



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
DEPARTMAN ZA HEMIJU, BIOHEMIJU I  
ZAŠTITU ŽIVOTNE SREDINE



**Branislav Jović**

**Uporedno FTIR spektroskopsko ispitivanje N-  
H...O i N-H... $\pi$  vodonične veze odabranih N-  
supstituisanih amida**

**Doktorska disertacija**

**Novi Sad, 2010.**

*Doktorska disertacija je urađena na Katedri za Fizičku hemiju, Departmana za hemiju Prirodno-matematičkog fakulteta u Novom Sadu.*

*Zahvaljujem se Dragoljubu, Stanojki, Borislavu, Danici, Danici, Tamari, rodbini, kumovima, prijateljima i kolegama.*

*Najsrdačnije se zahvaljujem mentoru dr Aleksandru D. Nikoliću, redovnom profesoru Prirodno-matematičkog fakulteta, na dragocenoj saradnji pri izradi magistarskog rada.*

# SADRŽAJ

<b>1</b>	<b>UVOD</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>OPŠTI DEO</b>	<b>4</b>
	Podela i osobine vodoničnih veza	4
	Značaj N-H... $\pi$ i N-H...O vodoničnih veza	5
	Metode proučavanja vodonične veze	7
	Infracrvena spektroskopija	7
	Računske metode (teorijski modeli)	13
	Hemometrijske metode	16
<b>3</b>	<b>EKSPERIMENTALNI DEO</b>	<b>26</b>
	Hemikalije i priprema uzoraka	26
	FTIR spektroskopska merenja	28
	Teorijska izračunavanja i hemometrijska karakterizacija dobijenih rezultata	29
<b>4</b>	<b>REZULTATI I DISKUSIJA</b>	<b>30</b>
	Analiza traka i konformaciona analiza ispitivanih N-supstituisanih amida	31
	Određivanje parametara vodonične veze i utvrđivanje korelacija za podgrupu ispitivanih amida	48
	Hemometrijska karakterizacija ispitivanih vodonično-vezanih sistema	74
<b>5</b>	<b>ZAKLJUČAK</b>	<b>84</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURA</b>	<b>88</b>
	KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA	94
	BIOGRAFIJA	98

## 1. UVOD

Problem vodonične veze star je nešto više od 100 godina. Definisanje elektronskih, strukturnih i energetskih karakteristika ove, za biološke sisteme izuzetno značajne interakcije, predmet je interesovanja velikog broja istraživača. Prva monografija “The Hydrogen Bond” od Pimentela i McClellana [1] koja je u potpunosti posvećena karakteristikama vodonične veze, daje opšte prihvaćenu definiciju vodonične veze koja odgovara rezultatima istraživanja iz ove oblasti, bez obzira na razlike u osetljivosti metoda koje su korišćene. Prema ovoj definiciji: “Vodonična veza postoji između funkcionalne grupe A-H i atoma ili grupe atoma B u istom ili različitim molekulima, kada (a) postoji dokaz o formiranju veze (asocijacija ili helacija), (b) kada postoji dokaz da ova novoformirana veza povezuje A-H i B specifično uključujući vodonikov atom koji je već vezan za A”.

Razumevanje elektronskih i strukturnih karakteristika vodonične veze često je mnogo komplikovanije od razumevanja kovalentnih, jonskih veza kao i van der Waalsovih interakcija. Razlog ovome je činjenica da se energije vodonične veze nalaze u širokom opsegu vrednosti. Veoma jake vodonične veze ponašaju se kao kovalentne, dok su slabe vodonične veze slične van der Waalsovim interakcijama. Najveći broj vodoničnih veza se po energiji nalazi između ova dva ekstrema. Pre nekih 40 godina kompleksnost vodonično-vezanih sistema i nedostatak pouzdanih informacija doveli su neke od autora do prilično pesimističnih zaključaka [2]: “Jedina sigurna činjenica u vezi vodoničnih veza je to, da ne postoji jasno pravilo koje određuje njihovu geometriju”. Ovo danas, naravno, nije tačno, ali pitanje vodoničnih veza nije do kraja rešeno. Neki autori tvrde da je vodonična veza poslednja misterija u dizajnu lekova [3].

Ciljevi ovog rada su:


- prilog boljem razumevanju vodonične veze,
- da se uspostave korelacije između elektronskih i strukturnih parametara odgovornih za stabilnost vodonično-vezanih kompleksa
- da se izvrši komparacija (ako je moguće i klasifikacija) unutar određene grupe ispitivanih jedinjenja.

## 2. OPŠTI DEO

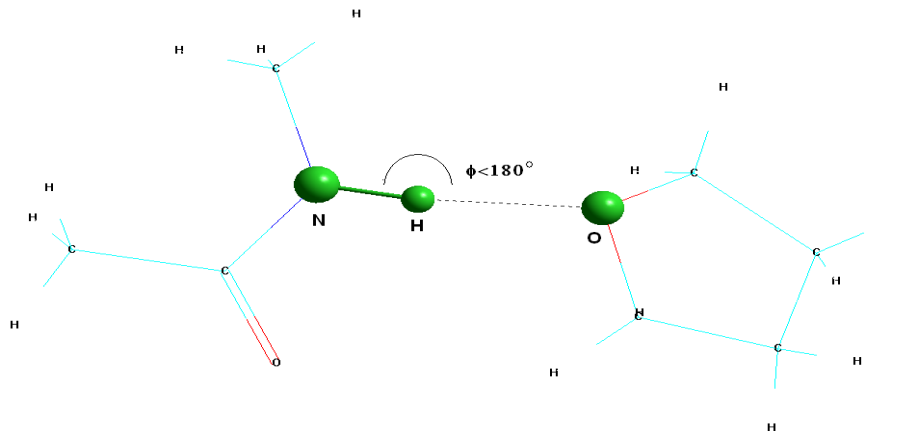
- **Podela i osobine vodoničnih veza**

Energije vodoničnih veza se kreću u opsegu od 60 do 200 kJ/mol za jake vodonične veze, 15 do 60 kJ/mol za srednje i 4 do 15 kJ/mol za slabe vodonične veze. Srednje i slabe vodonične veze koje se najčešće javljaju u prirodi su veoma osetljive interakcije kod kojih su konstante sile veze za red veličine niže nego kod kovalentnih veza. Podela srednjih i slabih vodoničnih veza na osnovu proton donorskih i akceptorskih grupa prema Jeffrey-u [4] data je u tabeli 1.

**Tabela 1 Podela srednjih i slabih vodoničnih veza**

Srednje vodonične veze	
Donori i akceptori O-H, P-O-H	Voda i hidrati, alkoholi, karbonske kiseline, fenoli, oligo i polisaharidi, nukleozidi, nukleotidi, nukleinske kiseline
R <sub>2</sub> NH,	Sekundarni amini, amidi, karbamati, hidrazini, purini, peptidi, proteini
Donori NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> , S-H, C-N(H) H	Amonijum soli, aminokiseline, primarni amini, purini, barbiturati
Akceptori C-O-C, C=O, X=O, N=O, -S-	Etri, karboksilati, hlorati, sulfati, nitrati
Slabe vodonične veze	
Donori C-H, Si-H	Ugljovodonici, organosilicijumova jedinjenja
Akceptori C≡C, 	Acetileni, aromatični ugljovodonici

Osobine vodoničnih veza zavise od osobina donora i akceptora. Vodonična veza predstavlja usmerenu i specifičnu interakciju. Tri veličine su potrebne da bi se opisala geometrija vodonične veze, a to su: dužina kovalentne A-H veze, dužina vodonične H···B veze i rastojanje A···B. Ove veličine definišu ugao vodonične veze A-H···B. Samo u slučajevima jakih vodoničnih veza ovaj ugao iznosi približno 180°, dok u slučaju srednjih i slabih veza dolazi do odstupanja od linearnosti (slika1).



**Slika 1 Geometrija vodonične veze: sistem amid-etar**

Vodonična veza može biti intermolekulska, tj. da se gradi između dva molekula (npr. kod karboksilnih kiselina, amina, amida) ili intramolekulska kada se gradi između različitih delova jednog molekula (npr. kod o-nitrofenola). Vodonična veza je asocijativna pojava. Građenje vodonične veze utiče na smanjenje ukupnog broja slobodnih molekula i povećanje srednje molekulske mase. Ovo utiče na promenu fizičkih osobina kao što su: napon pare, viskoznost, tačka ključanja. U gasovitom stanju najčešće se formiraju vodonično-vezani dimeri, u tečnom stanju formiraju se vodonično-vezani multimeri i kompleksi, tj. adukti, dok u čvrstom stanju postoje vodonično-vezani klasteri kao i dvo- i trodimenzionalne mreže.

- **Značaj N-H $\cdots$  $\pi$  i N-H $\cdots$ O vodoničnih veza**

Posmatranjem interakcija kompleksa amonijak-benzen u gasovitoj fazi [5] ustanovljeno je postojanje vodoničnih veza sa energijama reda veličine 15kJ/mol. Ova vrednost energije je dovoljno velika da bi bila biološki značajna. Značaj N-H $\cdots$  $\pi$  vodonične veze u biološkim sistemima predmet je interesovanja velikog broja istraživača. Najveći broj istraživanja je teorijskog tipa i odnosi se na interakcije proteinskih ostataka koji se mogu ponašati kao proton-donori i akceptori (asparagin, triptofan, histidin i fenilalanin). Značajnih eksperimentalnih potvrda ovih izračunavanja ima malo zbog kompleksne prirode biomolekulskih interakcija i nesavršenosti metoda i instrumenata.

N-H $\cdots$ O vodonične veze pripadaju grupi srednje jakih vodoničnih veza sa energijama od 15 do 60 kJ/mol. Najveći broj istraživanja N-H $\cdots$ O vodoničnih veza

odnosi se na interakcije odgovorne za stabilizaciju proteina, vezivanje lignada za proteine i interakcije monosaharida.

Perutz i saradnici [6] su rendgenskom analizom utvrdili postojanje vodonične veze između amino grupe asparaginskog ostatka hemoglobina i aromatičnog dela leka bezafibrata. Proučavanjem tirozin-benzen kompleksa [7] izračunata je entalpija formiranja od  $-4$  kcal/mol. Proučavanjem interakcija triptofanskog ostatka sa protonovanim i deprotonovanim histidinskim ostatkom u bakterijskoj ribonukleazi, utvrđene su energije interakcija reda veličine 6 odnosno 2.5 kJ/mol. Burley i Petsko [8] u svojim istraživanjima intermolekulskih interakcija između amino grupa i aromatičnih prstenova u 33 proteinske strukture, dolaze do zaključka da se vodonične veze javljaju veoma često i značajno doprinose stabilnosti proteina. Veliki je broj istraživanja uloge aromatičnih prstenova kao proton donora u vezivanju holina za imunoglobuline i enzime [9,10]. Proučavanjem strukture nekih tripsin inhibitora [11] utvrđeno je da je benzenov prsten tirozina u sendviču između dve NH grupe asparagina i glicina i da je rastojanje među njima manje od van der Waalsovog.

Proučavanjem kristalnih struktura vodonično vezanih purina, pirimidina nukleozida i nukleotida sa različitim proton akceptorima metodom neutronske difrakcije [12] utvrđena su rastojanja između proton donora i akceptora, kao i relativne jačine proton donora i akceptora. Prema rezultatima ovih autora relativne jačine donorskih i akceptorskih grupa menjaju se u sledećem nizu:  $\equiv\text{N}^+-\text{H} > =\text{N}-\text{H} > \text{N}-\text{OH} > \text{N}(\text{H})\text{H}$ , za proton donore i  $\text{O}=\text{P} > \text{O}_{\text{H}_2\text{O}} > \text{O}=\text{C} > \text{OR}_2$  za proton akceptore. Rastojanja između proton donoskih i akceptorskih grupa data su u intervalu od 1,59 do 2,62 Å. Proučavanjem 28 kristalnih protein ligandnih struktura Sarkel i saradnici [13] zaključuju da N-H $\cdots$ O i O-H $\cdots$ O vodonične veze dominiraju u proten-ligand kompleksima, dok C-H $\cdots$ O veze nastaju uglavnom sa vodom kao proton akceptorom.

Veliki je značaj N-H $\cdots$ O vodonične veze u interakcijama steroida i proteinskih receptora. Neki autori na osnovu teorijskih i kristalografskih tehnika daju rastojanja između argininskih i glutaminskih ostataka sa 3-hidroksi i 3-keto grupama u analogima estrogena i progesterona [14-16]. Zamenom NH-grupe CH<sub>2</sub>-grupom kod trombinskih inhibitora u proćavanju poremećaja koagulacije, primećeno je da afinitet ka određenim ligandima sa kiseonikom kao proton akceptorom opada do osam puta [17,18].

- **Metode proučavanja vodonične veze**

Metode proučavanja vodonične veze mogu se podeliti u četiri glavne grupe [19] a to su:

- Spektroskopske metode
- Difrakcione metode
- Termohemijske metode
- Teorijske metode

Spektroskopske metode uključuju infracrvenu, mikrotalasnu, Ramansku i NMR spektroskopiju. Difrakcione metode uključuju difrakciju X-zraka i difrakciju neutrona. Termohemijske metode predstavljaju kalorimetrijska određivanja toplote mešanja i razblaživanja kao i određivanja entalpije nastajanja iz konstanti ravnoteža nastajanja kompleksa. Teorijske metode su *ab initio* metode, semiempirijske metode i metode molekulske mehanike.

U ovom radu biće korišćene spektroskopske i teorijske metode, a dobijeni rezultati biće analizirani hemometrijskim metodama, te će o njima biti više reči u narednom poglavlju.

- **Infracrvena spektroskopija**

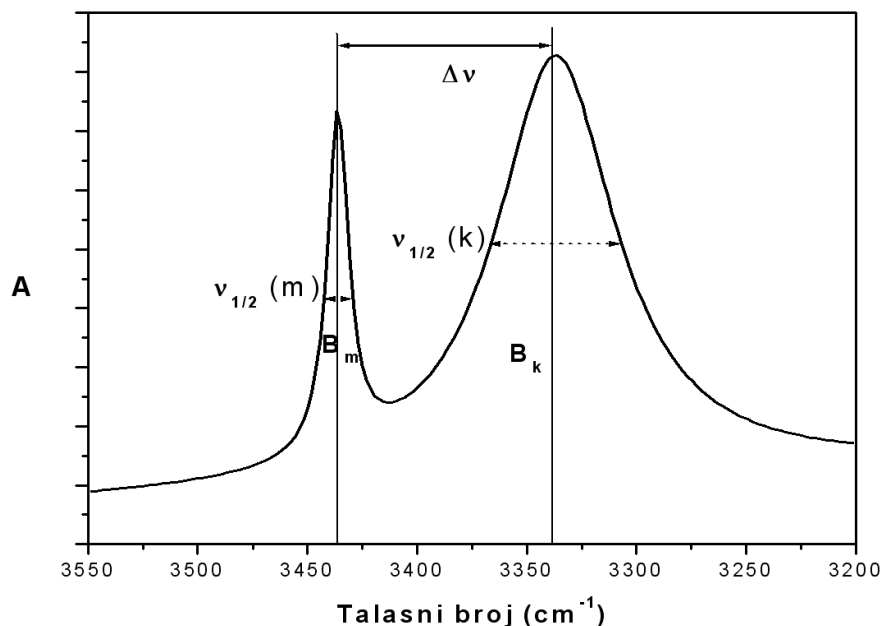
Jedna od najkorisnijih metoda u proučavanju vodonične veze je infracrvena IC spektroskopija. Pomoću IC spektroskopije dobijamo informacije o valencionim i deformacionim oscilacijama A-H veze i akceptorskih grupa. Najznačajnija oscilacija za ispitivanje vodonično vezanog A-H $\cdots$ B kompleksa je valentna A-H oscilacija proton donora.

Kao posledica formiranja vodonične veze u infracrvenom spektru vodonično-vezanog kompleksa dolazi do sledećih efekata [4]:

- položaj trake A-H valentne oscilacije se pomera ka nižim frekvencijama, što je posledica slabljenja konstante sile A-H veze. Pomeranje se kreće od 30 cm<sup>-1</sup> do nekoliko stotina cm<sup>-1</sup>;
- trake koje odgovaraju vodonično-vezanoj A-H valentnoj oscilaciji se proširuju u odnosu na traku koja pripada monomeru. Proširuju se za 30 cm<sup>-1</sup> do 100 cm<sup>-1</sup>;



- integralni intezitet spomenute trake raste čak do 10 puta, što je posledica elektrostatičkog karaktera vodonične veze i činjenice da je intezitet apsorpcije koja pripada IC aktivnoj oscilaciji direktno proporcionalan promeni dipolnog momenta A-H veze;



Slika 2 Spektroskopski parametri vodonično-vezanog kompleksa

- **Određivanje integralnog molarnog apsorpcionog koeficijenta, poluširine i pomeraja trake**

Apsorpciona traka za dati oscilatorni prelaz se proteže preko konačnog opsega frekvencija, zato za svaku frekvenciju postoji druga vrednost za  $\epsilon(\nu)$ . Stoga se u definisanju apsorpcije sa aspekta molekulske spektroskopije, umesto apsorpcije koristi ukupan integralni intenzitet apsorpcione trake ( $B$ ), tj. traži se površina ograničena apsorpcionom trakom:

$$B = B^0 Cd \quad (1.1)$$

$B^0$  je integralni molarni apsorpcioni koeficijent koji se definiše na sledeći način:

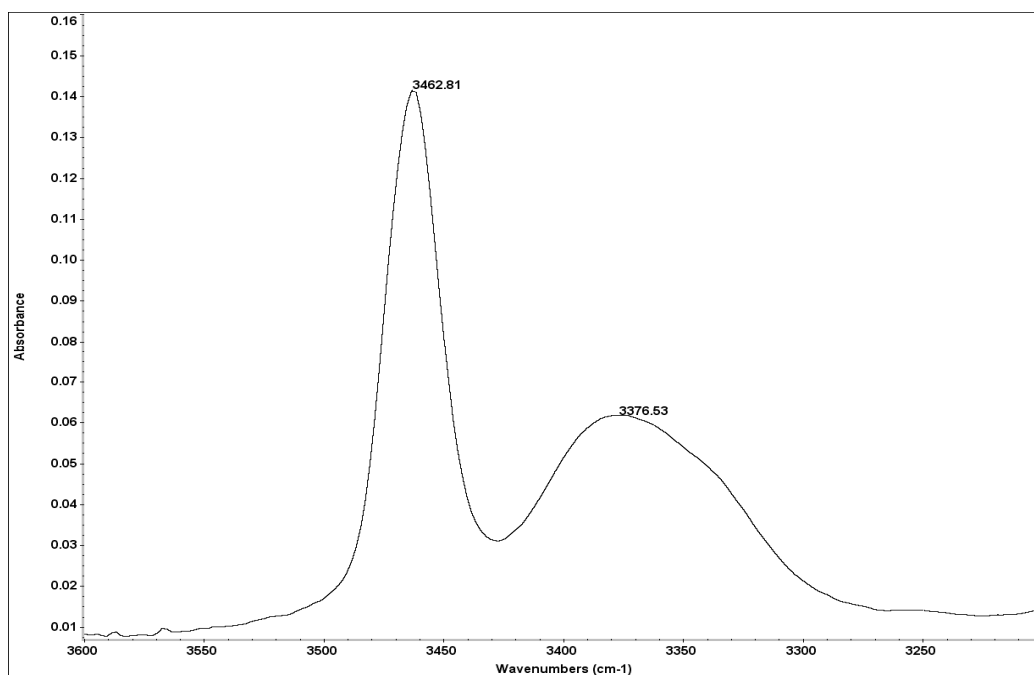
$$B^0 = \int \epsilon(\nu) d\nu \quad (1.2)$$

u granici trake

$$B^0 = \frac{1}{C d} \int_{\text{u granici trake}} \ln \frac{I_0}{I} d\nu = \frac{2,303}{C d} \int_{\text{u granici trake}} \log \frac{I_0}{I} d\nu \quad (1.3)$$

Ako je oblik trake pravilan i ako se pokorava nekoj funkcionalnoj zavisnosti (kao u slučaju Lorentz-ove ili Gauss-ove trake), ovaj integral se određuje dekonvolucijom a zatim integracijom pomoću pogodnog softvera.

Pomeraj trake monomera i povećanje poluširine i integralnog intenziteta trake vodonično-vezanog kompleksa direktan je dokaz formiranja vodonične veze, međutim za dublje kvalitativno i kvantitativno razumevanje vodonično-vezanih interakcija potrebna je detaljnija analiza strukture i oblika traka vodonično-vezanih kompleksa. Na slici 3. prikazane su "sirove" trake vodonično-vezanog kompleksa N-supstiusanog acetamida sa tetrahidrofuranom. Kako se sa slike može uočiti, trake monomera i kompleksa ne pokoravaju se nekoj poznatoj funkcionalnoj zavisnosti.



Slika 3 Kompleksna struktura traka vodonično-vezanog kompleksa

Postoje tri predloga koji objašnjavaju položaj i oblik traka vodonično-vezanih kompleksa [19-22]:

- Široke i nepravilne trake posledica su superpozicije više oštih traka različitih molekulskih vrsta

- Interakcijom nižih deformacionih vibracija sa višim valentnim dolazi do proširenja traka
- Struktura traka uzrokovana je Fermijeovom rezonancom

Proučavajući deuterisane kiseline Fuson i Josien [23] objašnjavaju oblik i položaj traka postojanjem vodonično-vezanih vrsta kod kojih vodonik zauzima nekoliko diskretnih pozicija između dva teška atoma. Ovo objašnjenje nije imalo veliku podršku u naučnom svetu.

U radovima Daviesa i Millikena [24,25] sugerise se da su položaj i oblik trake monomera i kompleksa rezultat kombinacije trake monomera i nižih deformacionih vibracija. Glavna zamerka ovom predlogu dolazi od Bartoža [21] koji implicira da bi u slučaju kuplovanja sa nižim frekvencijama oblik i položaj linija u spektru bio izuzetno osetljiv na promene temperature.

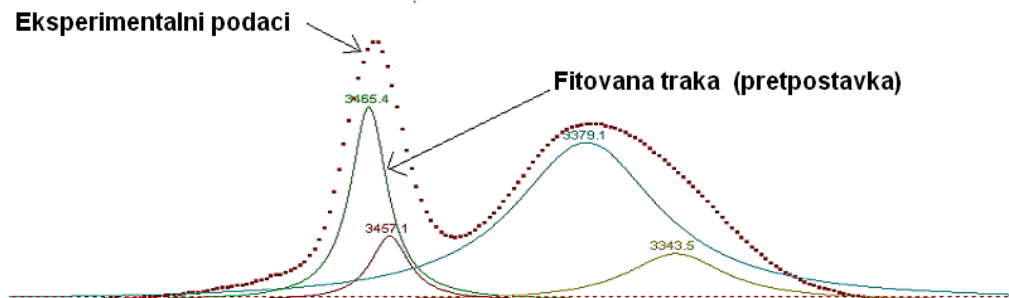
Treći predlog objašnjenja dolazi od Bartoža, Hadžija i Shepada koji oblik i položaj trake pripisuju uticaju Fermijeve rezonance [21, 22], mada su i drugi autori sugerisali slično objašnjenje [26-28]. Ova interpretacija je veoma jednostavna ali ima takođe određene nedostatke. Glavni nedostatak ovog predloga objašnjenja je različit uticaj Fermijeve rezonancije na jasne razlike između desne i leve, tj. nisko-visoko frekventne strane trake monomera.

Drugačiji pristup interpretaciji oblika i položja traka dolazi od Van Thiel-a, Beckera i Pimentela i njihovim radovima tehnike izolacije matriksa [29,30]. U tehnici izolacije matriksa uzorci se snimaju u tečnom azotu na 20K. Ovom tehnikom dobijaju se uske pravilne trake jer se u tečnom azotu na niskoj temperaturi dobijaju trake najstabilnijih konformera bez uticaja matriksa. Mada posle pola veka ispitivanja još uvek ne postoji generalna teorija koja objašnjava položaj i oblik traka, od ispitivanja na niskim temperaturama se očekuje da budu kritični test.

Uzimajući u obzir sve poteškoće oko određivanja oblika i položaja traka a samim tim i određivanje ostalih parametara vodonične veze (konstanta formiranja kompleksa) treba napomenuti da se dobijene vrednosti ovih parametara u većini naučnih časopisa prihvataju sa visokom greškom (greška za konstantu formiranja vodonično-vezanog kompleksa je  $\pm 6\%$ ).

Pre određivanja položaja i površine trake monomera i vodonično-vezanog kompleksa mora se izvršiti dekonvolucija delimično preklapljenih traka.

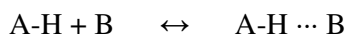
Dekonvolucija se vrši uz neku od gore navedenih pretpostavki. Uzimajući pretpostavke po objašnjenjima Van-Thiela ako dekonvoluiramo originalnu traku sa slike 3. i pretpostavimo da ona predstavlja kombinaciju dva stabilna konformera dobijamo slučaj kakav je prikazan na slici 4.



Slika 4 Kompleksna traka fitovana Lorentz-ovom funkcijom

- **Određivanje konstante građenja vodonično-vezanog kompleksa na osnovu FTIR spektara**

Nastajanje vodonične veze između proton-donora A-H i proton-akceptora B može se prikazati ravnotežom:



U ovom slučaju konstanta ravnoteže građenja vodonično vezanog kompleksa se definiše:

$$K = \frac{C_{AHB}}{C_{AH} C_B} \quad (1.4)$$

gde su:

$C_{AH}$  - ravnotežna koncentracija proton-donora,

$C_B$  - ravnotežna koncentracija proton-akceptora,

$C_{AHB}$  - ravnotežna koncentracija kompleksa.

Ako su  $C_{AH}^0$  i  $C_B^0$  ukupne (početne) koncentracija proton-donora i proton-akceptora i pod uslovom da je proton-akceptor prisutan u velikom višku, tj. kada je  $C_B^0 \gg C_{AH}^0, C_{AHB}$ , jednačina (1.4) se svodi na:

$$K = \frac{C_{AH}^0 - C_{AH}}{C_{AH} C_B^0} \quad (1.5)$$

Pošto se metodom dekonvolucije mogu uspešno razdvojiti traka monomera u području v (NH) valentne oscilacije od trake kompleksa, za određivanje konstante ravnoteže građenja vodonično-vezanog kompleksa primenjuje se metoda Becker-a

[31]. Ravnoteža se prati u rastvorima, pri čemu se koristi neki rastvarač koji sam ne gradi vodonične veze (u ovom radu ugljentetrahlorid). Pripremaju se dva rastvora: prvi, referentni, koji sadrži A-H u ukupnoj koncentraciji  $C_{AH}^0$ , i drugi, koji takođe sadrži  $C_{AH}^0$ , ali i proton-akceptor u koncentraciji  $C_B^0$ . Izmeri se apsorbancija trake slobodnog proton-donora A-H u jednom i u drugom rastvoru:

$$A^0 = \varepsilon_{AH} C_{AH}^0 d \quad (\text{referentni rastvor}) \quad (1.6)$$

$$A = \varepsilon_{AH} C_{AH} d \quad (\text{ternerni rastvor}) \quad (1.7)$$

Ako se koncentracije  $C_{AH}^0$  i  $C_{AH}$  izraze iz jednačina (1.6) i (1.7) i uvrste u jednačinu (1.5), sledi da je konstanta ravnoteže građenja vodonično-vezanog kompleksa:

$$K = \frac{A^0 - A}{A C_B^0} \quad \text{odnosno} \quad \frac{A^0 - A}{A} = K C_B^0 \quad (1.8)$$

Na taj način, znajući ukupnu koncentraciju proton-akceptora (u ternernom rastvoru) i mereći apsorbancije traka slobodnog proton-donora A-H u referentnom i ternernom rastvoru (pri identičnoj ukupnoj koncentraciji proton-donora u oba rastvora), može se izračunati konstanta ravnoteže građenja vodonično-vezanog kompleksa A-H  $\cdots$  B. U cilju dobijanja što tačnije vrednosti za konstantu ravnoteže građenja vodonično-vezanog kompleksa K, umesto jednog ternernog rastvora ( $\text{CCl}_4 + \text{A-H} + \text{B}$ ) priprema se serija rastvora sa različitim koncentracijama proton akceptora  $C_B^0$ .

Ako se količnik  $A^0 - A/A$  predstavi u funkciji ukupne koncentracije proton-akceptora  $C_B^0$ , dobija se pravolinijska zavisnost sa nagibom koji je jednak konstanti ravnoteže građenja vodonično-vezanog kompleksa.

