге стране, познавање особина површине молекула може нам пружити велику количину корисних информација о могућим интеракцијама датог молекула са окружењем. За проучавање водоничних веза од посебног је значаја мапирање расподеле густине наелектрисања на молекулским површинама.

Под молекулским површинама најчешће подразумевамо изложене делове сфера атома који чине молекул и чији се центри налазе на растојању од атома које одговара Ван дер Валсовом радијусу [113]. Тако дефинисана површина назива се још и Ван дер Валсовом површином.

Ипак, треба имати у виду да ће овакав модел садржати и одређени простор који није доступан другим атомима и молекулима за интеракцију, с обзиром да почива на концепту преклапања Ван дер Валсових сфера атома који чине молекул. Те сфере на местима преклапања стварају



удубљења која нису доступна околним молекулима. Из тог разлога је дефинисана и површина молекула доступна растварачу. То је површина која се добија тако што се сфера (којој можемо да припишемо радијус молекула неког растварача) „закотрља“ по читавој Ван дер Валсовој површини молекула (слика 2.1) [114, 115].



**Слика 2.1** Плавом бојом су означене честице молекула који међусобно интерагују, а црвеном честица молекула растварача. Испрекидана црна линија означава површину доступну растварачу, док контуре молекула који интерагују представљају Ван дер Валсову површину.

Поред тога, постоји и концепт дефинисања површина молекула који је предложио Бадер (*R. F. W. Bader*) [116, 117]. Према овој теорији, молекулска површина представља одређену контуру електронске густине молекула. Бадерова **AIM** (*Atoms in molecules*) теорија је један од најчешће коришћених концепата у анализи електронске густине молекула. Најчешће се користе вредности контура од 0,001 а.у. до 0,002 а.у.

### Основне карактеристике површине молекула

Постоје две основне карактеристике сваке молекулске површине: електростатички потенцијал ( $V(r)$ ) и просечна локална јонизациона енергија ( $\bar{I}(r)$ ).

Електростатички потенцијал у одређеној тачки је дефинисан као рад потребан да се уложи да би се јединица позитивног наелектрисања довела из бесконачности у ту тачку [118]. То је физичка величина која може бити одређена како експериментално (методама дифракције), тако и рачунарским путем [119, 120]. Електростатички потенцијал који језгра и електрони у атому, молекулу или јону стварају на неком растојању  $\mathbf{r}$  дефинисан је следећом једначином:

$$V(r) = \sum_A \frac{Z_A}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{r}|} - \int \frac{\rho(r') dr'}{|r' - r|} \quad (2.1)$$

У једначини 2.1 симбол  $Z_A$  представља наелектрисање на језгру  $A$ , које се налази на  $\mathbf{R}_A$ , док је  $\rho(\mathbf{r})$  функција електронске густине.

Електростатички потенцијал се односи на потпуну расподелу наелектрисања, за разлику од електронске густине која се односи само на електронску компоненту. Знак испред вредности  $V(r)$  говори да ли у том делу молекула преовлађује позитивни ефекат језгра или негативни ефекат електрона.

Да би се одредила могућа места на молекулу на којима може да дође до стварања нековалентних интеракција, потребно је израчунати  $V(r)$  на одговарајућој површини око молекула. Нековалентне интеракције између молекула се најчешће јављају на местима на којима се додирују њихови Ван дер Валсови радијуси, тако да се електростатички потенцијал најчешће рачуна на Ван дер Валсовој површини молекула мада се могу користити и друге одговарајуће површине.

За разлику од електростатичког потенцијала молекула који је физичка опсервабла, просечна локална јонизациона енергија ( $\bar{I}(r)$ ) је изведена величина са утемељењем у Хартри-Фоковој теорији и Копмансовој теореме [121, 122]. Ова величина се може представити следећом једначином:

$$I(\mathbf{r}) = \frac{\sum_i \rho_i(\mathbf{r}) |\varepsilon_i|}{\rho(\mathbf{r})} \quad (2.2)$$

У једначини 2.2  $\rho_i(\mathbf{r})$  је електронска густина  $i$ -те заузете атомске или молекулске орбитале, док  $\varepsilon_i$  представља енергију.  $\bar{I}(\mathbf{r})$  представља просечну енергију потребну да уклони електрон из тачке  $\mathbf{r}$  при чему се нагласак ставља на тачку у простору, а не на конкретну орбиталу. За  $\bar{I}(\mathbf{r})$  је карактеристично што се може довести у формалну везу са  $V(\mathbf{r})$ .

### Проучавање нековалентних интеракција помоћу електростатичких потенцијала молекула

Електростатички потенцијали молекула могу бити од великог значаја у проучавању нековалентних интеракција, с обзиром да је велики број ових интеракција електростатичке природе [123]. Нековалентне интеракције леже у основи процеса молекулског препознавања и оне углавном претходе формирању ковалентних веза између атома. Ови процеси имају важну улогу у биолошким системима, посебно између рецептора и лиганата, протеина и ДНК, антигена и антитела и других.

Показало се да електростатички потенцијал може прилично добро да опише енергију и геометрију водоничне везе [124]. Колман (*P. Kollman*) и сарадници су показали да постоји значајна корелација између енергија водоничне везе и електростатичких потенцијала на примеру комплекса флуороводоника са низом различитих акцептора.

Познато је и да најнегативније вредности електростатичког потенцијала ( $V_{\min}$ ) представљају места локализације електрона у молекулу тако да су ове вредности успешно коришћене за предвиђање усмерености водоничне везе као и самог места водоничног везивања у великом броју система [125, 126].

За проучавање нековалентних интеракција посебно је корисно рачунање електростатичких потенцијала на молекулским површинама, с обзиром да тако добијене мапе електростатичког потенцијала могу послужити не само за квалитативно, него и за квантитативно проучавање нековалентних интеракција. Проучавањем ових мапа могу се лако пронаћи региони у молекулу који би могли да буду акцептори протона приликом водоничног везивања. Познато је да су минималне и максималне вредности за  $V(r)$  у доброј корелацији са киселошћу водоникових атома [127]. Са друге стране, треба имати у виду да нековалентне интеракције зависе од расподеле електростатичког потенцијала преко целе површине молекула, а не само од минималних и максималних вредности  $V(r)$ .

### 3. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА И МЕТОДОЛОГИЈА

C–H/O интеракције су веома значајне у различитим молекулским системима, као што су биомолекули и кристали. Упркос бројним студијама о C–H/O интеракцијама, истраживање C–H/O интеракција између ароматичних C–H група са различитим акцепторима није раније урађено. Овај рад заправо представља наставак систематског истраживања различитих типова интеракција између ароматичних молекула и молекула воде, урађеног у нашој групи. Циљ овог истраживања био је да се испита линеарност, као и веза између линеарности и јачине C–H/O интеракција.

Први део истраживања обухвата проучавање C–H/O интеракција између C–H група из C<sub>6</sub>-ароматичних система са различитим акцепторима. Такође је урађено систематско истраживање C–H/O интеракција између пиридина и молекула воде. Испитан је утицај симултаног грађења класичне водоничне везе у којем учествује молекул пиридина на C–H/O интеракције.

C–H/O интеракције такође имају значајну улогу у интеракцијама у којима учествују нуклеинске киселине. У другом делу истраживања проучавана је линеарност, као и веза између линеарности и јачине C–H/O интеракција нуклеинских база.

Да бисмо испитали енергије и геометрије C–H/O интеракција ароматичних C–H донора првенствено смо користили квантно-хемијске прорачуне високог нивоа рађене на различитим модел системима. Резултати истраживања су засновани и на анализи кристалних структура добијених из Кембричке банке кристалографских података [128, 129, 130].

Циљ овог истраживања јесте дефинисање геометрије C–H/O интеракција ароматичних C–H донора, испитивање заступљености ових

интеракција у кристалним структурама као и поређење ових резултата са јачинама интеракција добијених квантно-хемијским прорачунима.

Квантно-хемијски прорачуни у овом раду урађени су коришћењем програмских пакета *Gaussian03* и *Gaussian09* [131, 132]. Геометрије молекула у овом раду оптимизоване су *ab initio* и методама теорије функционала густине (*Density Functional Theory - DFT*) [133, 134, 135, 136]. *Ab initio* прорачуни су рађени Молер-Плесетовом (*Møller–Plesset*) пертурбационом теоријом другог степена (**MP2** метода) [137, 138]. Приликом израчунавања **MP2** енергија интеракције, грешка услед суперпозиције базиса (*Basis Set Superposition Error, BSSE*) уклоњена је *counterpoise* методом [139]. Хелгакерова метода екстраполације коришћена је за одређивање енергије интеракције CCSD(T) методом на лимиту базиса [140]. Од метода теорије функционала густине, коришћен је B3LYP функционал [141, 142].

За прорачуне су коришћени Поплов (*J. Pople*) 6-31G\*\* базис и Данингови (*T. H. Dunning*) корелационо конзистентни базиси cc-pVXZ ( $X = 3$  и  $4$ ) [143, 144, 145, 146, 147, 148, 149].

Електростатички потенцијал молекула је добијен из гаусијанске таласне функције, док су мапе електростатичког потенцијала нацртане уз помоћ програма *Wavefunction Analysis Program (WFA-SAS)* [113].

Кембричка банка кристалографских података претраживана је уз помоћ програма *ConQuest 1.10*. У оквиру овог програма, за претрагу су коришћени филтери на основу којих су биране само оне структуре које су задовољавале следеће критеријуме:

- (a) кристалографски **R** фактор < 10%
- (b) нису разматране структуре са непоузданим координатама према критеријумима CSD
- (c) у обзир нису узимани полимери

- (d) у обзир нису узимане структуре решене из праха
- (e) нису разматране неуређене структуре
- (f) одређене **3D** координате

Поред наведеног, положаји атома водоника су нормализовани коришћењем подразумеваних вредности за дужину везе у CSD.

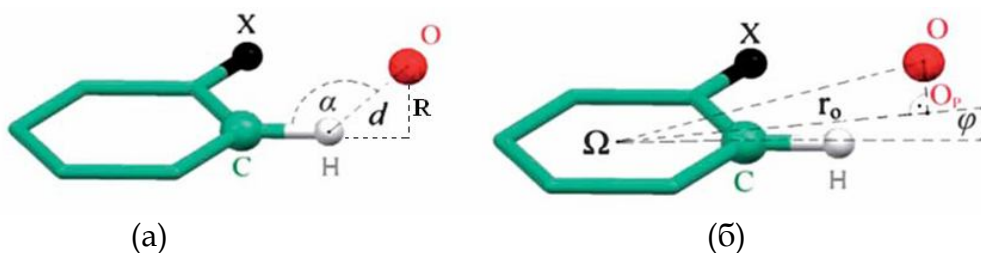
Геометријски параметри као што су растојања, дужине веза и углови одређивани су помоћу програма *Mercury 2.2* [150, 151, 152, 153]. Помоћу истог програма су прављене слике тродимензионалних структура молекула. Структурне формуле молекула цртане су помоћу програма *ChemSketch* [154].

## 4. ПРОУЧАВАЊЕ ЕНЕРГИЈА И ГЕОМЕТРИЈЕ С-Н/О ИНТЕРАКЦИЈА ИЗМЕЂУ С<sub>6</sub>-АРОМАТИЧНИХ ПРСТЕНОВА И РАЗЛИЧИТИХ КИСЕОНИЧНИХ АКЦЕПТОРА

### 4.1. Претраживање Кембричке банке кристалографских података

Статистичка анализа је рађена на основу кристалних структура похрањених у Кембричкој банци кристалографских података (*Cambridge Structural Database - CSD*) [128]. Банка података је претражена на кристалне структуре које садрже ароматични С<sub>6</sub>-Н фрагмент и атом кисеоника између којих постоје интермолекулски контакти.

У обзир су узимани кисеонични акцептори типа: НОН (некоординована вода), НОZ, Z<sub>1</sub>OZ<sub>2</sub>, O=CZ, O=YZ (Z, Z<sub>1</sub> и Z<sub>2</sub> су изабрани тако да међу њима не буду атоми водоника, а Y тако да не буде атом угљеника). За претрагу банке података је коришћен програм **ConQuest 1.10** [155]. Геометријски параметри коришћени за потребе ове анализе приказани су на **слици 4.1**.



**Слика 4.1** Геометријски параметри и начин обележавања атома коришћени приликом описивања С-Н/О интеракција

Растојање између интерагујућег атома водоника из ароматичног С<sub>6</sub>-Н фрагмента и атома кисеоника означено је са **d** (слика 4.1а). Угао између атома С-Н...О је означен са **α**. Растојање између центра ароматичног прстена (**Ω**) и пројекције кисеониковог атома на раван



прстена (**Op**) представља хоризонтално растојање и означено је са  $\Gamma_0$ . Растојање **R** представља нормално растојање између акцепторског атома кисеоника и равни ароматичног прстена. Угао у равни ароматичног прстена формиран између **Op**,  $\Omega$  и интерагујућег водониковог атома означен је са  $\varphi$ . Изабране су само оне кристалне структуре у којима је растојање између интерагујућег атома водоника и акцепторског атома кисеоника мање од 2,9 Å, а угао  $\alpha \geq 110^\circ$ . Иако је ово растојање још увек веће од Ван дер Валсових радијуса (2,72 Å), изабрани критеријуми су рестриктивнији од критеријума коришћених у другим истраживањима [156]. Резултати прорачуна указују да на растојању од 2,9 Å енергија интеракције још увек може да буде изнад 1,0 kcal/mol. С обзиром да постоји и могућност грађења паралелних интеракција уведен је и додатни критеријум да би се ове интеракције избегле [157]. Наиме, код паралелних интеракција атом водоника из ОН групе усмерен је ка центру ароматичног прстена. Зато су у случају воде и кисеоничних акцептора типа HOZ, у обзир узимане само оне структуре код којих је растојање  $d$  краће од растојања између интерагујућег водониковог атома и било ког водониковог атома са воде или HOZ кисеоничних акцептора.

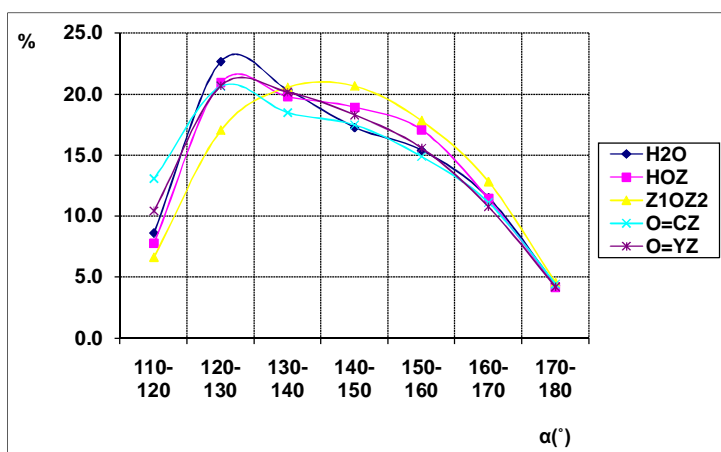
Претрагом Кембричке банке кристалографских података пронађен је велики број C-H/O контаката између ароматичних C-H донора и различитих типова кисеоничних акцептора. Као што је већ објашњено, посматрано је пет различитих типова кисеоничних акцептора: вода, HOZ,  $Z_1OZ_2$ , O=CZ и O=YZ.

**Табела 4.1** Број C-H/O интеракција између ароматичних C<sub>6</sub>-H група и различитих типова молекула акцептора

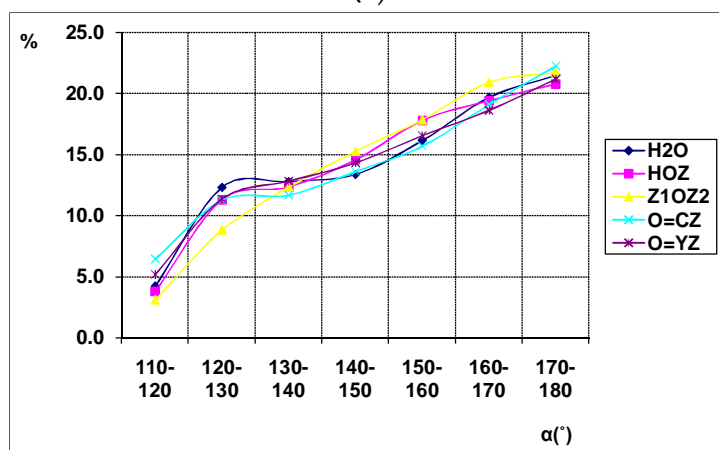
	C <sub>6</sub> -H... H <sub>2</sub> O	C <sub>6</sub> -H... HOZ	C <sub>6</sub> -H... Z <sub>2</sub> OZ <sub>1</sub>	C <sub>6</sub> -H... O=CZ	C <sub>6</sub> -H... O=YZ
Укупно	3270	23375	51027	89688	71619
X = H	2058	15411	41728	49892	50868
Бифурковане	678	4188	11150	23075	12494
X = Cl	15	137	280	522	631

Највећи број структура пронађен је за O=CZ акцептор, чак 89688, затим за O=YZ (71619 структура), Z<sub>2</sub>OZ<sub>1</sub> (51027 структура), HOZ (23375 структура) док је најмањи број структура пронађен у случају молекула воде као акцептора (3270 структура).

Тежња ка линеарном распореду атома који учествују у C-H/O интеракцијама може се испитати расподелом угла  $\alpha$ . Да би се добили поузданији подаци коришћена расподела је коригована за фактор  $1/\sin\alpha$ , с обзиром да је простор који обухвата интервал  $\Delta\alpha$  мањи за линеарне интеракције него за оне које у значајној мери одступају од линеарности.



(a)



(б)

Слика 4.2 Некоригована (а) и коригована (б) расподела угла  $\alpha$  за C-H/O интеракције C-H ароматичних донора са различитим типовима акцептора

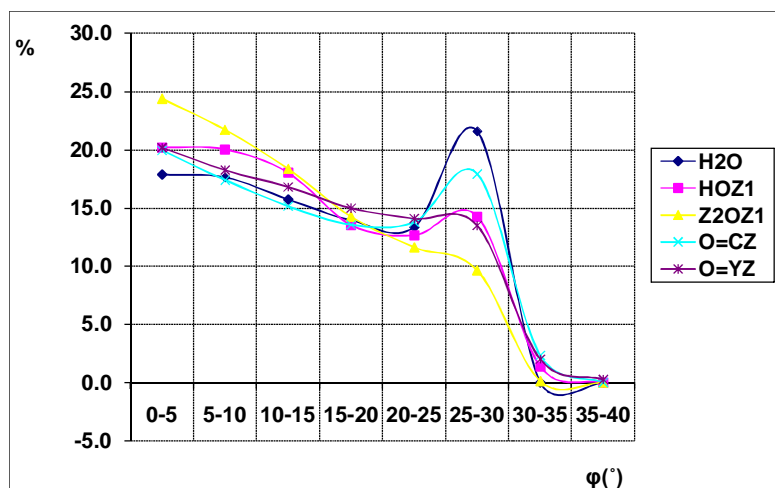
Да би се олакшало поређење резултата, сви графикони су урађени на основу процентуалне заступљености С-Н/О интеракција са датим акцептором у односу на укупан број структура са С-Н/О интеракцијама. На сликама 4.2а и 4.2б приказани су дијаграми расподеле угла  $\alpha$  са вредностима које нису кориговане угаоном корекцијом, као и са коригованим вредностима [35].

Графикон са некоригованим вредностима показује да велики број структура има вредност угла  $\alpha$  већу од  $140^\circ$ . Максимуми се за већину акцептора налазе у интервалу од  $120$  до  $130^\circ$ , док је једини изузетак  $Z_2OZ_1$  акцептор код ког се максимум налази у интервалу од  $140$  до  $150^\circ$ . Ови трендови нису у складу са подацима за јаке водоничне везе [158]. Статистичка анализа кристалографских података за водоничне везе алкохола показала је да ове водоничне везе показују јасну тежњу ка линеарној геометрији, при чему је број структура у којима је угао  $\alpha$  мањи од  $150^\circ$  на нивоу од 28% од укупног броја интеракција.