- **Računske metode (teorijski modeli)**

Teorijski modeli koji se primenjuju u izučavanju vodonične veze imaju tri glavne prednosti [32]:

- Ubrzavaju istraživanja i doprinose razvoju novih materijala
- Smanjuju cene troškova istraživanja
- Smanjuju rizik pri radu sa opasnim materijama

Sve tehnike molekuskog modelovanja mogu se podeliti u tri grupe:

- *Ab initio* izračunavanja elektronske strukture
- Semi-empirijske metode
- Molekularna mehanika

*Ab initio* ili "prvi princip" metode su bazirane na kvantnoj mehanici i zato pružaju najbolja predviđanja ali su hardverski ekstremno zahtevne. Semi-empirijske metode su takođe bazirane na kvantnoj mehanici, ali je brzina izračunavanja redukovana korišćenjem empirijskih podataka. Metode molekularne mehanike su potpuno empirijske, ali se zasnivaju na klasičnoj fizici najbrže su, ali i najnetačnije.

Teorijski modeli predstavljaju primenu matematičkih i teorijskih principa na rešavanje hemijskih problema. Sa razvojem hardvera i softvera molekulske modelovanje se razvija i predstavlja veoma veliko polje istraživanja sa sve većom primenom.

Neki od tipova predviđanja koji se mogu ostvariti ovim metodama su sledeći: toplote formiranja, energija veza, energija i strukture molekula (termodinamička stabilnost), distribucija naelektrisanja u molekulima, afiniteti prema elektronu, potencijali jonizacije i vibracione frekvencije [32].

U proučavanju vodonične veze kao najbolja od opisanih metoda pokazala se *ab initio* metoda, korišćenjem ove metode dobijeni su parametri vodonične veze koji se u velikoj meri slažu sa eksperimentalnim podacima [33-37]. Semi-empirijske metode ubrzavaju izračunavanja u odnosu na *ab initio* metode (ograničavanjem izbora molekularnih orbitala ili uzimajući u obzir samo valentne elektrone) korišćenjem aproksimacija i tehnika koje su fitovane prema eksperimentalnim podacima (npr strukture i energije formiranja organskih molekula). Semi-empirijske metode su testirane prema tipičnim organskim molekulima i biološkim sistemima i nisu sasvim tačne kod izračunavanja problema koji uključuju vodoničnu vezu,

hemijska premeštanja i nitrovane komponente [38-40]. Mnoge SE metode su dostupne u raznim komercijalnim programima kao što su HyperChem, MOPAC i Chem 3D. Glavne SE metode dele se prema tretmanu elektron-elektron interakcija.

- **Semi-empirijske metode**

Semi-empirijske metode predstavljaju tip kvantno-mehaničkih izračunavanja koja koriste parametre dobijene eksperimentalno radi pojednostavljenja procesa računanja. Kao polaznu jednačinu semi-empirijske metode koriste Roothan-Hall jednačinu [41]. Performanse semi-empirijskih izračunavanja procenjuju se poređenjem sa eksperimentalnim vrednostima ravnotežnih geometrija, vibracionih frekvencija, dipolnih momenata i termodinamičkih parametara za stabilne molekule. Semi-empirijske metode su manje tačne i znatno jeftinije od *ab initio* i DFT metoda.

Semi-empirijske metode se odnose na valentne elektrone u molekulima i pretpostavlja se da se oni kreću u polju fiksiranog jezgra i polju unutrašnjih elektrona. Molekulske orbitale valentnih elektrona ( $\Psi_i$ ) predstavljene su kao linearna kombinacija minimalnog *basis seta* atomskih orbitala valentnih elektrona ( $\phi_\mu$ ).

$$\Psi_i = \sum_{\mu=1}^N c_{\mu i} \phi_\mu \quad (1.9)$$

gde su atomske orbitale Slaterove orbitale tipa:

$$\phi_\mu = N e^{-\zeta r} Y_l^m(\theta, \phi) \quad (1.10)$$

gde  $\zeta$  predstavlja orbitalni eksponent a  $Y_l^m$  predstavlja realne sferne harmonike. Eksponent predstavlja efektivni naboj jezgra koji "oseća" dati elektron u atomskoj orbitali. Roothan-Hall jednačina glasi:

$$\sum_{\nu=1}^N (F_{\mu\nu} - \varepsilon_i S_{\mu\nu}) c_{\nu i} = 0 \quad (1.11)$$

gde  $\varepsilon_i$  predstavlja energiju jednog elektrona molekulske orbitale  $\Psi_i$ ,  $S_{\mu\nu}$  predstavlja N x N matricu preklapanja,  $F_{\mu\nu}$  predstavlja Fock-ovu matricu N x N tipa

$$S_{\mu\nu} = \int \phi_\mu^*(1) \phi_\nu(1) dx, dy, dz \quad (1.12)$$

gde je  $\phi_\mu$  atomska orbitala atoma A a  $\phi_\nu$  atoma B

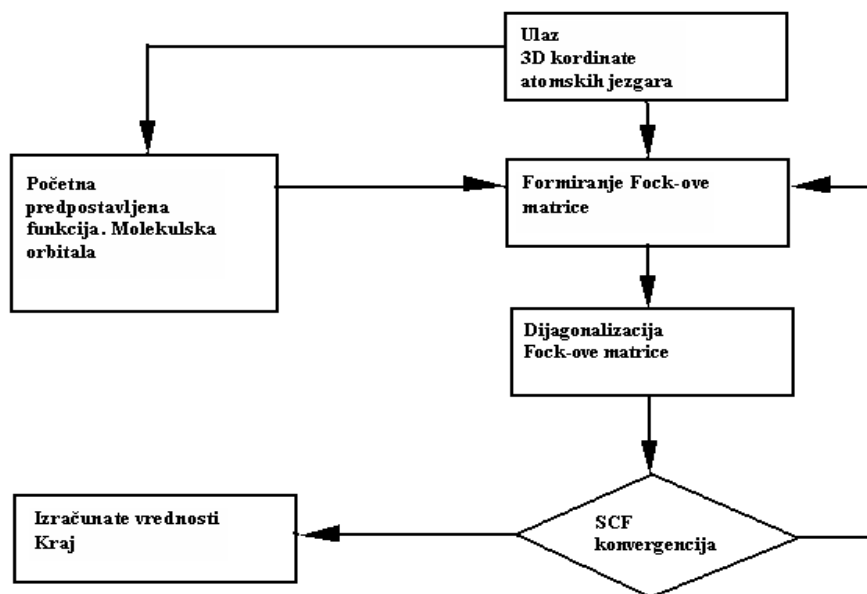
Kod semi-empirijskih izračunavanja potpuno se zanemaruje preklapanje orbitala tako da je integral, tj. matrica preklapanja, jednaka matrici identiteta  $S_{\mu\nu}=\mathbf{I}$ , što značajno uprošćava gornju jednačinu.

Fock-ova matrica je ustvari aproksimacija pravog Hamiltonovog operatora kvantnog sistema kakav je molekul. Obzirom da je Fokov operator jednoelektronski on ne uključuje korelacionu energiju. Fock-ova matrica je definisana Fock-ovim operatorom. Fock-ov operator za i-ti elektron dat je izrazom.

$$\hat{F}(i) = \hat{h}(i) + \sum_{j=1}^n \left[ 2\hat{J}_j(i) - \hat{K}_j(i) \right] \quad (1.13)$$

gde  $h$  predstavlja Hamiltonov operator za jedan elektron, J-Coulomb-ov intergral koji definiše obojnu interakciju među elektronima a K operator izemene koji definše kvantni efekat svojstva nerazlikovanja elektrona.

Obzirom da Fock-ov operator zavisi od orbitala koje se koriste za konstruisanje odgovarajuće Fock-ove matrice, tj. od matrice koeficijenata  $c_{vi}$ , svojstvene funkcije Fock-ovog operatora se koriste za izračunavanje novih orbitala za novi Fokov operator. Na ovaj način Hartree-Fock-ove orbitale se optimizuju iterativno dok razlika između izračunatih energija ne dostigne predefinisanu vrednost [42]. Ovaj postupak je u suštini metod samousaglašenog polja (SCF) koji se koristi za izračunavanje fizičko-hemijskih svojstava željenog molekuskog sistema . Šematski ovaj postupak je prikazan na slici 5.



Slika 5 Šema SCF izračunavanja



- **Hemometrijske metode**

Ponekad se u okviru hemijskih analiza koje uključuju veliki broj podataka izmeren na velikom broju uzoraka postavljaju pitanja: da li određeni uzorci pripadaju istoj grupi? ili koliko promenjivih je potrebno da bi se neki sistem u dobroj meri opisao. „Hijerarhijska klaster analiza“ i „Analiza glavne komponente“ su dobro ustanovljeni pristupi primene tehnika multivarijacione analize na hemijske podatke. Ove dve tehnike pripadaju grupi metoda nekontrolisanog prepoznavanja obrazaca (Unsupervised pattern recognition) [43]. Metode nekontrolisanog prepoznavanja obrazaca ne zahtevaju unapred definisan trening set poznatih grupacija i pokušavaju da odgovore kojoj od klasa pripada nepoznati uzorak.

- **Hijerarhijska klaster analiza**

Termin “analiza klastera” odnosi se na velik broj različitih algoritama i metoda za grupisanje sličnih objekata u karakteristične kategorije. Osnovno pitanje sa kojim se sreću istraživači u svojim ispitivanjima je „kako organizovati posmatrane podatke u razumljive strukture“. Drugim rečima, analiza klastera je oruđe istraživačke analize podataka koje ima za cilj sortiranje različitih objekata na način pri kome je stepen asocijacije između dva objekta maksimalan ukoliko pripadaju istoj grupi ili minimalan u suprotnom slučaju. Klaster analiza jednostavno otkriva strukture u podacima bez objašnjenja zašto te strukture postoje. Postoji više metoda klaster analize. U ovom radu korišćena je metoda hierarhijske klaster analize. Osnovni segmenti klaster analize su sledeći:

- Određivanje mere sličnosti
- Aglomerativno povezivanje - linkovanje
- Formiranje dendrograma

Određivanje mere sličnosti

Povezivanje objekata u klaster koristi mere sličnosti ili različitosti među objektima. Sličnosti čine grupu pravila koja služe kao kriterijum za grupisanje ili razdvajanje elemenata. Rastojanja ili sličnosti mogu biti bazirana na jednoj ili više dimenzija, gde svaka dimenzija predstavlja pravilo ili uslov za grupisanje podataka. Najjasniji način da se izračuna rastojanje između objekata u multidimenzionom

prostoru je izračunavanje euklidovskog rastojanja koje predstavlja aktuelno geometrijsko rastojanje između objekata u prostoru. Euklidovsko rastojanje između dva uzorka  $k$  i  $l$  se definiše kao:

$$d_{kl} = \sqrt{\sum_{j=1}^j (x_{kj} - x_{lj})^2} \quad (1.14)$$

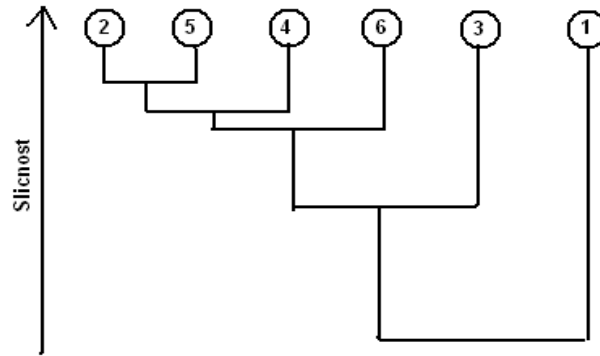
gde  $j$  predstavlja broj merenja a  $x_{ij}$  predstavlja  $j$ -to merenje uzorka  $i$ , Što je Euklidovsko rastojanje manje, to je veća sličnost među uzorcima.

#### Aglomerativno povezivanje –linkovanje

Kao prvi korak, kada svaki objekat predstavlja sam svoj klaster, rastojanje među objektima je definisano odabranom merom rastojanja. Kada se jednom nekoliko objekata klasteruje postavlja se pitanje kako odrediti rastojanje između novih klastera. Drugim rečima, pitanje je kako postaviti pravilo po kojem će se objekti u novim klasterima povezivati. Postoji mnogo mogućnosti: na primer, možemo povezati dva klastera zajedno kada su bilo koja dva objekta iz oba klastera bliski jedan drugom. U ovom radu korišćen je Ward-ov metod koji minimizira sumu kvadrata svaka dva hipotetička klastera pri svakom koraku. Ova metoda je veoma tačna i formira male klastere.

#### Dendrogrami

Često se rezultati hijerarhijskog klasterovanja predstavljaju u formi dendrograma (ponekad se zovu *tree diagram*). Objekti su organizovani u redove prema njihovim sličnostima, dok vertikalna osa predstavlja meru sličnosti na osnovu koje su objekti pridruživani u grupe. Na slici 2 prikazan je primer klasterovanja objekata metodom najbližeg suseda korišćenjem euklidskog rastojanja kao mere sličnosti.



**Slika 6 Dendrogram za primer klaster analize**

Dobar pristup klaster analizi uključuje korišćenje više različitih metoda klaster analize i upoređivanje rezultata. Ako su dobijeni slični klasteri bez obzira koju smo metodu koristili, možemo se pouzdati u dobijene rezultate.

- **Analiza glavne komponente (Principial Component Analysis, PCA)**

Postoje dva osnovna razloga korišćenja metode analize glavne komponente.

Prvo, PCA uključuje rotaciju i transformaciju originalnih  $n$  osa koje predstavljaju originalne promenljive u nove ose, tj. dimenzije. Ova transformacija se vrši tako da nove ose leže u pravcu maksimalne varijanse ortogonalne su što znači da nove ose ne koreliraju. Ovo je često slučaj kada manji broj novih promenljivih  $p$  treba da opiše većinu varianse uzoraka i  $p$  je manje od  $n$ . Zato se PCA koristi da bi se redukovao multidimenzioni prostor promenljivih.

Drugi razlog za korišćenje PCA je taj da ova kombinacija novih osa, tj. dimezija može otkriti neke skrivene strukture i interpretirati ih u hemijskom ili fizičko-hemijskom smislu. Linearna kombinacija promenljivih izračunava određivanjima kombinacije koja najbolje opisuje  $n$ -dimenzionu distribuciju podataka. Potrebno je pronaći linearnu kombinaciju sa najvišom varijansom, sa normalizovanim koeficijentima primenjenim na promenljive koje se koriste za linearnu kombinaciju. Ova osa se zove glavna osa ili glavna komponenta. Kada se ona pronađe sledi traženje druge normalizovane linearne kombinacije koja opisuje preostalu varijansu i ne korelira sa prvom glavnom komponentom. Proces se ponavlja dok se ne izračunaju sve glavne komponente. U tom slučaju  $p=n$  i selektuje se podgrupa glavnih komponentata za dalju analizu i interpretaciju. Pre pokazivanja kako se izračunavaju glavne komponente bitno je grafički prikazati njihove strukture i karakteristike.

Primer je dat u Tabeli 2 u kojoj je predstavljeno 11 uzoraka vodonično-vezanih kompleksa na kojima je izmereno je 8 različitih spektroskopskih i teorijskih parametara.

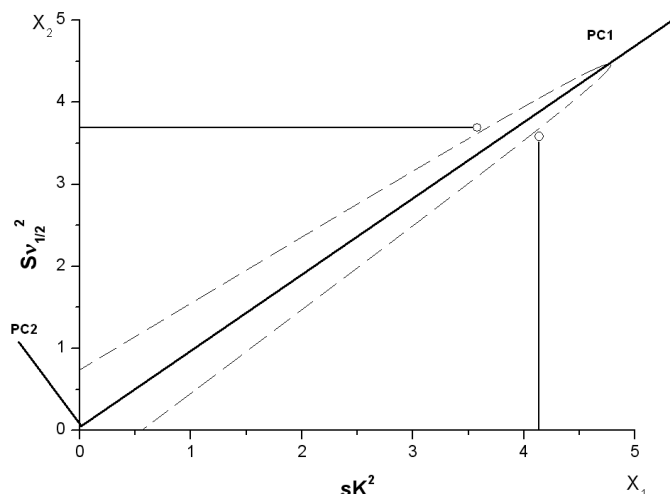
**Tabela 2** Matrica podataka 11 x 8 za analizu glavne komponente

	$\Sigma VDW$	$K$	$v_{1/2}$	$B_0$	$\sigma H$	$\epsilon$	$\Delta v$	$E_s$
1	300	2,3	1,8	3,9	7,1	31,0	15,2	8,8
2	774	1,2	1,7	2,3	9,7	13,7	15,9	8,8
3	521	3,0	3,9	4,9	11,8	35,9	32,8	20,1
4	358	3,0	2,7	3,7	17,6	28,6	18,5	25,2
5	327	2,1	3,5	3,1	9,7	22,0	15,4	15,1
6	744	7,6	8,4	47,3	33,9	280,0	36,9	55,0
7	224	5,7	5,2	21,9	13,8	126,0	25,2	32,5
8	429	2,2	2,8	2,0	7,5	5,0	33,9	12,2
9	353	0,7	2,8	1,1	7,9	6,5	33,5	9,5
10	433	2,0	2,2	0,8	7,5	6,3	38,9	6,7
11	396	1,7	2,8	0,7	7,3	6,4	44,2	7,6

Varijansa za podatke konstante formiranja je 4,14 a varijansa za podatke polušrine trake kompleksa je 3,69 a njihova kovarijansa je 3,58. Struktura varijanse i kovarijanse je predstavljena matricom kovarijanse.

$$Cov(K, \Delta v) = \begin{vmatrix} & K & v_{1/2} \\ K & 4,14 & 3,58 \\ v_{1/2} & 3,58 & 3,69 \end{vmatrix} \quad (1.15)$$

Kako matrično, ova stuktura se može prikazati i pomoću dijagrama (Slika 7). Za kvadratnu matricu (2x2) elementi matrice leže na granicama elipse čiji je centar u početku koordinatnog sistema. Nagib glavne ose je svojstveni vektor pridružen sa prvom glavnom komponentom PC1, i njegova odgovarajuća svojstvena vrednost predstavlja dužinu glavne ose.



**Slika 7 Grafičko predstavljanje vrednosti matrice kovarijanse**

Druga glavna komponenta PC2 je definisana drugim svojstvenim vektorom i njegovom svojstvenom vrednošću. Ona predstavlja drugu osu elipse i ortogonalna je u odnosu na glavnu. Za matricu (3x3) elementi matrice leže na površini trodimenzionalnog elipsoida. Zato se glavne komponente definišu svojstvenim vektorima matrice kovarijanse, oni predstavljaju pravce novih osa (novih promenljivih) na koje se projektuju podaci. Dužina ovih novih osa koje sadrže projektovane podatke proporcionalna je varijansi novih promenljivih. Kako se računaju svojstveni vektori i svojstvene vrednosti? U praksi, ova izračunavanja se vrše pomoću računara i specijalno dizajniranih algoritama za hemometrijske analize. Ovde će biti objašnjeno ručno računanje na jedostavnom primeru. Razmotrimo slučaj kada imamo set simultanih jednačina napisanih u matričnom obliku:

$$A \cdot x = \lambda \cdot x \quad (1.16)$$

što znači da je matrica A pomnožena nekim vektorom x jednaka nekoj konstanti tj. svojstvenoj vrednosti pomnoženoj sa x. Da bi se odredile svojstvene vrednosti, jednačina može da se napiše i kao:

$$A \cdot x - \lambda \cdot x = 0 \quad \text{ili} \quad (A - \lambda \cdot I) \cdot x = 0 \quad (1.17)$$

gde je I matrica identiteta,

Ako x nije jednako 0, onda determinanta matrice koeficijenata mora biti 0

$$|A - \lambda \cdot I| = 0 \quad (1.18)$$

U našem primeru promenljive  $x_1$  i  $x_2$  predstavljaju konstante ravnoteže i poluširine, a matrica kovarijanse ovih promenljivih  $Cov=A$ . Odatle sledi:

$$|Cov - \lambda I| = \begin{vmatrix} s_{x_1}^2 - \lambda & C \\ C & s_{x_2}^2 - \lambda \end{vmatrix} = 0 \quad (1.19)$$

gde  $C$  predstavlja kovarijansu između  $x_1$  i  $x_2$ , razvijanjem gornje matrice dobijamo kvadratnu jednačinu:

$$(s_{x_1}^2 - \lambda)(s_{x_2}^2 - \lambda) - C^2 = 0 \quad (1.20)$$

ako u jednačinu uvrstimo vrednosti varijanse i kovarijanse za podatke iz tabele 2 dobijamo sledeći oblik:

$$\lambda^2 - 7.8\lambda + 2.4 = 0 \quad (1.21)$$

Ova jednostavna kvadratna jednačina daje dva karakteristična rešenja, tj. dve svojstvene vrednosti,  $\lambda_1=7.51$  i  $\lambda_2=0.32$ . Kako se može proveriti, u računu suma svojstvenih vrednosti (varijansi novih promenljivih) treba da bude jednaka sumi dijagonalnih elemenata originalne matrice (varijanse originalnih podataka.  $(4,14+3,69=7,51+0,32=7,83)$ ). Svaka svojstvena vrednost (dužina nove ose u našem geometrijskom modelu) ima pridruženi svojstveni vektor  $v = |v_1, v_2|$  koji definiše nagib ose. Svojstveni vektori definišu se iz seta simultanih jednačina

$$\begin{bmatrix} s_{x_1}^2 - \lambda_1 & C \\ C & s_{x_2}^2 - \lambda_1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} v_{1_1} \\ v_{1_2} \end{bmatrix} = 0 \quad (1.22)$$

$$\begin{bmatrix} s_{x_1}^2 - \lambda_2 & C \\ C & s_{x_2}^2 - \lambda_2 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} v_{2_1} \\ v_{2_2} \end{bmatrix} = 0 \quad (1.23)$$

gde vrednosti vektora  $v_{1_1}$  i  $v_{1_2}$  definišu nagib prve svojstvene vrednosti, dok vrednosti vektora  $v_{2_1}$  i  $v_{2_2}$  definišu nagib druge svojstvene vrednosti. Rešavanjem jednačine dobijaju se sledeći rezultati:

$$v_1 = [0,728; 0,684] \text{ i } v_2 = [-0,684; 0,728] \quad (1.24)$$

vektor  $v_1$  definiše nagib glavne ose elipse a vektor  $v_2$  definiše nagib sporedne ose elipse. Kada smo odredili ortogonalne ose, tj. glavne komponente za naše bivarijantne podatke, ostaje nam da odredimo projekcije naših podataka na nove ose. Za prvu i drugu glavnu komponentu imamo:

$$PC1_i = 0,728X1_i + 0,684X2_i \quad (1.25)$$

$$PC2_i = -0,684X1_i + 0,728X2_i \quad (1.26)$$

Odavde koeficijenti svojstvenog vektora predstavljaju koeficijente za originalne podatke i nazivaju se *loadings* vrednosti. Individulani elementi novih promenljivih (PC1 i PC2) izvedeni iz vrednosti *loadings* x1 i x2 promenljivih zovu se skor (*score*) vrednosti glavnih komponentata [44].

Celokupna varijansa originalnih podataka za konstantu i poluširinu je  $4,14+3,69=7,83$ , gde x1 doprinosi varijansi 53% dok x2 doprinosi 47%. Izračunate svojstvene vrednosti su dužine glavnih komponenti i predstavljaju varijansu za svaku novu promenljivu PC1 i PC2. Prva glavna komponenta sadrži  $7,51/7,83$  ili više od 95% ukupne varijanse, dok druga iznosi manje od 5% ( $0,32/7,83$ .) Ukoliko je potrebno redukovati predstavljanje naših originalnih podataka u jednu dimenziju korišćenjem jedne promenljive, recimo konstante ravnoteže, tada možemo izgubiti 47% varijanse. Korišćenjem prve dve glavne komponente kombinujući dve promenljive, gubi se samo 5% varijanse.

Sada smo u stanju da kompletan set podataka vratimo u početnu tabelu i primenimo analizu glavne komponente na celokupnu matricu podataka. Tehnika opisana u gornjem primeru je jednostavna za bivariantne podatke, za višedimenzione podatke, tj. više matrice, procedura je znatno komplikovanija i zahteva primenu računara. Pre takve analize postavlja se pitanje kakvu transformaciju originalnih podataka treba razmotriti. Pogledom na tabelu 2 originalnih podataka može se videti da podaci u kolonama imaju različite vrednosti za srednje vrednosti i standardne devijacije. Da bi se ovaj problem eliminisao, potrebno je standardizovati podatke. Standardizacija podataka je postupak pri kojem se svakoj vrednosti promenljive oduzme srednja vrednost i zatim podeli standardnom devijacijom. Kao rezultat ove operacije dobijaju se podaci u sličnijim opsezima.

Ukoliko se primeni transformacija standardizacije vrednosti na matricu kovariance  $8 \times 8$  originalne matrice sa 11 uzoraka i 8 promenljivih i izvrši analiza glavne komponente dobijaju se sledeći podaci:

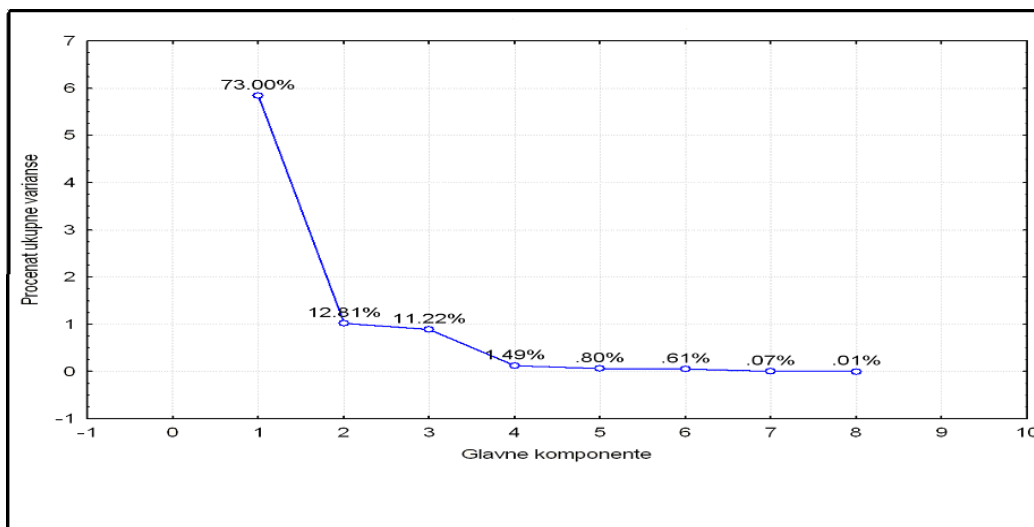
**Tabela 3** Vrednosti izračunatih glavnih komponenti sa ukupnim i kumulativnim doprinosom varijansi

	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6	PC7	PC8
Varijansa	5,844	1,025	0,897	0,119	0,063	0,048	0,005	0,0006
% Varijanse	73	13	11	1	0,7	0,6	0,06	0,008
Kumulativni doprinos%	73	86	97	98	98,7	99,3	99,4	99,5

**Tabela 4** Loadings vrednosti svojstvenih vektora za podatke iz tabele 2

	Svojstveni vektori	
	PC1	PC2
$\Sigma VDW$	0,167	-0,406
K	0,394	0,142
$v_{1/2}$	0,398	-0,052
$B_0$	0,407	0,021
$\sigma H$	0,394	0,032
$\varepsilon$	0,408	0,052
$\Delta v$	0,07	-0,887
Es	0,403	0,142

Prema vrednostima iz gornje tabele konstruisan je *scree* grafik koji opisuje doprinos glavnih komponenata vrednostima ukupne varijanse. Sa ovog grafika se može videti da preko 92% ukupne varijanse može biti pripisan prvim dvema glavnim komponentama.

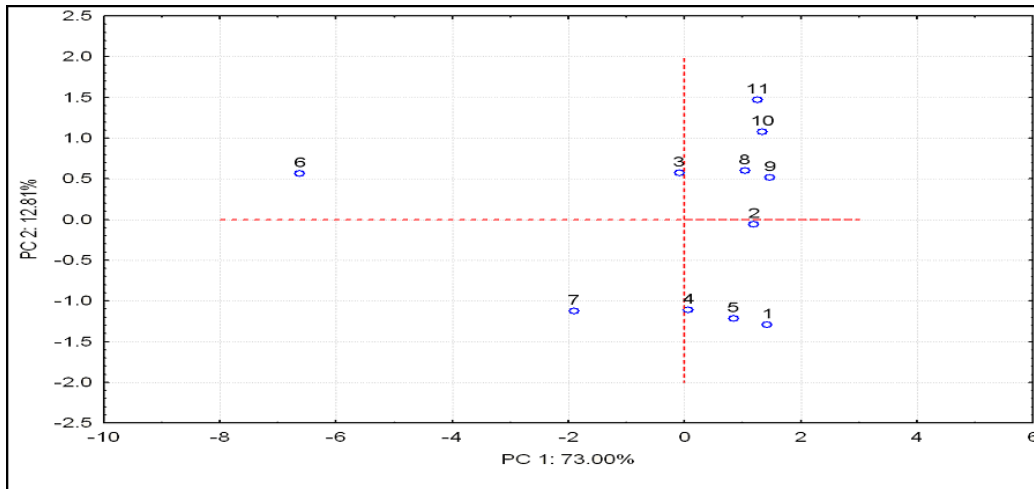


**Slika 8** Kumulativni doprinos glavnih komponenti ukupnoj varijansi (*Scree*) grafik za primer iz tabele 2



Transformacija 8 originalnih promenljivih u dve nove linearne kombinacije predstavlja značajnu redukciju originalnih podataka uz očuvanje velikog dela informacija.

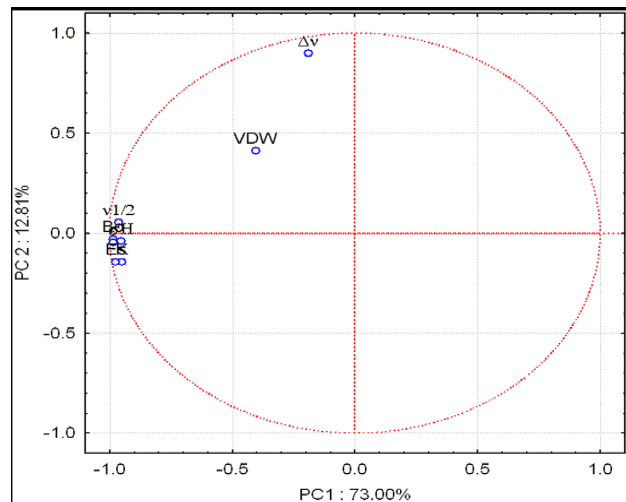
Skor grafik prve dve glavne komponente otkriva evidentne obrasce među uzorcima prema spektroskopskim i teorijskim parametrima datim u podacima.



Slika 9 Prikaz projekcije ispitivanih uzoraka u sistemu prve dve glavne komponente, skor grafik za uzorke iz tabele 2

Uzorci 1,5,4 i 7 kao i uzorci 9-11 čine dva klastera sličnih osobina, dok se uzorci 2 a naročito 6 ponašaju potpuno atipično.

Obzirom da svojstveni vektori predstavljaju *loadings* vrednosti korišćene za transformaciju originalnih podataka, proučavanje svojstvenih vektora daje nam informaciju o relativnom doprinosu svake pojedinačne promenljive. *Loadings* grafik dat je na slici 10:



Slika 10 Doprinos korišćenih promenljivih glavnim komponentama *Loadings* grafik za uzorke iz tabele 2

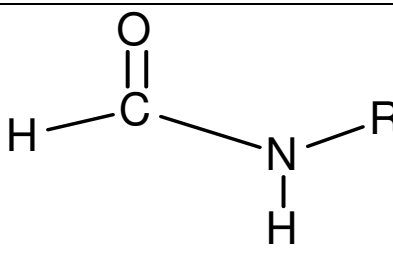
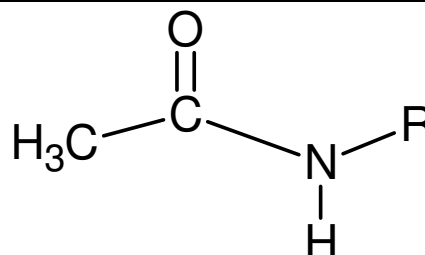
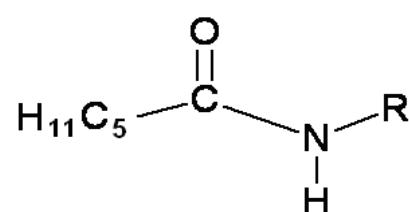
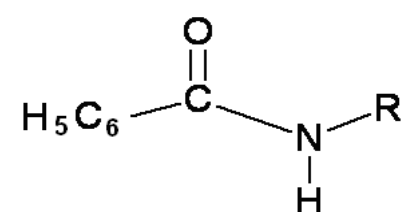
Na osnovu grafika prikazanog na slici 10, evidentno je da suma van der Waalsovih zapremina i pomeraj trake kompleksa ( $VDW, \Delta v$ ) značajno doprinose drugom glavnom svojstvenom vektoru. Ove promenljive su najodgovornije za raspodelu uzoraka u sistemu glavnih komponentata, što vodi razdvajanju i klasterovanju uzoraka.

### 3. EKSPERIMENTALNI DEO

- **Hemikalije i priprema uzoraka**

U eksperimentalnom delu proučavane su vodonične veze sledećih N-supstituisanih amida kao proton donora:

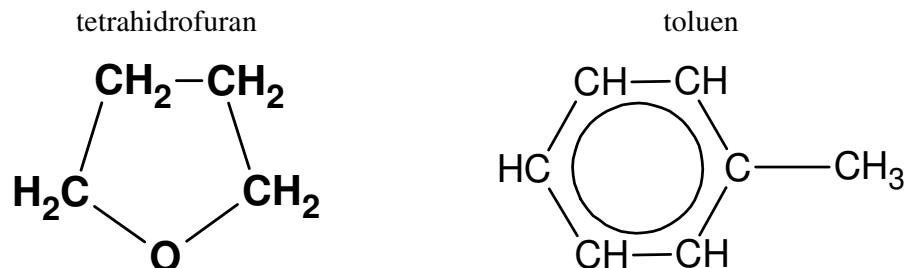
**Tabela 5 Pregled ispitivanih N-Supstituisanih amida**

	<i>AMID</i>	<i>Opšta formula</i>
N-supstituisani formamidi		
1	N-metil-formamid (NMF)	
2	N-etil-formamid (NEF)	
3	N-terc-butil-formamid (NtBF)	
4	N-cikloheksil-formamid (NCxF)	
N-supstituisani acetamidi		
5	N-metil-acetamid (NMA)	
6	N-etil -acetamid (NEA)	
7	N-propil-acetamid (NPA)	
8	N-izobutil-acetamid (NiBA)	
N-supstituisani kaproamidi		
9	N-propil-kaproamid (NPrK)	
10	N-butyl-kaproamid (NBK)	
11	N-pentil-kaproamid (NPeK)	
12	N-cikloheksil-kaproamid (NCxK)	
N-supstituisani benzamidi		
13	N-metil-benzamid (NMB)	
14	N-izo-butyl-benzamid (NiBB)	
15	N-terc-butyl-benzamid (NtBB)	
16	N-pentil-benzamid (NPeB)	

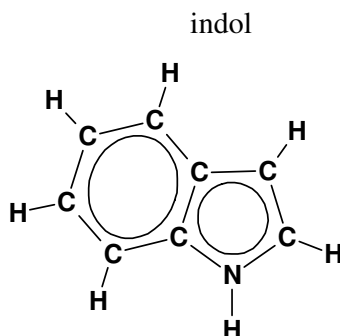
Jedan deo u radu korišćenih amida (1,2,5,6) je komercijalnog porekla i najviše dostupne čistoće za spektroskopsku primenu: Fluka, purum:  $\geq 99,0$  % (GC). Drugi amidi su sintetisani Schotten-Baumann-ovom reakcijom acilovanjem odgovarajućeg

amina hloridima kiselina. Čistoća svih amida je određivana je metodom masene spektrometrije i iznosila je iznad 99%.

Kao proton-akceptori radi ispitivanja N-H··O i N-H··π vodonične veze korišćeni su tetrahidrofuran i toluen:



Ispitivana je vodonična veza svakog N-supstituisanog amida sa oba proton-akceptora pojedinačno, tj. ispitano je ukupno 32 sistema. Pored ovih amida ispitivana je vodonična veza indola sa oba proton-akceptora radi poređenja karakteristika vodoničnih veza amida i amina. Svaki od sistema ispitivan je FT spektroskopijom.

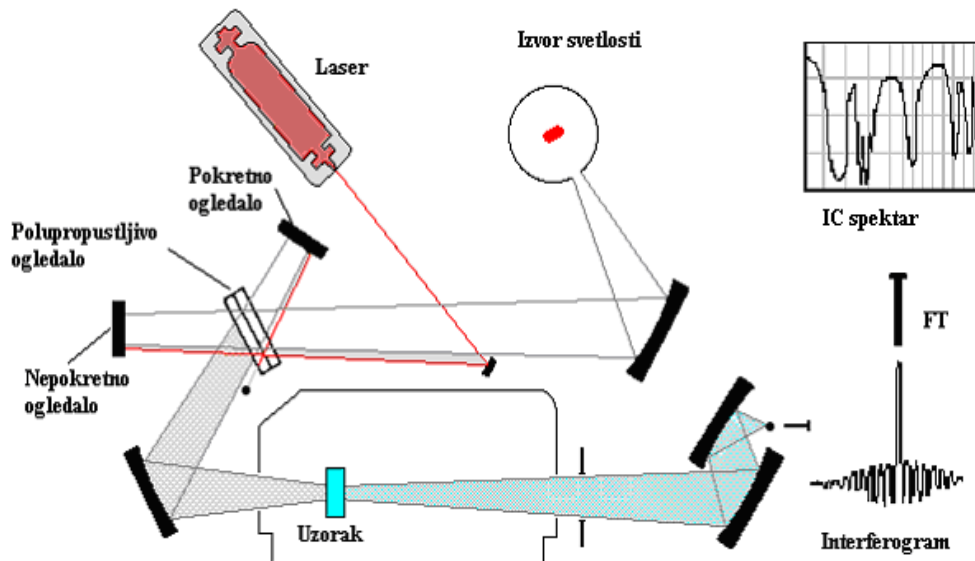


Kvantitativna merenja izvođena su na 298 K, a pripremljeni rastvori su termostirani na istu temperaturu. Koncentracija amida u rastvorima održavana je ispod  $0,003 \text{ mol/dm}^3$  da bi se eliminisala samoasocijacija amida. Koncentracije tetrahidrofurana i toluena kretale su se u opsegu od  $0.2$  do  $1 \text{ mol/dm}^3$ . Kao inertni rastvarači, u ovom radu korišćeni su ugljentetrahlorid, i deuterisani hloroform, a uzorci su snimani u UVIRSIL kivetu dužine optičkog puta 1cm.

Izvršena je dekonvolucija preklopljenih traka monomera i kompleksa, zbog preciznijeg određivanja spektroskopskih parametara monomera i vodonično vezanih komponenata.

- FTIR spektroskopska merenja

IC spektri u oblasti N-H osnovne valentne oscilacije snimljeni su FT IC spektrometrom (Thermo-Nicolet Nexus 670), čija je šema prikazana na slici 11.



Slika 11 Šema FT IR spektrometra

Osnovni deo Fourier-ovog infracrvenog spektrometra (FT IC) je Michelson-ov interferometar. U Fourier-ovoj infracrvenoj spektroskopiji uzorak se izlaže polihromatskom zračenju. Zračenje koje emituje izvor dolazi do polupropustljivog ogledala koje polovinu zračenja propušta u pravcu nepokretnog ogledala, a drugu polovinu usmerava na pokretno ogledalo. Oba zraka se reflektuju od ogledala i vraćaju na polupropustljivo ogledalo gde dolazi do njihove interferencije. Interferisana svetlost prolazi kroz uzorak, a zatim stiže do detektora. Da bi se dobijeni interferogram preveo u spektar koristi se Fourier-ova transformacija. Spektar polihromatskog zračenja u odsustvu apsorbujućeg uzorka odgovara spektru zračenja crnog tela. U prisustvu apsorbujućeg uzorka dobijeni spektar sadrži sve karakteristike pozadine i uzorka. Da bi se dobio spektar uobičajenog izgleda mora se izvršiti oduzimanje spektra pozadine od ukupnog spektra pozadina + uzorak. Oduzimanje se vrši u softveru, koji je sastavni deo Fourier-ovog spektrometra, tako što se prvo snimi spektar pozadine i unese u memoriju računara.

- **Teorijska izračunavanja i hemometrijska karakterizacija dobijenih rezultata**

Semi-empirijski kvantno-mehanički proračuni su izvršeni pomoću softvera HyperChem 8 i Mopac 7.03 [45,46]. Amidi i tetrahidrofuran, tj. toluen su pre određivanja geometrijskih parametara vodonično-vezanog kompleksa prethodno optimizovani PM3 metodom. Zatim su postavljeni u položaj pri kojem je rastojanje donorsko-akceptorskog para jednako sumi odgovarajućih van der Waals-ovih radijusa i zajednički geometrijski optimizovani prema Polak-Ribiere algoritmu dok gradijent energije nije opao na  $0.01\text{kcal}/\text{Å}$ . Kod kompleksa amida sa tetrahidrofuranom data su rastojanja između azota iz amida i kiseonika iz etra, dok su u slučaju kompleksa sa toluenom data rastojanja između azota i ugljenikovog atoma u orto položaju u odnosu na metil grupu toluena. Razlog ovome je ograničenje softvera Hyperchem koji izračunava vodoničnu vezu samo u slučajevima kada je atom proton-akceptor i kada je rastojanje manje od  $3,2 \text{ Å}$ .

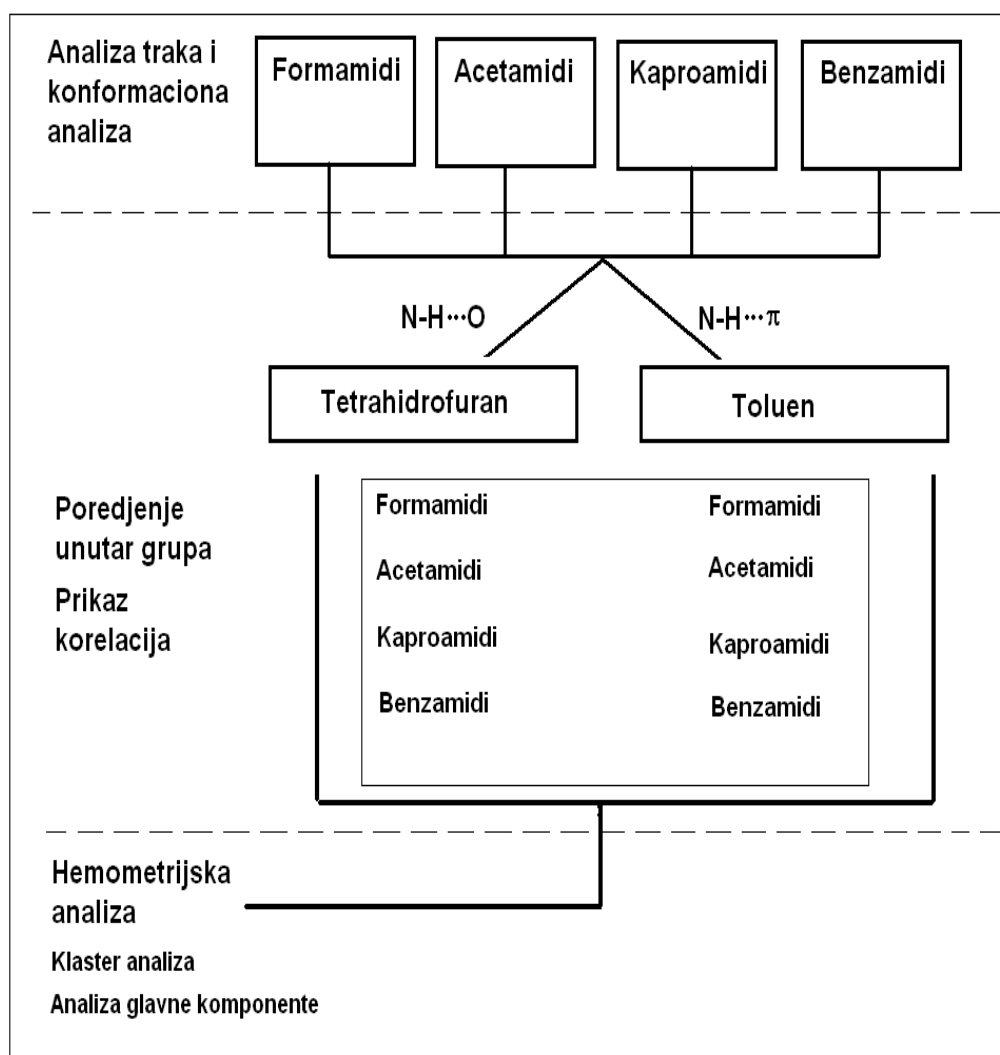
Hemometrijska izračunavanja izvršena su pomoću softvera Statistica 9.0 [47]. Hierarhijska klaster analiza je urađena sa standardizovanim podacima korišćenjem euklidiovskih rastojnja i Ward-ovog algoritma povezivanja. Za analizu glavne komponente originalni podaci su takođe standardizovani radi eliminisanja velikih varijacija u dimenzijama promenljivih i formulacija istih na sličnu skalu. Pri analizi glavne komponente korišćen je Kaiser-ov [48] kriterijum pri kome su značajne komponente one sa svojstvenim vrednostima višim od 1.

#### 4. REZULTATI I DISKUSIJA

U ovom radu određivane su karakteristike vodonično-vezanih kompleksa za četiri grupe amida sa po dva proton-akceptora. Određeno je ukupno dvanaest eksperimentalnih i teorijskih parametara za ukupno 32 vodonično vezana kompleksa.

Pregled rezultata je dat u tri poglavlja i organizovan je na sledeći način:

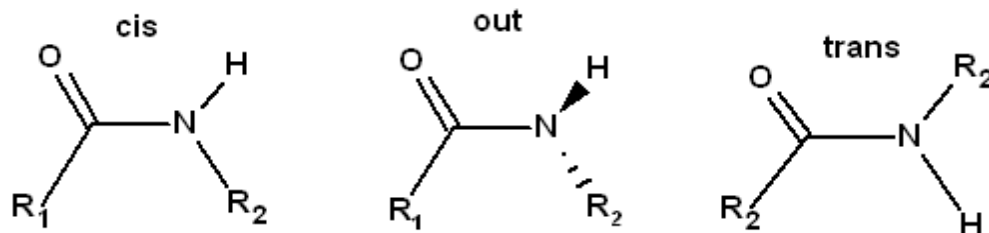
- Analiza traka i konformaciona analiza čistih amida.
- Određivanje parametara vodonične veze i utvrđivanje korelacija za podgrupu ispitivanih amida.
- Hemometrijska karakterizacija svih ispitivanih vodonično-vezanih sistema



Slika 12 Šema pregleda rezultata

- **Analiza traka i konformaciona analiza ispitivanih N-supstituisanih amida**

Konformacioni izomerizam amidne grupe N-supstituisanih amida predmet je istraživanja velikog broja naučnih radova u cilju boljeg razumevanja strukture proteina [49-55]. Fleksibilnost -CO-NH- grupe i stabilizacija različitih konformacionih oblika zavisi od više različitih faktora: konjugacija između karbonilne grupe i slobodnog elektronskog para na azotu, rezonancioni efekti sa susednim aromatičnim prstenovima, sterni efekti voluminoznih supstituenata, intramolekulska vodonična veza, uticaj rastvarača i drugi. Prema literaturnim podacima, tri različite konformacione forme su moguće: *trans*, *cis* i ne-planarana (*out*, ili *gauche*). U najvećem broju radova koji se bave izomerijom nesupstituisanih i N-metil i etil-supstituisanih formamida i acetamida (IR, NMR) traka na višoj frekvenciji pripisuje se *trans*-izomeru koji je i dominantan oblik [56-62]. *Out* ili *gauche* oblik diskutovan je pri interpretaciji N-H valentne vibracije amida sa voluminoznim supstituentima [63] i prihvaćeno je da odstupanja do 5° od planarnosti nisu *out* oblik.



Slika 13 Rotacioni izomeri N-supstituisani amida

Daleko najveći broj radova vezanih za konformacije N-supstituisanih amida odnosi se na N-supstituisane formamide i acetamide, posebno N-metil acetamid i N-metil formamid. Zaključci dobijeni u ovim radovima često su kontradiktorni i predmet su rasprave u ovoj naučnoj oblasti. Nedostatak potpunijeg razumevanja geometrije amida posledica je nesavršenosti metoda ispitivanja ( $^1\text{H}$  NMR, FTIR) tj. veoma malih energetske promene koje prate ove procese.

Metodom IR spektroskopije, merenjem odnosa intenziteta traka N-H vibracija, pri čemu se traka na višoj frekvenciji označava kao *trans* dok je traka na nižoj *cis* dobija se odnos *cis* i *trans* konformera datog amida. Nedostatak ove metode sastoji se u nemogućnosti precizne dekonvolucije preklapljenih traka, kao i predloženoj aproksimaciji da *cis* i *trans* N-H vibracija imaju isti molarni apsorpcioni koeficijent.

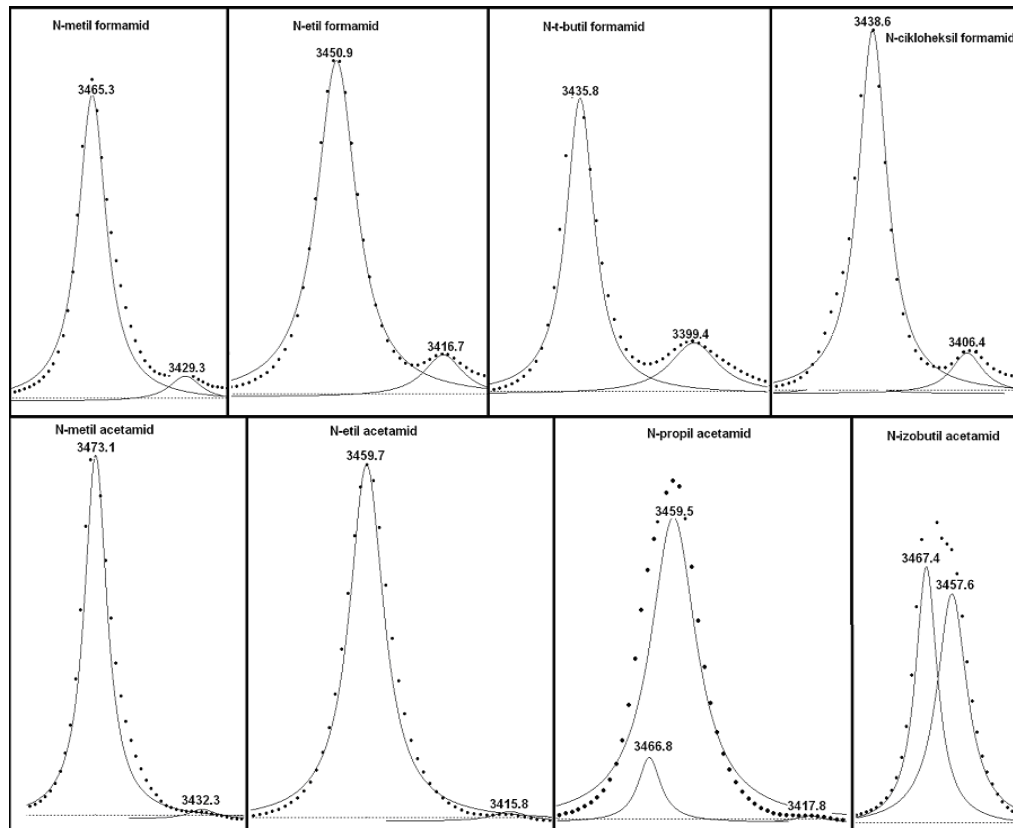


$^1\text{H}$  NMR protonska spektroskopija na sličan način merenjem odnosa signala pomeraja alkil protona na azotu određuje odnos *cis* i *trans* izomera. Nedostatak ove metode je nemogućnost praćenja hemijskog pomeraja N-H protona zbog kvadrupolne relaksacije jezgra N14.

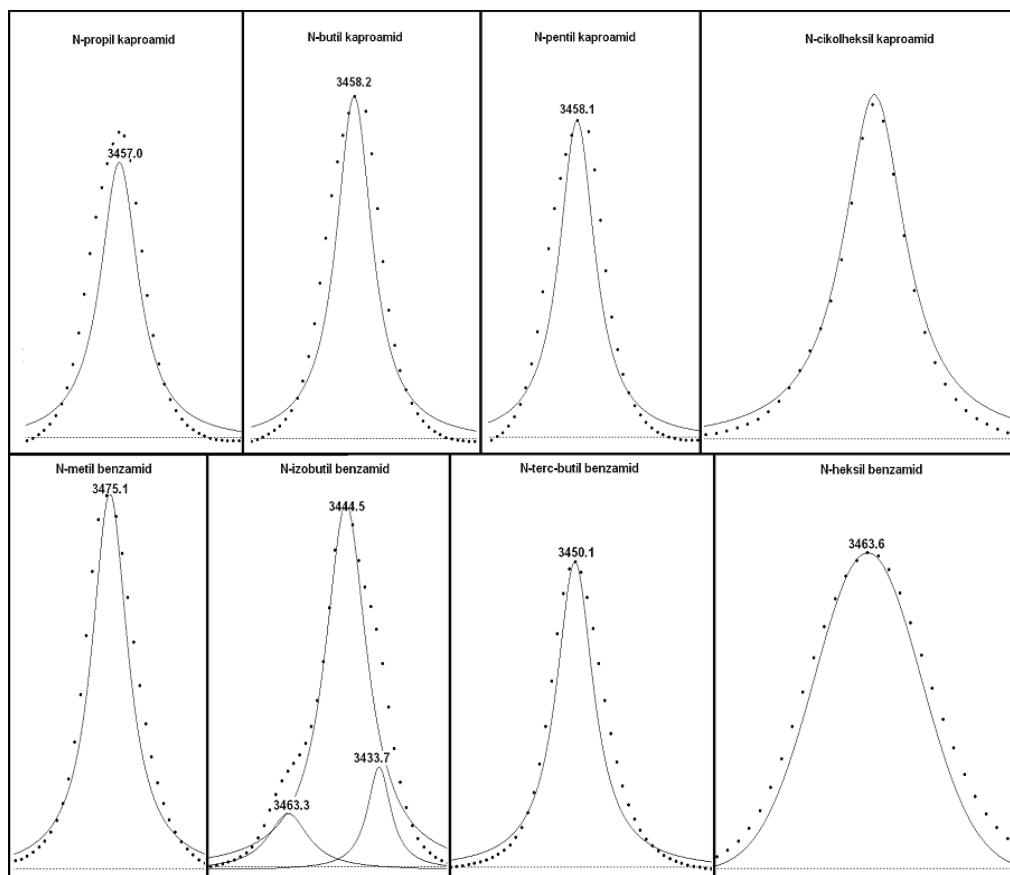
Teorijske metode, posebno *ab initio*, daju dobra slaganja sa eksperimentalnim vrednostima. Nedostatak ovih metoda je to, što se većina izračunavanja odnosi na potpuno izolovan molekul. Novije metode kao što su SCRIF [64,65], daju bolje rezultate.

U najvećem broju radova izdvajaju se dva zaključka: 1. procenat *cis* ili *out* oblika raste sa porastom voluminoznosti N-supstituenta i 2. na rotacionu barijeru najviše utiču polarnost rastvarača i njegova sposobnost građenja vodonične veze.

Konformaciona analiza čistih amida u ovom radu izvršena je u cilju preoptimizacije strukture amida za izračunavanje geometrijskih parametara vodonične veze sa datim proton- akceptorom. U ovom delu pregleda rezultata dati su dekonvoluirani spektri čistih amida kao i rezultati konformacione analize PM3 semi-empirijskom metodom. Na slikama 14 i 15 prikazane su dekonvoluirane trake N-H vibracija ispitivanih amida.