Приликом анализе угла  $\alpha$  за слабе водоничне везе од великог је значаја примена угаоне корекције [159, 160]. Дијаграм за расподелу угла  $\alpha$  са вредностима коригованим применом угаоне корекције приказан је на слици 4.2б. Кориговани дијаграми показују да С-Н/О интеракције са сваком од наведених група акцептора показују тежњу ка линеарном распореду. Поред тога, кориговани дијаграми показују и да се у случају воде и  $O=CZ$  акцептора јавља и додатни, мање изражени пик у интервалу од  $120$  до  $130^\circ$ . Показана тежња ка линеарности није јако изражена и она је мања у односу на раније објављене податке за С-Н/О интеракције  $sp^2$  хибридизованог атома у случају  $C=CH_2$  групе као донора и  $O=C$  групе као акцептора [158].

Да би се објаснила овако мала тежња ка линеарности С-Н/О интеракција ароматичних С-Н донора, анализирани су вредности угла  $\phi$ . Угао  $\phi$  може бити од великог значаја за описивање геометрије С-Н/О

интеракција, с обзиром да он показује колико је одступање пројекције кисеониковог атома на раван ароматичног прстена од интерагујуће С-Н везе. Дијаграм расподеле угла  $\phi$  за свих пет група акцептора приказан је на слици 4.3.

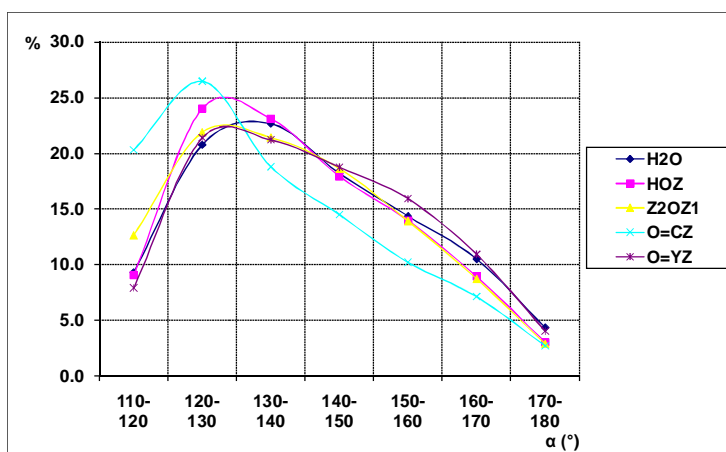


Слика 4.3 Расподела вредности угла  $\phi$  за С-Н/О интеракције ароматичних С-Н донора са различитим типовима акцептора

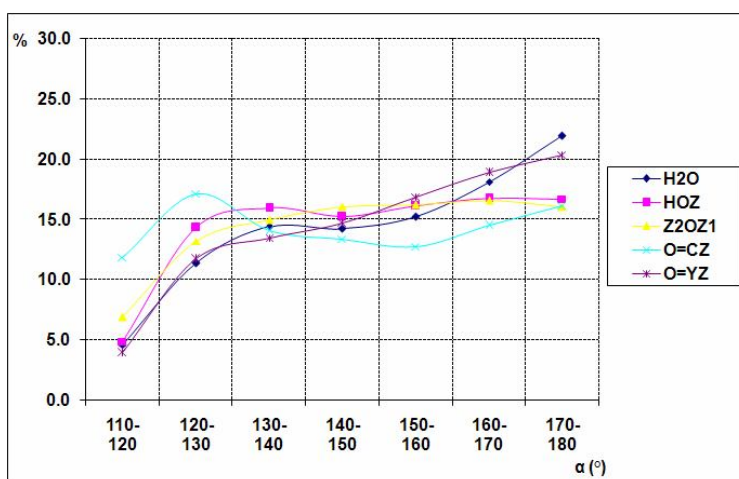
На основу дијаграма може се приметити да се вредности угла  $\phi$  налазе у интервалу од 0 до 40°. Може се приметити и да се јављају две групе пикова, једна у интервалу од 0 до 5° и друга у интервалу од 25 до 30°. У зависности од типа акцептора пикови су мање или више изражени. Пикови у интервалу од 25 до 30° су највише изражени у случају воде и О=CZ акцептора. Ово је у складу са подацима добијеним анализирањем угла  $\alpha$  за ове акцепторе, с обзиром да су у случају угла  $\alpha$  ови акцептори показали максимуме у интервалу од 120 до 130° (слика 4.2). Положаји оба пика указују на значајно одступање од линеарности.

Вредности угла  $\phi$  од 25 до 30° могу бити последица постојања бифуркованих С-Н/О интеракција. Два суседна водоникова атома везана за ароматични прстен дају могућност за стварање бифуркованих С-Н/О интеракција, у којима акцепторски атом кисеоника истовремено интерагује са два водоникова атома из С-Н фрагмената. До овога може да

дође у структурама у којима се атом водоника налази у орто- положају у односу на интерагујућу С-Н групу, на месту супституента Х (слика 4.1). Визуелна анализа кристалних структура показује да постоји велики број структура у којима се јављају бифурковане С-Н/О интеракције. Имајући у виду да до успостављања бифуркованих интеракција може доћи само у случају када се водоников атом налази у орто- положају у односу на интерагујућу С-Н групу, такве структуре су посебно анализиране.



(а)

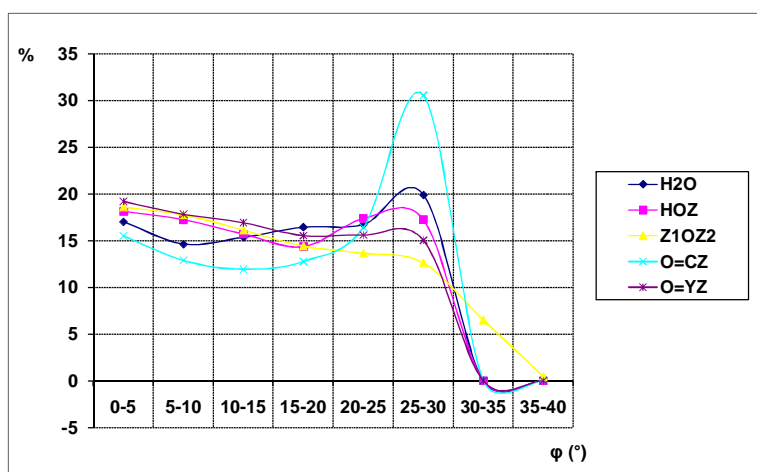


(б)

Слика 4.4 Некоригована (а) и коригована (б) расподела угла  $\alpha$  за С-Н/О интеракције С-Н ароматичних донора са различитим типовима акцептора. Узете су у обзир само структуре у којима је атом водоника у положају Х (слика 4.1).

На слици 4.4 су приказане расподеле за некориговане и кориговане вредности угла  $\alpha$  за структуре код којих се водоников атом налази у орто-положају у односу на интерагујућу С-Н групу.

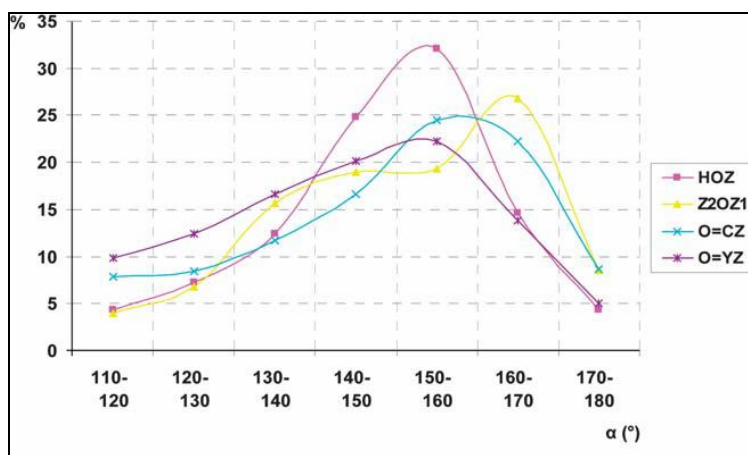
Дијаграми расподеле за некориговане вредности угла  $\alpha$  показују максимуме у интервалу од  $120$  до  $140^\circ$  за свих пет типова акцептора. Може се приметити да чак и кориговани дијаграми показују веома малу тежњу ка линеарном распореду атома који граде С-Н/О интеракције. Само се у случају воде као акцептора јавља повећана тежња ка грађењу линеарних контаката у области од  $170$  до  $180^\circ$ . Акцептори О=CZ типа показују јасан максимум у интервалу од  $120$  до  $130^\circ$ .



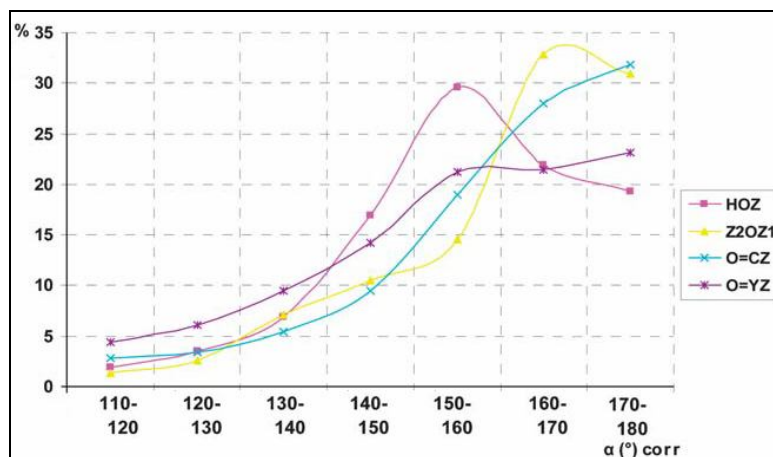
**Слика 4.5** Расподела вредности угла  $\phi$  за С-Н/О интеракције С-Н ароматичних донора са различитим типовима акцептора. У обзир су узете само структуре у којима је атом водоника у положају Х (слика 4.1).

На слици 4.5 приказана је расподела вредности угла  $\phi$  за структуре код којих се водоников атом налази у орто-положају у односу на интерагујућу С-Н групу. Ова расподела показује много израженије пикове у интервалу од  $25$  до  $30^\circ$  у односу на пикове на слици 4.3, што показује да бифурковане интеракције значајно утичу на угао  $\phi$ . У прилог томе говори и чињеница да је најизраженији пик за О=CZ акцепторе, међу којима је највећи удео бифуркованих С-Н/О интеракција. Ово је посебно значајно ако се има у виду да расподела угла  $\alpha$  за О=CZ акцепторе такође показује

максимум у интервалу од 120 до 130°. На основу наведених примера може се закључити да постоји значајна корелација између вредности угла  $\alpha$  и угла  $\phi$ . Треба напоменути да се интеракције са релативно великим вредностима угла  $\phi$  могу јавити и у случају када се у положају X налазе и други супституенти. У зависности од врсте супституента у X положају, акцептори могу симултано наградити додатне водоничне везе са супституентом X. Ове интеракције могу довести до већих вредности угла  $\phi$  и мањих вредности угла  $\alpha$  у таквим структурама.



(a)

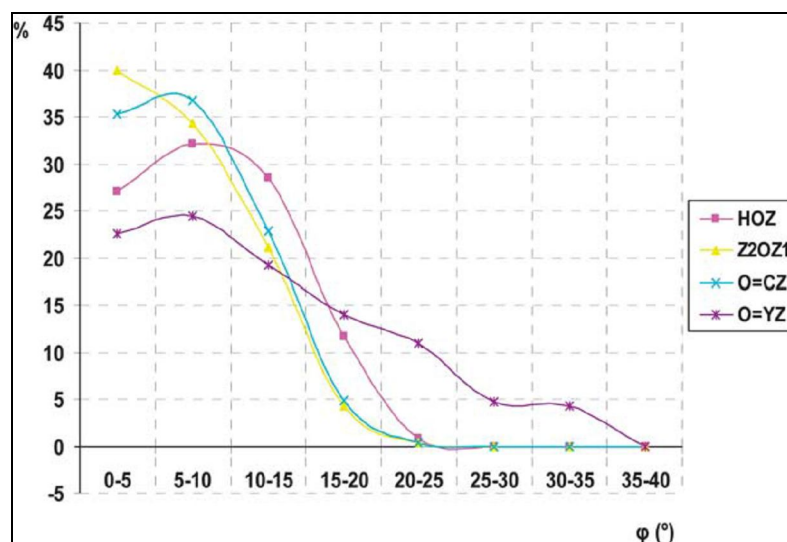


(б)

**Слика 4.6** Некоригована (а) и коригована (б) расподела угла  $\alpha$  за С-Н/О интеракције С-Н ароматичних донора са различитим типовима акцептора. У обзир су узете само структуре у којима је атом хлора на месту супституента у положају X (слика 4.1).

Да би се испитао утицај супституената у Х положају на геометрију С-Н/О интеракција анализирани су структуре са атомом хлора као супституентом (слика 4.6). Због малог броја интеракција, на дијаграмима нису приказани графикони за структуре у којима је акцептор молекула воде (табела 4.1). Поређењем ових дијаграма са дијаграмима за случај када је у положају Х (слика 4.1) атом водоника може се доћи до закључка да супституенти у великој мери утичу на геометрију С-Н/О интеракција. Расподеле на слици 4.6 показују израженију тежњу ка већим вредностима угла  $\alpha$ , иако само акцептори типа О=CZи О=YZ показују тежњу ка грађењу линеарних интеракција. Акцептори НОZ типа показују пик у интервалу од 150 до 160° што је последица грађења водоничне везе између водоника акцептора и атома хлора.

На слици 4.7 приказана је расподела вредности угла  $\phi$  узимајући у обзир само структуре у којима је атом хлора на месту супституента у положају Х. Максимуми ових расподела се јављају у региону од 5 до 10° што указује на већу тежњу ка линеарности него у случају када је атом водоника у положају Х (слика 4.5).

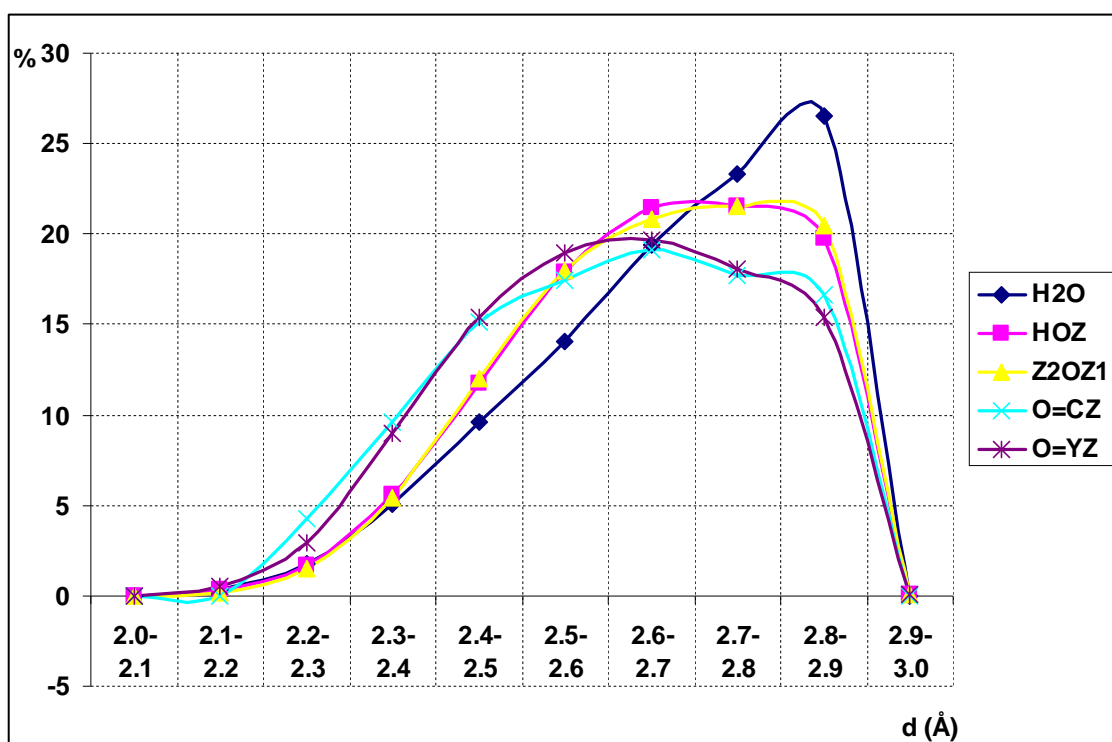


Слика 4.7 Расподела вредности угла  $\phi$  за С-Н/О интеракције С-Н ароматичних донора са различитим типовима акцептора. У обзир су узете само структуре у којима је атом хлора на месту супституента у положају Х.



Може се приметити да је максимум за HOZ акцептор на вишим вредностима у односу на остале акцепторе, што такође указује на грађење водоничне везе између атома водоника са HOZ и атома хлора.

Поред линеарности, испитиване су и друге геометријске карактеристике C-H/O интеракција C<sub>6</sub>-ароматичних C-H донора. На слици 4.8 приказана је расподела вредности O...H растојања у C-H/O интеракцијама за различите акцепторе.

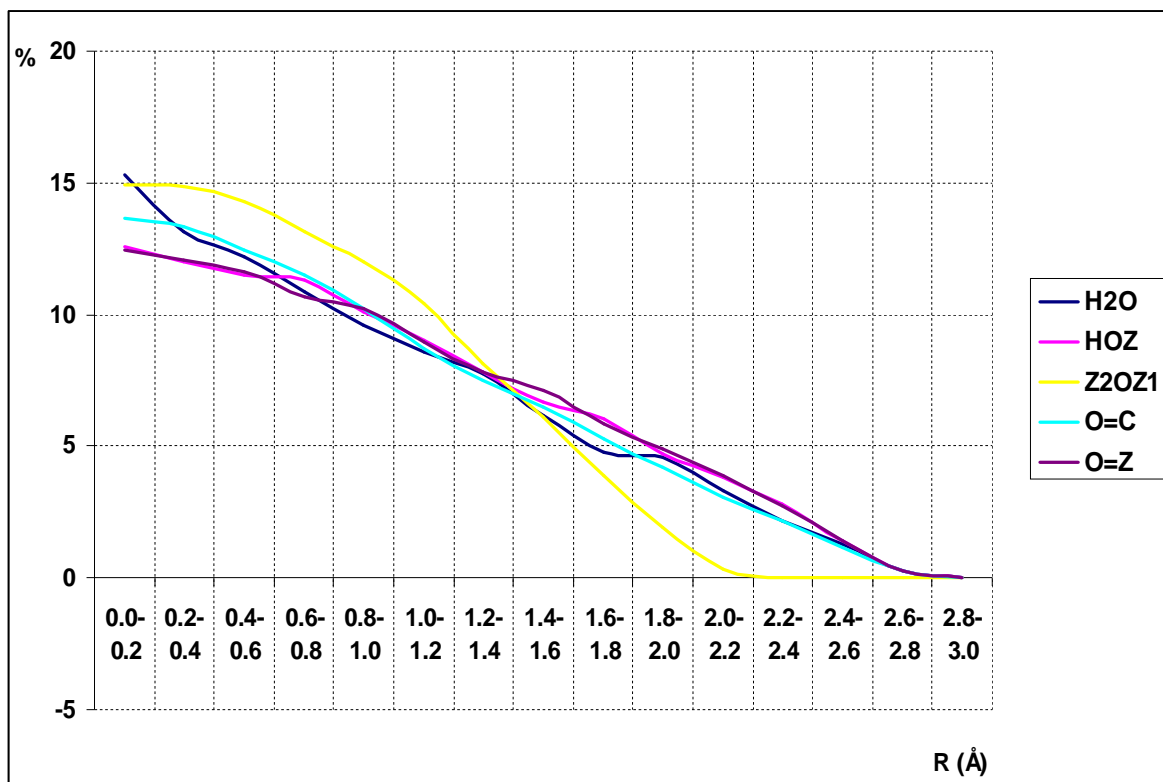


Слика 4.8 Расподела вредности O...H растојања за C-H/O интеракције између C<sub>6</sub>-ароматичних C-H донора и различитих акцептора

Расподела показује да се за већину акцептора максимуми O...H растојања јављају у региону од 2,6 до 2,8 Å. Изузетак је вода код које се максимум јавља у региону од 2,8 до 2,9 Å. Међутим, и сви други акцептори у области од 2,8 до 2,9 Å показују мање или више изражене пикове, врло често веома блиске максимумима.

Анализиране су и вредности нормалног растојања (R) атома кисеоника од равни ароматичног прстена. Дијаграм расподеле вредности

нормалног растојања за С-Н/О интеракције између С<sub>6</sub>-ароматичних С-Н донора и различитих акцептора приказан је на слици 4.9.



Слика 4.9. Расподела вредности нормалног растојања за С-Н/О интеракције између С<sub>6</sub>-ароматичних С-Н донора и различитих акцептора

Расподела вредности нормалног растојања (слика 4.1) за све типове акцептора показује максимуме у региону од 0,0 до 0,2 Å што одговара ситуацији када је акцепторски атом кисеоника у равни ароматичног прстена. Овде је важно напоменути да иако се максимуми јављају у опсегу вредности који указује да кисеоник лежи у равни прстена, велики број структура се ипак јавља на растојањима већим од 0,4 Å од равни ароматичног прстена.

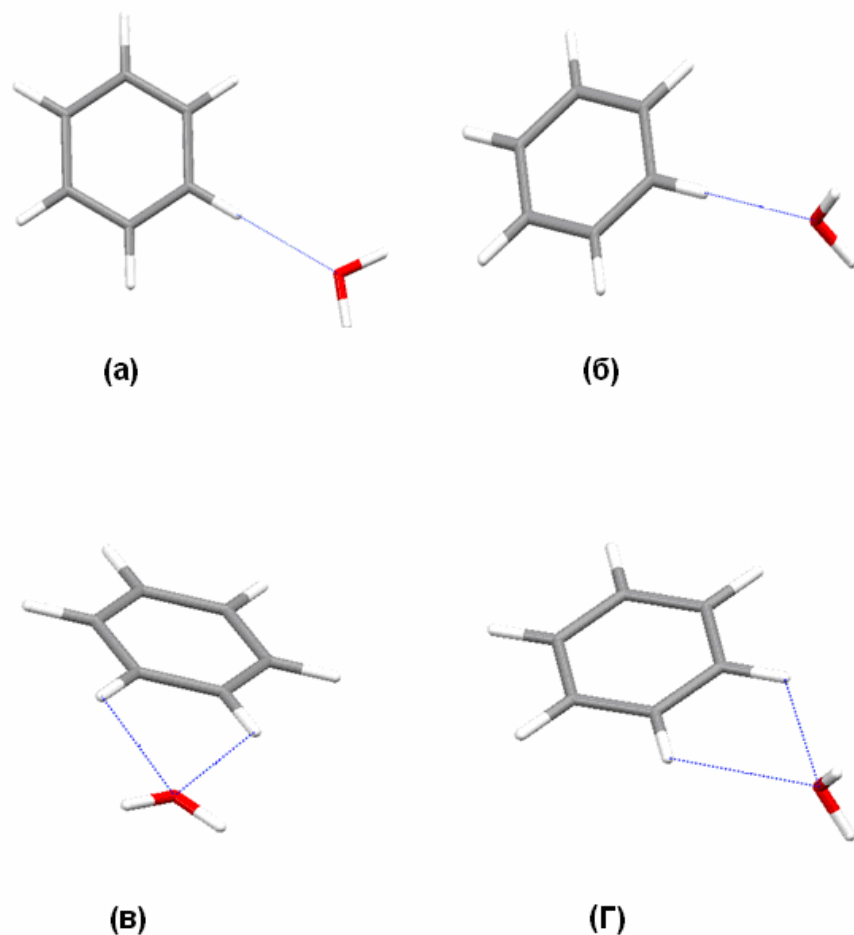
#### 4.2. Квантно-хемијски прорачуни С-Н/О интеракција између С<sub>6</sub>-ароматичних прстенова и различитих кисеоничних акцептора

*Ab initio* прорачуни су примењени на три модел система: бензен-вода, бензен-метанол и бензен-ацетон. Геометрије молекула воде, бензена, метанола и ацетона оптимизоване су коришћењем *cc*-PVTZ базиса и *Møller–Plesset* пертурбационе методе другог реда (MP2) [137]. Рачунате су фреквенције вибрације за све наведене молекуле коришћењем истог нивоа теорије, и нису добијене негативне вредности фреквенци што указује да су оптимизоване геометрије минимума. Овако оптимизоване геометрије су коришћене за рачунање енергија интеракције. Претходно је енергија бифурковане С-Н/О интеракције између молекула воде и бензена процењена помоћу CCSD(T) методе на лимиту базиса уз помоћ Хелгакерове методе екстраполације [140]. Добијена енергија износила је  $\Delta E_{\text{CCSD(T)}(\text{limit})} = -1,41 \text{ kcal/mol}$ .

Енергија интеракције израчуната коришћењем MP2/*cc*-PVTZ нивоа теорије износила је  $-1.38 \text{ kcal/mol}$ , што је веома близу вредности енергије израчунате помоћу CCSD(T) методе на лимиту базиса. Из овог разлога, све енергије су рачунате на MP2/*cc*-PVTZ нивоу теорије.

Растојање  $d$  је систематски мењано док су геометрије молекула који учествују у интеракцији одржаване константним. На овај начин су израчунате оптималне вредности растојања  $d$  за С-Н/О интеракције у наведеним модел системима. Грешка суперпозиције базиса (BSSE) је израчуната стандардном Бојс-Бернарди (*Boys–Bernardi*) методом [139].

Прорачуни су урађени за три различита модел система, при чему су за сваки од њих испитиване и нормална и копланарна оријентација (слика 4.10).



**Слика 4.10** Геометрије и оријентације донора и акцептора у испитиваним модел системима приказане на примеру модел система бензен-вода: (а) линеарна/копланарна, (б) линеарна/нормална, (в) бифуркована/копланарна и (г) бифуркована/нормална

За сваку оријентацију рачунате су енергије и линеарних и бифуркованих интеракција (слика 4.10). У свим модел системима атом кисеоника из воде се налази у равни са бензеновим прстеном. Резултати прорачуна су приказани у **табели 4.2**.

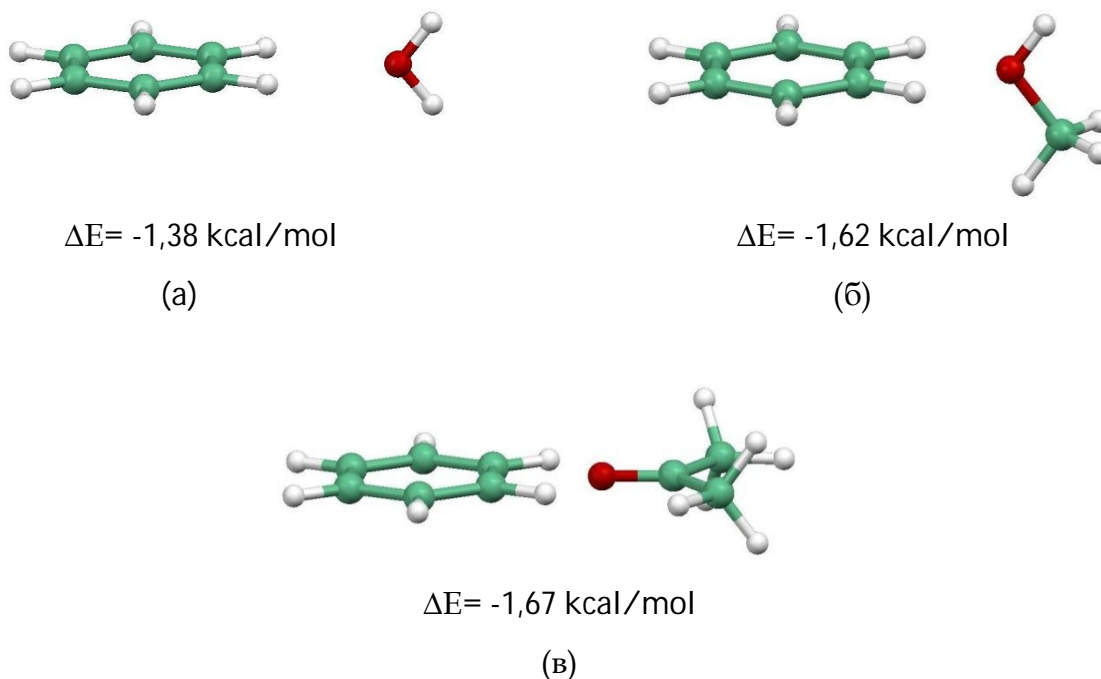
Табела 4.2 Израчунате<sup>а</sup> енергије интеракција и геометријски параметри<sup>б</sup> С-Н/О интеракција у системима бензен-вода, бензен-метанол и бензен-ацетон

Молекул акцептора	Геометрија		$\Delta E$	<b>d</b>	<b>r<sub>o</sub></b>
			(kcal/mol)	(Å)	(Å)
Вода	линеарна	нормално	-1,28	2,5	4,97
		копланарно	-1,10	2,5	4,97
	бифуркована	нормално	<b>-1,38</b>	<b>2,8</b>	<b>4,65</b>
		копланарно	-0,95	2,9	4,77
Метанол	линеарна	нормално	-1,47	2,4	4,87
		копланарно	-1,27	2,5	4,97
	бифуркована	нормално	<b>-1,63</b>	<b>2,7</b>	<b>4,54</b>
		копланарно	-1,17	2,8	4,65
Ацетон	линеарна	нормално	-1,4	2,5	4,97
		копланарно	-1,45	2,5	4,97
	бифуркована	нормално	-1,59	2,7	4,54
		копланарно	<b>-1,70</b>	<b>2,7</b>	<b>4,54</b>

<sup>а</sup>MP2/cc-pVTZ ниво теорије са BSSE корекцијом

<sup>б</sup>слика 4.1.

Прорачуни су показали да су С-Н/О интеракције у модел системима у којима су равни воде и метанола нормалне на раван бензена јаче него у модел системима у којима се вода и метанол налазе у равни бензеновог прстена. Са друге стране, С-Н/О интеракције између ацетона и бензена су јаче у случају када ова два молекула леже у истој равни. Показано је и да се најјаче С-Н/О интеракције јављају између бензена и ацетона као акцептора интерагујућег атома водоника.



**Слика 4.11** Најстабилније геометрије и израчунате енергије С-Н/О интеракција између молекула бензена и акцептора: воде (а), метанола (б) и (в) ацетона

Поред тога, резултати прорачуна јасно показују да су у свим случајевима енергије С-Н/О контаката јаче за бифурковане, него за линеарне интеракције. Разлика у енергији бифуркованих и линеарних интеракција највећа је у случају модел система бензен-ацетон.

#### 4.3. Поређење резултата квантно-хемијских прорачуна са експерименталним подацима

Резултати прорачуна су у складу са подацима добијеним анализом кристалних структура из Кембричке банке кристалографских података. Израчунате енергије интеракција су веће за бифурковане С-Н/О интеракције него за линеарне, што је у складу са расподелама углова  $\alpha$  и  $\phi$  из кристалних структура. Поред тога, најјаче бифурковане и линеарне

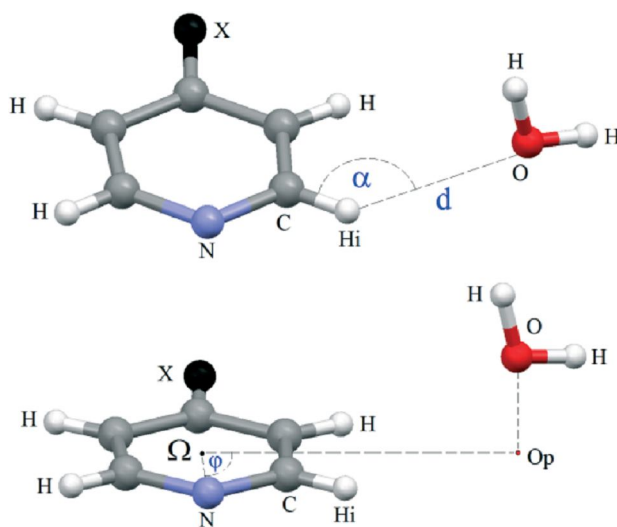
интеракције се јављају у случају када је акцептор водоника ацетон, што је у складу са великим уделом C-H/O интеракција O=C акцептора у кристалним структурама.

Занимљиво је и да једино молекул ацетона гради најстабилнију интеракцију у копланарној оријентацији у односу на молекул бензена. Ово такође може да допринесе већој заступљености бифуркованих интеракција међу структурама са O=C акцепторима. Копланарне оријентације са кратким растојањима омогућавају веома ефикасно паковање у кристалним структурама.

## 5. ПРОУЧАВАЊЕ ЕНЕРГИЈА И ГЕОМЕТРИЈЕ С-Н/О ИНТЕРАКЦИЈА ИЗМЕЂУ ПИРИДИНА И ВОДЕ

### 5.1. Претраживање Кембричке банке кристалографских података

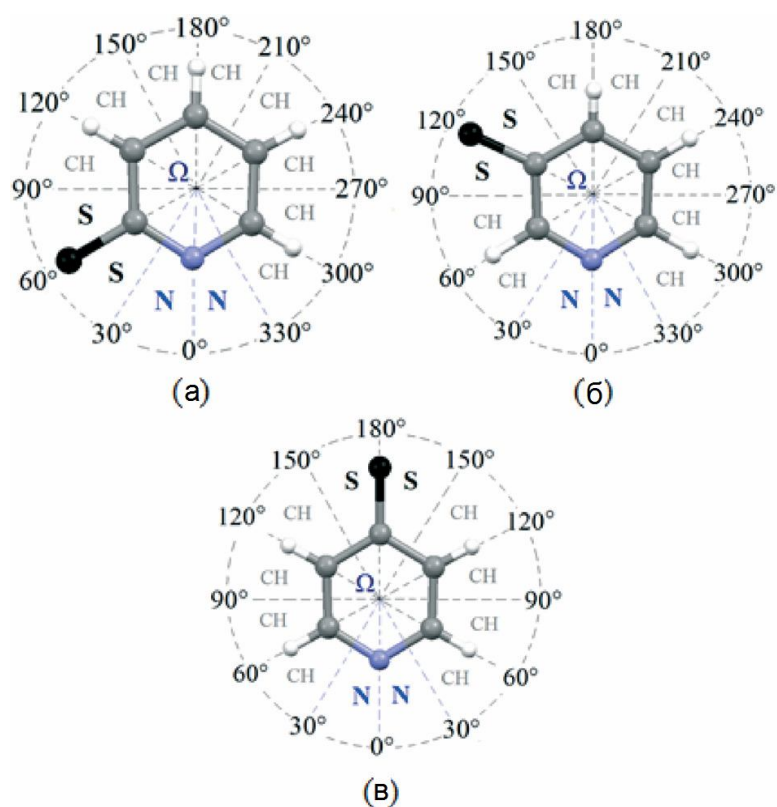
Кембричка банка кристалографских података је претражена како би се пронашле све структуре које садрже некоординоване, несупституисане молекуле пиридина и воде између којих се јављају С-Н/О интеракције [161]. Геометријски критеријуми за С-Н/О интеракције (слика 5.1) су исти као и у претходном поглављу; изабране су само оне кристалне структуре у којима је растојање између интерагујућег атома водоника и акцепторског атома кисеоника мање од  $2,9 \text{ \AA}$ , а угао  $\alpha \geq 110^\circ$ . Као и у случају С-Н/О интеракција са бенzenом, и овде је приликом анализе угла  $\alpha$  примењена угаона корекција. Да би се избегли кратки Н-Н контакти и паралелне интеракције са О-Н групом, у обзир су узимане само оне структуре код којих је О...Н растојање било краће од растојања између интерагујућег водониковог атома са пиридина и најближег водониковог атома са воде.



Слика 5.1 Геометријски параметри коришћени за претраживање и анализу структура из Кембричке банке кристалографских података



Таквом претрагом добијен је мали број структура који није био довољан за статистичку анализу података. Претрага је поновљена узимајући у обзир моносупституисане, некоординоване молекуле пиридина и молекуле воде. Коришћена су три сета структура у којима је пиридин био супституисан у орто-, мета- и пара- положају (слика 5.2).



Слика 5.2 Расподела простора око прстена пиридина: N (регион атома азота), S (регион супституента) и C-H (остали простор). На слици су приказани могући случајеви за (а) орто-, (б) мета- и (в) пара- положај супституента.

Простор око прстена пиридина може се поделити у три региона: N (регион атома азота), S (регион супституента) и C-H (регион који обухвата остали простор). Региони су дефинисани на основу вредности угла  $\phi$ . N регион је део простора у ком угао  $\phi$  има вредности од 0 до 30° и од 330 до 360° (у случају пара- супституисаног пиридина овај регион постоји само у

интервалу од 0 до 30°). S регион је део простора око супституента. C-H регион обухвата простор ограничен вредностима угла  $\phi$  од 30 до 330°, осим у случају пара- супституисаног пиридина када обухвата простор од 30 до 150°. Интеракције C-H/O типа нису тражене у N и S регионима, с обзиром да су контакти у овим деловима простора одређени тежњом атома азота да гради водоничну везу односно природом супституента.

Доказано је да на стекинг интеракције молекула пиридина у великој мери утиче постојање класичне водоничне везе. [162] Да би се испитао утицај водоничног везивања у ком учествује атом азота са пиридина на C-H/O интеракције између пиридина и воде, Кембричка банка кристалографских података је претражена на све структуре у којима постоји C-H/O интеракција између моносупституисаног молекула пиридина и воде, али и класична водонична веза у којој учествује атом азота из пиридина. Класичном водоничном везом су сматрани сви контакти између пиридина и X-H врста (где X може бити O, N, F или S).

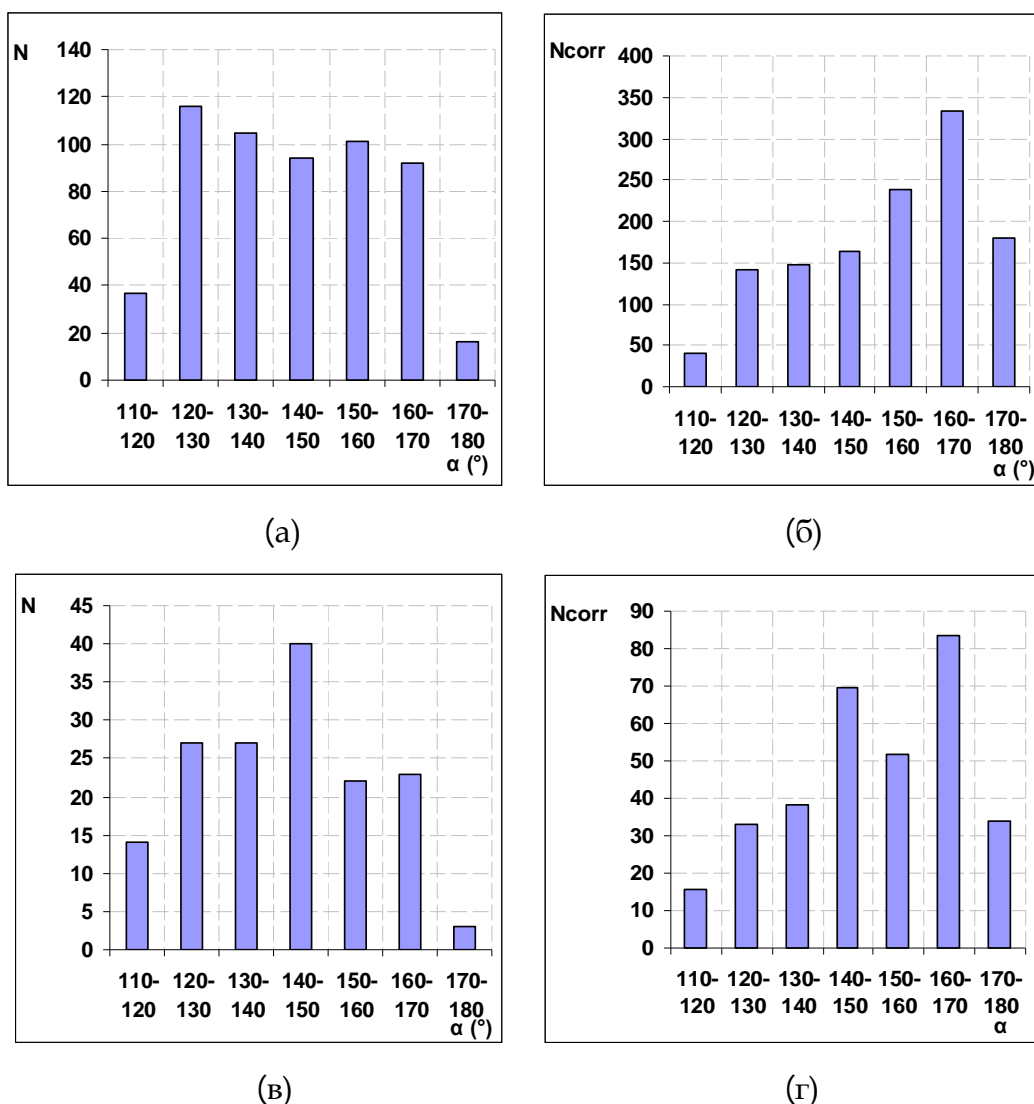
Претрагом Кембричке банке кристалографских података, уз примену наведених геометријских критеријума, пронађено је свега девет C-H/O интеракција са несупституисаним молекулом пиридина и водом. Због овако малог броја структура претрага је поновљена узимајући у обзир моносупституисане деривате пиридина (табела 5.1). Претрагом је пронађена 717 C-H/O интеракција између моносупституисаних деривата пиридина и молекула воде.