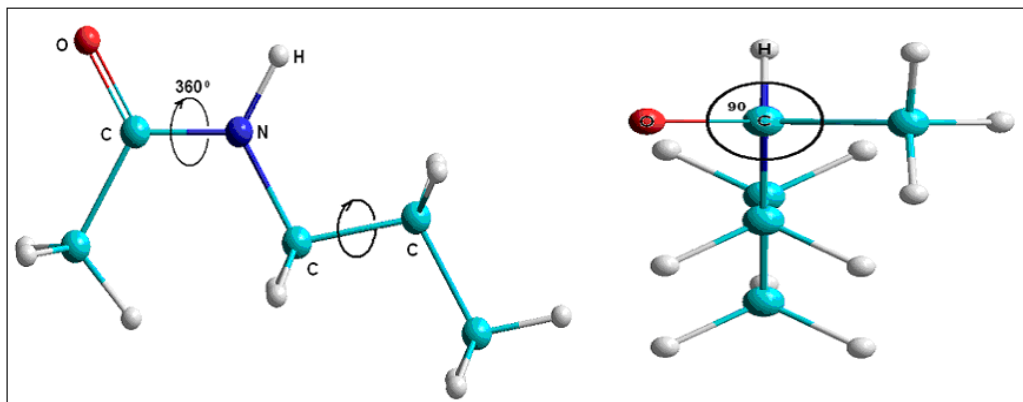
Slika 14 Dekonvoluirani spektri N-H vibracione trake N-supstituisanih formamida i acetamida



**Slika 15 Dekonvoluirani spektri N-H vibracione trake N-supstituisanih formamida i acetamida**

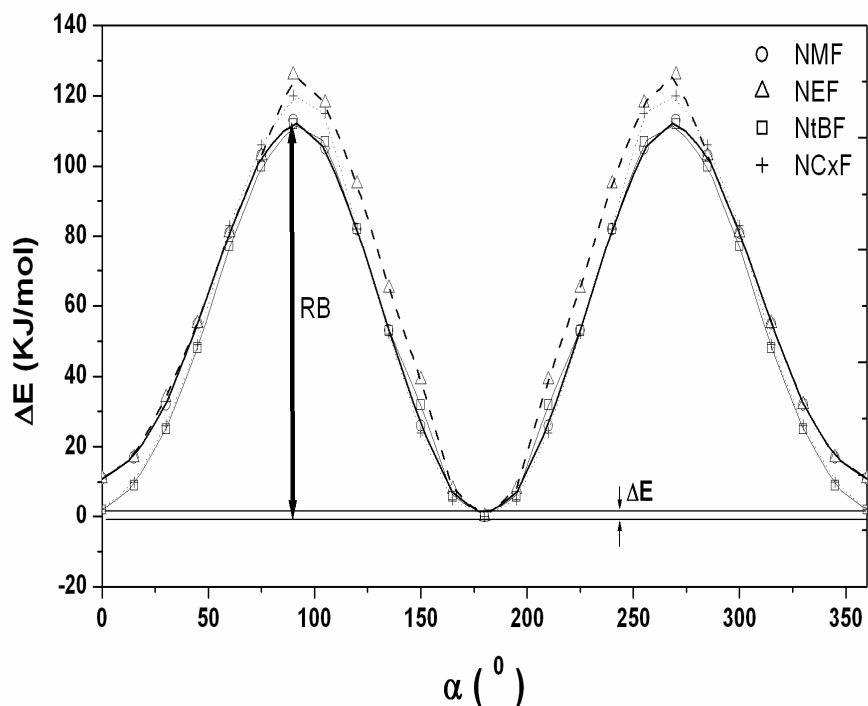
Kako se sa slika 14 i 15 može videti, trake N-supstituisanih amida na kojima N supstituent nema mogućnost C-C torzije imaju čiste trake Lorentz-ovskog tipa. To su sledeći supstituenti: metil, etil, t-butil i cikloheksil. Trake N-supstituisanih amida na kojima N supstituent ima mogućnost C-C torzije imaju kompleksne nesimetrične trake. To su sledeći supstituenti: propil, izobutil, butil, pentil i heksil. Posebno kompleksnu strukturu pokazuju trake N-izobutil acetamida i benzamida.

Da bi se detaljnije ispitala razlika među trakama amida sa N-supstituentima koji imaju ili nemaju mogućnost torzije oko C-C veze, izvršena je konformaciona analiza PM3 metodom u *HyperChem* programu. *Cis* koformacija uzeta je kao početna za konformacionu analizu. Pri ovoj konformaciji ugao između C=O i N-H veze iznosio je 0°. Rotacijom oko C-N veze za 360° i izračunavanjem *Single point* energija na svakih 15° dobijeni su grafici zavisnosti potencijalne energije sistema od ugla između C=O i N-H veza.

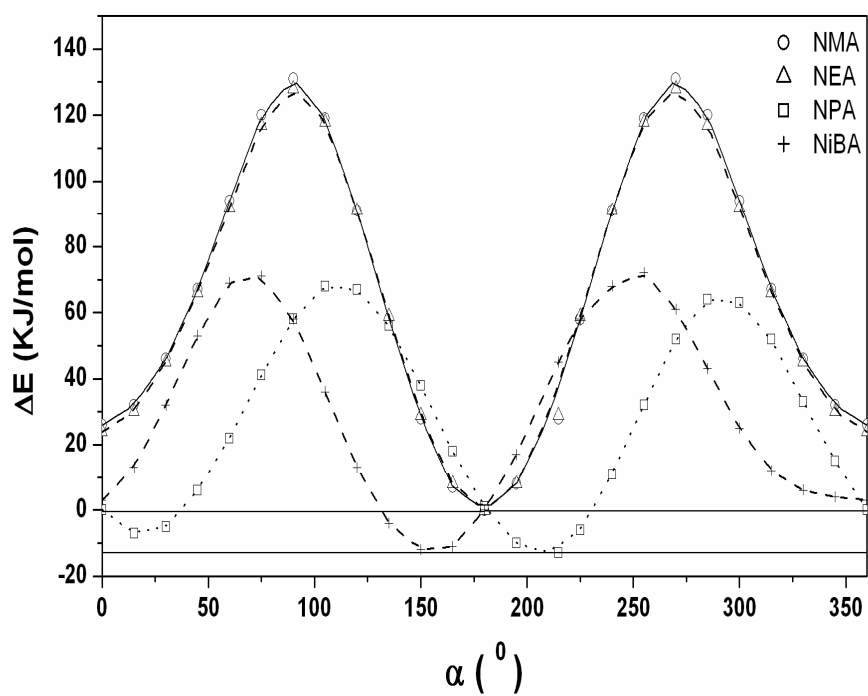


Slika 16 Rotacija oko C-N veze amida i C-C veze alkil supstituenta

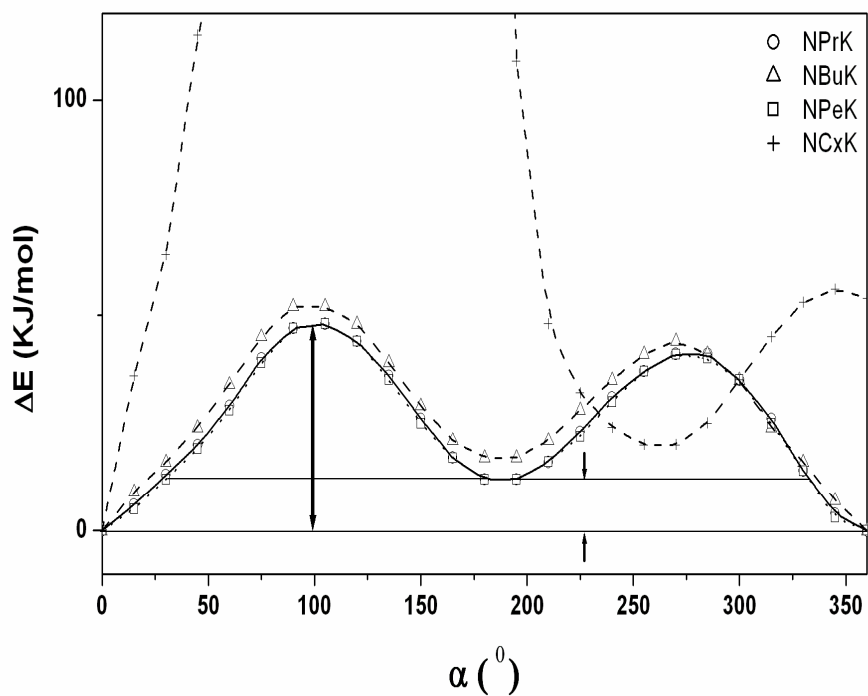
Amidi na kojima N-alkil ostatak ima dodatnu mogućnost C-C torzije pre konformacione analize geometrijski su optimizovani. Dobijene krive zavisnosti potencijalne energije od ugla između C=O i N-H veze prikazane su na slikama 18-21. Važno je napomenuti da su geometrijske optimizacije izvršene za molekule u vakuumu, dok su spektri snimljeni u nepolarnom rastvaraču.



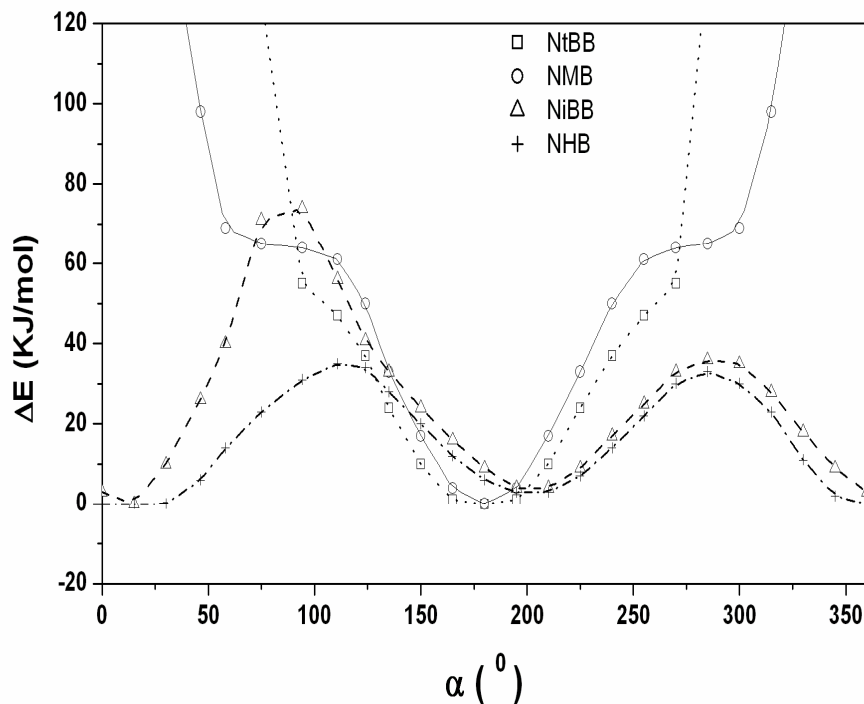
Slika 17 Promena potencijalne energije u zavisnosti od rotacije oko C-N veze kod N-supstituisanih formamida



Slika 18 Promena potencijalne energije u zavisnosti od rotacije oko C-N veze kod N-supstituisanih acetamida



Slika 19 Promena potencijalne energije u zavisnosti od rotacije oko C-N veze kod N-supstituisanih kaproamida



Slika 20 Promena potencijalne energije u zavisnosti od rotacije oko C-N veze kod N-supstituisanih benzamida

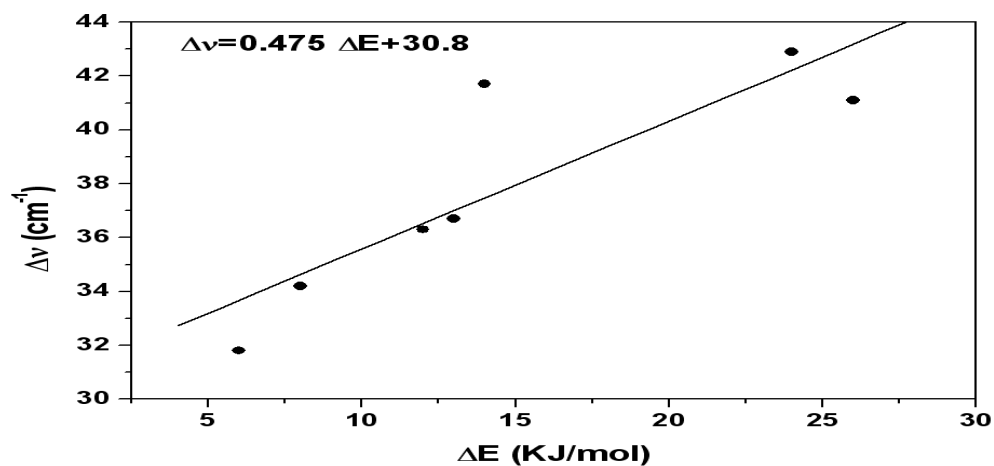
U tabeli 6 dati su spektroskopski i teorijski podaci za konformacionu analizu svih ispitivanih N-supstituisanih amida. U tabeli su dati sledeći podaci:

- $\Delta\nu_i$ -Pomeraj trake pretpostavljenog *cis* izomera, potpuno odvojena traka *cis* izomera uočava se kod svih ispitivanih formamida i svih acetamida osim N-Izobutil acetamida
- % *cis* oblika izračunat kao odnos visina pikova *trans* i *cis* izomera uz aproksimaciju da ova dva oblika imaju isti linearni apsorpcioni koeficijent
- RB-Rotaciona energetska barijera između *cis* i *trans* oblika
- $\Delta E$ - energetska razlika između najstabilnijeg i najmanje stabilnog konformera

Tabela 6 Spektroskopski i teorijski podaci konformacione analize ispitivanih N-Supstituisanih amida

	$\Delta v_i$	% cis	RB	$\Delta E$
N-metil-formamid	36,3	8	110	12
N-etil-formamid	34,2	11	104	8
N-t-butil-formamid	36,7	14	106	13
N-cikloheksil-formamid	31,8	11	107	6
N-metil-acetamid	41,1	2	131	26
N-etil-acetamid	42,9	2	128	24
N-propil-acetamid	41,7	/	81	14
N-izobutil-acetamid	/	/	83	12
N-propil-kaproamid	/	/	48	12
N-butil-kaproamid	/	/	52	17
N-pentil-kaproamid	/	/	48	12
N-cikloheksil-kaproamid	/	/	693	20
N-metil-benzamid	/	/	168	168
N-t-butil-benzamid	/	/	2246	659
N-i-butil-benzamid	/	/	72	5
N-heksil-benzamid	/	/	37	7

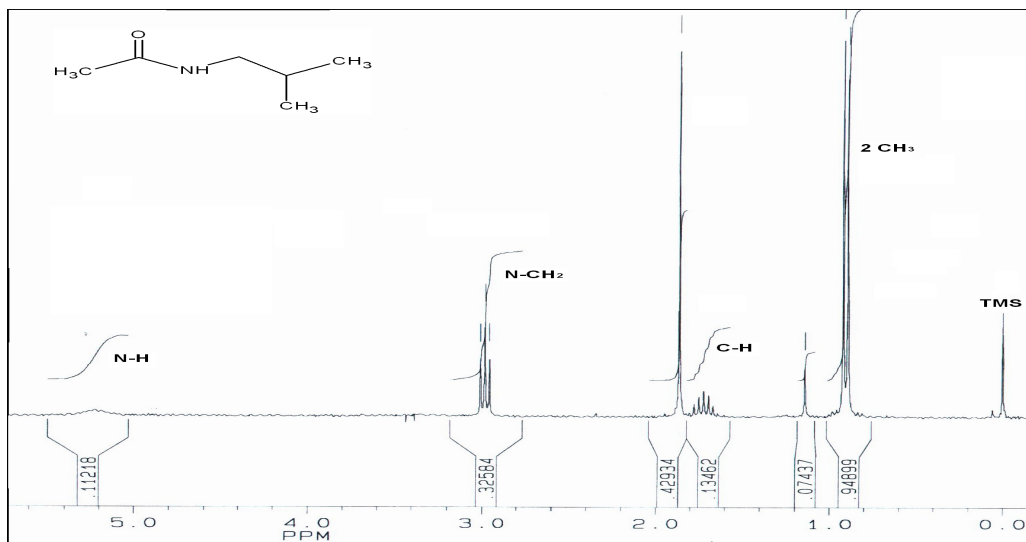
Kako se iz tabele 6 može videti, svi formamidi i neki acetamidi u IR spektru pokazuju jasno odvojenu traku *cis* izomera. Amidi kod kojih postoji dodatna mogućnost rotacije na alkil ostatku daju kompleksne trake, traka *cis* izomera se ne uočava, a rotacione barijere su niže nego kod amida kod kojih ne postoji mogućnost C-C rotacije. N-cikloheksil kaproamid, N-metil i terc-butil-benzamid imaju izuzetno visoke vrednosti za rotacionu barijeru i energetska razliku. Prema krivama potencijalne energije *trans* položaj je izuzetno favorizovan, trake ovih amida su izuzetno "čiste" i pokoravaju se Lorentz-ovoj zavisnosti. Pomeraj između traka izomera  $\Delta v_i$  i njihova energetska razlika  $\Delta E$  pokazuju značajnu korelaciju prema Badger-Bauerovom pravilu [66] koja je predstavljena na slici 22. Dobijeni koeficijent korelacije za ovu linearnu zavisnost iznosi 0,864.



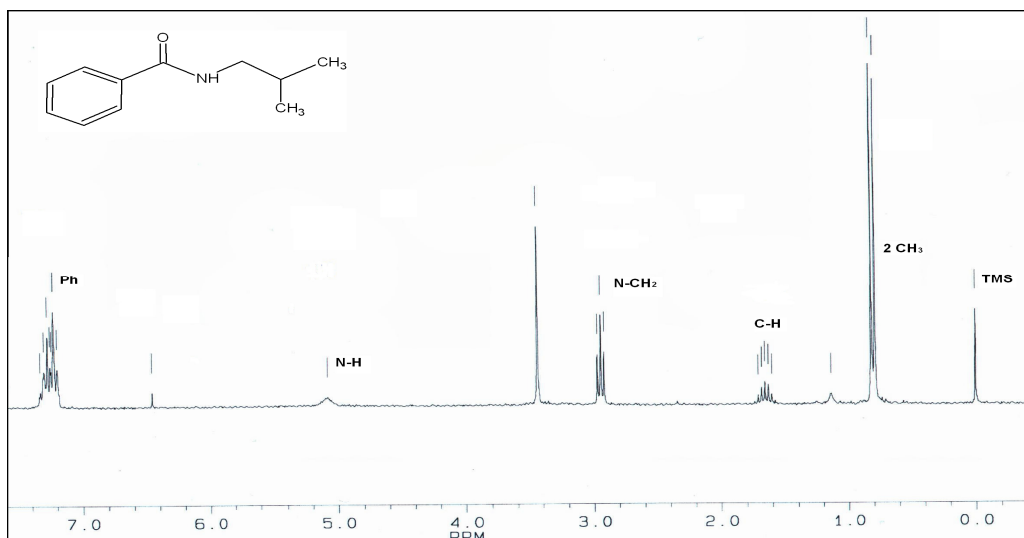
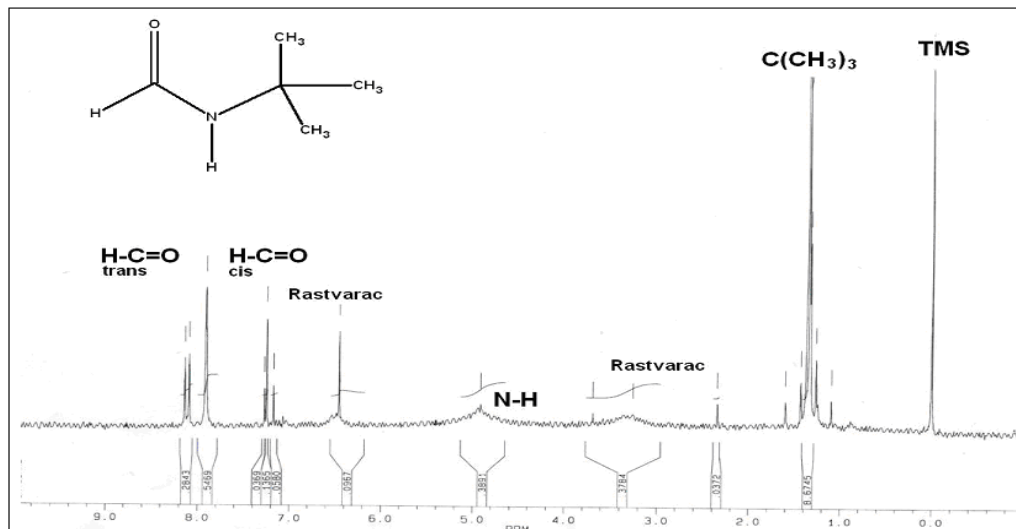
Slika 21 Korelacija među parametrima  $\Delta v_i$  i  $\Delta E$  za formamide i acetamide

N-izobutil acetamid i N-izobutil benzamid daju najkompleksnije trake, prema položaju i obliku traka ovih amida može se pretpostaviti da ovi amidi sadrže visok procenat *cis* ili *gauche* konformera ili je traka rezultat kuplovanja sa nižom vibracionom ili deformacionom trakom. Da bi se proverile ove prepostavke snimljeni su  $^1\text{H}$  NMR spektri ovih amida u  $\text{CCl}_4$  sa TMS-om, ovi spektri prikazani su na slikama 23 i 24.

Kod ispitivanja ravnoteže izomernih oblika N-supstituisanih amida metodom  $^1\text{H}$  NMR i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopije u slučaju prisustva *cis* konformera hemijski pomeraji N-H i susednih protona su dubleti čiji je odnos jednak odnosu količina *trans* i *cis* izomera [67-70]. U  $^1\text{H}$  NMR spektrima N-izobutil acetamida i N-izobutil benzamida nisu uočeni dupli pikovi te se na osnovu  $^1\text{H}$  NMR spektra ne može tvrditi da ovi amidi sadrže više izomernih oblika. Takođe, položaj i oblik N- $\text{CH}_2$  protona ukazuje da se radi o jednom čistom izomeru. U slučaju da postoji smeša konformera, N- $\text{CH}_2$  protoni prvenstveno, ali i svi ostali usled različitog efekta zakljanjanja karbonilne grupe dali bi po dva signala.  $^1\text{H}$  NMR spektar N-terc-butil formamida (slika 24) pokazuje dupli signal formil protona kao posledicu postojanja *cis* oblika. Odnos intenziteta *cis* i *trans* signala u ovom spektru iznosi 11% što se u dobroj meri slaže sa rezultatom dobijenim IR metodom i rezultatom dobijenim u radu LaPlanche i Rogersa [56].



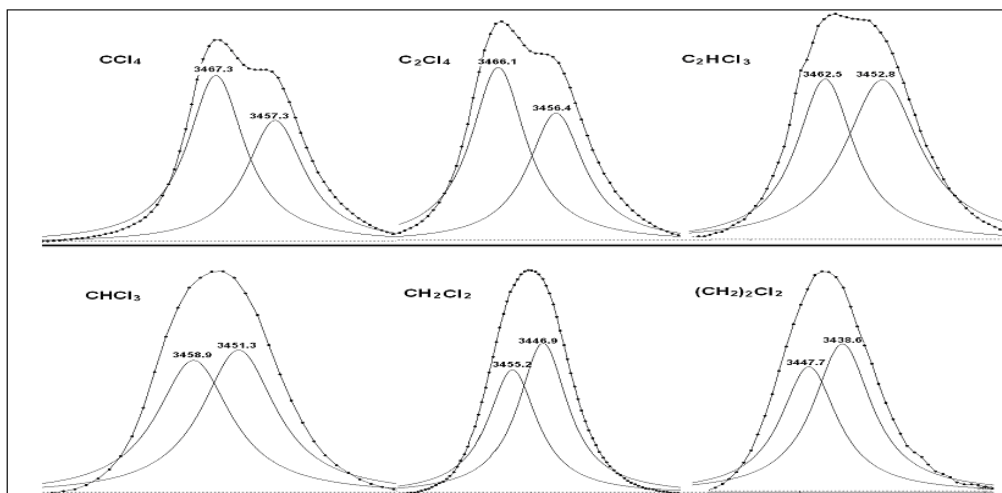
Slika 22  $^1\text{H}$  NMR spektar N-izobutil acetamida

Slika 23  $^1\text{H}$  NMR spektar N-izobutil benzamidaSlika 24  $^1\text{H}$  NMR spektar N-terc-butil formamida

Obzirom da se u  $^1\text{H}$  NMR spektrima ne primećuje detektibilna količina više izomera, može se pretpostaviti da su kompleksne trake N-izobutil acetamida i drugih ispitivanih amida rezultat kombinacije N-H trake i amidne trake I koja predstavlja kombinaciju C=O valencione vibracije (70-85%) i C-N valencione vibracije (10-20%) koja je osetljiva na konformacione promene.

Ukoliko se snime spektri N-H vibracija amida sa nesimetričnim trakama u polarnijim rastvaračima dobijaju se simetričnije trake. Na slici 25 prikazane su trake N-H vibracije N-izobutil acetamida u šest različitih rastvarača: ugljen tetrahloridu  $\text{CCl}_4$ , dihloretenu  $\text{C}_2\text{Cl}_4$ , trihloretenu  $\text{C}_2\text{HCl}_3$ , hloroformu  $\text{CHCl}_3$ , metilen hloridu  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , dihloretanu  $(\text{CH}_2)_2\text{Cl}_2$ .





Slika 25 Trake N-H vibracija N-izobutil acetamida u različitim rastvaračima.

Sa slike 25 mogu se uočiti dve promene u trakama NH vibracije čistog N-izobutil acetamida:

- sve trake su asimetrične, u nekim spektrima traka N-H vibracije se pojavljuje kao dublet;
- u različitim rastvaračima trake N-H vibracija se pojavljuju na različitim talasnim brojevima.

Pojava asimetričnih traka u IR i Ramanskim spektrima u najvećem broju slučajeva pripisuje se Fermijevoj rezonanci [71-76]. Fermijeva rezonanca nastaje usled

degeneracije oscilatornih nivoa i dovodi do perturbacije prelaza bliskih energija  $\nu_+^0$  i  $\nu_-^0$ . Kao rezultat javlja se nov par prelaza, odnosno nov par traka (Fermijev dublet). Pri tome se jedna traka dubleta nalazi u području veće  $\nu_+$  a druga u području manje frekvencije  $\nu_-$ , u odnosu na neperturbovane trake. Fermijeva rezonanca uslovljava da trake koje bi bile znatno bliže jedna drugoj u spektru se nalaze udaljenije. Efekat Fermijeve rezonance osetljiv je na promenu rastvarača. Različiti rastvarači utiču na energetska razliku neperturbovanih nivoa, što se u spektru manifestuje različitim rastojanjem i odnosom intenziteta traka dubleta [76].

Perturbaciona teorija omogućava da se povežu neperturbovana i perturbovana frekvencija.

$$\Delta\nu = \left[ \Delta\nu_0^2 + 4W^2 \right]^{\frac{1}{2}} \quad (3.1)$$

gde je  $W$ -Fermijeva konstanta kuplovanja ( $\text{cm}^{-1}$ ),  $\Delta\nu$ -pomeraj perturbovanih frekvencija (razlika položaja maksimuma Fermijevog dubleta),  $\Delta\nu_0$ - pomeraj neperturovanih frekvencija.

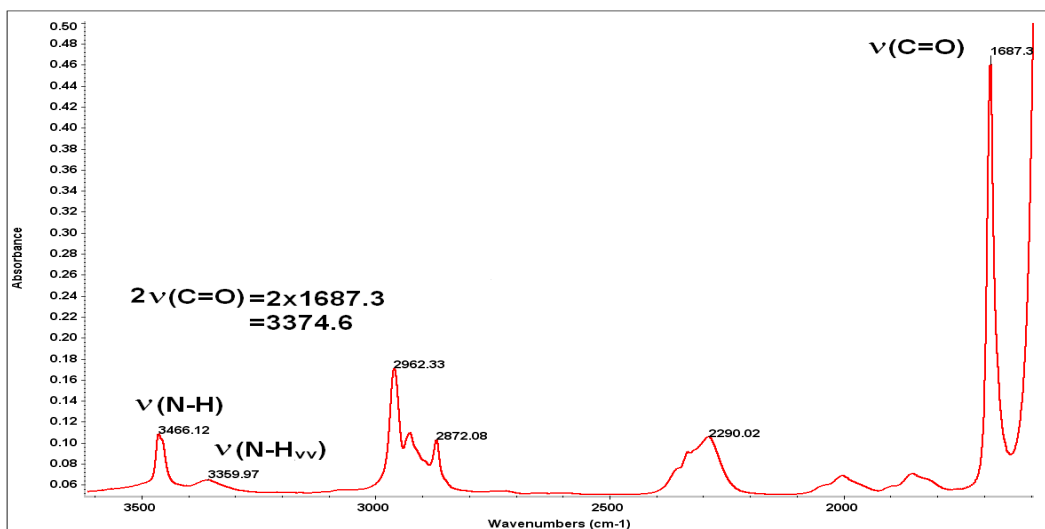
Odnos intenziteta traka dubleta  $I^+/I^-$  može se predstaviti sledećom funkcijom:

$$R = \frac{I^+}{I^-} = \left[ \frac{(\Delta\nu + \Delta\nu_0)^{\frac{1}{2}} R_0^{\frac{1}{2}} + (\Delta\nu - \Delta\nu_0)^{\frac{1}{2}}}{(\Delta\nu - \Delta\nu_0)^{\frac{1}{2}} R_0^{\frac{1}{2}} - (\Delta\nu + \Delta\nu_0)^{\frac{1}{2}}} \right]^2 \quad (3.2)$$

Odnos intenziteta  $R$  i pomeraj perturbovanih traka  $\Delta\nu$  su eksperimentalno dostupne veličine,  $R_0$  predstavlja odnos inteziteta neperturovanih traka, u slučaju da se posmatra perturbacija između osnovne N-H valencione vibracije i overtenske vibracije  $2\nu(\text{C}=\text{O})$  čiji je prelazni momenat ekstremno mali tj. teži nuli, jednačina (3.2) dobija jednostavniji oblik:

$$R = \frac{\Delta\nu + \Delta\nu_0}{\Delta\nu - \Delta\nu_0} \quad (3.3)$$

Na slici 26 prikazane su trake slobodne i vodonično-vezane osnovne N-H vibracije, traka osnovne C=O vibracije, kao i mogućnost pojave perturbacije.