**Табела 5.1** Број C-H/O интеракција између моносупституисаних молекула пиридина и воде у кристалним структурама

Положај супституента	Укупно	Пиридини са водоничном везом	Пиридини без водоничне везе
Орто	271	180	91
Мета	113	95	18
Пара	333	266	47
$\Sigma$	717	561	156

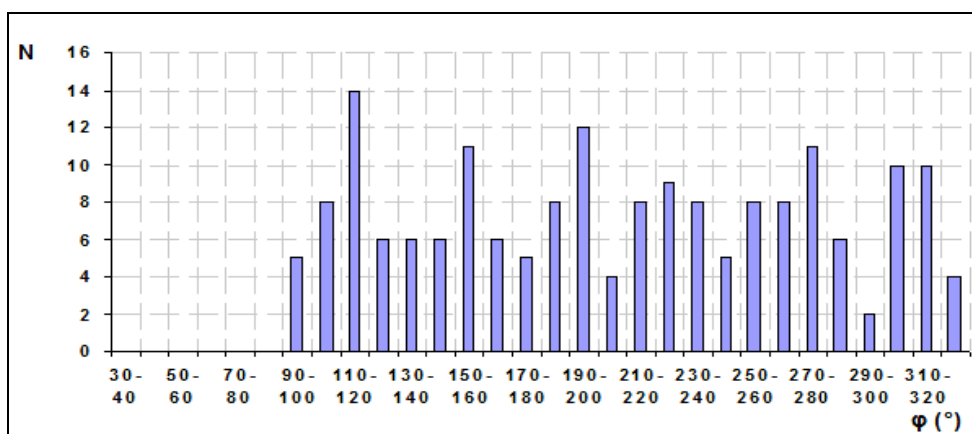
У неким од тих структура примећено је да молекул пиридина истовремено гради С-Н/О интеракције и класичну водоничну везу. Због тога су структуре у којима постоји класична водонична веза анализирани одвојено од структура у којима не постоји.

На слици 5.3 приказани су некориговани и кориговани хистограми расподеле угла  $\alpha$  за С-Н/О интеракције између пиридина и воде.

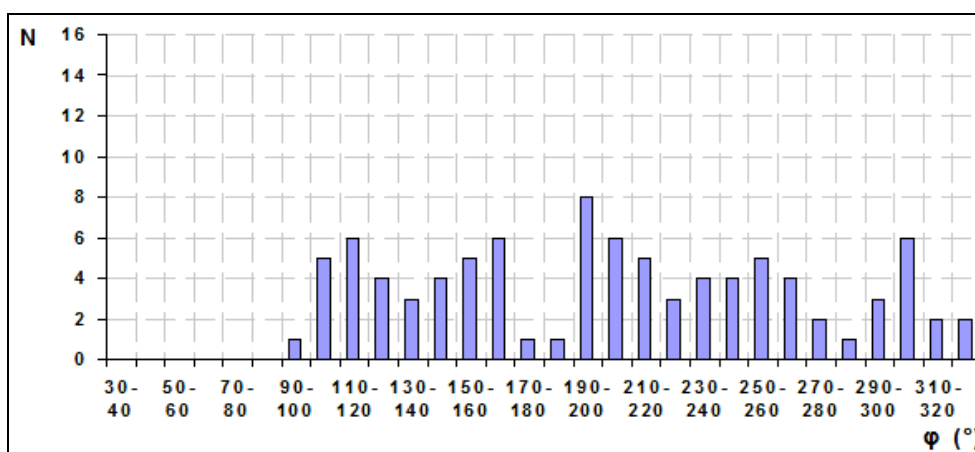


Слика 5.3 Расподела (а) некоригованих и (б) коригованих вредности угла  $\alpha$  за С-Н/О интеракције између воде и пиридина који гради класичну водоничну везу, као и расподела (в) некоригованих и (г) коригованих вредности угла  $\alpha$  за С-Н/О интеракције између воде и пиридина који не гради класичну водоничну везу

Некориговане расподеле угла  $\alpha$  за обе групе С-Н/О интеракција између воде и пиридина (са и без водоничне везе) не показују јасно тежњу ка било којој вредности. Број структура у којима постоје линеарне интеракције (угао  $\alpha$  око  $180^\circ$ ) је веома мали, поготово у некоригованим расподелама. Ове расподеле су сличне расподелама добијеним за С-Н/О интеракције арил група, али се разликују од расподела за јаке водоничне везе алкохола, код којих је примећена јасна тенденција ка линеарној геометрији уз веома мали број структура са углом  $\alpha$  мањим од  $150^\circ$ . [35, 158] Кориговани дијаграми показују благу тежњу С-Н/О интеракција ка линеарној геометрији, са максимумима између  $160$  и  $170^\circ$ .



(a)

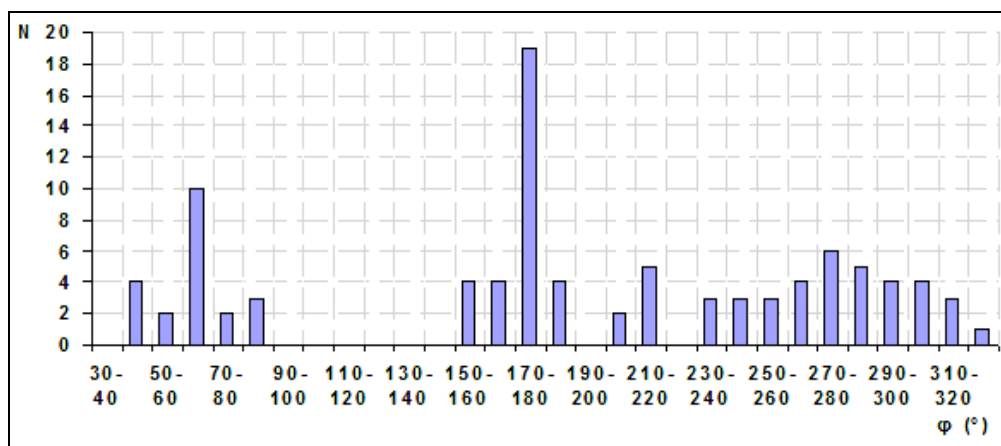


(б)

Слика 5.4 Расподела угла  $\phi$  за орто- супституисани пиридин (а) са класичном водоничном везом и (б) без класичне водоничне везе

Хистограми расподела угла  $\phi$  приказани су одвојено за орто-, мета- и пара- супституисане пиридине. Расподела угла  $\phi$  за С-Н/О интеракције између воде и орто- супституисаног пиридина са и без класичне водоничне везе приказане су на **слици 5.4**. Регион атома азота није приказан на овим дијаграмима, а у регион супституента нема података. Изражени пикови у приказаним расподелама за орто- супституисане пиридине јављају се у регионима 110-120°, 150-160°, 190-200°, 270-280° и 300-320°. Поред тога, јавља се и нешто мање изражен пик у региону 220-230°. Сви пикови осим оног у региону од 110 до 120° одговарају деловима простора између С-Н група пиридина (**слика 5.2**). Постојање пикова у овим регионима указује на тежњу ка грађењу нелинеарних С-Н/О интеракција.

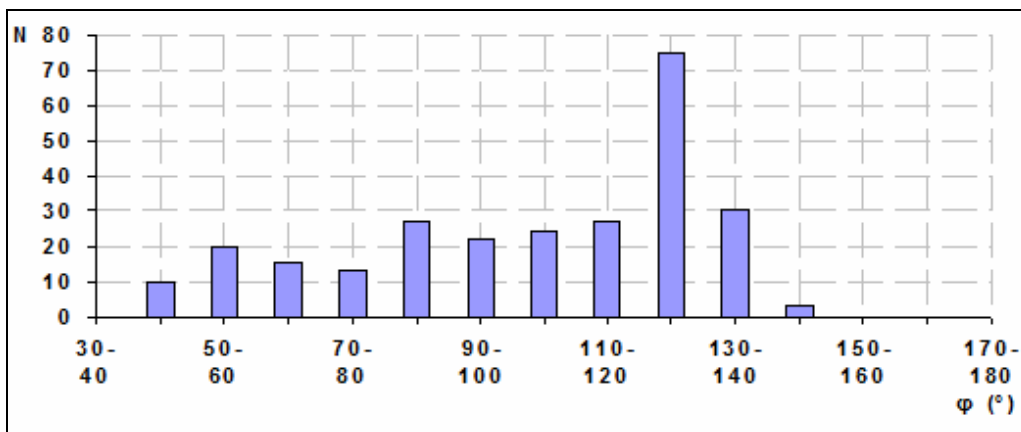
На **слици 5.5** приказана је расподела угла  $\phi$  за мета- супституисани пиридин са класичном водоничном везом. Расподела за мета-супституисани пиридин без класичне водоничне везе није приказана због малог броја структура (**табела 5.1**).



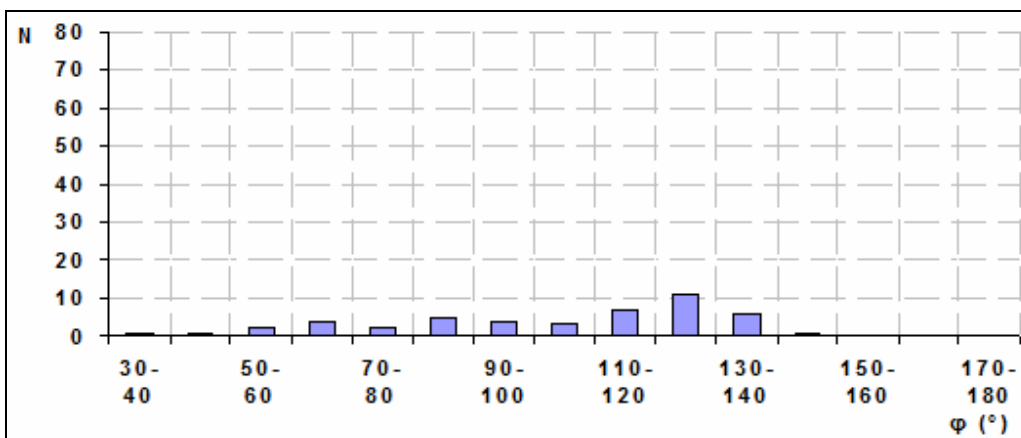
**Слика 5.5** Расподела угла  $\phi$  за мета- супституисани пиридин са класичном водоничном везом

У највећем броју структура са мета- супституисаним водоником угао  $\phi$  има вредности од 170 до 180°, иако се јавља и један мање изражен пик у региону од 60 до 70°. Ово указује на тежњу ка грађењу С-Н/О интеракција са С-Н групама у пара- и орто- положајима (**слика 5.1**).

На слици 5.6 приказане су расподеле угла  $\phi$  за пара- супституисани пиридин са класичном водоничном везом (а) и без класичне водоничне везе (б).



(а)



(б)

Слика 5.6 Расподела угла  $\phi$  за пара- супституисани пиридин (а) са класичном водоничном везом и (б) без класичне водоничне везе

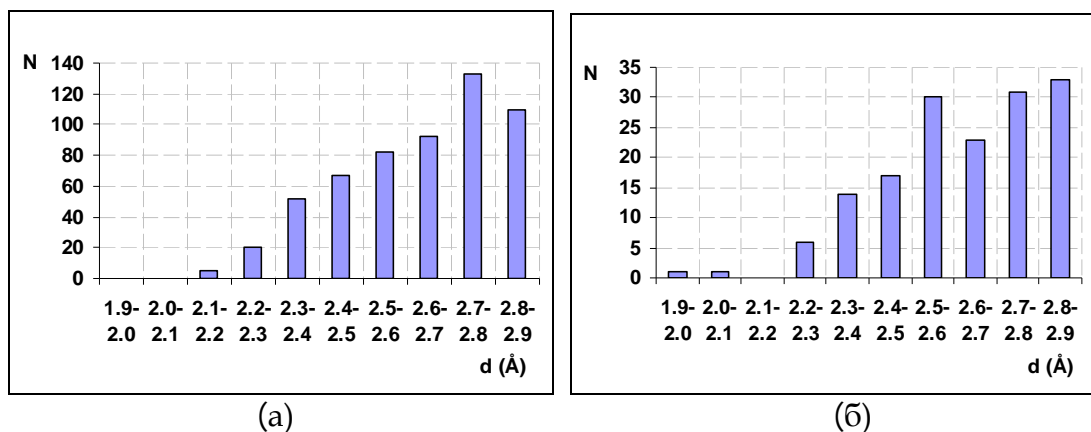
Дијаграми расподеле угла за  $\phi$  за пара- супституисани пиридин показују максимуме у региону од 120 до 130° што одговара С-Н/О интеракцијама са С-Н групом у мета- положају (слика 5.1).

Расподела за орто- супституисане пиридине без класичне водоничне везе (слика 5.4) има максимум у региону 190–200°, као и мање изражене пикове у регионима 110–120°, 160–170° и 300–310°, што указује на тежњу ка грађењу С-Н/О интеракција у простору између пара- и мета- С-Н група пиридина.

Број кристалних структура са мета- супституисаним пиридинима без класичне водоничне везе је веома мали, тако да није било могуће урадити статистичку анализу (табела 5.1).

Расподела за пара- супституисане пиридине без класичне водоничне везе (слика 5.6) показује максимум у области од 120 до 130°, што указује на тежњу ка грађењу С-Н/О интеракција у мета- положају као и у простору између мета- и орто- С-Н група.

Подаци приказани на сликама 5.4-5.6 показују да присуство супституента има веома изражен утицај на расподелу угла  $\phi$ . У већини расподела максимуми се налазе на вредностима угла  $\phi$  које указују на интеракцију са С-Н групом у близини супституента (изузетак је расподела за орто- супституисани пиридин без водоничне везе). Визуелна анализа кристалних структура показала је да у већини случајева атом кисеоника са воде формира симултане водоничне везе са С-Н фрагментом и са супституентом. Готово сви остали пикови који нису у близини супституента односе се на подручје између С-Н група. Слична је ситуација и са несупституисаним пиридинима, с обзиром да расподеле угла  $\phi$  које се односе на њих указују да постоји тежња ка грађењу бифуркованих интеракција са две С-Н групе (вредности око 90°, 150°, 210° и 270°).



Слика 5.7 Расподела О...Н растојања за С-Н/О интеракције између пиридина и воде (а) за структуре у којима пиридин гради и класичну водоничну везу и (б) за структуре у којима пиридин не гради класичну водоничну везу

Хистограми који приказују расподелу  $O\cdots H$  растојања за  $C-H/O$  интеракције између пиридина и воде у кристалним структурама дати су на слици 5.7. Највећи број  $C-H/O$  интеракција у структурама у којима пиридин гради водоничну везу има  $O\cdots H$  растојање у опсегу од 2,7 до 2,8 Å. У структурама у којима пиридин не гради водоничну везу  $O\cdots H$  растојања су померена ка нешто вишим вредностима тако да се максимум јавља између 2,8 и 2,9 Å.

## 5.2. Квантно-хемијски прорачуни $C-H/O$ интеракција пиридина и воде

Геометрије молекула воде и пиридина оптимизоване су коришћењем *cc*-PVTZ базиса и *Møller–Plesset* пертурбационе методе другог реда (MP2) [137]. Оптимизоване геометрије су коришћене за израчунавање енергија  $C-H/O$  интеракције између ових молекула. Енергије интеракције су рачунате коришћењем MP2 методе и *cc*-pVQZ базиса с обзиром да се показало да ова комбинација методе и базиса даје резултате који су у складу са енергијама добијеним рачунањем помоћу CCSD(T) методе на лимиту.

Растојање  $d$  између  $C-H$  фрагмента пиридина и атома кисеоника воде је систематски мењано док су геометрије пиридина и воде држане константним. На овај начин су израчунате оптималне вредности растојања  $d$  за  $C-H/O$  интеракције у наведеним модел системима, као и енергије  $C-H/O$  интеракције на тим растојањима. Грешка суперпозиције базиса (BSSE) је израчуната стандардном Бојс-Бернарди (*Boys–Bernardi*) методом [139]. Енергија  $C-H/O$  интеракције између воде и пиридина ( $\Delta E_{W/Pyr}$ ) коригована за BSSE грешку рачуната је преко једначине:

$$\Delta E_{W/Pyr} = E_{W/Pyr}^{W/Pyr} - E_W^{W/Pyr^*} - E_{Pyr}^{W^*/Pyr} \quad (5.1)$$



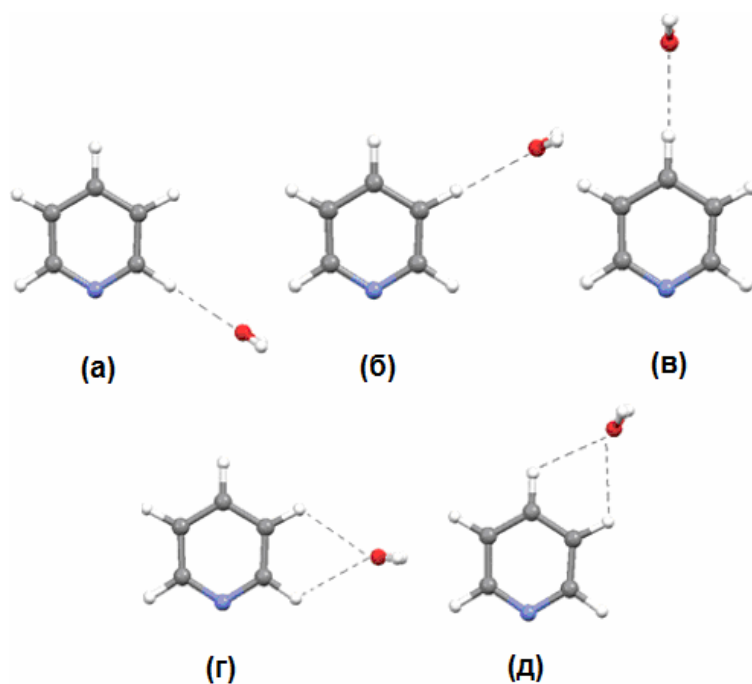
У једначини 5.1 симболи  $W$  и  $Pyr$  означавају воду и пиридин, док  $W^*$  и  $Pyr^*$  означавају молекуле воде и пиридина са такозваним *ghost* орбиталама. На сличан начин израчунате су енергије C-H/O интеракције између молекула воде и пиридина који гради и једну класичну водоничну везу са молекулом воде (једначина 5.2):

$$\Delta E_{W/PyrWH-bond} = E_{W/PyrWH-bond}^{W/PyrWH-bond} - E_W^{W/Pyr^*WH-bond^*} - E_{PyрWH-bond}^{W^*/PyрWH-bond} \quad (5.2)$$

Утицај водоничног везивања на енергију C-H/O интеракције између пиридина и воде ( $\Delta\Delta E$ ) израчунат је помоћу следеће једначине:

$$\Delta\Delta E = \Delta E_{W/PyрW\ H-bond} - \Delta E_{W/Pyр} \quad (5.3)$$

*Ab initio* прорачунима су израчунате енергије интеракције за комплексе пиридин-вода без класичне водоничне везе у којима су равни ова два молекула међусобно нормално оријентисане (слика 5.8).



**Слика 5.8** Модел системи пиридин-вода на којима су рађени квантно-хемијски прорачуни: (а) линеарна геометрија / орто- положај, (б) линеарна геометрија / мета- положај, (в) линеарна геометрија / пара-положај, (г) бифуркована геометрија / орто-мета положај и (д) бифуркована геометрија / мета-пара положај

Оваква оријентација је изабрана с обзиром да су прорачуни за модел системе бензен-вода показали да су комплекси у којима су молекули бензена и воде међусобно нормално оријентисани стабилнији од оних у којима ова два молекула леже у истој равни [35], као што је описано у претходном поглављу. Атом кисеоника са воде налази се у равни ароматичног прстена у свим модел системима, при чему се код линеарних интеракција налази наспрам С-Н везе, док се у случају бифуркованих интеракција налази на половини угла  $C\cdots O\cdots C$ .

Геометрије модел система пиридин-вода у којима се јављају бифурковане С-Н/О интеракције оптимизоване су коришћењем MP2 методе и cc-pVTZ базиса.

Резултати прорачуна приказани су у **табели 5.2**. Прорачуни показују да је најјача С-Н/О интеракција бифуркована интеракција између молекула воде и мета- и пара- С-Н група. Енергија ове интеракције износи -2,16 kcal/mol.

**Табела 5.2** Израчунате енергије С-Н/О интеракција (у kcal/mol) и оптимална растојања  $d$  (у Å) између молекула пиридина и воде за модел системе са класичном водоничном везом и без ње

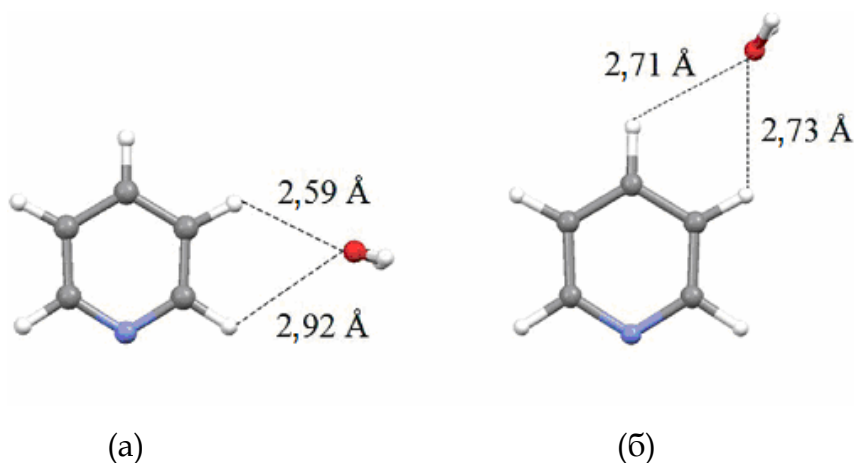
Модел систем	W/Pyr		W/PyrW <sub>H-bond</sub>		$\Delta\Delta E_{\square}$
	$d$ (H $\cdots$ O)	$\Delta E$	$d$ (H $\cdots$ O)	$\Delta E$	
<b>MP2/cc-pVQZ</b>					
Орто	2,5	-1,24	2,4	-1,64	-0,40
Мета	2,4	-1,94	2,4	-2,34	-0,40
Пара	2,4	-1,97	2,4	-2,33	-0,36
Орто-Мета	2,7	-1,96	2,7	-2,44	-0,48
Мета-Пара	2,7	-2,16	2,7	-2,58	-0,42
<b>CCSD(T) на лимиту</b>					
Мета-Пара	2,7	-2,30	2,7	-2,69	-0,39

Енергија друге могуће бифурковане С-Н/О интеракције (између воде и орто- и мета- С-Н група) износи -1,96 kcal/mol. Може се приметити да постоји тренд јачања С-Н/О интеракција. при чему су најјаче С-Н/О

интеракције воде са С-Н групом у пара- положају, нешто слабије у мета- и најслабије у орто- положају. Израчунате вредности енергија линеарних С-Н/О интеракција између пиридина и воде износе -1,24 kcal/mol у орто- положају, -1,94 kcal/mol у мета- положају и -1,97 kcal/mol у пара- положају.

Енергија бифуркованих интеракција између мета- и пара- С-Н група пиридина израчуната је CCSD(T) методом на лимиту базиса и она износи  $\Delta E_{\text{CCSD(T)}(\text{limit})} = -2,30$  kcal/mol (табела 5.2). Енергија С-Н/О интеракције израчуната коришћењем MP2 методе и cc-pVQZ базиса износи -2,16 kcal/mol што је веома слично енергији добијеној CCSD(T) методом на лимиту базиса.

Геометрије најстабилнијих орто-мета и мета-пара пиридин-вода комплекса су оптимизоване, а њихове геометрије после оптимизације приказане су на слици 5.9.



Слика 5.9 Оптимизоване структуре модел система пиридина и воде са бифуркованим интеракцијама и приказаним С-Н/О растојањима. Приказане су: (а) орто-мета и (б) мета-пара бифуркована С-Н/О интеракција

Енергије интеракције за оптимизоване геометрије приказане на слици 5.9 износе -2,05 kcal/mol за орто-мета и -2,21 kcal/mol за мета-пара бифурковану интеракцију. И у случају орто-мета и мета-пара система, растојања између кисеониковог атома са воде и С-Н група пиридина нису једнака, с обзиром да немају све С-Н групе исту тежњу ка грађењу С-Н/О

интеракција.

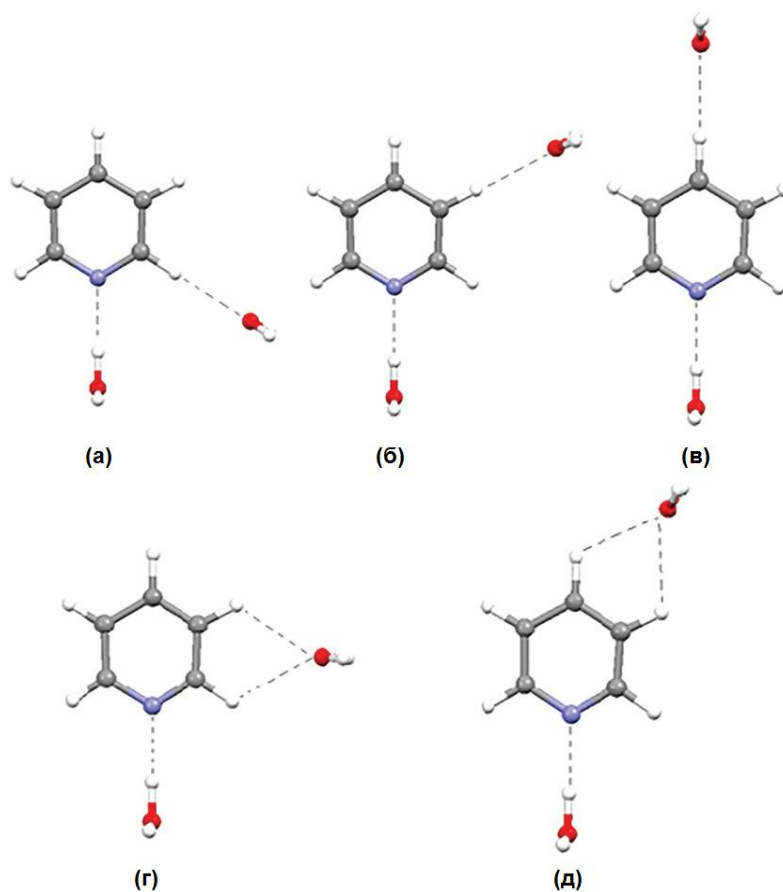
Енергије С-Н/О интеракција између пиридина и воде у највећем броју случајева значајно су јаче него енергије С-Н/О интеракција између бензена и воде (изузев интеракција у орто- положају) [35] (табеле 4.2 и 5.2). У погледу геометрије, оптимална О $\cdots$ Н растојања за линеарне С-Н/О интеракције са водоницима у мета- и пара- положају пиридина једнака су истим растојањима у бензен-вода модел системима и износе 2,4 Å (табеле 4.2 и 5.2). Ово растојање је нешто дуже за интеракције са атомима водоника у орто- положају и износи 2,5 Å. Растојање О $\cdots$ Н у бифуркованој мета-пара С-Н/О интеракцији износи 2,7 Å, исто као и у случају бифурковане С-Н/О интеракције у систему бензен-вода.

Резултати прорачуна за С-Н/О интеракције између молекула воде и молекула пиридина без класичне водоничне везе су у складу са анализом података из Кембричке банке кристалографских података. Расподела О $\cdots$ Н растојања за С-Н/О интеракције у оваквим системима показује максимум у региону од 2,7 до 2,9 Å (слика 5.7), што одговара растојањима добијеним квантно-хемијским прорачунима за најстабилније бифурковане С-Н/О интеракције (табела 5.2). Поред тога, расподеле вредности угла  $\phi$  у кристалним структурама показују да се молекули воде који нису у близини супституента најчешће налазе у простору између две С-Н групе (слике 5.4 - 5.6), што је у складу са резултатима прорачуна према којима су бифурковане С-Н/О интеракције стабилније од линеарних.

### 5.3. Испитивање утицаја водоничне везе на јачину С-Н/О интеракција између пиридина и воде

Анализа података из Кембричке банке кристалографских података показала је да се С-Н/О интеракције између пиридина и воде углавном јављају у структурама у којима је пиридин већ наградио класичну

водоничну везу (табела 5.1). Да би се испитао утицај водоничног везивања на енергију C-H/O интеракција између пиридина и воде, енергије ових интеракција су израчунате помоћу *ab initio* метода. За прорачуне су коришћени модел системи приказани на слици 5.10. Равни молекула пиридина и воде су као и у претходним прорачунима међусобно нормално оријентисане, а координате молекула воде који учествује у класичној водоничној вези су фиксиране. За дужину класичне водоничне везе између пиридина и воде узета је вредност од 2,0 Å, с обзиром да се показало да је то дужина H...N везе у најстабилнијим геометријама модел система пиридин-вода [162].

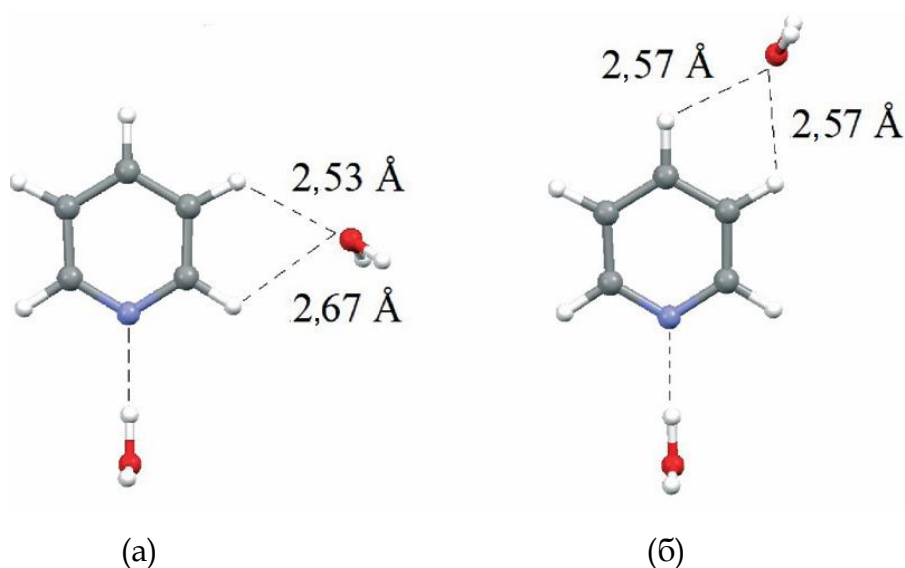


Слика 5.10 Модел системи пиридин-вода на којима су рађени квантно-хемијски прорачуни, а у којима постоји класична водонична веза: (а) линеарна геометрија / орто- положај, (б) линеарна геометрија / мета-положај, (в) линеарна геометрија / пара-положај, (г) бифуркована геометрија / орто-мета положај и (д) бифуркована геометрија / мета-пара положај

Резултати прорачуна су показали да су енергије С-Н/О интеракција у свим модел системима јаче од  $-2,0$  kcal/mol, изузев у случају интеракција са С-Н групом у орто- положају (табела 5.2). Поред тога, резултати су показали да су и у овим модел системима бифурковане интеракције јаче од линеарних. Најјача је мета-пара бифуркована С-Н/О интеракција чија енергија износи  $-2,58$  kcal/mol (MP2 метода и cc-pVQZ базис), односно  $-2,69$  kcal/mol (CCSD(T) метода на лимиту).

Разлика у енергији С-Н/О интеракције за пиридин са класичном водоничном везом и без ње показује да водонично везивање има велики утицај на енергију С-Н/О интеракција. Разлика у енергији између ова два типа модел система износи од  $-0,36$  kcal/mol до  $-0,48$  kcal/mol (табела 5.2) што значи да су у случају пиридина са класичном водоничном везом С-Н/О интеракције око 20% јаче.

Геометрије најстабилнијих орто-мета и мета-пара пиридин-вода комплекса са класичном водоничном везом су оптимизоване, а њихове оптимизоване геометрије приказане су на слици 5.11.



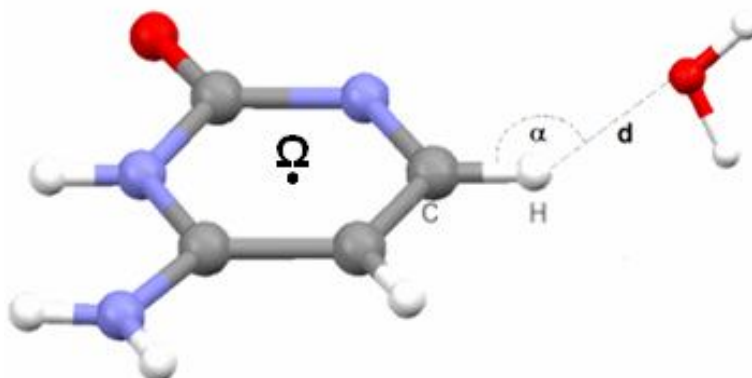
**Слика 5.11** Оптимизоване структуре модел система пиридин-вода са бифуркованим интеракцијама и приказаним С-Н/О растојањима. Приказане су: (а) орто-мета и (б) мета-пара бифуркована С-Н/О интеракција.

У случају орто-мета бифурковане интеракције примећује се блага тежња ка грађењу интеракције са С-Н групом у мета- положају, с обзиром да је О $\cdots$ Н растојање у С-Н/О интеракцији са мета- С-Н групом краће за 0,14 Å у односу на исто растојање у интеракцији са пара- С-Н групом. У случају мета-пара бифурковане интеракције оба О $\cdots$ Н растојања су исте дужине и релативно су кратка. Израчунате енергије С-Н/О интеракција оптимизованих структура су -2,50 kcal/mol за орто-мета и -2,61 kcal/mol за мета-пара С-Н/О интеракцију на основу чега се може закључити да спадају у групу релативно јаких С-Н/О интеракција.

## 6. ПРОУЧАВАЊЕ ЕНЕРГИЈА И ГЕОМЕТРИЈЕ С-Н/О ИНТЕРАКЦИЈА ИЗМЕЂУ МОЛЕКУЛА НУКЛЕИНСКИХ БАЗА И ВОДЕ

### 6.1. Претраживање Кембричке банке кристалографских података

Статистичка анализа С-Н/О интеракција између молекула нуклеинских база и воде заснована је на анализи кристалних структура из Кембричке банке кристалографских података [128]. Геометријски параметри коришћени за претрагу и анализу кристалних структура приказани су на слици 6.1.

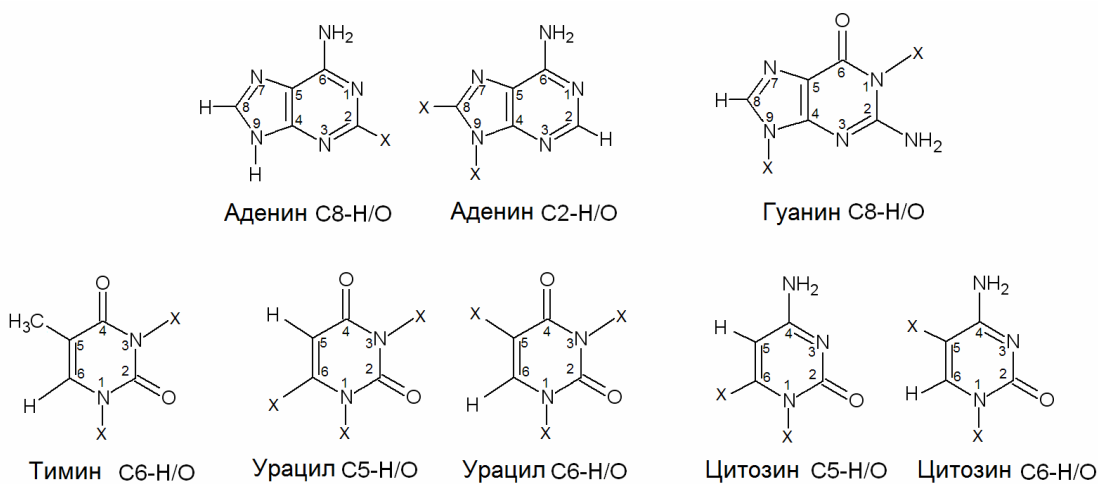


**Слика 6.1** Геометријски параметри коришћени за претрагу и анализу кристалних структура са С-Н/О интеракцијама између фрагмената нуклеинских база и воде. Растојање између интерагујућег атома водоника из С-Н група нуклеинске базе и атома кисеоника означено је са **d**. Угао између атома С-Н...О је означен са **α**. Центар ароматичног прстена је означен са **Ω**.

Кристалне структуре које садрже молекуле нуклеинских база и воде претражене су тако да се издвоје оне које задовољавају критеријуме за С-Н/О интеракције. Као критеријум је узето О...Н растојање краће од 2,9 Å и угао  $\alpha \geq 110^\circ$ . Применом ових критеријума пронађено је 69 С-Н/О



интеракција у којима учествују несупституисани молекули нуклеинских база. С обзиром да се на овај начин добија мали број С-Н/О интеракција, претрага је поновљена тако да укључује и несупституисане и супституисане молекуле нуклеинских база (слика 6.2). На овај начин је добијено 215 кристалних структура са 255 С-Н/О контаката између молекула нуклеинских база и молекула воде.



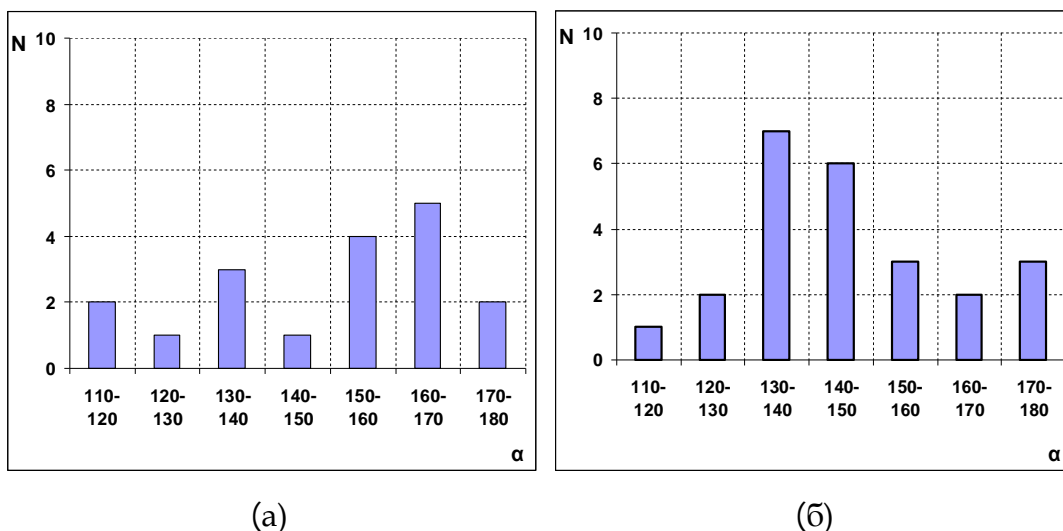
**Слика 6.2** Фрагменти нуклеинских база коришћени приликом претраге Кембричке банке кристалографских података. Положаји супституената на ароматичним прстеновима означени су са X (X = H или R). Атоми водоника се означавају бројем атома из ароматичног прстена за који су везани.

Бројеви кристалних структура и С-Н/О интеракција добијених претрагом Кембричке банке кристалографских података за супституисане и несупституисане молекуле нуклеинских база дати су у **табели 6.1**. Геометрије ових интеракција проучаване су статистичком анализом добијених података. С обзиром да је број С-Н/О интеракција у којима учествује молекул тимина, а које испуњавају наведене геометријске критеријуме веома мали (12 интеракција у 9 кристалних структура), статистичка анализа за кристалне структуре са молекулом тимина није рађена.