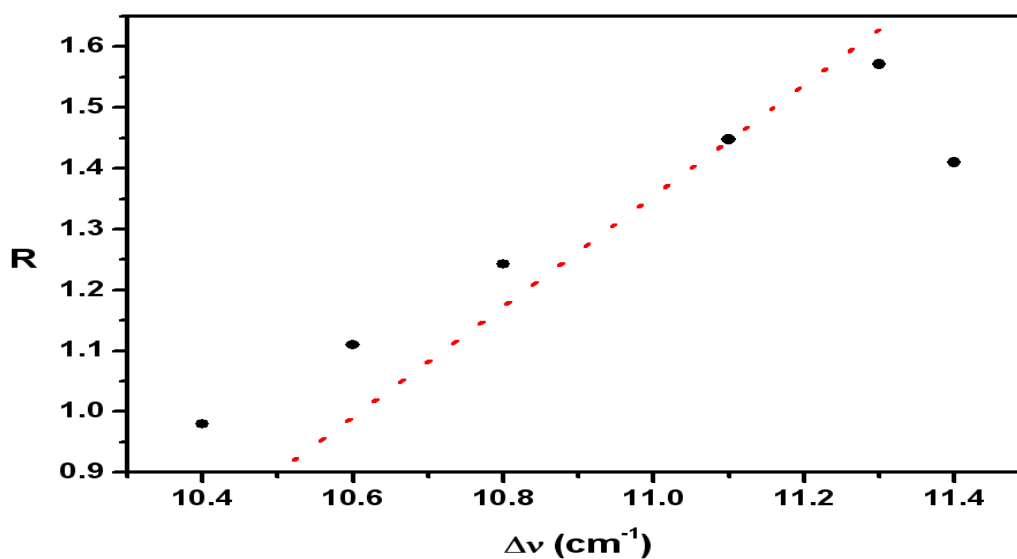


Slika 26 mogućnost perturbacije oscilatornih nivoa osnovne N-H i overtenske C=O vibracije

Kombinacijom jednačina (3.2) i (3.3) dobija se izraz koji nam omogućava direktno određivanje Fermijeve konstante kuplovanja  $W$  na osnovu eksperimentalnih podataka

$$R = \frac{\Delta\nu + (\Delta\nu - 4W^2)^{\frac{1}{2}}}{\Delta\nu - (\Delta\nu - 4W^2)^{\frac{1}{2}}} \quad \text{ili} \quad R = \frac{\Delta\nu + \Delta\nu^0}{\Delta\nu - \Delta\nu^0} \quad (3.4)$$

Na slici 27 prikazana je zavisnost odnosa intenziteta R i pomeraja komponenata Fermijeveg dubleta fitovan funkcijom (3.4) za molekul N-izobutil acetamida.



Slika 27 Određivanje Fermijeve konstante kuplovanja na osnovu eksperimentalnih parametara

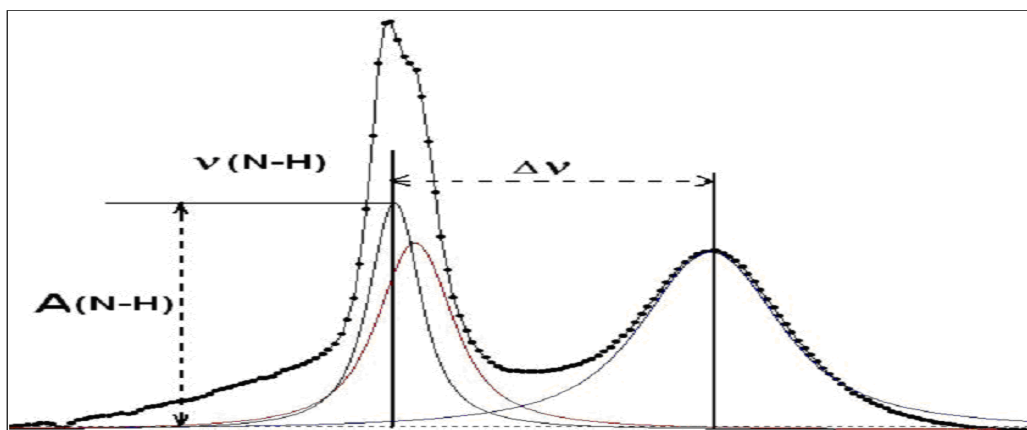
Dobijeni koeficijent korelacije za fitovanje eksperimentalnih podataka sa grafika 27 pomoću funkcije (3.4) iznosi  $r=0,6822$  i statistički nije značajan na prvi pogled. Kod određivanja parametara Fermijeve rezonance IR i Ramanskim tehnikama, dozvoljena greška se kreće od 5 do 10%. Ovako velika odstupanja su dozvoljena zbog izuzetne osetljivosti rezultata na proces dekonvolucije [77]. Dekonvolucija delimično preklapljenih traka Lorencovom funkcijom daje lošije rezultate. Iz tog razloga eksperimentalni podaci R i  $\Delta\nu$  sa grafika 27 za molekul NiBA dobijeni su dekonvolucijom delimično preklapljenih traka Voight-ovom funkcijom [71,75,76].

U tabeli 7 prikazani su izračunati parametri Fermijeve rezonance za N-H traku N-izobutil acetamida snimljenu u različitim rastvaračima.

**Tabela 7 Parametri Fermijeve rezonance za NH traku N-izobutil acetamida.**

<i>Rastvarač</i>	$\nu_+, \nu_-$	$\Delta\nu$	<i>R</i>	<i>W</i>	$\Delta\nu_0$
CCl <sub>4</sub>	3468,4, 3457,1	11,3	1,57	5,51	2,5
CHCl <sub>3</sub>	3461,7, 3450,9	10,8	1,24	5,36	1,1
CDCl <sub>3</sub>	3461,4, 3450,8	10,6	1,11	5,29	0,5
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3456,3, 3445,9	10,4	0,97	5,21	0,1
C <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub>	3467,0, 3455,9	11,1	1,47	5,45	2,1
C <sub>2</sub> HCl <sub>3</sub>	3464,4, 3453,0	11,4	1,41	5,61	1,9

Kako se sa slike 18 i iz tabele 7 može uočiti, efekat Fermijeve rezonance na N-H traku molekula N-izobutil acetamida je veoma slab. U odsustvu ovog efekta N-H traka ovog amida bi se pojavila na  $3465,9\text{cm}^{-1}$  u rastvoru ugljentetrahlorida. Efekat Fermijeve rezonance se javlja i u prisustvu proton-akceptora (THF i TOL) te se kod određivanja parametara vodonično-vezanog kompleksa mora računati sa nekorigovanim vrednostima položaja trake i absorbancije leve komponente dekonvoluirane trake, slika 28. Efekat Fermijeve rezonancije je najuočljiviji je kod molekula N-izobutil acetamida. Položaj i oblik drugih asimetričnih traka primećen kod amida koji imaju mogućnost rotacije oko C-C veze na alkil ostatku posledica je verovatno više efekata (uticaj rastvarača, mogućnost građenja samoasocijata, kuplovanje sa nižim deformacionim vibracijama). Parametri vodonične veze za amide sa asimetričnim trakama mogu se računati uz aproksimaciju da kompleksna traka amida predstavlja samo vibraciju N-H veze. Ova aproksimacija je dozvoljena jer su efekti odgovorni za položaj i oblik trake niži ili jednaki eksperimentalnoj greški određivanja.



Slika 28 Računanje parametara vodonično-vezanog kompleksa u prisustvu efekta Fermijeve rezonance

### Pomeraj trake N-H u različitim rastvaračima

Ispitivanjem efekta Fermijeve rezonancije, snimanjem N-H trake N-izobutil amida u različitim rastvaračima uočeno je da se traka pojavljuje na različitim vrednostima talasnog broja; isti fenomen primećen je i kod svih drugih ispitivanih amida. Uticaj rastvarača na položaj i oblik traka valentnih vibracija predmet je izučavanja velikog broja autora [77-83]. Počevši od teorijskih i eksperimentalnih izučavanja Onsagera, Kirkwooda i Buckinghamama [85-87] za molekulski oscilator u dielektričnom medijumu i uspostavljenih korelacija između pomeraja trake i dielektrične konstante rastvarača, pa do skorašnjih istraživanja [81-83], konačan model koji opisuje uticaj rastvarača nije predložen. Kod svih amida ispitivanih u ovom radu može se uspostaviti korelacija između pomeraja trake, dielektrične konstante i indeksa prelamanja prema proširenoj KBM, to jest prema jednačini Buckinghamama [87]:

$$\frac{\Delta v}{v} = C_1 + C_2 \frac{\epsilon - 1}{2\epsilon + 2} + C_3 \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 2} \quad (3.5)$$

$\Delta v$ -pomeraj trake ( $\text{cm}^{-1}$ )

$v$ -položaj NH trake potpuno izolovanog molekula u vakuumu (izračunat vibracionom analizom PM3 semi-empirijskom metodom )

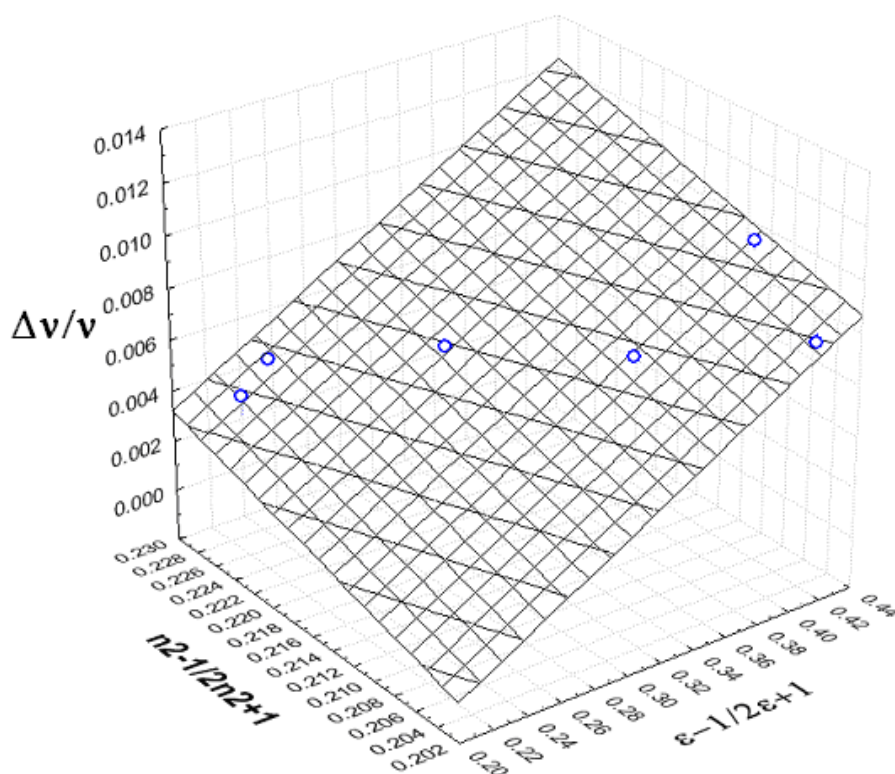
$\epsilon$ -dielektrična konstanta rastvarača

$n$ -indeks prelamanja rastvarača

Prema nekim autorima [86] koeficijenti C u jednačini imaju fizički smisao pri čemu se  $C_1$  povezuje sa Londonovim disperzionim interakcijama,  $C_2$  sa dipol-dipol interakcijama dok  $C_3$  uzima u obzir sve moguće oblike van der Waals-ovskih interakcija.

Ova jednačina ne može da se primeni na seriju rastvarača koji mogu da grade vodoničnu vezu. Na slici 29 data je zavisnost pomeraja trake od dielektrične konstante i indeksa prelamanja rastvarača za molekul N-izobutil acetamida. Koeficijent determinacije za ovaj multilineararni fit iznosi 0,8642.

$$\Delta\nu/\nu = -0,0343 + 0,0379(\epsilon - 1/2\epsilon + 1) + 0,1303 (n^2 - 1/2n^2 + 1)$$



Slika 29 Promena položaja NH trake amida u zavisnosti od dielektričnih osobina rastvarača

- **Poređenje sa literaturnim podacima**

Strukture N-alkil formamida, posebno N-metil formamida i N-metil acetamida, predmet su istraživanja velikog broja eksperimentalnih i teorijskih radova. Ispitivanjem N-alkil supstituisanih amida metodom NMR spektroskopije LaPlanche i Rogers [56] daju sledeće vrednosti za procenat *trans* oblika: N-metil formamid 92, N-etil formamid 88, N-t-butil formamid 88. Takođe zaključuju da povećanje zapremine supstituenta na azotu povećava i procenat *cis* oblika. Korišćenjem CNDO/2 semi-

empirijskog izračunavanja Pullman i Berthod [67] daju za energijsku razliku *cis* i *trans* oblika vrednost od 5.5kJ/mol, dok Wiberg i saradnici [68] *ab initio* metodom za ovu razliku dobijaju vrednost od 6.3 kJ/mol. Kang i Park [69] ispitujući rotaciju oko C-N veze N-metil formamida *ab initio* metodom u gasovitoj fazi, hloroformu i vodi daju sledeće vrednosti za razliku energije *cis/trans* i rotacionu barijeru: (4,5; 84); (5,1;85 ) i (5,5; 85,2). U svom radu Deetz i saradnici [70] ispituju *cis/trans* odnos kod N-metil i N-fenil formamida i acetamida u deuterisnom hloroformu i smeši hloforma i trifluorsirćetne i sirćetne kiseline i daju sledeće procenete *cis* oblika: 13, 17, 34. Wolfenden i saradnici [61] daju sledeće procentne sadržaje *cis* oblika N-metil formamida: 8 u vodi, 10 u hloroformu, 8,8 u benzenu i 9,2 u cikloheksanu. Isti autori za energetsku razliku u gasovitom stanju dobijenu *ab initio* metodom daju vrednost od 4.5kJ/mol. Teorijskom *ab initio* metodom i poređenjem upotrebe različitih basis setova Troganis i saradnici [88] daju energetske razlike *cis/trans* oblika: od 4,5 do 6,2 kJ/mol za N-metil formamid i od 6,7 do 9,2 za N-tercbutil formamid.

N-metil acetamid je najviše proučavani amid kao model peptidne veze. Najveći broj radova koji se bave izomerijom N-metil acetamida teorijskog je tipa, dok je kao eksperimentalna tehnika najčešće korišćena NMR spektroskopija.

U ranim eksperimentima NMR tehnikom Stewart i Sidall [89] za rotacionu barijeru N-metil acetamida daju opseg od 15-20 kcal/mol. Nakanishi i Roberts [90] ispitivanjem NMA metodom magnetne rezonance zaključuju da nema detektabilnih količina *cis* izomera u čistom N-metil acetamidu. Wolfenden i saradnici korišćenjem NMR spektroskopije [68] zaključuju da je procenat *cis* oblika 1,5% u vodi i kao i u nepolarnim rastvaračima. Isti autori za energetsku razliku u gasovitom stanju dobijenu *ab initio* metodom daju vrednost od 11 kJ/mol.

Teorijsko proučavanje rotacije oko C-N veze N-metilacetamida korišćenjem različitih metoda i aproksimacija daje različite vrednosti za rotacionu barijeru i energetsku razliku *cis* i *trans* izomera.

Poređenjem semi-empirijskih i *ab initio* metoda sa različitim basis setovima Luquet i Orozco [91] dobijaju za energetsku razliku dva izomera 0.5 kJ semiempirijskom metodom i 10 kJ/mol *ab initio* metodom. Što se tiče rotacione barijere, isti autori navode da se vrednosti dobijene ovim metodama u dobroj meri slažu i međusobno i sa eksperimentalnim podacima dobijene vrednosti su u opsegu od 14,5 do 16,5 kcal/mol. Jorgensen i Gao [92] za energetsku razliku konformera daju

vrednosti od 11kJ/mol u gasovitom stanju, tj. 13 kJ/mol u vodi i zaključuju da je efekat rastvarača na odnos *cis/trans* izomera zanemarljiv. Kang i Park [68] ispitujući rotaciju oko C-N veze N-metil acetamida *ab initio* metodom u gasovitoj fazi, hloroformu i vodi, daju sledeće vrednosti za razliku energija *cis/trans* i rotacionu barijeru: (10; 81), (10,5;82), (11; 85).

Ispitujući mono-, di- i trialkil supstituisanu ureu IR spektroskopijom u različitim rastvaračima, Mido i saradnici [93-95] dobijaju nekoliko različitih N-H vibracija i zaključuju da je sterni efekat dominantan faktor koji određuje položaj i oblik kompleksne vibracije. Stabilni *out* konformeri kod amida pretpostavljeni su i detektovani kod N,N-disupstituisanih acetamida i kod  $\alpha$ -supstituisanih acetamida metodama FTIR spektroskopije i *ab initio* metodom. Palinko i saradnici [96] izučavajući N,N-disupstituisane amide kombinacijom NMR i DFT metoda dolaze do zaključka da za razliku od aril-disupstituisanih amida kod dialkil-amida može da se detektuje više stabilnih konformera zbog uticaja sternih efekata. Kobinujući FTIR i DFT pristup, Olivato i Tormena [97,98] detektuju nekoliko stabilnih *out* konformera kod  $\alpha$ -supstituisanih acetamida i kao razlog navode elektronske efekte. Krimm i Mirkin [99] u svom radu daju zavisnost dužine N-H veze od ugla koji definiše piramidalnu strukturu azota i za jednostavne peptide dobijaju računskim putem veliki broj mogućih konformera tj. N-H traka.

N-supstituisani benzamidi su retko izučavani u pogledu konformacione analize. Vargas i saradnici [99] metodom DFT proračuna za najstabilniju konformaciju N-metilbenzamida daju ugao od  $\pm 28^\circ$  između ravni karbonilne grupe i ravni benzenovog prstena. Proučavajući benzamide sa hidroksi-grupom u orto položaju DFT, metodom Kowski [101] za isti ugao daje vrednost od  $177^\circ$ .

N-supstituisani kaproamidi su novosintetisana jedinjenja i do sada nisu izučavani sa stanovišta konformacione analize i vodonične veze, te literaturni podaci za ovu klasu jedinjenja nisu dostupni.



- **Određivanje parametara vodonične veze i utvrđivanje korelacija za podgrupu ispitivanih amida**

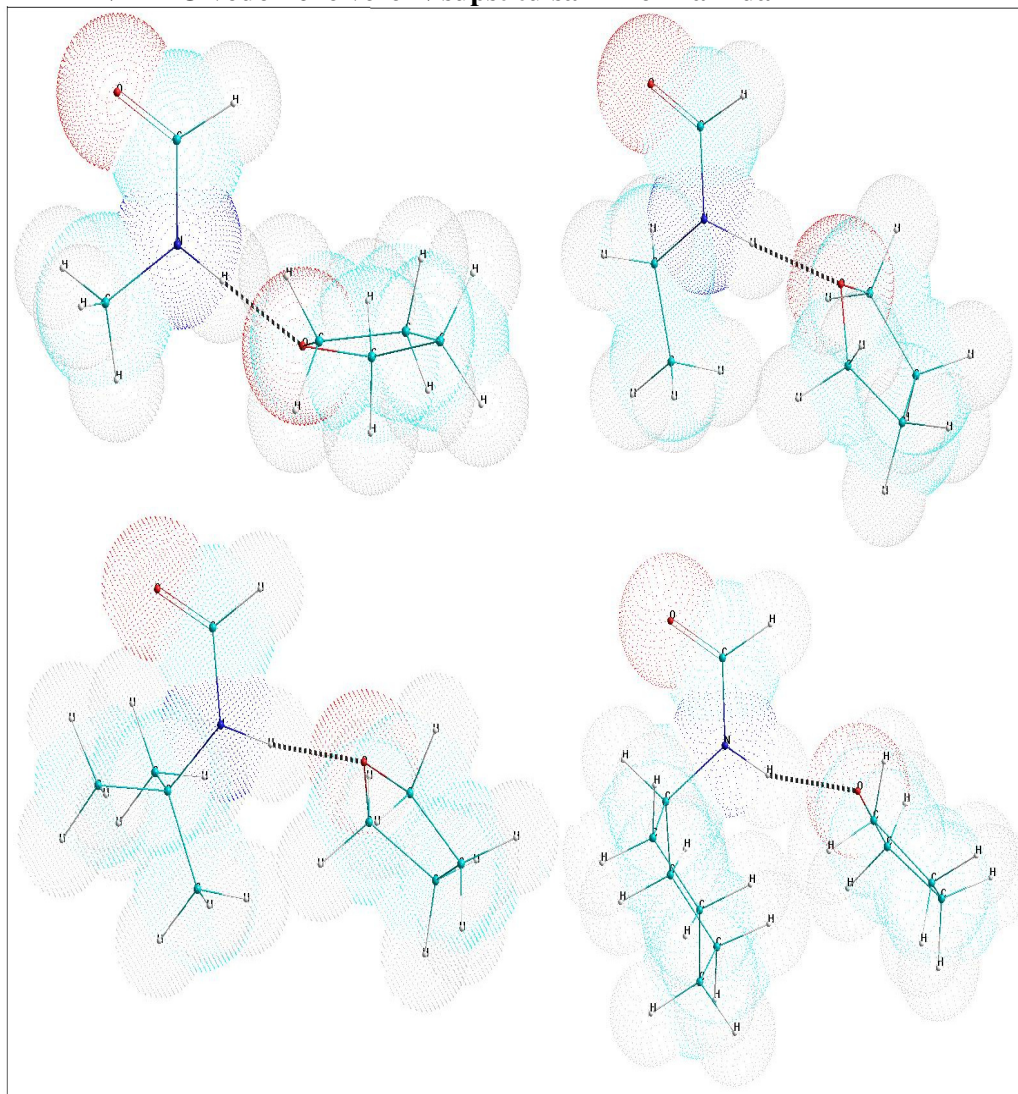
Kod spektroskopskog izučavanja vodonično-vezanih kompleksa u najvećem broju radova prate se korelacije između čisto spektroskopskih parametara za jedan proton-donor i seriju proton-akceptora, a kao najznačajnije korelacije u smislu proučavanja stabilnosti vodonično vezanih kompleksa izdvajaju se korelacije vezane za pomeraje trake [1].

Najznačajnija i najviše proučavana korelacija je korelacija pomeraja trake  $\Delta\nu$  sa entalpijom stvaranja vodonično-vezanog kompleksa  $\Delta H$  prema Badger Bauerovom pravilu [66]. Ovo pravilo poboljšano je u radovima Iogansena [102] gde je ova korelacija uspostavljena kod 95 vodonično-vezana sistema fenola. O-H...O vodonično-vezani sistemi fenola kao proton-donori sa različitim akceptorima su proučavani od strane više autora [103-106]. U ovim radovima su uspostavljene korelacije između pomeraja trake, integralnog intenziteta, konstante formiranja i poluširine trake kompleksa. Zaključci navedeni u ovim radovima ukazuju da su dobijene korelacije svojstvene ispitivanom sistemu i da stabilnost vodonično-vezanih kompleksa zavisi od induktivnih i sternih osobina ispitivanog sistema.

N-H...O i N-H... $\pi$  vodonično-vezani sistemi u mnogim radovima su proučavani u smislu izučavanja interakcija jednog amida kao proton-donora sa više različitih proton- akceptora [107-110]. U ovim radovima uspostavljene su korelacije između pomeraja trake, poluširine trake, integralnog intenziteta i konstante sa baznim osobinama proton-akceptora. Korelacije između eksperimentalnih (spektroskopskih) i teorijski izračunatih parametara za seriju ispitivanih amida nisu čest predmet razmatranja. Ispitujući interakcije šest različitih amida sa vodom DFT i FTIR metodama, Panuszko i saradnici [110] zaključuju da su rezultati dobijeni teorijski i eksperimentalno izuzetno kompatibilni. U radovima Castra [111] dobijene su značajne korelacije među parametrima za vodonične veze različitih acetamida, slične zaključke iznose i Kržan i Mietrus [112] ispitujući kaprolaktame DFT i FTIR metodama.