**Табела 6.1** Број кристалних структура и С-Н/О интеракција између С-Н група супституисаних и несупституисаних молекула нуклеинских база и воде

Интеракција	Број структура	Број контаката
Аденин С8-Н	23	24
Аденин С2-Н	15	18
Гуанин С8-Н	16	22
Тимин С6-Н	9	12
Урацил С5-Н	45	51
Урацил С6-Н	29	37
Цитозин С5-Н	35	42
Цитозин С6-Н	43	49
<b>Укупно</b>	<b>215</b>	<b>255</b>

Да би се испитала тежња С-Н/О интеракција између С-Н група нуклеинских база и воде ка линеарној геометрији, проучавана је расподела угла  $\alpha$  (слика 6.3).

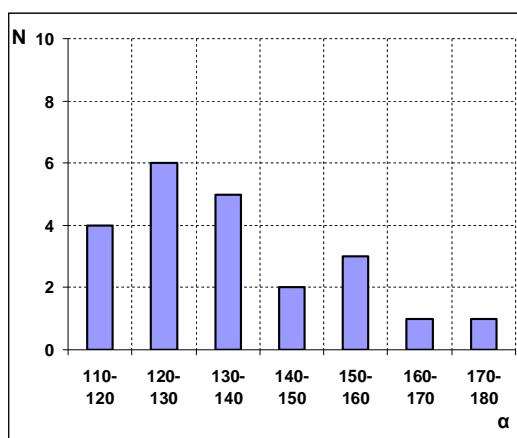


**Слика 6.3** Расподела угла  $\alpha$  за С-Н/О интеракције између молекула воде и (а) Н2 атома аденина односно (б) Н8 атома аденина

Расподела угла  $\alpha$  за С-Н/О интеракције у којима учествује Н8 атом водоника достиже максимум у интервалу од 130 до 140°. С друге стране, С-Н/О интеракције у којима учествује Н2 атом водоника показују изражену тежњу ка линеарности са максимумом расподеле у интервалу од

160 до 170°. Анализирањем резултата за кристалне структуре у којима постоји супституент у положају Х9 (у близини Н8 атома) показано је да суседни водоников атом односно супституент у значајној мери утиче на геометрију С-Н/О интеракција. Разлог за ово је способност молекула воде да гради симултане интеракције са већим бројем атома или атомских група. За разлику од Н8 атома, у близини Н2 атома не постоји други атом или атомска група с којим би молекул воде могао симултано да интерагује (слика 6.2), тако да С-Н/О интеракције у којима учествује Н2 атом показују већу линеарност у односу на С-Н/О интеракције у којима учествује Н8 атом.

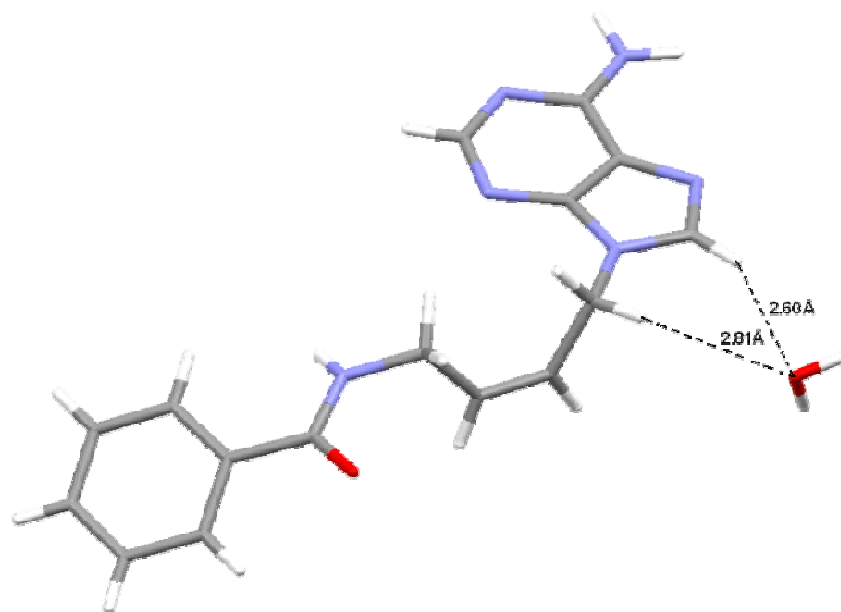
У случају Н8 атома гуанина расподела је слична (слика 6.4) као и за Н8 атом аденина (слика 6.3).



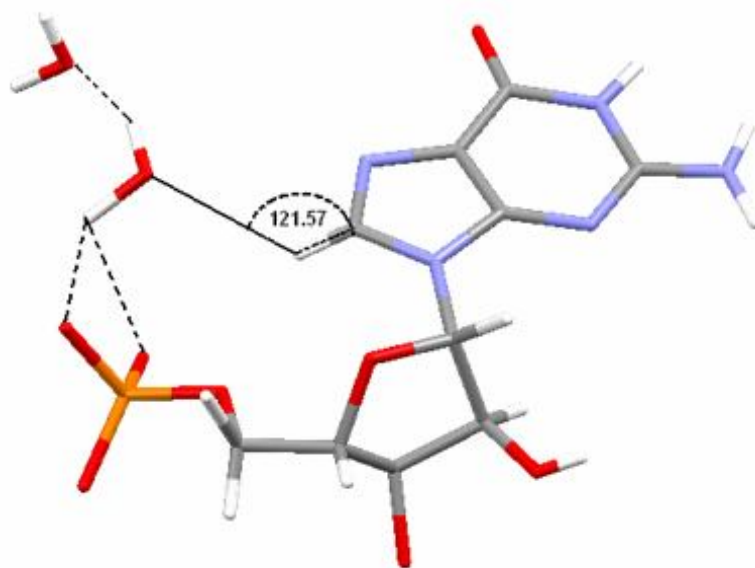
Слика 6.4 Расподела угла  $\alpha$  за С-Н/О интеракције између молекула воде и Н8 атома гуанина.

Расподела вредности угла  $\alpha$  за С-Н/О интеракције између молекула гуанина и воде достиже максимум у интервалу од 120 до 130° на основу чега се може закључити да ове интеракције немају изражену тежњу ка линеарној геометрији. Као и код Н8 атома аденина, и код гуанина постоји атом водоника или супституент на суседном Н9 атому који утиче на геометрију С-Н/О интеракција. Примери кристалних структура у којима постоји утицај супституента у Х9 положају на геометрије С-Н/О

интеракција између C-H8 групе молекула аденина односно гуанина и молекула воде дати су на **слици 6.5**.



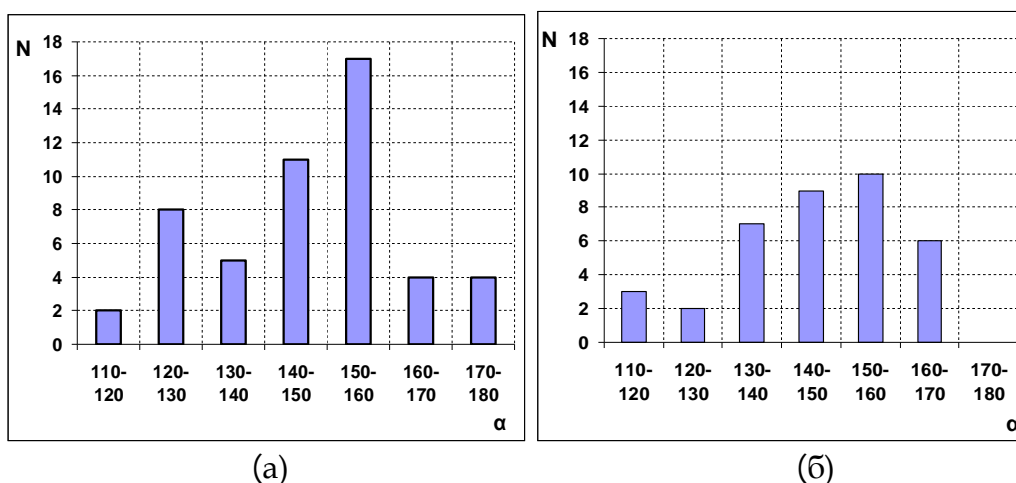
(a)



(б)

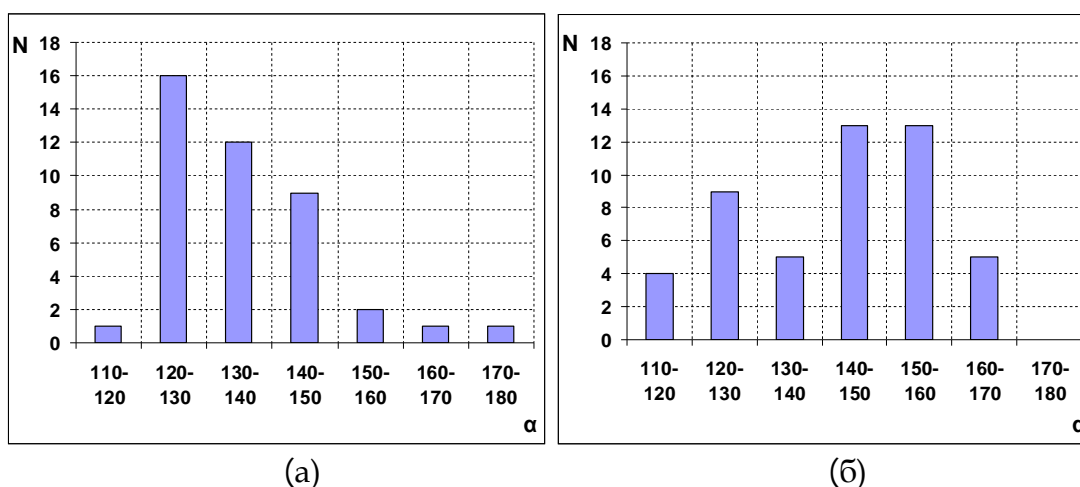
**Слика 6.5** Примери C-H/O интеракција у кристалним структурама (a) OJUTET [163] и (б) GUANPH [164]. У кристалној структури OJUTET молекула воде формира C-H/O интеракцију са C-H групом аденина, и са атомом водоника са супституента у орто- положају у односу на интерагујући атом водоника. У кристалној структури GUANPH молекула воде формира C-H/O интеракције са C-H фрагментом гуанина, са супституентом на суседном N атому, и са још једним молекулом воде.

Расподеле угла  $\alpha$  за Н5 и Н6 атоме урацила приказане су на **слици 6.6**. Обе расподеле имају максимуме између 150 и 160°. У суседству Н6 атома урацила постоје два Н атома или супституента који такође могу да интерагују са водом, док код Н5 атома урацила постоји један Н атом или супституент и један суседни атом кисеоника из карбонилне групе.



**Слика 6.6** Расподела угла  $\alpha$  за С-Н/О интеракције између молекула воде и (а) Н5 атома урацила односно (б) Н6 атома урацила

Расподеле угла  $\alpha$  за С-Н/О интеракције у којима учествују Н5 и Н6 атоми цитозина приказане су на **слици 6.7**. Расподела за Н5 атом цитозина показује максимум у интервалу од 120 до 130°, док се у случају Н6 атома цитозина максимум јавља у интервалу од 140 до 160°.



**Слика 6.7** Расподела угла  $\alpha$  за С-Н/О интеракције између молекула воде и (а) Н5 атома цитозина односно (б) Н6 атома цитозина

Слично као и код урацила, у суседству Н6 атома цитозина постоје два суседна Н атома или супституента који такође могу да интерагују са атомом кисеоника са воде, тако да су и расподеле за молекуле цитозина и урацила веома сличне. У случају Н5 атома цитозина постоји само један суседни Н атом или супституент, али за разлику од урацила, у близини Н5 атома цитозина не постоји суседна карбонилна група већ NH<sub>2</sub> група. Ова разлика у структури доводи и до различитих расподела угла  $\alpha$  за С-Н/О интеракције у којима учествују Н5 атоми урацила и цитозина (слике 6.6 и 6.7).

## 6.2. Квантно-хемијски прорачуни С-Н/О интеракција између молекула нуклеинских база и воде

Да би се одредила енергија С-Н/О интеракција између молекула нуклеинских база и воде урађени су квантно-хемијски прорачуни на модел системима: аденин-вода, гуанин-вода, урацил-вода, цитозин-вода и тимин-вода. За прорачуне су коришћени молекули нуклеинских база и воде оптимизовани помоћу В3LYP функционала и 6-31G\*\* базиса. Равни молекула воде и молекула нуклеинских база су међусобно нормално оријентисане, с обзиром да је показано да су С-Н/О интеракције између воде и ароматичних система јаче уколико су молекули овако оријентисани (поглавља 4 и 5) [35, 161]. Енергије С-Н/О интеракција рачунате су коришћењем MP2 методе и cc-pVTZ базиса. Проучаване су линеарне и бифурковане С-Н/О интеракције. У оквиру бифуркованих интеракција проучавана су два типа: С-Н/С-Н и С-Н/Н-Н бифурковане интеракције.

Да би се проценио значај С-Н/О интеракција које граде молекули нуклеинских база рачунате су и енергије N-Н/О интеракција између ових молекула и воде. За прорачуне енергија N-Н/О интеракција коришћена је иста метода и базис као и у случају С-Н/О интеракција.

Израчунате енергије линеарних и бифуркованих С-Н/О интеракција дате су у **табели 6.2**.

**Табела 6.2** Израчунате енергије линеарних и бифуркованих С-Н/О интеракција и оптимална растојања добијени коришћењем MP2 методе и cc-pVTZ базиса

Модел систем	Геометрија	d (Å)	ΔE (kcal/mol)
Аденин-вода	Линеарна С8-Н	2,3	-2,67
	Линеарна С2-Н	2,5	-0,60
	Бифуркована (С8-Н, N9-Н)	2,5	-4,71
Гуанин-вода	Линеарна С8-Н	2,3	-2,38
	Бифуркована (С8-Н, N9-Н)	2,6	-4,31
Тимин-вода	Линеарна С6-Н	2,3	-3,47
	Бифуркована (С6-Н, N1-Н)	2,5	-5,24
Урацил-вода	Линеарна С5-Н	2,3	-1,95
	Линеарна С6-Н	2,3	-3,59
	Бифуркована (С5-Н, С6-Н)	2,7	-3,00
	Бифуркована (С6-Н, N1-Н)	2,5	-5,46
Цитозин-вода	Линеарна С5-Н	2,4	-2,92
	Линеарна С6-Н	2,3	-3,09
	Бифуркована (С5-Н, С6-Н)	2,7	-2,78
	Бифуркована (С5-Н <sub>1</sub> , С6-NH <sub>2</sub> )	2,4	-4,81
	Бифуркована (С6-Н, N1-Н)	2,5	-4,61

Резултати прорачуна показују да су бифурковане С-Н/Н-Н интеракције јаче и од С-Н/С-Н интеракција, као и од линеарних С-Н/О интеракција. Најјача од свих испитиваних је С6-Н/N1-Н интеракција у молекулу урацила. Енергија ове интеракције износи -5,46 kcal/mol. Показало се да су и остале бифурковане интеракције С-Н/Н-Н типа веома јаче и да су њихове енергије у свим случајевима веће од 4,0 kcal/mol.

Бифурковане интеракције С–Н/С–Н типа постоје само за молекуле цитозина и урацила (табела 6.2). Може се приметити да су енергије бифуркованих интеракција С–Н/С–Н типа мање од енергија линеарних интеракција за исти молекул. Енергија С5–Н/С6–Н интеракције у молекулу цитозина износи -3,00 kcal/mol, док енергије линеарних С–Н/О интеракција за овај молекул износе -1,95 и -3,59 kcal/mol. Слична је ситуација и у случају молекула цитозина. Енергија С5–Н/С6–Н интеракције у овом молекулу износи -2,78 kcal/mol, док енергије линеарних С–Н/О интеракција износе -2,92 и -3,09 kcal/mol.

Овакви резултати су прилично неочекивани с обзиром да су слични прорачуни за С–Н/О интеракције између молекула бензена и воде показали да су у случају ових молекула бифурковане С–Н/О интеракције јаче од линеарних (поглавље 4) [35]. Слични прорачуни за молекуле пиридина и воде су показали да је орто-мета С–Н/О интеракција између ова два молекула јача од линеарне С–Н/О интеракције са С–Н групом у пара положају (поглавље 5) [161]. Интересантно је приметити и да су бифурковане интеракције С–Н/С–Н типа, иако слабије од линеарних интеракција у којима учествују нуклеинске базе, ипак знатно јаче од најјачих бифуркованих интеракција у системима бензен-вода и пиридин-вода (-1.38 и -2.16 kcal/mol).

Израчунате енергије за линеарне С–Н/О интеракције показују да су ове интеракције у скоро свим испитиваним случајевима јаче од -2,0 kcal/mol. Једини изузетак представља Н2 атом аденина који учествује у С–Н/О интеракцији јачине -0,60 kcal/mol. Интересантно је приметити и да су неке линеарне С–Н/О интеракције веома јаче: енергије линеарних интеракција тимина и урацила са водом износе око -3,5 kcal/mol (табела 6.2). Слично као и у случају бифуркованих интеракција, линеарне С–Н/О интеракције између молекула нуклеинских база и воде знатно су јаче од најјачих линеарних С–Н/О интеракција између молекула бензена односно



пиридина и воде (-1,28 и -1,97 kcal/mol) (табеле 4.2 и 5.2). Ови подаци показују да хетероатоми у молекулима нуклеинских база имају изражен утицај на јачину С-Н/О интеракција.

Израчунате су и енергије N-H/O интеракција између молекула нуклеинских база и воде. Вредности енергија интеракције са оптималним растојањима на којима се оне јављају дате су у табели 6.3.

**Табела 6.3** Израчунате енергије N-H/O интеракција између молекула нуклеинских база и воде и оптимална растојања на којима се те интеракције јављају добијене коришћењем MP2 методе и cc-pVTZ базиса

Модел систем	Интеракција	d (Å)	$\Delta E$ (kcal/mol)
Аденин-вода	N9-H/O	1,9	-6,21
Гуанин-вода	N9-H/O	1,9	-5,98
	N1-H/O	2,0	-5,55
	C2-NH <sub>2</sub> /O	2,0	-6,05
Тимин-вода	N3-H/O	2,0	-4,22
	N1-H/O	2,0	-5,84
Урацил-вода	N3-H/O	2,0	-4,39
	N1-H/O	1,9	-6,06
Цитозин-вода	N1-H/O	1,9	-4,71
	C4-NH <sub>2</sub> /O	2,0	-5,45

Резултати прорачуна показују да су N-H/O интеракције најјаче водоничне везе које се јављају између молекула нуклеинских база и воде. Оне се такође јављају на много краћим O...H растојањима (од 1,9 до 2,0 Å). Међутим, интересантно је приметити да су поједине бифурковане С-Н/Н-Н интеракције (табела 6.2) јаче од неких N-H/O интеракција (табела 6.3).

Треба имати у виду да, иако су N–H/O веома јаке, оне немају велики значај за молекулско препознавање у молекулима ДНК и РНК. Познато је да атоми водоника из C6–NH<sub>2</sub> групе аденина, N1–H и C2–NH<sub>2</sub> група гуанина, N3–H групе тимина, N3–H групе урацила, и C4–NH<sub>2</sub> групе цитозина учествују у водоничном везивању између молекула нуклеинских база приликом формирања базних парова.

Поред наведеног, атоми водоника из N9–H група аденина и гуанина и N1–H тимина, урацила и цитозина су супституисани молекулима шећера у ДНК и РНК. Имајући све ово у виду, јасно је да C–H групе играју веома ваћну улогу у процесима молекулског препознавања код ових молекула.

Резултати квантно-хемијских прорачуна су у складу са расподелама вредности угла  $\alpha$  у кристалним структурама (слике 6.3-6.7). Сви водоникови атоми из C–H група, изузев H2 атома аденина, граде бифурковане интеракције које су јаче од линеарних интеракција. То је у складу са добијеним расподелама за угао  $\alpha$  с обзиром да су вредности овог угла значајно мање од 180° што указује да C–H/O интеракције нису линеарне. Најлинеарније C–H/O интеракције су примећене код H2 атома аденина где бифурковане интеракције нису могуће с обзиром да у суседству не постоје други атоми водоника или супституенти који би могли да учествују у таквој интеракцији (слика 6.3).