U daljem pregledu rezultata kako je prikazano na slici 12 dati su parametri vodoničnih veza grupe amida sa tetrahidrofuranom i toluenom kao O i  $\pi$  akceptorom. Date su slike geometrijski optimizovanih kompleksa i FTIR spektara, rezultati dobijeni ovim metodama prikazani su tabelarno. Geometrijska optimizacija PM3 semi-empirijskom metodom za sve amide izvršena je na isti način tj od iste startne *trans* konformacije amida sa početnim uglom N-H $\cdots$ O tj N-H $\cdots\pi$  veze od 180°. Dobijene korelacije su prikazane tabelarno, a razlika u stabilnosti kompleksa interpretirana je u smislu induktivnih i sternih efekata na osnovu Taftove funkcije [113]. Takođe je izvršeno poređenje dobijenih rezultata sa dostupnim literaturnim podacima

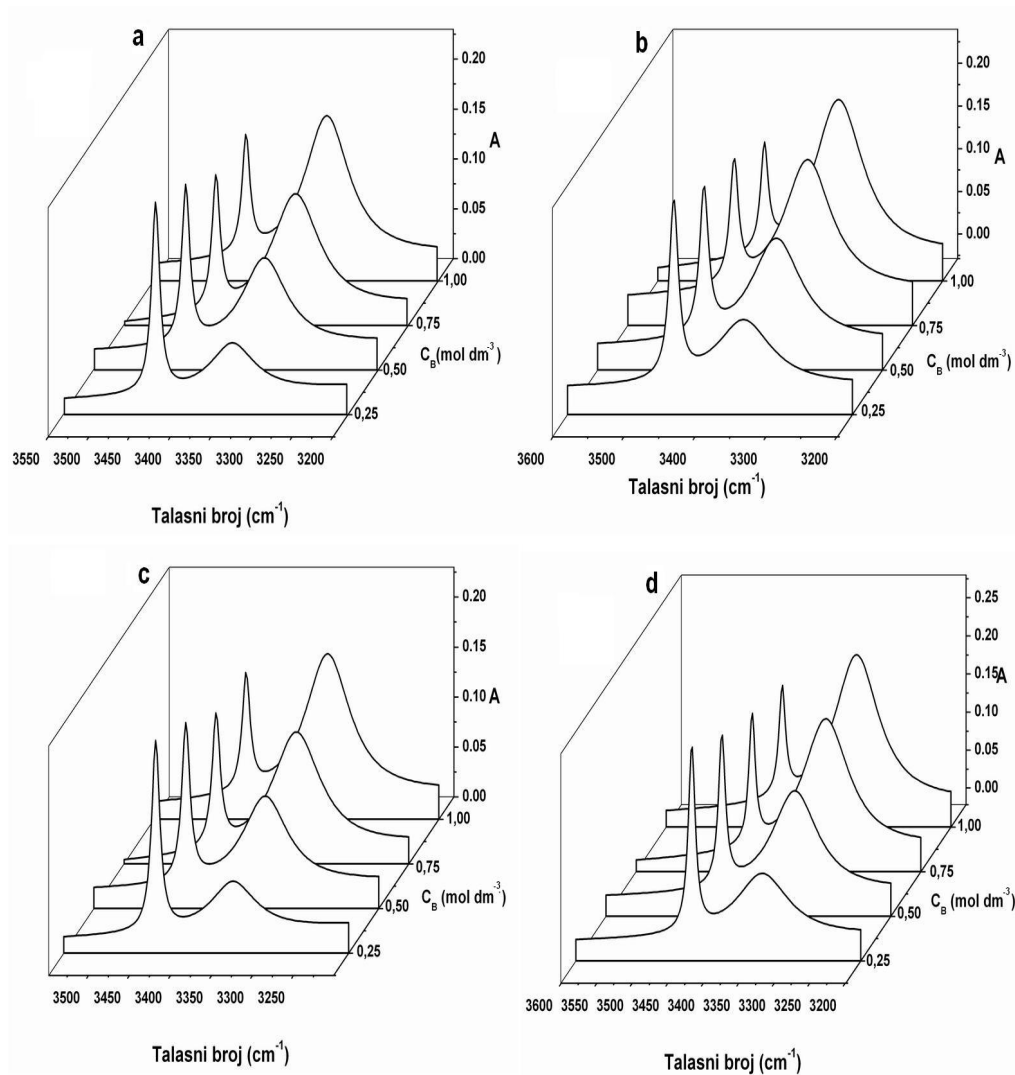
• N-H...O vodonične veze N-supstituisanih formamida



Slika 30 PM3 geometrijski optimizovani kompleksi N-supstituisanih formamida sa tetrahidrofuranom

Tabela 8 Strukturno-elektronski parametri dobijeni PM3 semi-empirijskom metodom za vodonično-vezane komplekse N-supstituisanih formamida i tetrahidrofurana

	r (NHO) (Å)	ugao (NHO) (°)	red veze	$\Sigma WdW$ (Å <sup>3</sup> )	$\sigma_H$	$\sigma_O$
NMF	2,86	178	0,0095	135,0	0,113	-0,291
NEF	2,87	177	0,0078	151,3	0,118	-0,285
NtBF	2,87	170	0,0073	185,4	0,116	-0,286
NCxF	2,86	160	0,0076	207,3	0,117	-0,285

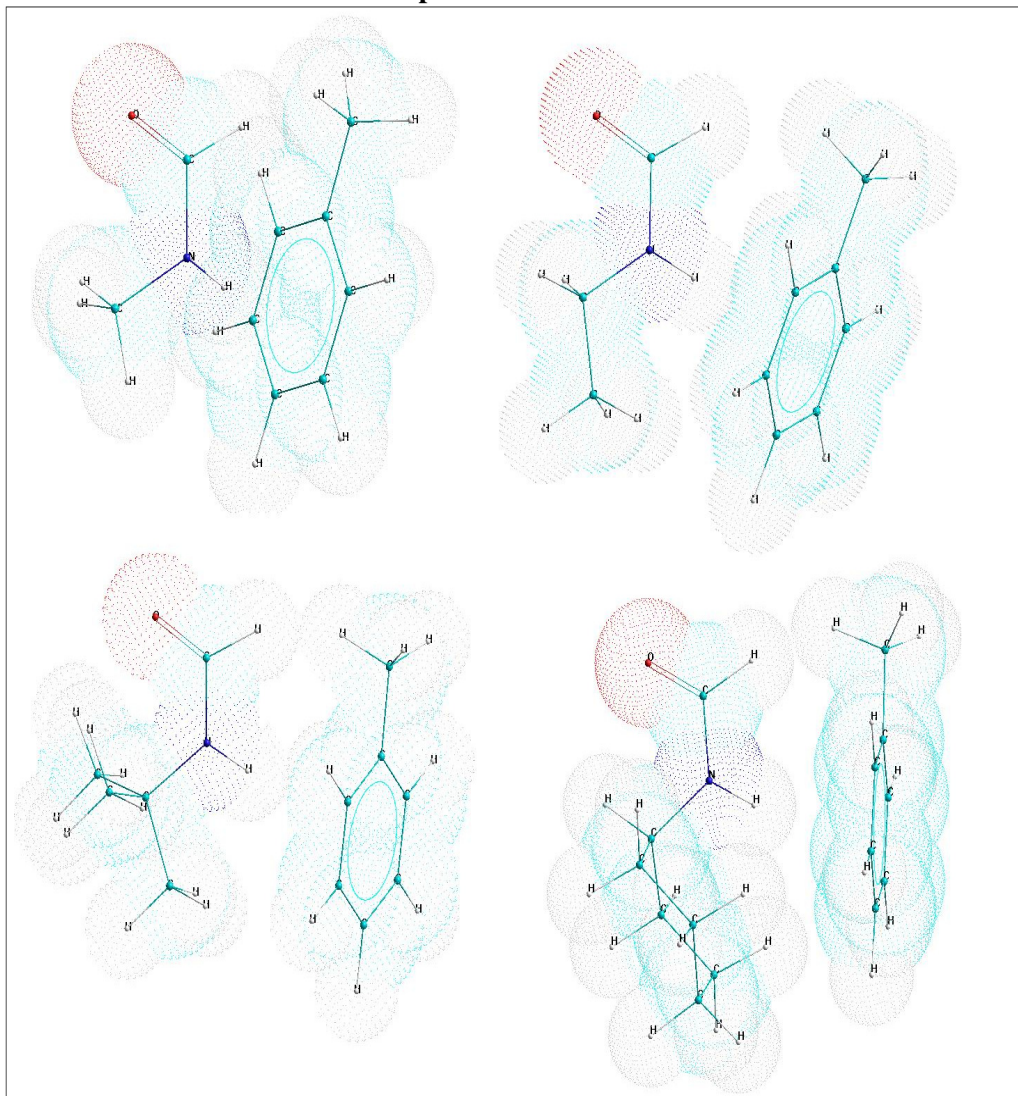


Slika 31 IR spektri vodonično-vezanih kompleksa N-supstituisanih formamida sa tetrahidrofuranom a) NMF, b) NEF, c) NtBF, d) NCxF.

Tabela 9 Spektroskopski parametri vodonično-vezanih kompleksa N-supstituisanih formamida sa tetrahidrofuranom

	<b>Pm</b>	$\Delta v$	$\nu_{1/2}$	$\epsilon$	<b>Bo</b>	<b>K</b>
<b>NMF</b>	3466,0	102,6	87	69,7	19,6	1,44
<b>NEF</b>	3450,7	102,0	85	68,4	8,1	1,23
<b>NtBF</b>	3436,3	97,0	67	76,9	8,7	0,88
<b>NCxF</b>	3437,2	102,7	79	74,9	8,3	1,13

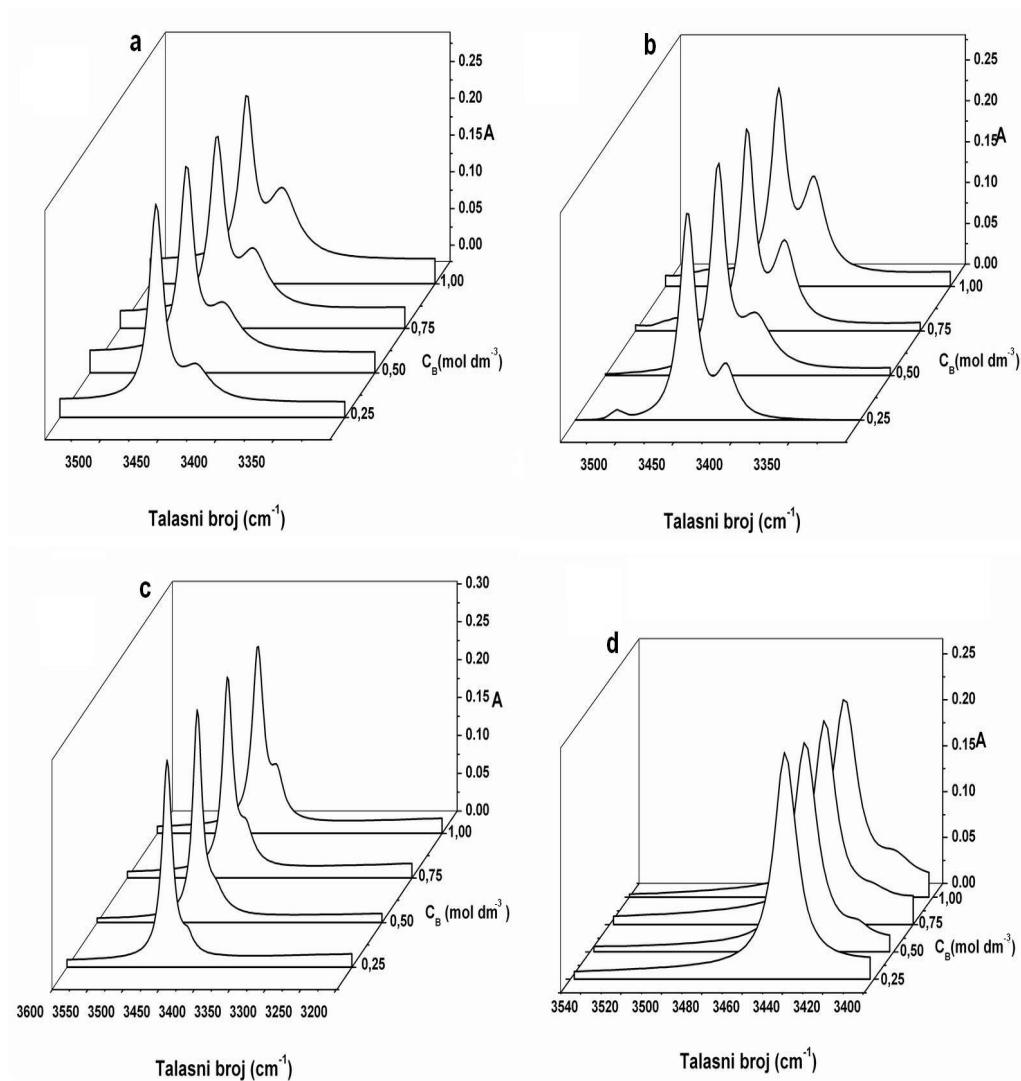
• N-H $\cdots\pi$  vodonične veze N-supstituisanih formamida



Slika 32 PM3 geometrijski optimizovani kompleksi N-supstituisanih formamida sa toluenom

Tabela 10 Strukturno-elektronski parametri dobijeni PM3 semi-empirijskom metodom za vodonično-vezane komplekse N-supstituisanih formamida i toluena

	r (NHO) (Å)	ugao (NHO) (°)	$\Sigma WdW$ (Å <sup>3</sup> )	$\sigma_H$	$\sigma_C$
<b>NMF</b>	3,43	152	161,3	0,081	-0,114
<b>NEF</b>	3,61	151	178,2	0,086	-0,115
<b>NtBF</b>	3,49	161	211,6	0,086	-0,119
<b>NCxF</b>	3,54	148	233,8	0,086	-0,109



Slika 33 IR spektri vodonično-vezanih kompleksa N-supstuisanih formamida sa toluenom a) NMF, b) NEF, c) NtBF, d) NCxF.

Tabela 11 Spektroskopski parametri vodonično-vezanih kompleksa N-supstuisanih formamida sa toluenom

	Pm	$\Delta\nu$	$\nu_{1/2}$	$\epsilon$	Bo	K
NMF	3466,0	32,4	30	193,7	8,5	0,24
NEF	3450,7	32,4	24	152,7	5,4	0,33
NtBF	3436,3	29,1	25	136,2	5,7	0,31
NCxF	3437,2	28,2	30	161,3	10,9	0,26

Na osnovu podataka datih u tabelama i graficima u kojima su prikazani eksperimentalni spektroskopski i teorijski parametri vodonično-vezanih kompleksa N-supstituisanih formamida sa tetrahidrofuranom i toluenom može se zaključiti da dolazi do obrazovanja N-H...O odnosno N-H... $\pi$  vodonične veze, spektroskopski kriterijumi [4] na to jasno ukazuju:

- Pomeranje  $\nu$  (N-H) trake ka nižim vrednostima talasnog broja,
- Povećanje poluširine ove trake,
- Povećanje integralnog intenziteta trake.

Ako se uporede rezultati za konstantu ravnoteže, dužinu vodonične veze i ugao veze građenja vodonično-vezanog kompleksa za komplekse sa tetrahidrofuranom i toluenom uočava se da su konstante građenja N-H...O veze pet do osam puta veće od odgovarajućih vrednosti za N-H... $\pi$  vezu. Dužine veza kod N-H...O kompleksa su kraće a uglovi bliži vrednosti od  $180^\circ$ . Ovo je u skladu sa činjenicom da je kiseonik izrazito bolji elektron-donor od aromatičnih  $\pi$  sistema [1,4].

U tabeli 12 dati su koeficijenti korelacije za određene spektroskopske i teorijske parametre vodonično-vezanih N-supstituisanih formamida sa tetrahidrofuranom, odnosno toluenom. Obzirom da je broj uzoraka mali, dobijeni koeficijenti korelacije testirani su t-testom sa nivoom značajnosti od 0,05 i dva stepena slobode.

**Tabela 12 Značajne korelacije za parametre N-supstituisanih formamida**

<b>THF</b>	$\nu_{1/2}$ -K 0,956	B-red veze 0,968	B- $\sigma$ O -0,992	$\sigma$ H - $\sigma$ O 0,967	ugao- $\Sigma$ WdW -0,962
<b>TOL</b>	$\Delta\nu$ - $\Sigma$ WdW -0,972	$\nu_{1/2}$ -K 0,978			

Kako se iz tabele 12 može videti, kod kompleksa N-supstituisanih formamida sa tetrahidrofuranom postoji 5, dok kod kompleksa sa toluenom postoje 2 značajne korelacije.

Razlika u stabilnosti N-H...O i N-H... $\pi$  kompleksa četiri različita N-metilsupstituisana formamida može biti interpretirana na osnovu Taftove jednačine:

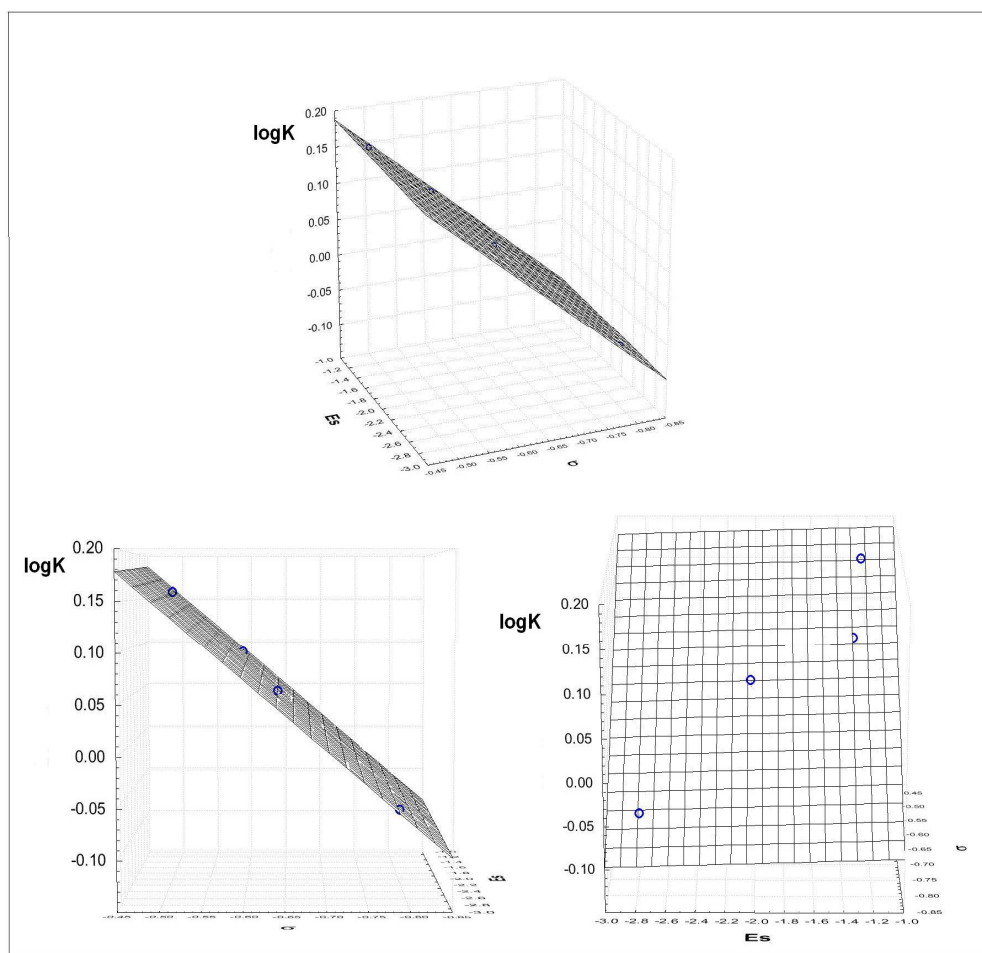
$$\log K = \log K_0 + a\sigma^* + bE_s \quad (3.6)$$



gde su  $K$  i  $K_0$  konstante ravnoteže građenja vodonično-vezanog kompleksa N-alkil supstituisanog, odnosno N-metil supstituisanog amida,  $\sigma^*$  i  $E_s$  predstavljaju Taftove induktivne i sterne konstante odgovarajuće alkil grupe, dok koeficijenti  $a$  i  $b$  predstavljaju koeficijente višestruke regresije.

Primenom Taftove jednačine na ispitivane sisteme N-supstituisanih formamida dobijene su sledeće vrednosti za koeficijente induktivnog i sternog parametra (slika 34).

Proton-akceptor		$R^2$
THF	$\log K = 0,502 + 0,687\sigma^* + 0,005E_s$	0,9999
TOL	$\log K = -1,227 - 1,634\sigma^* + 0,246E_s$	0,9773



Slika 34 Taftova regresija za ispitivane formamide sa tetrahidrofuranom

Podaci za koeficijente u Taftovoj jednačini ukazuju da je uticaj induktivnog efekta na konstantu ravnoteže građenja vodonično-vezanog kompleksa u slučaju interakcija N-metilsupstituisanih formamida sa tetrahidrofuranom mnogo veći nego

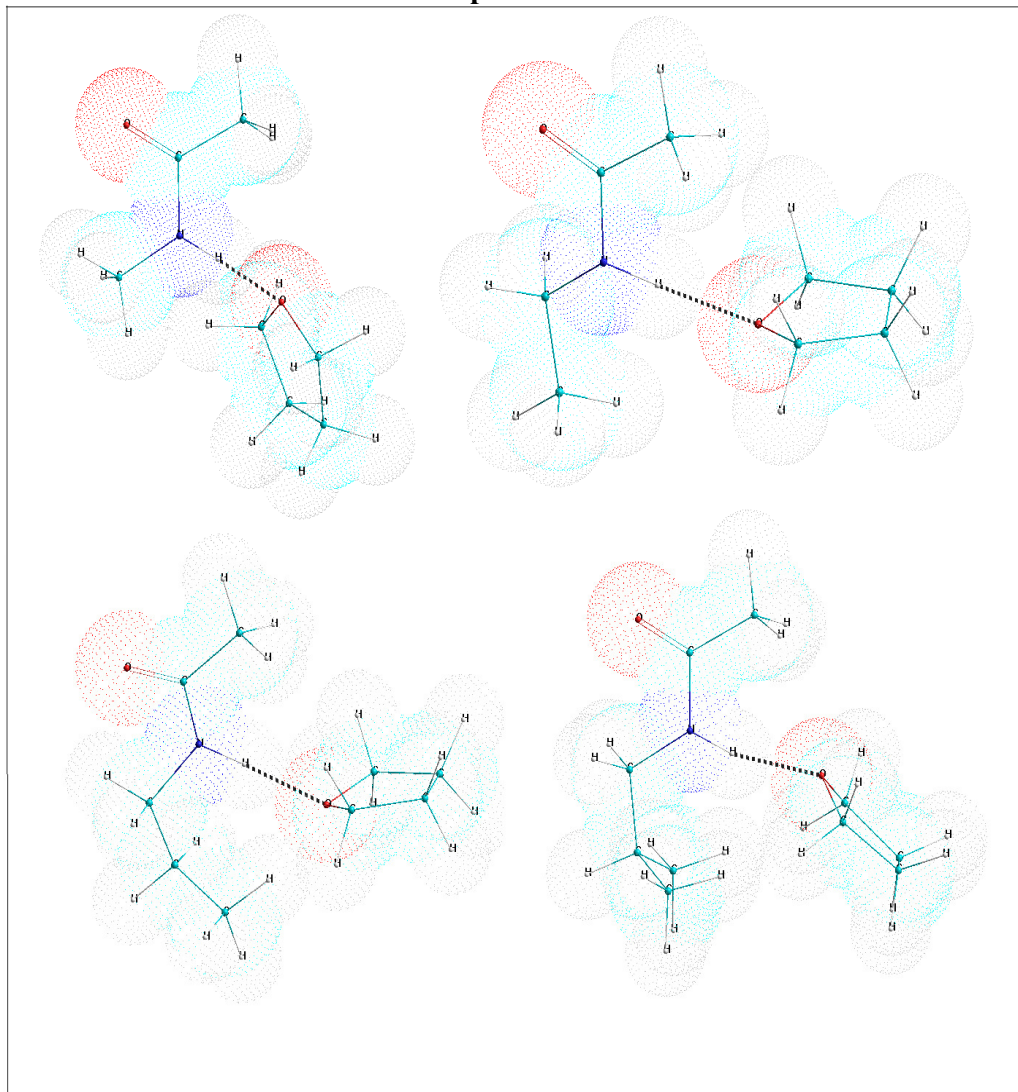


pri interakciji sa toluenom. U prilog ovoj konstataciji ide i veći broj korelacija među indukcionim parametrima ( $\sigma_H$ ,  $\sigma_O$ , red veze) u slučaju kompleksa sa tetrahidrofuranom. Takođe, metil grupa na toluenu otežava približavanje N-H grupe planarnom centru  $\pi$ -sistema.

U literaturi postoji mali broj podataka za komplekse N-supstituisanih formamida, sa cikličnim etrima i aromatičnim ugljovodonicima kao proton-akceptorima. Borisenko i dr. [114] za vrednost integralnog molarnog koeficijenta apsorpcije  $B^0$  kompleksa N-metilformamida i tetrahidrofurana daju vrednost  $19,4 \cdot 10^6$   $\text{cm mol}^{-1}$ , dok za konstantu građenja istog kompleksa na 298 K daju vrednost  $3,26$   $\text{dm}^3 \text{mol}^{-1}$  što se donekle slaže sa rezultatima dobijenim u ovom radu. Ramachandran i saradnici [115] IR metodom daju vrednosti za konstante ravnoteže asocijacije N-metil formamida sa alkoholima u intervalu od 1,3 do 6,8 i zaključuju da vrednosti konstante rastu sa porastom dužine alkil niza na alkoholima. Teorijskom *ab initio* metodom za rastojanje i ugao N-H $\cdots$ O veze dimera formamida Grabowski [116] daje vrednosti od 1,903 i 172. Ove vrednosti su niže od dobijenih u ovoj tezi što je u skladu sa pretpostavkom da je samoasocijacija amida favorizovana zbog prisustva grupa koje deluju i kao proton-akceptori i proton-donori [4]. N-metil propanamid gradi manje stabilan kompleks sa tetrahidrofuranom Nikolić [117], konstanta građenja ovog kompleksa iznosi  $0,74$   $\text{dm}^3/\text{mol}$ .

Kod N-terc-butil i N-cikloheksil formamida ispitivana je vodonična veza sa serijom  $\pi$  sistema različite baznosti, Nikolić [118, 119] dobijene vrednosti za konstantu ravnoteže građenja vodonične veze, pomeraj i poluširinu trake (NCxF- K=0,26;  $\Delta v=28$ ,  $v_{1/2}=30$ ; NtBF- K=0,25,  $\Delta v=27$ ,  $v_{1/2}=29$ ) vrlo dobro se slažu sa vrednostima dobijenim u ovoj tezi. Proučavajući komplekse N-metil formamida sa benzenom *ab initio* metodom Bendova i dr. [120] za optimalnu geometriju kompleksa daju pomereni T-oblik, tj. N-H $\cdots\pi$  vezu usmerenu ka orto položaju sa rastojanjem od  $3,21$  Å i uglom od  $164^\circ$ . Za vrednosti rastojanja N-H $\cdots$ O, tj. N-H $\cdots\pi$  N-cikloheksil formamida sa serinskim, odnosno fenilalaninskim ostatkom alkohol dehidrogenaze Ramaswamy i saradnici [121] daju vrednosti od 2,6 i 3,0 Å. Ove vrednosti su takođe bliske vrednostima dobijenim u ovoj tezi.

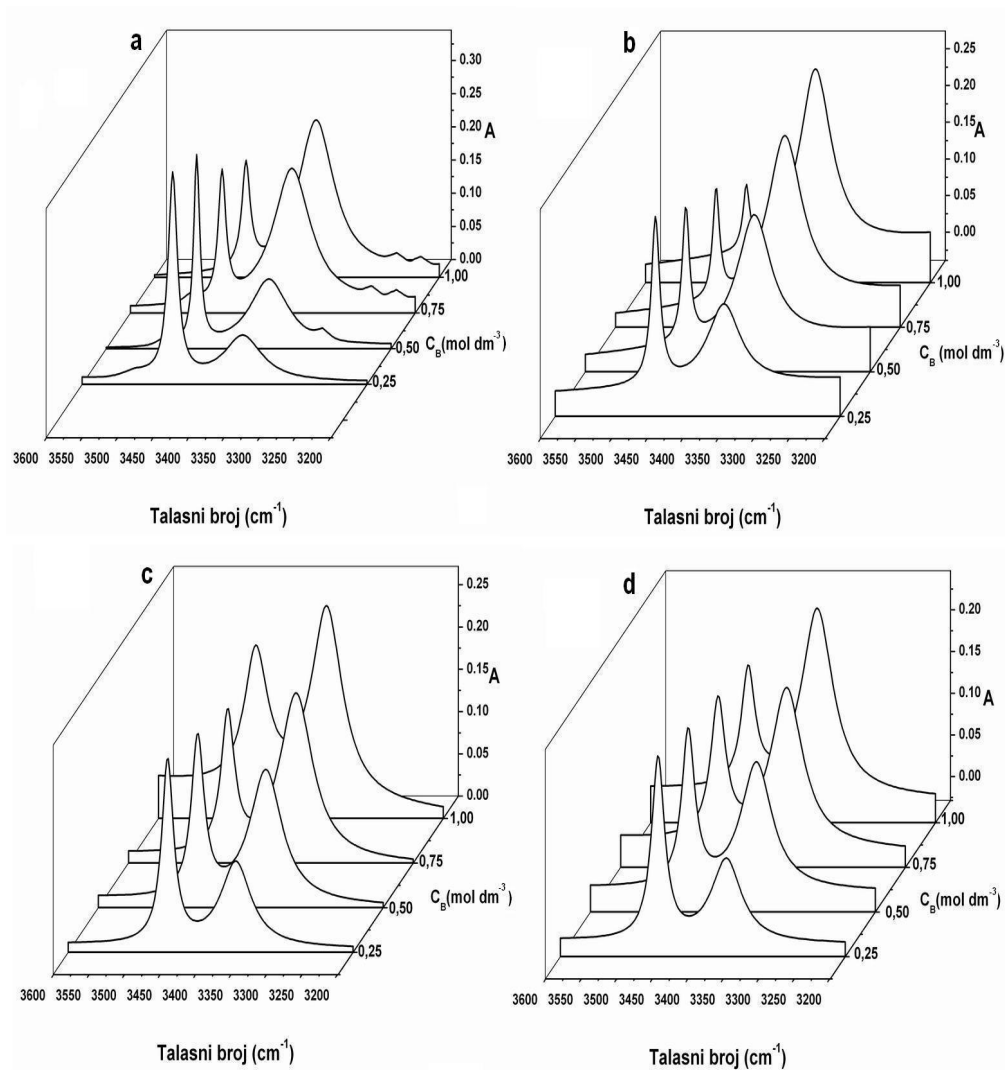
• N-H...O vodonične veze N-supstituisanih acetamida



Slika 35 PM3 geometrijski optimizovani kompleksi N-supstituisanih acetamida sa tetrahidrofuranom

Tabela 13 Strukturno-elektronski parametri dobijeni PM3 semi-empirijskom metodom za vodonično-vezane komplekse N-supstituisanih acetamida i tetrahidrofurana

	r (NHO) (Å)	ugao (NHO) (°)	red veze	$\Sigma WdW$ (Å <sup>3</sup> )	$\sigma_H$	$\sigma_O$
NMA	2,86	172	0,0073	151,8	0,110	-0,290
NEA	2,88	178	0,0073	168,9	0,113	-0,285
NPA	2,89	177	0,0073	185,6	0,112	-0,288
NiBA	2,88	162	0,0072	202,3	0,115	-0,286

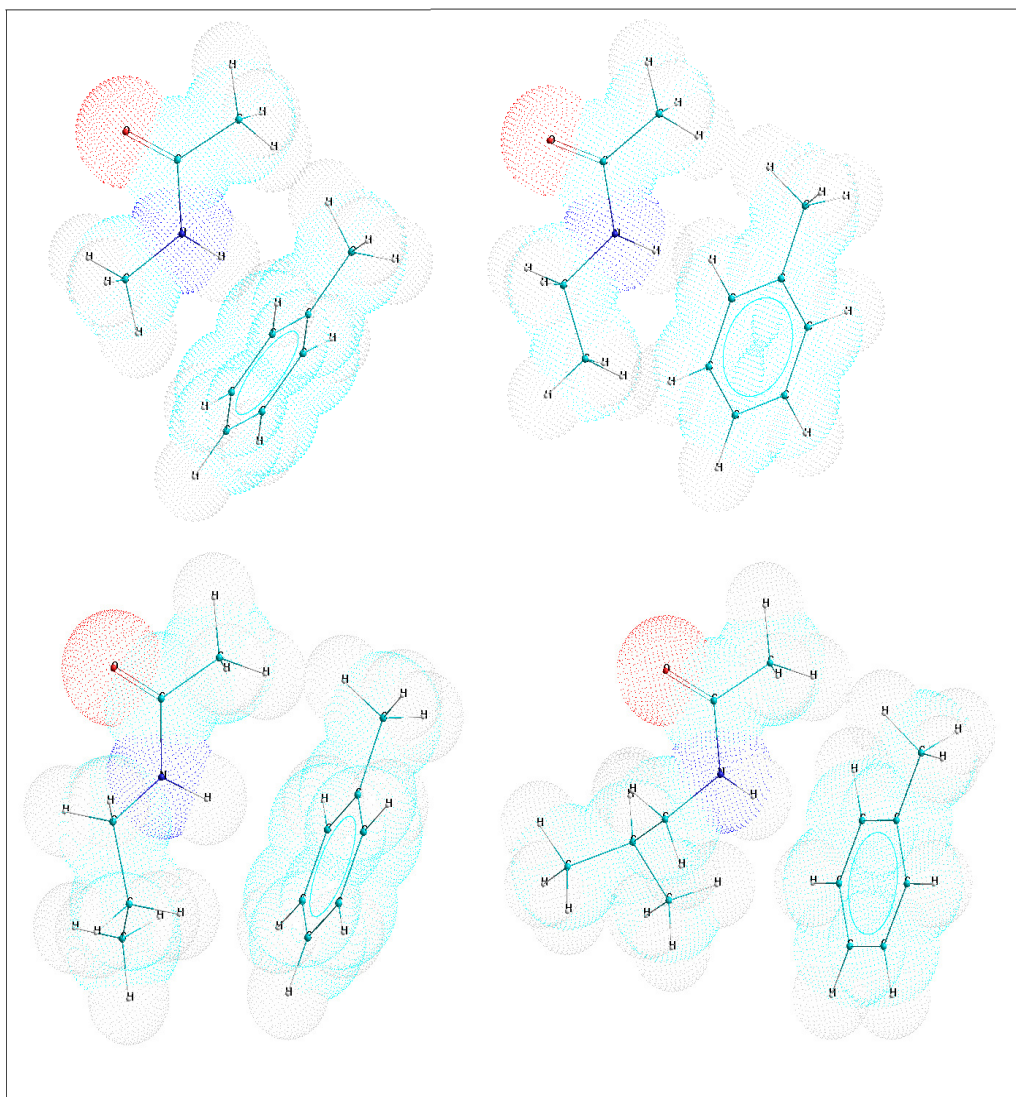


Slika 36 IR spektri vodonično-vezanih kompleksa N-supstituisanih acetamida sa tetrahidrofuranom a) NMA, b) NEA, c) NPA, d) NiBA.

Tabela 14 Spektroskopski parametri vodonično-vezanih kompleksa N-supstituisanih acetamida sa tetrahidrofuranom

	<b>Pm</b>	$\Delta\nu$	$\nu_{1/2}$	$\epsilon$	<b>Bo</b>	<b>K</b>
<b>NMA</b>	3473,2	101,6	62	103,1	19,6	1,20
<b>NEA</b>	3458,9	96,7	54	72,6	5,9	1,15
<b>NPA</b>	3460,4	95,7	52	184,6	13,7	0,53
<b>NiBA</b>	3463,0	96,5	52	179,8	13,5	0,57

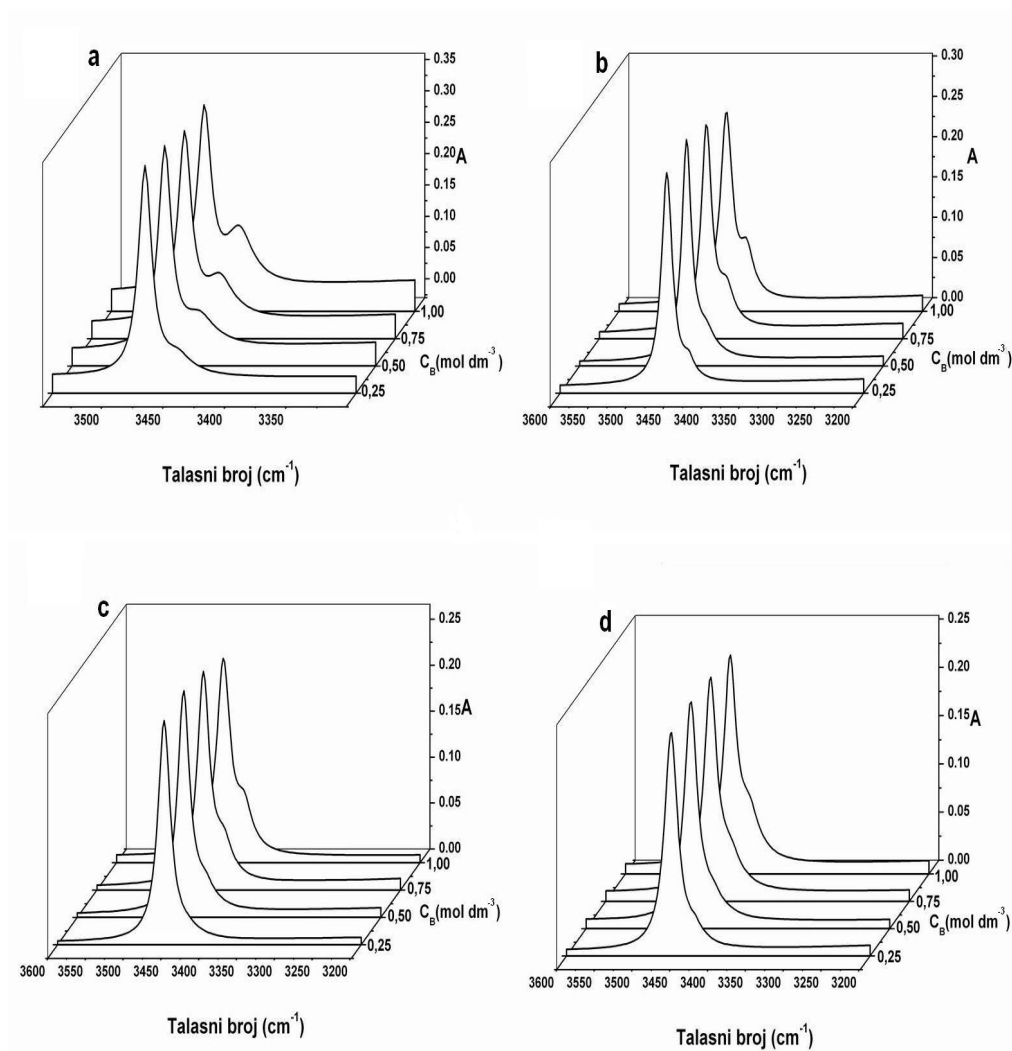
- N-H $\cdots\pi$  vodonične veze N-supstituisanih acetamida



Slika 37 PM3 geometrijski optimizovani kompleksi N-supstituisanih acetamida sa toluenom

Tabela 15 Strukturno-elektronski parametri dobijeni PM3 semi-empirijskom metodom za vodonično-vezane komplekse N-supstituisanih acetamida i toluena

	r (NHO) (Å)	ugao (NHO) (°)	$\Sigma WdW$ (Å <sup>3</sup> )	$\sigma_H$	$\sigma_C$
<b>NMA</b>	3,52	161	178,1	0,077	-0,113
<b>NEA</b>	3,64	157	195,1	0,079	-0,119
<b>NPA</b>	3,52	168	211,8	0,081	-0,122
<b>NiBA</b>	3,60	159	228,6	0,079	-0,123



Slika 38 IR spektri vodonično vezanih kompleksa N-supstituisanih acetamida sa toluenom a) NMA, b) NEA, c) NPA, d) NiBA.

Tabela 16 Spektrosopski parametri vodonično-vezanih kompleksa N-supstituisanih acetamida sa toluenom

	Pm	$\Delta v$	$v_{1/2}$	$\epsilon$	Bo	K
<b>NMA</b>	3473,2	28,4	27	82,2	3,2	0,28
<b>NEA</b>	3459,4	25,7	23	73,3	2,3	0,26
<b>NPA</b>	3459,2	27,3	27	74,9	2,9	0,21
<b>NiBA</b>	3466,3	25,9	33	73,9	3,5	0,22

Kao i kod ispitivanih formamida, i kod grupe acetamida izloženi rezultati analiza jasno ukazuju na postojanje vodonične veze. I u slučaju N-supstituisanih acetamida dobijeni parametri jasno ukazuju na veću stabilnost N-H··O vodonične veze. Ako se uporede rezultati za konstantu ravnoteže, dužinu vodonične veze i ugao veze građenja vodonično-vezanog kompleksa za komplekse sa tetrahidrofuranom i toluenom uočava se da su konstante K građenja N-H··O veze pet do osam puta veće od odgovarajućih vrednosti za N-H·· $\pi$  vezu. Dužine veza kod N-H··O kompleksa su kraće, a uglovi bliži vrednosti od 180°.

U tabeli 17 dati su koeficijenti korelacije za spektroskopske i teorijske parametre vodonično-vezanih N-supstituisanih acetamida sa tetrahidrofuranom, odnosno toluenom. Obzirom da je broj uzoraka mali, dobijeni koeficijenti korelacije testirani su t-testom sa nivoom značajnosti od 0,05 i dva stepena slobode.

**Tabela 17 Značajne korelacije za parametre N-supstituisanih acetamida**

	Pm- $\Delta v$	$\Delta v - v_{1/2}$	$\epsilon - K$
<b>THF</b>	0,951	0,988	-0,961
<b>TOL</b>	/	/	/

Kako se iz tabele 17 može videti, kod kompleksa N-supstituisanih acetamida sa tetrahidrofuranom postoje 3, dok sa toluenom nema značajnih korelacija.

Primenom Taftove jednačine na ispitivane sisteme N-supstituisanih acetamida dobijene su sledeće vrednosti za koeficijente induktivnog i sternog parametra.

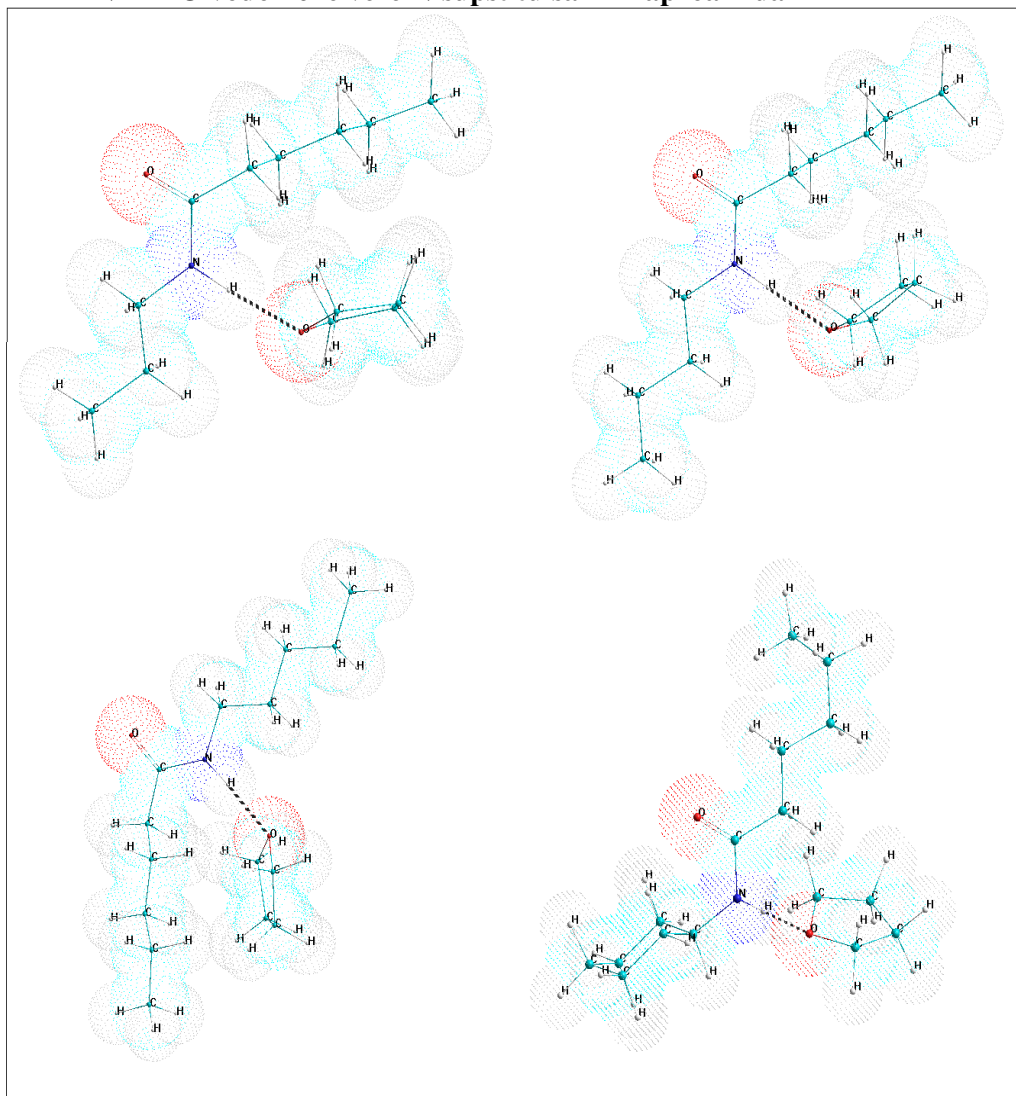
Proton-akceptor		$R^2$
THF	$\log K = 1,004 + 1,231\sigma^* + 0,2465E_s$	0,712
TOL	$\log K = -0,191 + 0,613\sigma^* + 0,046E_s$	0,763

Podaci za koeficijente u Taftovoj jednačini ukazuju da je doprinos induktivnog efekta na konstantu građenja vodonično-vezanog kompleksa u slučaju interakcija N-metilsupstituisanih acetamida sa tetrahidrofuranom veći od sternog efekta.

Kao i u slučaju formamida, u literaturi postoji veoma malo podataka za komplekse N-supstituisanih acetamida, sa cikličnim etrima i aromatičnim ugljovodonicima kao proton- akceptorima. Kuznetsova i dr. [122] za promenu dipolnog momenta NH veze slobodnog NMA daju vrednost od  $2,6 \cdot 10^{20}$  C, dok za dimer NMA daju vrednost od  $10 \cdot 10^{20}$  C. Borisenko i dr [114] za vrednost integralnog molarnog koeficijenta apsorpcije  $B^0$  kompleksa N-metiltrihloroacetamida i tetrahidrofurana navode vrednost od  $40,5 \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ , dok za konstantu građenja kompleksa na 298 K dobijaju  $1,14 \text{ dm mol}^{-1}$ . Ako se pretpostavi da negativni induktivni efekat hlora nema preveliki uticaj na kiselost NH-protona, vrednost za konstantu se dobro slaže sa rezultatom dobijenim u ovom radu. Mirazei i Hadipour [123] za rastojanje i ugao N-H $\cdots$ O veze u kristalnom NMA daju vrednosti od  $1,85 \text{ \AA}$  i  $167^\circ$ . Za komplekse N-metilacetamida sa vodom teorijskim metodama [124], izračunate su vrednosti za rastojanje N-H $\cdots$ O veze u intervalu od  $1,611$  do  $2,11 \text{ \AA}$  kao i uglovi koji su bliski vrednosti od  $180^\circ$ . Ispitujući vodoničnu vezu N-metil acetamida sa t-butil supstiuisanim fenolima metodom NMR spektroskopije Takahashi i Li [125] za konstante građenja kompleksa daju vrednosti u intervalu od  $0,164$  do  $3,89$  ukazujući na izuzetan značaj sternih interakcija.

Nikolić i saradnici [126] za kompleks N-etil acetamida sa toluenom navode vrednosti za sledeće spektroskopske parametre ( $\Delta v=24$ ,  $v_{1/2}=25$ ,  $K=0.38$ ), ove vrednosti se veoma dobro slažu sa vrednostima dobijenim u ovoj tezi. Proučavajući komplekse N-metil acetamida sa benzenom *ab initio* metodom Bendova i dr [120] kao optimalnu geometriju kompleksa sugerišu pomereni "T oblik", tj. N-H $\cdots\pi$  vezu usmerenu ka orto položaju sa rastojanjem od  $3,43 \text{ \AA}$  i uglom od  $161^\circ$ .

- N-H...O vodonične veze N-supstituisanih kaproamida

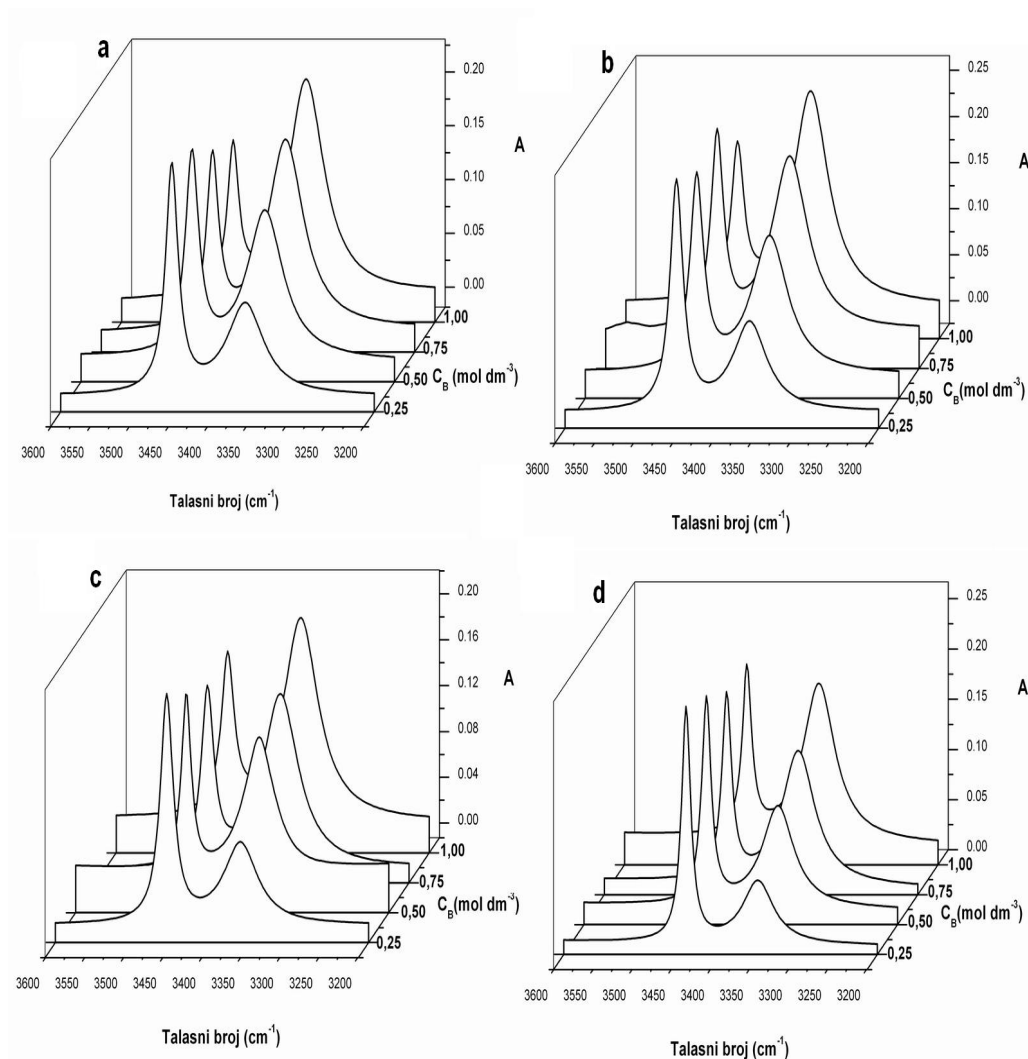


Slika 39 PM3 geometrijski optimizovani kompleksi N-supstituisanih kaproamida sa tetrahidrofuranom

Tabela 18 Strukturno-elektronski parametri dobijeni PM3 semi-empirijskom metodom za vodonično-vezane komplekse N-supstituisanih kaproamida i tetrahidrofurana

	r (NHO) (Å)	ugao (NHO) (°)	red veze	$\Sigma WdW$ (Å <sup>3</sup> )	$\sigma_H$	$\sigma_O$
NPrK	2,89	173	0,0072	252,6	0,115	-0,281
NBuK	2,89	179	0,0075	269,0	0,115	-0,282
NPeK	2,89	173	0,0072	286,5	0,115	-0,281
NCxK	2,88	176	0,0052	290,6	0,109	-0,283



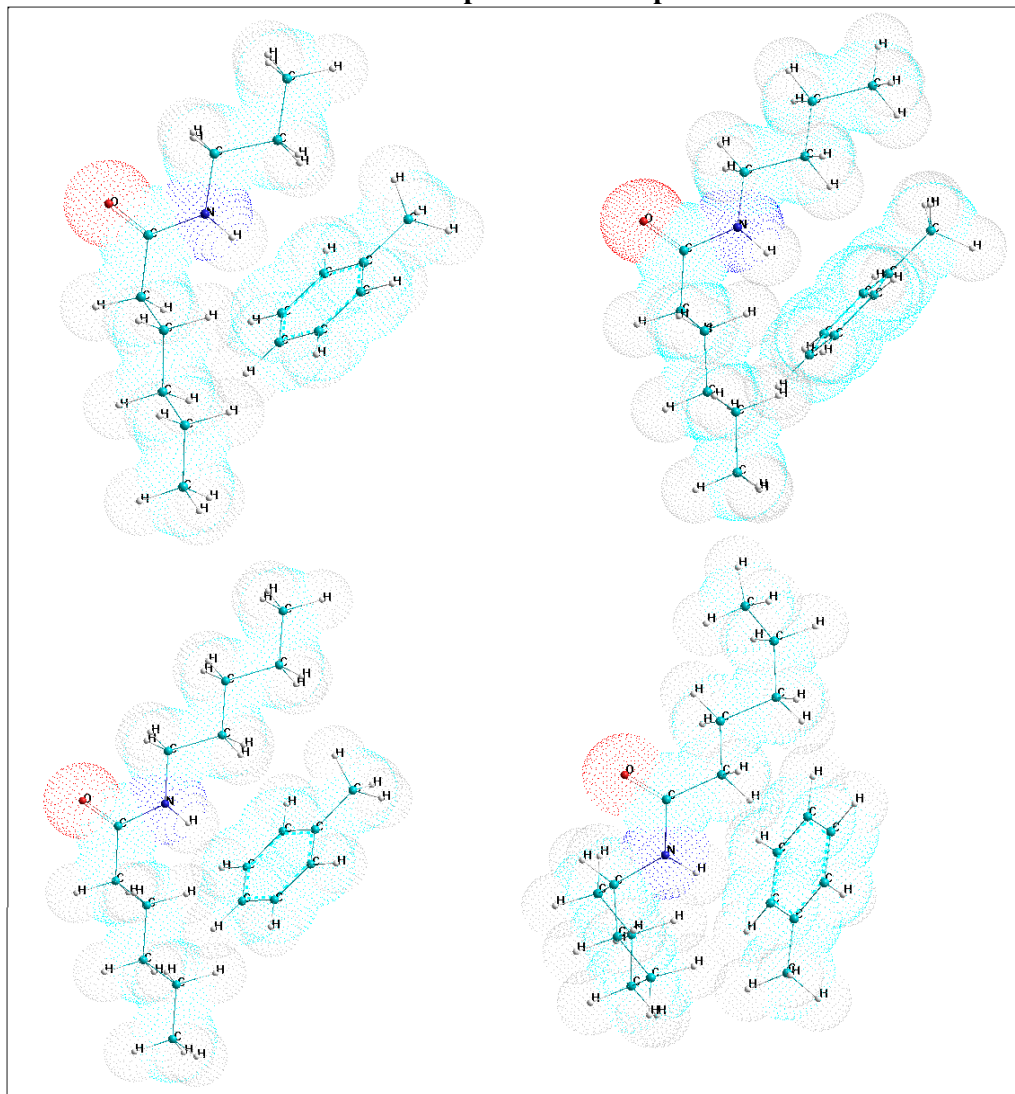


Slika 40 IR spektri vodonično-vezanih kompleksa N-supstituisanih kaproamida sa tetrahidrofuranom a) NPrK, b) NBuK, c) NPeK, d) NCxK.

Tabela 19 Spektroskopski parametri vodonično-vezanih kompleksa N-supstituisanih kaproamida sa tetrahidrofuranom

	<b>Pm</b>	$\Delta\nu$	$\nu_{1/2}$	$\epsilon$	<b>Bo</b>	<b>K</b>
<b>NPrK</b>	3457,8	94,1	55	130,6	10,6	0,73
<b>NBuK</b>	3457,6	94,2	55	166,1	13,6	0,61
<b>NPeK</b>	3457,6	94,2	53	150,4	11,4	0,59
<b>NCxK</b>	3444,2	91,9	49	145,6	10,3	0,53

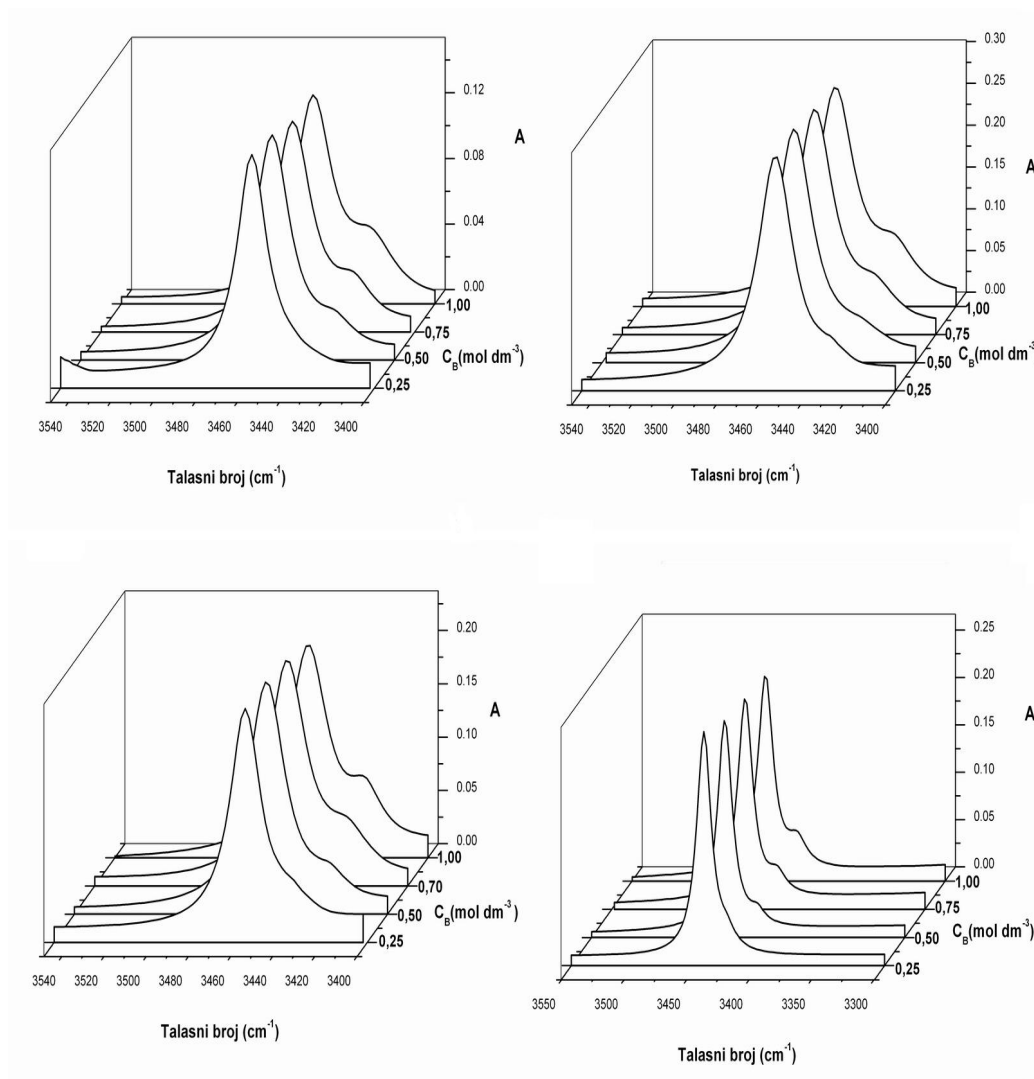
- N-H $\cdots\pi$  vodonične veze N-supstituisanih kaproamida



Slika 41 PM3 geometrijski optimizovani kompleksi N-supstituisanih kaproamida sa toluenom

Tabela 20 Strukturno-elektronski parametri dobijeni PM3 semi-empirijskom metodom za vodonično-vezane komplekse N-supstituisanih kaproamida i toluena

	r (NHO) (Å)	ugao (NHO) (°)	$\Sigma WdW$ (Å <sup>3</sup> )	$\sigma_H$	$\sigma_O$
<b>NPrK</b>	3,77	152	277,8	0,080	-0,132
<b>NBuK</b>	3,73	155	295,1	0,081	-0,119
<b>NPeK</b>	3,63	157	311,7	0,082	-0,122
<b>NCxK</b>	3,96	155	317,1	0,077	-0,110



Slika 42 IR spektri vodonično-vezanih kompleksa N-supstituisanih kaproamida sa toluenom a) NPrK, b) NBuK, c) NPeK, d) NCxK.