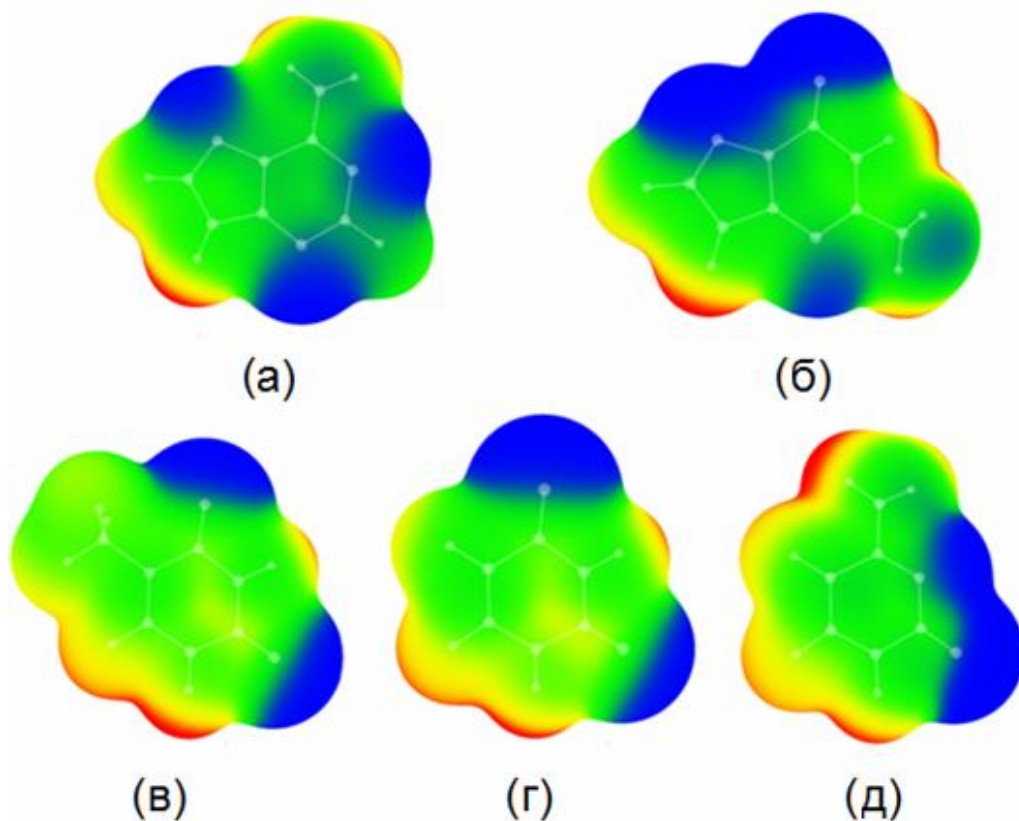
### 6.3. Електростатички потенцијал и мапе електронске густине нуклеинских база

Да би се боље објасниле израчунате енергије C–H/O интеракција између молекула нуклеинских база и воде, као и неочекивани резултати према којима су линеарне C–H/O интеракције јаче од бифуркованих интеракција типа C–H/C–H, израчунате су мапе електростатичког

потенцијала за свих пет молекула нуклеинских база. Показано је да мапе електростатичког потенцијала могу да буду од велике користи приликом описивања енергије нековалентних интеракција [113].

За рачунање таласне функције коришћене су геометрије нуклеинских база оптимизоване помоћу B3LYP функционала и 6-31G\*\* базиса. Таласна функција је израчуната коришћењем *Gaussian09* софтверског пакета коришћењем MP2 методе и cc-pVTZ базиса, док су мапе електростатичког потенцијала нацртане коришћењем *Wavefunction Analysis Program (WFA-SAS)* програма [113, 132].

Израчунате мапе електростатичког потенцијала за молекуле нуклеинских база приказане су на **слици 6.8**.



**Слика 6.8** Израчунате мапе електростатичког потенцијала за молекуле нуклеинских база коришћењем MP2 методе и cc-pVTZ базиса за молекуле: (а) аденина, (б) гуанина, (в) тимина, (г) урацила и (д) цитозина

Мапе електростатичког потенцијала су израчунате на 0,001 аи површини, при чему је опсег боја дат у kcal/mol: црвена, позитивније од 31,31; жута, од 10,17 до 31,31; зелена, од -10,92 до 10,17; плава, негативније од -10,92. Може се приметити да у свим молекулима нуклеинских база атоми водоника имају позитивне вредности електростатичког потенцијала.

Израчунате мапе електростатичког потенцијала су у складу са израчунатим енергијама интеракција. Пример за то је Н2 атом аденина за који је израчунато да гради најслабију С-Н/О интеракцију са молекулом воде (**табела 6.2**). Са мапе електростатичког потенцијала за молекул аденина јасно се види да је регион око Н2 атома најмање позитиван у поређењу са свим осталим С-Н фрагментима. Аденин и гуанин имају сличне енергије С8-Н/О линеарних и С8-Н/Н9-Н бифуркованих интеракција (**табела 6.2**), а електростатички потенцијали ова два молекула су веома слични у тим регионима (**слика 6.8**). Поред тога, јаче бифурковане С8-Н/Н9-Н интеракције код оба молекула су последица позитивнијег потенцијала на С8 и Н9 атомима.

Мапа електростатичког потенцијала за молекул тимина показује да регион између С6-Н и Н1-Н фрагмената има позитивнији потенцијал него подручје око С6-Н фрагмента, што је у складу са израчунатим енергијама за линеарне и бифурковане С-Н/О интеракције (-3,47 и -5,24 kcal/mol).

За молекуле цитозина и урацила мапе електростатичког потенцијала показују да се најјаче интеракције јављају управо у рагионима молекула са најпозитивнијим потенцијалом. Слабије линеарне С-Н/О интеракције урацила се остварују преко Н5 атома водоника који се налази у мање позитивном делу молекула. Са друге стране, јаче линеарне С-Н/О интеракције се остварују преко Н6 атома

водоника који се налази у делу молекула са позитивнијим потенцијалом (слика 6.8). Бифурковане интеракције у којима учествују Н5 и Н6 атоми се јављају између ових региона. Оне су јаче од С5–Н/О, а слабије од С6–Н/О интеракција (табела 6.2), што је у складу са израчунатим потенцијалима.

У случају молекула цитозина С–Н/С–Н бифуркована интеракција је слабија од обе С–Н/О линеарне интеракције (табела 6.2), што је у сагласности са најмање позитивним потенцијалом који се може приметити у подручју између Н5 и Н6 атома (слика 6.8).

Електростатички потенцијали су најпозитивнији у регионима са Н–Н фрагментима (слика 6.8) што указује на јаке водоничне везе које ови фрагменти могу градити са молекулом воде. Израчунате енергије Н–Н/О водоничних веза (табела 6.3) показују да су Н–Н/О интеракције заиста најјаче водоничне везе које граде молекули азотних база.

## 7. ЗАКЉУЧАК

У овом раду проучаване су енергије и геометрије С-Н/О интеракција између ароматичних молекула као донора атома водоника и различитих кисеоничних акцептора. Урађена је статистичка анализа геометријских параметара у кристалним структурама преузетим из Кембричке банке кристалографских података, као и квантно-хемијски прорачуни.

Претрагом Кембричке банке кристалографских података пронађен је велики број С-Н/О контаката између ароматичних С-Н донора  $C_6-H$  ароматичних фрагмената и различитих типова кисеоничних акцептора. У обзир је узето пет различитих типова кисеоничних акцептора: вода,  $HOZ$ ,  $Z_1OZ_2$ ,  $O=CZ$  и  $O=YZ$ . У највећем броју кристалних структура које су задовољиле критеријуме за С-Н/О интеракције пронађен је  $O=CZ$  тип акцептора (89688 структура), затим  $O=YZ$  (71619 структура),  $Z_2OZ_1$  (51027 структура),  $HOZ$  (23375 структура), а најмањи број структура пронађен за воду као акцептор (3270 структура).

Анализа података из Кембричке банке кристалографских података показала је да у случају ароматичних молекула у кристалним структурама неће увек бити фаворизована линеарна геометрија С-Н/О интеракција. Расподеле углова  $\alpha$  и  $\varphi$  за С-Н/О интеракције С-Н група  $C_6$ -ароматичних молекула не показују јасну тежњу ка линеарној геометрији. Резултати статистичке анализе показују да тежња ка линеарности у великој мери зависи од супституента у орто- положају у односу на интерагујући атом водоника из С-Н групе  $C_6-H$  ароматичних

молекула. Уколико се у орто- положају у односу на интерагујући атом водоника налази други атом водоника, С-Н/О интеракције неће показивати тежњу ка линеарности. Овакво понашање је последица грађења бифуркованих С-Н/О интеракција у којима акцепторски атом кисеоника има могућност да симултано интерагује са два суседна атома водоника. Бифурковане интеракције су примећене у великом броју кристалних структура преузетих из Кембричке банке кристалографских података. Уколико се у орто- положају у односу на интерагујући атом водоника налази неки супституент, онда такође постоји могућност за грађење бифуркованих интеракција, али то у великој мери зависи од врсте супституента у орто- положају.

Резултати квантно-хемијских прорачуна за С-Н/О интеракције између С<sub>6</sub>-Н ароматичних молекула и различитих кисеоничних акцептора су у сагласности са подацима добијеним анализом кристалних структура. Прорачуни су рађени на модел системима бензен-вода, бензен-етанол и бензен-ацетон и резултати показују да су бифурковане С-Н/О интеракције у овим системима јаче од линеарних С-Н/О интеракција. Енергија најјаче линеарне С-Н/О интеракције између молекула бензена и воде износи 1,28 kcal/mol, док енергија бифурковане С-Н/О интеракције износи 1,38 kcal/mol. Слично је и за модел системе за остала два кисеонична акцептора: енергија најјаче линеарне С-Н/О интеракције у модел систему бензен-етанол износи 1,47 kcal/mol док најјача бифуркована С-Н/О интеракција има енергију од 1,63 kcal/mol. У случају модел система са ацетоном као акцептором водоника, енергија најјаче линеарне интеракције износи 1,45 kcal/mol док је енергија најјаче бифурковане С-Н/О интеракције 1,70 kcal/mol. Показано је и да се најјаче бифурковане и линеарне интеракције јављају у модел системима у којима је акцептор водоника ацетон, што је у складу са великим уделом С-Н/О интеракција О=С акцептора у кристалним структурама.

Поред тога, квантно-хемијски прорачуни јасно показују и да су интеракције између молекула воде и бензена јаче уколико су равни два молекула међусобно нормалне.

Слична методологија примењена је и за испитивање С-Н/О интеракција између молекула пиридина и воде. Статистичка анализа података из Кембричке банке кристалографских података показала је да С-Н/О интеракције између молекула пиридина и воде не показују јасну тежњу ка линеарности, као и да супституенти на ароматичном прстену пиридина имају велики утицај на геометрију С-Н/О интеракција. Визуелна анализа кристалних структура је показала да у великом броју случајева атом кисеоника из воде гради симултане интеракције са С-Н групом пиридина и суседним супституентима на ароматичном прстену. Молекули воде у чијој близини нема супституената теже да граде бифурковане С-Н/О интеракције са два суседна С-Н фрагмента молекула пиридина.

И за ове системе су урађени квантно-хемијски прорачуни и резултати се у потпуности слажу са резултатима статистичке анализе кристалографских података. Наиме, резултати прорачуна за С-Н/О интеракције у модел системима пиридин-вода показују да су бифурковане С-Н/О интеракције јаче од линеарних.

Испитан је и утицај класичне водоничне везе коју може да гради молекул пиридина преко атома азота и показано је да класично водонично везивање има велики утицај на енергију С-Н/О интеракција. Водонично везани пиридини граде приближно 20% јаче С-Н/О интеракције него пиридини чији атом азота није укључен у формирање класичне водоничне везе. Најјача испитивана С-Н/О интеракција је бифуркована мета-пара интеракција пиридина који гради и класичну водоничну везу преко атома азота. Енергија ове интеракције израчуната CCSD(T) методом на лимиту базиса износи  $-2,69$  kcal/mol. Показано је и да



су С-Н/О интеракције између молекула пиридина и воде знатно јаче од С-Н/О интеракција између молекула бензена и воде.

За испитивање геометрије и енергије С-Н/О интеракција између молекула нуклеинских база и воде такође је коришћена статистичка анализа података из Кембричке банке кристалографских подата и квантно-хемијски прорачуни. Поред тога, за додатно објашњење резултата квантно-хемијских прорачуна израчунате су и нацртане мапе електростатичког потенцијала молекула нуклеинских база.

Анализа расподеле угла  $\alpha$  у кристалним структурама показала је да С-Н/О интеракције између молекула нуклеинских база и воде не показују тежњу ка линеарној геометрији. И у овом случају подаци указују да супституенти у суседству интерагујућег атома водоника у великој мери утичу на геометрију С-Н/О интеракција, пре свега због могућности симултаних интеракција са молекулом воде.

Квантно-хемијски прорачуни су рађени за линеарне и бифурковане С-Н/О интеракције на модел системима аденин-вода, гуанин-вода, тимин-вода, урацил-вода и цитозин-вода. Израчунате енергије интеракција су у сагласности са подацима добијеним статистичком анализом угла  $\alpha$  у кристалним структурама. Молекул воде у свим испитиваним случајевима изузев Н2 атома аденина има могућност за грађење бифуркованих интеракција. Резултати прорачуна су показали да су бифурковане С-Н/Н-Н интеракције јаче од бифуркованих С-Н/С-Н интеракција, као и од линеарних С-Н/О интеракција за све молекуле нуклеинских база. Најјача испитивана интеракција је бифуркована С6-Н/Н1-Н интеракција урацила са енергијом од -5,46 kcal/mol.

За разлику од молекула бензена и пиридина, код молекула нуклеинских база бифурковане С-Н/С-Н интеракције су слабије од линеарних интеракција. Енергија бифурковане С-Н/С-Н интеракције у систему урацил-вода износи -3,00 kcal/mol, док енергије линеарних

интеракција износе -3,59 и -1,95 kcal/mol. Слично је и са модел системом цитозин-вода где енергија C–H/C–H интеракције износи -2,78 kcal/mol, док енергије линеарних интеракција износе -3,09 и -2,92 kcal/mol. Енергије свих линеарних C–H/O интеракција изузев оне у којој учествује H2 атом аденина су веће од -2,0 kcal/mol.

Да би се објаснио неочекивани резултат према којем су бифурковане C–H/C–H интеракције слабије од линеарних израчунате су мапе електростатичког потенцијала за молекуле нуклеинских база. Израчунати електростатички потенцијали су у сагласности са резултатима квантно-хемијских прорачуна. Региони у молекулима азотних база за које мапе електростатичког потенцијала показују најмање позитиван потенцијал налазе се око атома водоника који граде најслабије C–H/O интеракције (H2 атом аденина). У случају молекула урацила и цитозина код којих је примећено да су бифурковане C–H/C–H интеракције слабије од линеарних, мапе електростатичког потенцијала показују да је позитивни потенцијал мањи у региону између две C–H везе него у региону C–H фрагмената који граде линеарне интеракције. Оваква расподела електростатичког потенцијала у потпуности одговара резултатима квантно-хемијских прорачуна према којима су бифурковане C–H/C–H интеракције у молекулу урацила јаче од линеарних C5–H/O, а слабије од линеарних C6–H/O интеракција. Иста је ситуација и са молекулом цитозина код којег је C–H/C–H бифуркована интеракција слабија од обе C–H/O линеарне интеракције, што је у сагласности са најмање позитивним потенцијалом који се јавља у подручју између H5 и H6 атома.

Израчунате енергије интеракција показују да хетероатоми у молекулима нуклеинских база имају изражен утицај на јачину C–H/O интеракција. Енергије C–H/O интеракција између пиридина и воде значајно су веће од енергија C–H/O интеракција воде са бенzenом, док су енергије C–H/O интеракција између молекула нуклеинских база и воде

значајно су веће од енергија С-Н/О интеракција воде са молекулима бензена и пиридина. Већина С-Н/О интеракције између молекула нуклеинских база и воде спадају у јаке С-Н/О интеракције, док су енергије неких интеракција упоредиве са енергијама класичних водоничних веза.

Ови резултати о С-Н/О интеракцијама између ароматичних молекула и различитих кисеоничних акцептора могу бити од великог значаја за биомолекуле који садрже ароматичне групе, као што су протеини, ДНК и РНК. Чињеница да у таквим ароматичним системима линеарне С-Н/О интеракције нису јаче од нелинеарних може помоћи у препознавању значајних С-Н/О интеракција. Резултати добијени за С-Н/О интеракције између молекула нуклеинских база и воде могу бити од велике користи приликом проучавања процеса молекулског препознавања молекула ДНК и РНК.

Резултати указују да су за неке системе (С<sub>6</sub>-ароматични системи и пиридин) С-Н/С-Н бифурковане интеракције јаче, док су за друге системе (нуклеинске базе) линеарне интеракције јаче од С-Н/С-Н бифуркованих интеракција. Дакле, не постоји правило које би се могло применити на С-Н/О интеракције свих ароматичних молекула. Ови резултати су од великог значаја за препознавање С-Н/О интеракција у различитим молекулским системима, посебно биомолекулима.

## 8. ЛИТЕРАТУРА

- [1] Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught, A. Wilkinson, **1997**, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- [2] G. R. Desiraju, T. Steiner, *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*, **1999**, Oxford University Press, Oxford (1999).
- [3] E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt, *Pure Appl. Chem.*, **2011**, 83, 8, 1619.
- [4] L. M. Salonen, M. Ellermann, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 4808.
- [5] G. V. Janjić, S. D. Zarić "Noncovalent Interactions of  $\pi$ -systems in Crystal Structures of Transition-Metal Complexes" in book 'The Importance of Pi-Interactions in Crystal Engineering - Frontiers in Crystal Engineering' edited by Edward Tiekink & Julio Zukerman-Schpector, **2012**, Wiley,
- [6] J. F. Malone, C. M. Murray, M. H. Charlton, R. Docherty, A. J. Lavery, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, 1997, 93, 3429–3436;
- [7] T. Steiner, G. Koellner, *J. Mol. Biol.*, **2001**, 305, 535.
- [8] S. D. Zaric, D. Popovic, E. W. Knapp, *Chem.–Eur. J.*, **2000**, 3935.
- [9] S. J. Kim, H. I. Seo, B. H. Boo, *Mol. Phys.*, **2009**, 107, 1261.
- [10] L. V. Slipchenko, M. S. Gordon, *J. Phys. Chem. A*, **2009**, 113, 2092.

- 
- [11] A. Engdahl, N. Bengt, *Chem. Phys. Lett.*, **1985**, 113, 49.
- [12] M. Oki, H. Iwamurs, T. Onoda, M. Iwamura, *Tetrahedron*, **1968**, 24, 1905.
- [13] M. K. Milcic, V. B. Medakovic, D. N. Sredojevic, N. O. Juranic, S. D. Zarić, *Inorg. Chem.*, **2006**, 45(12), 4755.
- [14] S. D. Zarić, *Chem. Phys. Lett.*, **1999**, 311, 77.
- [15] S. D. Zarić, D. Popović, E. W. Knapp, *Eur. J. Chem.*, **2000**, 6, 3935.
- [16] B. D. Ostojić, G. V. Janjić, S. D. Zarić, *Chem. Commun.*, **2008**, 6546.
- [17] G. V. Janjić, D. Ž. Veljković, S. D. Zarić, *Cryst. Growth Des.*, **2011**, 11, 2680.
- [18] G. R. Desiraju, A bond by Any Other Name, *Angew. Chem.* **2011**
- [19] W. M. Latimer, W. H. Rodebush, *J. Am. Chem. Soc.*, **1920**, 42, 1419.
- [20] L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, **1939**, Cornell University Press, Ithaca, NY.
- [21] E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Cratbree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt, *Pure Appl. Chem.*, **2011**, 83, 1619.
- [22] T. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 48.
- [23] G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, **1997**, Oxford University Press, Oxford.
- [24] R. Preißner, U. Egner, W. Saenger, *FEBS Lett.*, **1991**, 288, 192.
- [25] M. Nishio, M. Hirota, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 7201
- [26] T. Steiner, *Chem. Commun.*, **1997**, 727.
- [27] W. D. Kumler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, 57, 600.
- [28] C. H. Schwalbe, *CrystRev*, 2012, 18, 3, 191.
- [29] G. R. Dasiraju, *Acc. Chem. Res.*, **1996**, 29, 441.

- 
- [30] R. Taylor, O. Kennard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 5063.
- [31] G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.*, **1991**, 24, 290.
- [32] T. Steiner, *CrystRev*, **2003**, 9, 2-3, 177.
- [33] T. Steiner, G. R. Desiraju, *Chem. Commun.*, **1998**, 891.
- [34] R. C. Johnston, P. Ha-Yeon Cheong, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, 5057
- [35] D. Ž. Veljković, G. V. Janjić, S. D. Zarić, *CrystEngComm*, **2011**, 13, 5005.
- [36] P. D. Vaz, M. M. Nolasco, F. P. Gil, P. J. Ribeiro-Claro, J. Tomkinson, *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 9010.
- [37] U. Adhikari, S. Scheiner, *J. Phys. Chem. A*, **2013**, 117, 40, 10551.
- [38] A. N. Isaev, *Russ. J. Inorg. Chem.*, **2013**, 58, 817.
- [39] M. A. Viswamitra, R. Radhakrishnan, J. Bandekar, G. R. Desiraju, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 4868.
- [40] A. Allerhand and P. von P. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 1715.
- [41] B. Liu, Y. Tatamitani, J. Shimada, T. Ogata, *J. Mol. Spectr.*, **2002**, 211, 1, 99.
- [42] J. L. Alonso, S. Antolínez, S. Blanco, A. Lesarri, J. C. López, W. Caminati, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 10, 3244.
- [43] S. Melandri, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2011**, 13, 13901.
- [44] G. P. Jones, B.A. Cornell, E. Horn, E. R. T. Tieklink, *J. Spectrosc. Res.*, **1989**, 19, 715.
- [45] S. Scheiner, *Hydrogen Bonding : A Theoretical Perspective*, **1997**, Oxford University Press, USA.
- [46] S. Scheiner, T. Kar, J. Pattanayak, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 13257.

- 
- [47] C. Niebel, V. Lokshin, M. Sigalov, P. Krief, V. Khodorkovsky, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 3689.
- [48] V. Venkatesan, A. Fujii, N. Mikami, *Chem. Phys. Lett.*, **2005**, 409, 57.
- [49] M. Karthikaa, L. Senthilkumarb, R. Kanakarajua, *Comp. Theo. Chem.*, **2012**, 979, 54.
- [50] J. Pattanayak, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 13257.
- [51] D. P. Malenov, G. V. Janjić, D. Ž. Veljković, S. D. Zarić, *Comp. Theo. Chem.*, **2013**, DOI:10.1016/j.comptc.2013.05.030
- [52] M. S. Weiss, *Trends Biochem. Sci.*, **2001**, 26, 521.
- [53] S. Scheiner, *Phys.Chem.Chem.Phys.*, **2011**, 13, 13860.
- [54] J. Bella, H. M. Berman, *J. Mol. Biol.*, **1996**, 264, 734.
- [55] M. R. Peterson, D. R. Hall, M. Berriman, J. A. Nunes, G. A Leonard, A. H. Fairlamb, W. N Hunter, *J. Mol Biol.*, **2000**, 298, 123.
- [56] P. Chakrabarti, S. Chakrabarti, *J. Mol. Biol.* **1998**, 284, 4, 867.
- [57] S. M. LaPointe, S. Farrag, H. J. Bohórquez, R. J. Boyd, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, 113, 10957.
- [58] K. Ramanathan, V. Shanthi, R. Sethumadhavan, *Int J Pharm Pharm Sci*, **2011**, 3, 3, 324.
- [59] L. Jiang, L. Lai, *Jour. Bio. Chem.*, **2002**, 277, 40, 37732.
- [60] T. Yokoyama, M. Mizuguchi, Y. Nabeshima, K. Kusaka, T. Yamada, T. Hosoya, T. Ohhara, K. Kurihara, K. Tomoyori, I. Tanaka, N. Niimura, *J. Struct. Biol.*, **2012**, 177, 283.
- [61] S. Horowitz, R. C. Tievel, *Jour. Biol. Chem*, 2012, 287, 50, 41576

- 
- [62] A. Y. Kovalevsky, A. K. Katz, H. L. Carrell, L. Hanson, M. Mustyakimov, S. Z. Fisher, L. Coates, B. P. Schoenborn, G. J. Bunick, J. P. Glusker, P. Langan, *Biochemistry*, **2008**, 47, 7595.
- [63] Z. S. Derewenda, U. Derewenda, P. M. Kobos, *J. Mol. Biol.*, **1994**, 241, 83.
- [64] H. Yang, M. W. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 15, 5808
- [65] T. Steiner, W. Saenger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 10146.
- [66] S. Tsuzuki, T. Uchimarui, M. Mikami, *Theor Chem Acc*, **2012**, 131:1192.
- [67] K-M. Lee, J. C. C. Chen, H.-Y. Chen, I. J. B. Lin, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 1242.
- [68] A. M. Vibhute, R. G. Gonnade, R. S. Swathia, K. M. Sureshan, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 717.
- [69] B. Bandyopadhyay, P. Pandey, P. Banerjee, A. K. Samanta, T. Chakraborty, *J. Phys. Chem. A*, **2012**, 116, 15, 3836.
- [70] G. R. Desiraju, *Crystal Engineering. The Design of Organic Solids*; Elsevier: Amsterdam, **1989**, 142.
- [71] R. K. Castellano, *Curr. Org. Chem.*, **2004**, 8, 845.
- [72] R. Dahm, *H. Genetics*, **2008**, 122, 565.
- [73] S. Zamenhof, G. Brawerman, E. Chargaff, *Biochim. et Biophys. Acta*, **1952**, 9, 402.
- [74] E. Chargaff, *Biochim. et Biophys. Acta*, **1952**, 9, 402.
- [75] E. Chargaff, *The Nucleic Acids*, **2012**, Elsevier
- [76] M. Bansal, *Current Science*, **2003**, 85, 11, 1556.
- [77] S. Wain-Hobson, *Nature*, **2006**, 439.



- 
- [78] J. D. Watson, *The Double Helix: A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA*, **1968**, Atheneum.
- [79] J. D. Watson, F. Crick, *Physics Today*, **1968**.
- [80] L. Pauling, R. B. Corey, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1956**, 65, 164.
- [81] S. Kuchin, *Journal Of Microbiology & Biology Education*, **2011**, DOI: 10.1128/jmbe.v12i1.267
- [82] N. G. A. Abrescia, A. Thompson, T. Huynh-Dinh, J.A. Subirana, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2002**, 99, 5, 2806.
- [83] D. Barsky, M. E. Colvin, *J. Phys. Chem. A*, **2000**, 104, 37, 8570.
- [84] F. Wojciechowska, C. J. Leumann, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 5669.
- [85] K. Hoogsteen, *Acta Crystallographica*, **1963**, 16, 907.
- [86] E. N. Nikolova, E. Kim, A. A. Wise, P. J. O'Brien, I. Andricioaei, H. M. Al-Hashimi, *Nature*, **2011**, 470, 498.
- [87] J. Aishima, R. K. Gitti, J. E. Noah, H. H. Gan, T. Schlick, C. Wolberger, *Nucl. Acids Res.*, **2002**, 30, 23, 5244.
- [88] F. H. C. Crick, *Jour. Mol. Biol.*, **1966**, 19, 2, 548.
- [89] P. F. Agris, F. A. Vendeix, W. D. Graham, *J. Mol. Biol.*, **2007**, 366, 1.
- [90] R. E. Johnson, L. Prakash, S. Prakash, *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.*, **2005**; 102, 30, 10466.
- [91] B. Masquida, E. Westhof, *RNA*, **2000**, 6, 9.
- [92] A. Gil, V. Branchadell, J. Bertran, A. Oliva, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, **113**, 4907.
- [93] C. Acosta-Silva, V. Branchadell, J. Bertran and A. Oliva, *J. Phys. Chem. B*, **2010**, 114, 31, 10217.

- 
- [94] P. Jurecka, P. Hobza, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 50, 15608.
- [95] C. F. Guerra, F. M. Bickelhaupt, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, 41, 2092.
- [96] P. Hobza, J. Spöner, *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 3247.
- [97] J. Spöner, P. Hobza, J. Leszczynski, *Computational Chemistry: Rev. Curr. Trends*, **2000**, 171.
- [98] J. Spöner, J. Leszczynski, P. Hobza, *Biopolymers*, **2002**, **61**, 3–31.
- [99] C. F. Guerra, F. M. Bickelhaupt, J. G. Snijders, E. J. Baerends, *Comput. Chem.: Rev. Curr. Trends*, **2002**, **7**, 17.
- [100] J. R. Quinn, S. C. Zimmerman, J. E. Del Bene, I. Shavitt, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 934–941.
- [101] E. Shefter, M. Barlow, R. Sparks, K. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 1871.
- [102] J. L. Sussman, N. C. Seeman, S. H. Kim, H. M. Berman, *J. Mol. Biol.*, **1972**, 66, 403.
- [103] M. Brandl, K. Lindauer, M. Meyer, J. Suhnel, *Theor. Chem. Acc.*, **1999**, 101, 103.
- [104] K. S. Jeong, T. Tjivikua, A. Muehldorf, G. Deslongchamps, M. Famulok, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 201.
- [105] G. A. Leonard, K. McAuley-Hecht, T. Brown, W. N. Hunter, *Acta Crystallogr., Sect. D*, **1995**, 51, 136.
- [106] J. R. Quinn, S. C. Zimmerman, J. E. Del Bene, I. Shavitt, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 934.
- [107] G. A. Leonard, *Acta Cryst.*, **1995**, D51, 136.

- 
- [108] N. C. Gassner, B. W. Matthews, *Acta Cryst.*, **1999**, D55, 2005.
- [109] Y. Mandel-Gutfreund, H. Margalit, R. L. Jernigan, V. B. Zhurkin, *J. Mol. Biol.*, **1998**, 277, 1129.
- [110] T. van Mourik, S. L. Price, D. C. Clary, *J. Phys. Chem. A*, **1999**, 103, 11, 1611.
- [111] V. I. Danilov, T. van Mourik, V. I. Poltev, *Chem. Phys. Lett.*, **2006**, 429, 255.
- [112] T. van Mourik, V. I. Danilov, E. Gonzalez, A. Deriabina, V. I. Poltev, *Chem. Phys. Lett.*, **2007**, 445 (4), 303.
- [113] F. A. Bulat, A. Toro-Labbé, T. Brinck, J. S. Murray, P. Politzer, *J. Mol. Model.*, **2010**, 16, 1679.
- [114] J. Brickmann, T. Exner, M. Keil, R. Marhöfer, G. Moeckel, In: P. v R. Schleyer (ed) *Encyclopedia of computational chemistry*, **1998**, vol 3. Wiley, New York, 1678.
- [115] M. L. Connolly In: P. v R. Schleyer (ed) *Encyclopedia of computational chemistry*, **1998**, vol 3. Wiley, New York, 1698.
- [116] R. F. W. Bader, W. H. Henneker, P. E. Cade, *J. Chem. Phys.*, **1967**, 46, 3341.
- [117] R. F. W. Bader, M. T. Carroll, J. R. Cheeseman, C. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7968.
- [118] A. R. Leach, *Molecular Modeling – Principles and Application*, **2001**, Pearson Education Limited.
- [119] R. F. Stewart, *Chem Phys Lett*, **1979**, 65, 335.
- [120] P. Politzer, D. G. Truhlar (eds), *Chemical applications of atomic and molecular electrostatic potentials.*, **1981**, Plenum, New York
- [121] P. Sjöberg, J. S. Murray, T. Brinck, P. Politzer, *Can. J. Chem.*, **1990**, 68, 1440.
- [122] T. A. Koopmans, *Physica*, **1934**, 1, 104.

- 
- [123] B. Honig, A. Nicholls, *Science*, **1995**, 268, 1144.
- [124] P. Kollman, J. McKelvey, A. Johansson, S. Rothenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 955.
- [125] J. Mathew, C. H. Suresh, *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 4665.
- [126] Gadre, S. R.; Bhadane, P. K. Patterns in Hydrogen Bonding Via Electrostatic Potential Topography. *J. Chem. Phys.* **1997**, 107, 5625–5627
- [127] J. S. Murray, P. Politzer, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **1998**, 107, 114, 425.
- [128] F. H. Allen, *Acta Cryst., B58*, **2002**, 380-388.
- [129] F. H. Allen, W. D. S. Motherwell, *Acta Cryst. B58*, **2002**, 407.
- [130] A. G. Orpen, *Acta Cryst., B58*, **2002**, 398-406,
- [131] Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.

---

[132] Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

[133 ] P. Hohenberg, Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864.

[134]W. Kohn, L. J. Sham, *Phy. Rev.* **1965**, *140*, A1133.

[135]D. R. Salahub, M. C. Zerner, eds., *The Challenge of d and f Electrons*, ACS: Washington, D.C., **1989**.

[136 ] R. G. Parr, W. Yang, *Density-functional theory of atoms and molecules*, Oxford Univ. Press: Oxford, **1989**

[137] C. Møller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.*, **1934**, *46*, 618.

[138 ] M. Head-Gordon, J. A. Pople, M. J. Frisch, *Chem. Phys. Lett.*, **1988**, *153*, 503.

[139] S. F. Boys, F. Bernardi, *Mol. Phys.*, **1970**, *19*, 553–566.

[140] T. Helgaker, W. Klopper, H. Koch, J. Noga, *J. Chem. Phys.*, **1997**, *106*, 9639.

[141]A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.

- 
- [142] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785.
- [143] R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1971**, 54, 724.
- [144] W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1972**, 56, 2257.
- [145] P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Mol. Phys.* **1974**, 27, 209.
- [146] M. S. Gordon, *Chem. Phys. Lett.* **1980**, 76, 163.
- [147] D. E. Woon, T. H. Jr. Dunning, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1358.
- [148] R. A. Kendall, Jr. T. H. Dunning, R. J. Harrison, *J. Chem. Phys.* **1992**, 96, 6796.
- [149] T. H. Dunning, Jr., K. A. Peterson, A. K. Wilson, *J. Chem. Phys.*, Vol. **2001**, 114, No. 21,
- [150] C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P. A. Wood, *J. Appl. Cryst.*, **2008**, 41, 466.
- [151] C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.*, **2006**, 39, 453.
- [152] I. J. Bruno, J. C. Cole, P. R. Edgington, M. K. Kessler, C. F. Macrae, P. McCabe, J. Pearson, R. Taylor, *Acta Cryst.*, **2002**, B58, 389.
- [153] R. Taylor, C. F. Macrae, *Acta Cryst.*, **2001**, B57, 815.
- [154] ACD/ChemSketch version 8.17, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, [www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com), **2014**.
- [155] I. J. Bruno, J. C. Cole, P. R. Edgington, M. Kessler, C. F. Macrae, P. McCabe, J. Pearson, R. Taylor, *Acta Cryst. Sect. B*, **2002**, 58, 389.
- [156] A. Nangia, *Cryst. Eng.*, **2001**, 4, 49.
- [157] B. D. Ostojsic, G. V. Janjic, S. D. Zaric, *Chem. Commun.*, **2008**, 6546.

- 
- [158] P. A. Wood, F. H. Allen, E. Pidcock, *CrystEngComm*, **2009**, 11, 1563.
- [159] J. Kroon and J. A. Kanters, *Nature*, **1974**, 248, 667.
- [160] T. Steiner and G. R. Desiraju, *Chem. Commun.*, **1998**, 891.
- [161] J. Lj. Dragelj, G. V. Janjić, D. Ž. Veljković and S. D. Zarić, *CrystEngComm*, **(2013)** DOI: 10.1039/C3CE40759D
- [162] D. B. Ninković, G. V. Janjić and S. D. Zarić, *Cryst. Growth Des.*, **2012**, 12, 1060.
- [163] K. Benci, K. Wittine, M. Radan, M. Cetina, M. Sedic, S. K. Pavelic, K. Pavelic, E. De Clercq, M. Mintas, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 6249.
- [164] W. Murayama, N. Nagashima, Y. Shimizu, *Acta Crystallogr., Sect.B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.*, **1969**, 25, 2236.

## 9. БИОГРАФИЈА

Кандидат Душан Вељковић је рођен 15. фебруара 1984. године у Београду, Република Србија. Основну школу је завршио у Обреновцу. Гимназију у Обреновцу је завршио 2003. године као ученик генерације. Хемијски факултет Универзитета у Београду уписао је школске 2003/04 године. Године 2008. изабран је за студента продекана Хемијског факултета Универзитета у Београду. Дипломирао је у новембру 2008. године при Катедри за општу и неорганску хемију Хемијског факултета Универзитета у Београду. У марту 2009. године запослио се као наставник хемије у Гимназији у Обреновцу.

Од јуна 2009. до јуна 2011. године запослен је на Институту за хемију, технологију и металургију у Београду. Од јуна 2011. године запослен је као асистент при Катедри за општу и неорганску хемију Хемијског факултета Универзитета у Београду.

Резултате досадашњих истраживања објавио је у осам научних радова [1-8] публикованих у међународним часописима и у оквиру 45 саопштења на научним скуповима у земљи и иностранству.

- [1] G. V. Janjić, P. Petrović, D. B. Ninković, D. Ž. Veljković, A. Kapor and S. D. Zarić, "Stacking Interactions Between Pyridine Fragments In Crystal Structures Of Terpyridyl Complexes" *Studia UBB Chemia*, (2010), LV, 3.
- [2] G. V. Janjić, D. Ž. Veljković and S. D. Zarić, "Water/Aromatic Parallel Alignment Interactions. Significant Interactions at Large Horizontal Displacements" *Crystal Growth & Design*, 2011, 11, 2680–2683
- [3] D. Ž. Veljković, G. V. Janjić and S. D. Zarić, "Are C–H•••O interactions linear? Case of aromatic CH donors." *CrystEngComm*, 2011, 13, 5005–5010
- [4] Dragan B. Ninković, Goran V. Janjić, Dušan Ž. Veljković, Dušan N. Sredojević and Snežana D. Zarić, "What are the preferred horizontal displacements in parallel aromatic-aromatic interactions?", *ChemPhysChem*, (2011), 12(18), 3511–3514
- [5] Tatjana D. Savić, Ivana A. Janković, Zoran V. Šaponjić, Mirjana I. Čomor, Dušan Ž. Veljković, Snežana D. Zarić and Jovan M. Nedeljković, "Surface modification of anatase nanoparticles with fused ring catecholate type ligands: a combined DFT and experimental study of optical properties", *Nanoscale*, (2012), vol. 4, 5, 1612-1619
- [6] Tatjana D. Savić, Zoran V. Šaponjić, Mirjana I. Čomor, Jovan M. Nedeljković, Miroslav D. Dramićanin, Marko G. Nikolić, Dušan Ž. Veljković, Snežana D. Zarić and Ivana A. Janković, "Surface modification of anatase nanoparticles with fused ring salicylate-type ligands (3-hydroxy-2-naphthoic acids): a combined DFT and experimental study of optical properties", *Nanoscale*, (2013), DOI: 10.1039/C3NR01277H
- [7] Dušan P. Malenov, Goran V. Janjić, Dušan Ž. Veljković, Snežana D. Zarić, "Mutual influence of parallel, CH/O, OH/ $\pi$  and lone pair/ $\pi$  interactions in water/benzene/water system", *Computational and Theoretical Chemistry*, (2013) DOI:10.1016/j.comptc.2013.05.030
- [8] Jovan Lj. Dragelj, Goran V. Janjić, Dušan Ž. Veljković and Snežana D. Zarić, "Crystallographic and ab initio Study of Pyridine CH/O Interactions. Linearity of the interactions and influence of pyridine classical hydrogen bonds", *CrystEngComm*, (2013) DOI: 10.1039/C3CE40759D



Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани-а Душан Вековић

број уписа ДХ 27/2008

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Квантно-хемијско и кристалографско истраживање  
C-H/O интеракција ароматичних молекула

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 12 јун 2014

Душан Вековић

Прилог 2.

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Душан Вељковић  
Број уписа ДХ27/2008  
Студијски програм ДОКТОР ХЕМИЈСКИХ НАУКА  
Наслов рада КВАНТНО-ХЕМИЈСКО И КРИСТАЛОГРАФСКО ИСПИТИВАЊЕ  
СН/О ИНТЕРАКЦИЈА АРОМАТИЧНИХ МОЛЕКУЛА  
Ментор Др Снежана Зарић

Потписани Душан Вељковић

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 12. јун 2014.

Душан Вељковић

Прилог 3.

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

КВАНТНО-ХЕМИЈСКО И КРИСТАЛОГРАФСКО ИСПИТИВАЊЕ  
C-H/O ИНТЕРАКЦИЈА АРОМАТИЧНИХ МОЛЕКУЛА

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 12. јун 2014.



1. Ауторство - Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. Ауторство – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.