Tabela 21 Spektroskopski parametri vodonično vezanih kompleksa N-supstituisanih kaproamida sa toluenom

	Pm	$\Delta v$	$\nu_{1/2}$	$\epsilon$	Bo	K
NPrK	3457,8	29,1	22,0	87,5	2,6	0,181
NBuK	3457,6	29,8	24,3	167,8	5,3	0,088
NPeK	3457,6	28,8	20,1	84,8	2,4	0,168
NCxK	3444,2	25,2	16,2	45,6	1,1	0,160

Kao i kod pomenutih formamida i acetamida, i kod kaproamida su dobijeni parametri koji ukazuju na jaču stabilnost vodonično-vezanih kompleksa sa tetrahidrofuranom u odnosu na one sa toluenom. Spektroskopski i teorijski parametri svojim vrednostima dokazuju ovu tvrdnju.

U tabeli 22 dati su koeficijenti korelacije za spektroskopske i teorijske parametre vodonično-vezanih N-supstituisanih acetamida sa tetrahidrofuranom, odnosno toluenom. Obzirom da je broj uzoraka mali, dobijeni koeficijenti korelacije testirani su t-testom sa nivoom značajnosti od 0,05 i dva stepena slobode.

**Tabela 22 Značajne korelacije za parametre N-supstituisanih kaproamida**

<b>THF</b>	$\Delta\nu$ -red veze	$\Delta\nu$ - $\sigma$ H	$\nu_{1/2}$ -red veze	K- $\Sigma$ VDW	r(NHO)- $\sigma$ O
	0,995	0,993	0,957	-0,957	0,995
<b>TOL</b>	$\epsilon$ -B	r(NHO)- $\sigma$ H			
	0,999	0,993			

Kako se iz tabele 22 može videti, kod kompleksa N-supstituisanih kaproamida sa tetrahidrofuranom postoji 5, dok sa toluenom 2 značajne korelacije.

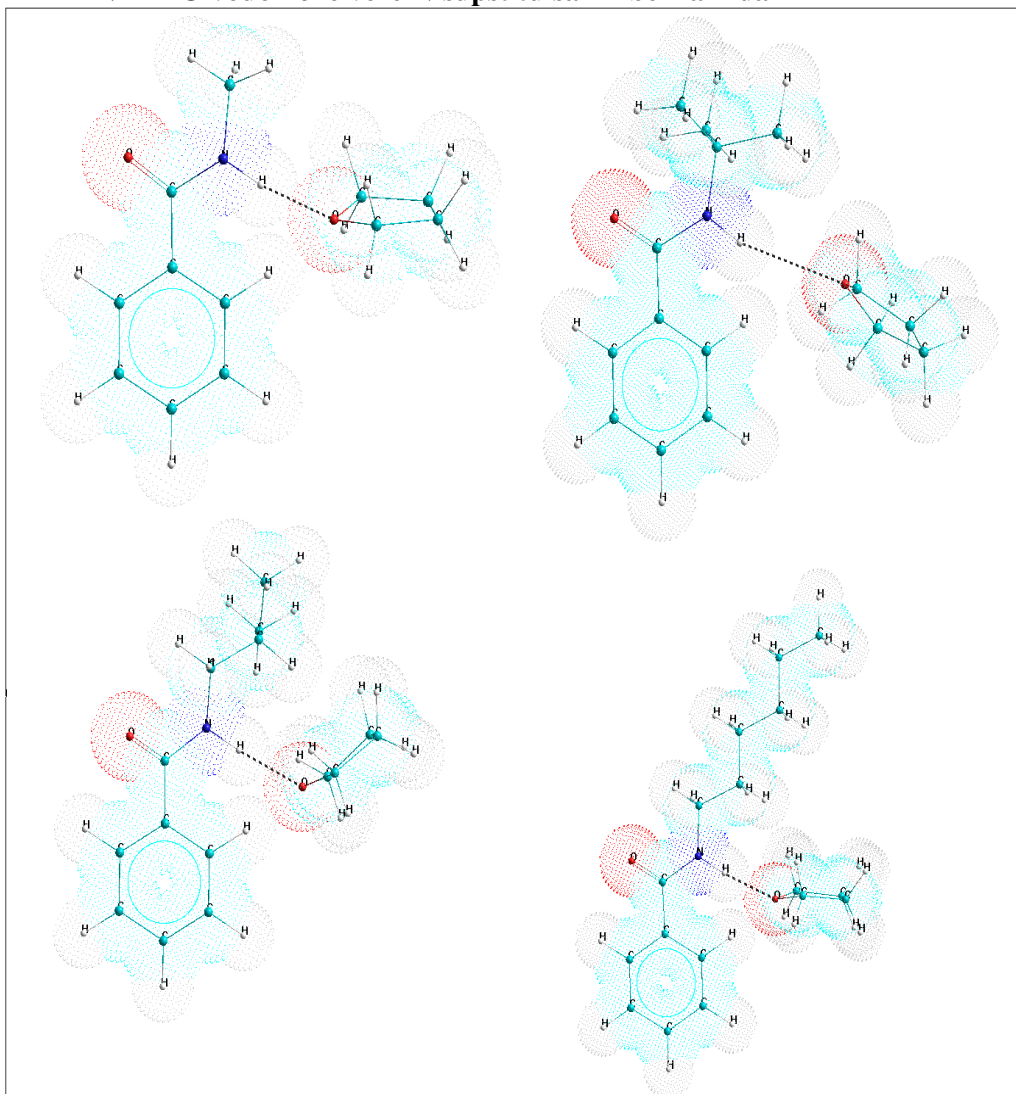
Primenom Taftove jednačine na ispitivane sisteme N-supstituisanih kaproamida dobijene su sledeće vrednosti za koeficijente induktivnog i sternog parametra.

Proton akceptor		$R^2$
THF	$\log K = 2,601 + 4,589\sigma^* - 0,031E_s$	0,943
TOL	$\log K = -0,268 + 1,488\sigma^* - 0,207E_s$	0,036

Induktivni efekat je dominantniji faktor za stabilnost vodonično-vezanih kompleksa u slučaju N-supstituisanih kaproamida sa tetrahidrofuranom. Koeficijent determinacije za Taftovu jednačinu u slučaju interakcija kaproamida sa toluenom je izuzetno nizak, dobijene konstante ravnoteže su takođe, uz veliku grešku određivanja (5%), te se Taftova jednačina na ove sisteme ne može primeniti.

N-supstituisani kaproamidi su novosintetisana jedinjenja i literaturnih podataka za poređenje nažalost nema. Wells i Drummond [127] u svom radu ispituju fizičko-hemijske osobine za N-heksil, -heptil i -oktil ureu i zaključuju da je uticaj dužine alkil supstituenta na interakcije minoran.

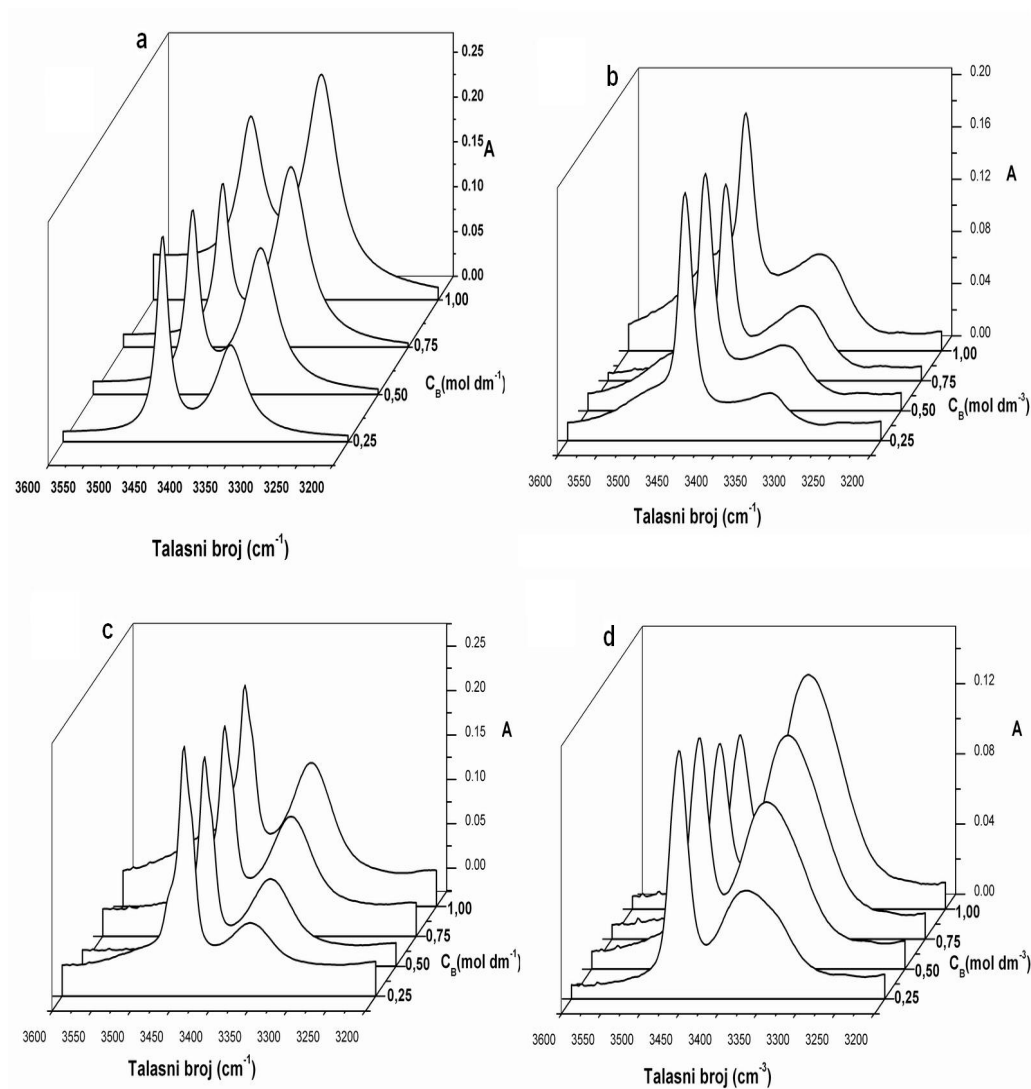
- N-H...O vodonične veze N-supstituisanih benzamida



Slika 43 PM3 geometrijski optimizovani kompleksi N-supstituisanih benzamida sa tetrahidrofuranom

Tabela 23 Strukturno-elektronski parametri dobijeni PM3 semi-empirijskom metodom za vodonično-vezane komplekse N-supstituisanih benzamida i tetrahidrofurana

	r (NHO) (Å)	ugao (NHO) (°)	red veze	$\Sigma WdW$ (Å <sup>3</sup> )	$\sigma_H$	$\sigma_O$
<b>NMB</b>	2,88	170	0,0071	208,2	0,110	-0,292
<b>NtBB</b>	3,90	162	0,0062	259,5	0,082	-0,284
<b>NiBB</b>	2,93	176	0,0073	259,5	0,114	-0,288
<b>NHB</b>	2,90	174	0,0072	291,9	0,113	-0,290

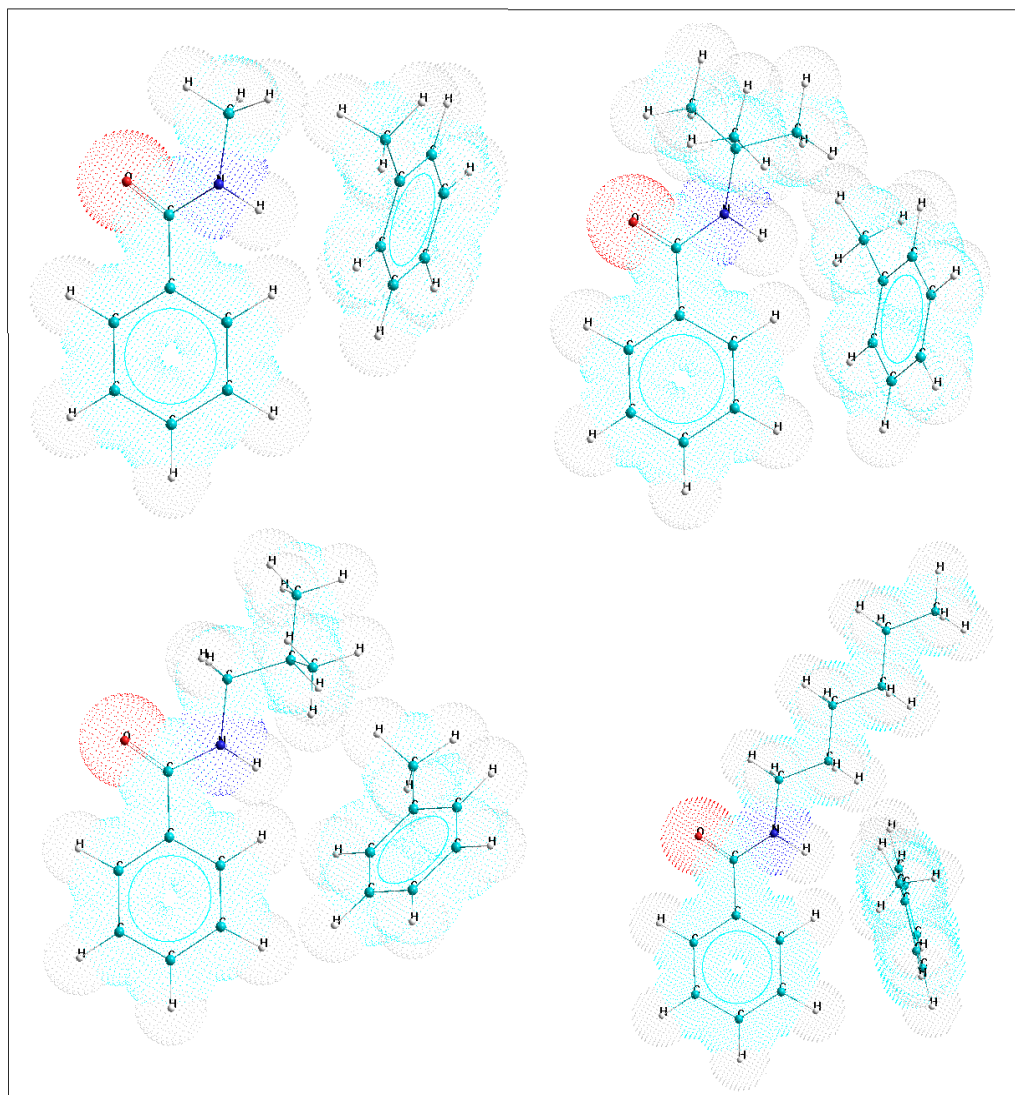


Slika 44 IR spektri vodonično-vezanih kompleksa N-supstituisanih benzamida sa tetrahidrofuranom. a) NMB, b) NtBB, c) NiBB, d) NHB.

Tabela 24 Spektroskopski parametri vodonično-vezanih kompleksa N-supstituisanih benzamida sa tetrahidrofuranom

	Pm	$\Delta v$	$v_{1/2}$	$\epsilon$	Bo	K
<b>NMB</b>	3475,4	96,3	89	44,1	4,5	0,99
<b>NtBB</b>	3449,5	93,2	67	57,6	5,8	0,34
<b>NiBB</b>	3443,7	85,7	51	122,5	9,4	0,39
<b>NHB</b>	3463,4	93,2	86	82,1	9,6	0,83

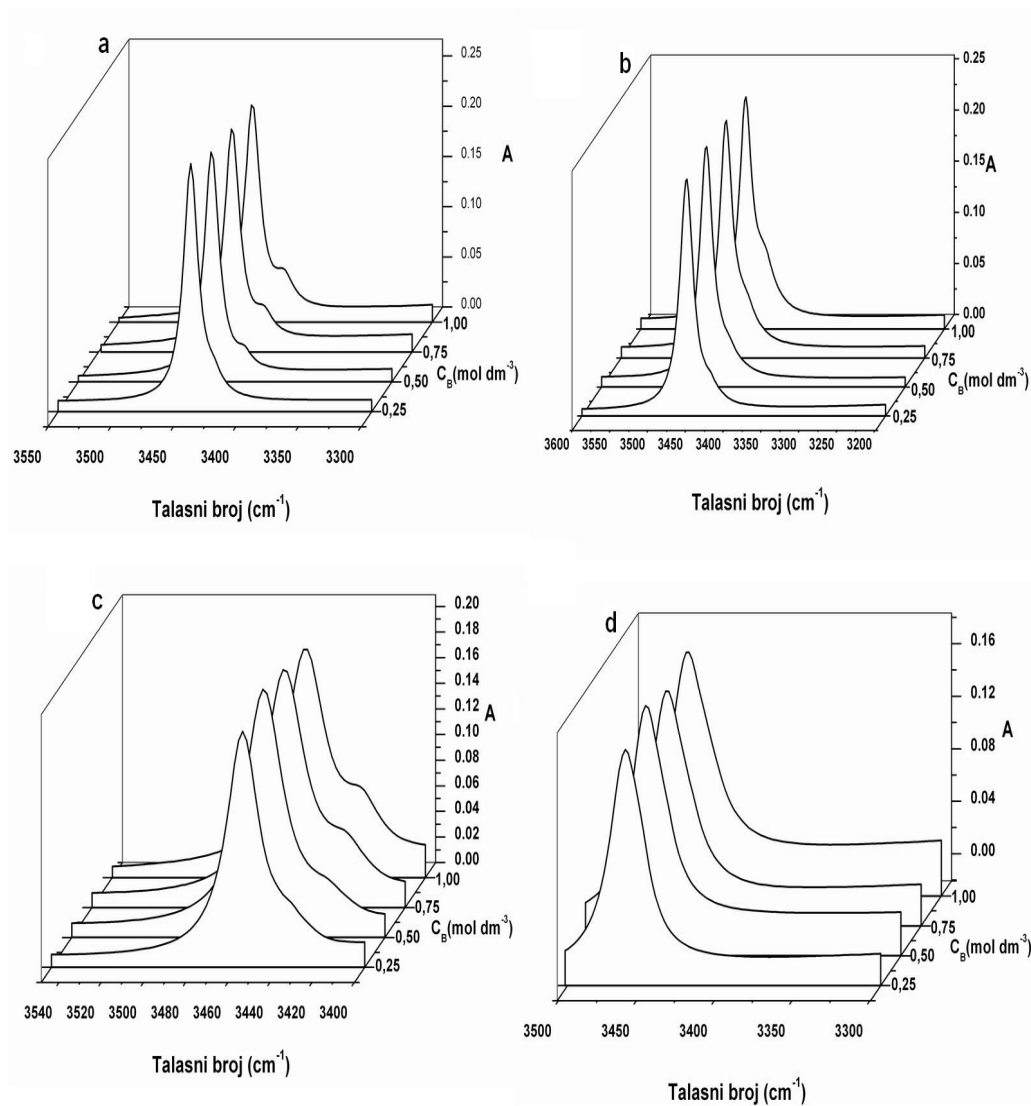
• N-H $\cdots\pi$  vodonične veze N-supstituisanih benzamida



Slika 45 PM3 geometrijski optimizovani kompleksi N-supstituisanih benzamida sa toluenom

Tabela 25 Strukturno-elektronski parametri dobijeni PM3 semi-empirijskom metodom za vodonično-vezane komplekse N-supstituisanih benzamida i toluena

	r (NHO) (Å)	ugao (NHO) (°)	$\Sigma WdW$ (Å <sup>3</sup> )	$\sigma_H$	$\sigma_O$
<b>NMB</b>	3,68	163	235,9	0,077	-0,121
<b>NtBB</b>	4,42	154	286,1	0,080	-0,113
<b>NiBB</b>	4,23	163	285,5	0,078	-0,119
<b>NHB</b>	3,83	152	318,7	0,080	-0,130



Slika 46 IR spektri vodonično-ezanih kompleksa N-supstituisanih benzamida sa toluenom. a) NMB, b) NtBB, c) NiBB, d) NHB.

Tabela 26 Spektroskopski parametri vodonično-vezanih kompleksa N-supstituisanih benzamida sa toluenom

	Pm	$\Delta\nu$	$\nu_{1/2}$	$\epsilon$	Bo	K
<b>NMB</b>	3475,4	24,1	28	115,2	7,9	0,30
<b>NtBB</b>	3449,5	19,2	35	89,5	4,1	0,12
<b>NiBB</b>	3443,7	23,2	40	79,9	3,8	0,14
<b>NHB</b>	3463,0	13,1	24	67,4	2,3	0,15



Kao i kod svih ispitivanih amida, uočeni parametri za komplekse N-supstituisanih benzamida ukazuju na jaču stabilnost vodonično-vezanih kompleksa sa tetrahidrofuranom u odnosu na one sa toluenom.

U tabeli 27 dati su koeficijenti korelacije za spektroskopske i teorijske parametre vodonično-vezanih N-supstituisanih benzamida sa tetrahidrofuranom, odnosno toluenom.

**Tabela 27** Značajne korelacije za parametre N-supstituisanih benzamida

<b>THF</b>	r(NHO)-red	r(NHO)- $\sigma$ H	ugao (NHO)- red	ugao (NHO)- $\sigma$ H	red - $\sigma$ H
	-0,982	-0,989	-0,965	-0,971	0,980
<b>TOL</b>	$\epsilon$ - $\Sigma$ VDW	B- $\Sigma$ VDW	ugao (NHO)- $\sigma$ H		
	-0,978	-0,988	-0,953		

Kako se iz tabele 27 može videti, kod kompleksa N-supstituisanih benzamida sa tetrahidrofuranom postoji 5, dok sa toluenom 3 značajne korelacije.

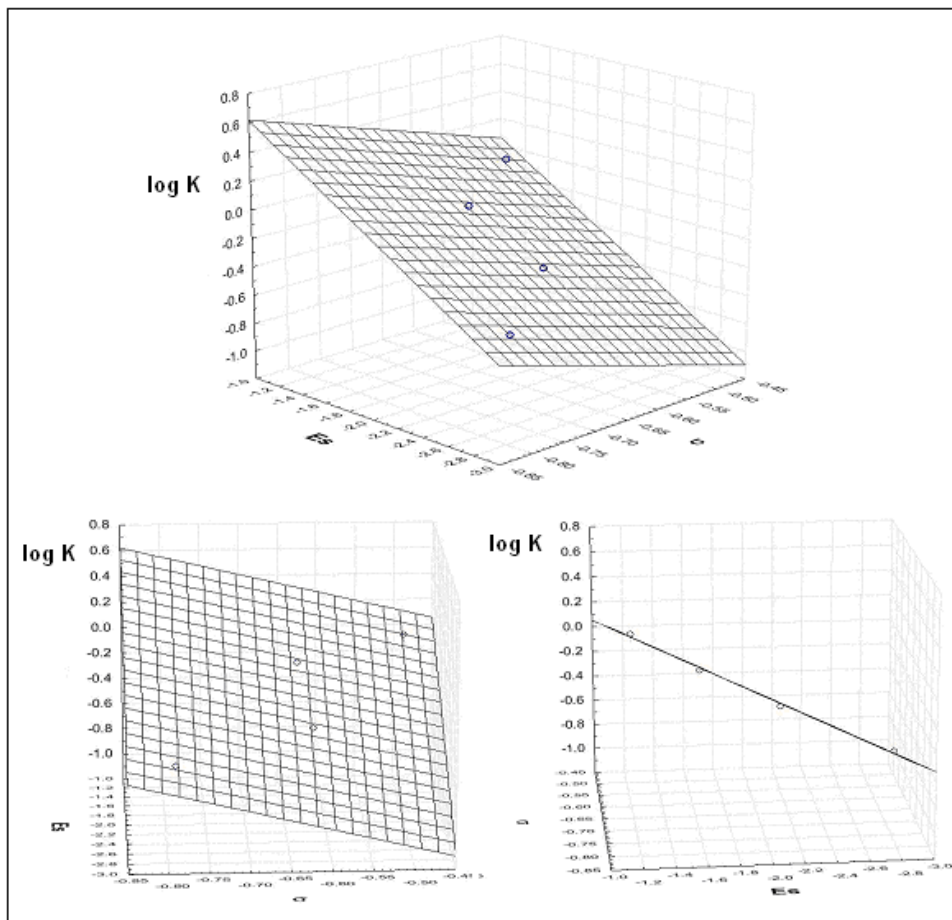
Primenom Taftove jednačine na ispitivane sisteme N-supstituisanih benzamida dobijene su sledeće vrednosti za koeficijente induktivnog i sternog parametra (slika 46).

Proton-akceptor		$R^2$
THF	$\log K = -0,012 - 1,419\sigma^* + 0,574E_s$	0,987
TOL	$\log K = -0,067 + 0,915\sigma^* + 0,069E_s$	0,787

Za razliku od drugih ispitivanih amida, kod N-supstituisanih benzamida sterni koeficijent u Taftovoj jednačini za sisteme sa tetrahidrofuranom ima mnogo višu vrednost. U prilog ovoj činjenici ide veliki broj korelacija uspostavljen među sternim parametrima. Razlog za ovakvo ponašanje sistema verovatno je prisustvo dva planarna  $\pi$  sistema i smanjena mogućnost približavanja proton-donorske i akceptorske grupe.

Za razliku od suspsituisanih formamida i acetamida supstituisani benzamidi su manje proučavani sa stanovišta vodonične veze. Esrafil i saradnici [128] metodom DFT zaključuju da zbog snažnih delokalizacija elektrona benzamid u nepolarnim rastvaračima gradi heksamere. Primenom NMR spektroskopije Du i saradnici [129]

takođe prepostavljaju postojanje šestočlanih multimeru supstituisanih benzamida sa inter- i intramolekulskim vezama dužina od 2,21 do 2,89 Å. QSAR analiza 23 supstituisana benzamida [130] dovodi do zaključka da su u interakcijama benzamida sterni efekti mnogo bitniji od induktivnih.



Slika 47 Taftova regresija za ispitivane benzamide sa tetrahidrofuranom

Samoasocijacija N-alkil benzamida kao i njihova interakcija sa aromatičnim sistemima, predmet su izučavanja Nikolića i saradnika [131-133]. U ovim radovima pručavan je i uticaj baznih osobina proton-akceptora na stabilnost kompleksa i date su konstante građenja samoasocijata N-izobutil i terc-butil benzamida i one iznose 18 odnosno  $10 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ . Konstante građenja vodonično-vezanih kompleksa, pomeraji i poluširine traka N-metil, izobutil i terc-butil benzamida sa toluenom dobijene u ovim radovima u dobroj meri se slažu sa rezultatima dobijenim u ovoj disertaciji.

- **Hemometrijska karakterizacija ispitivanih vodonično-vezanih sistema**

Proučavanjem vodonično vezanih kompleksa teorijskim putem, FTIR spektroskopijom i analizom Taftove funkcije dobijene su informacije o ponašanju podgrupa amida. Dobijeni parametri (uz sva ograničenja metoda), kao i njihove međusobne korelacije za podgrupu amida odnose se na relativno mali broj uzoraka, tako da su testovi korelacionih koeficijenata urađeni prema strožijim statističkim kriterijumima.

U ovom delu pregleda rezultata data je hemometrijska analiza svih ispitivanih kompleksa. Klaster analiza i analiza glavne komponente urađena su u cilju pronalaženja sličnosti i potencijalnog formiranja grupa sličnih kompleksa, kao i u cilju pronalaženja parametara vodonične veze koji u najvećoj meri doprinose razlikovanju kompleksa.

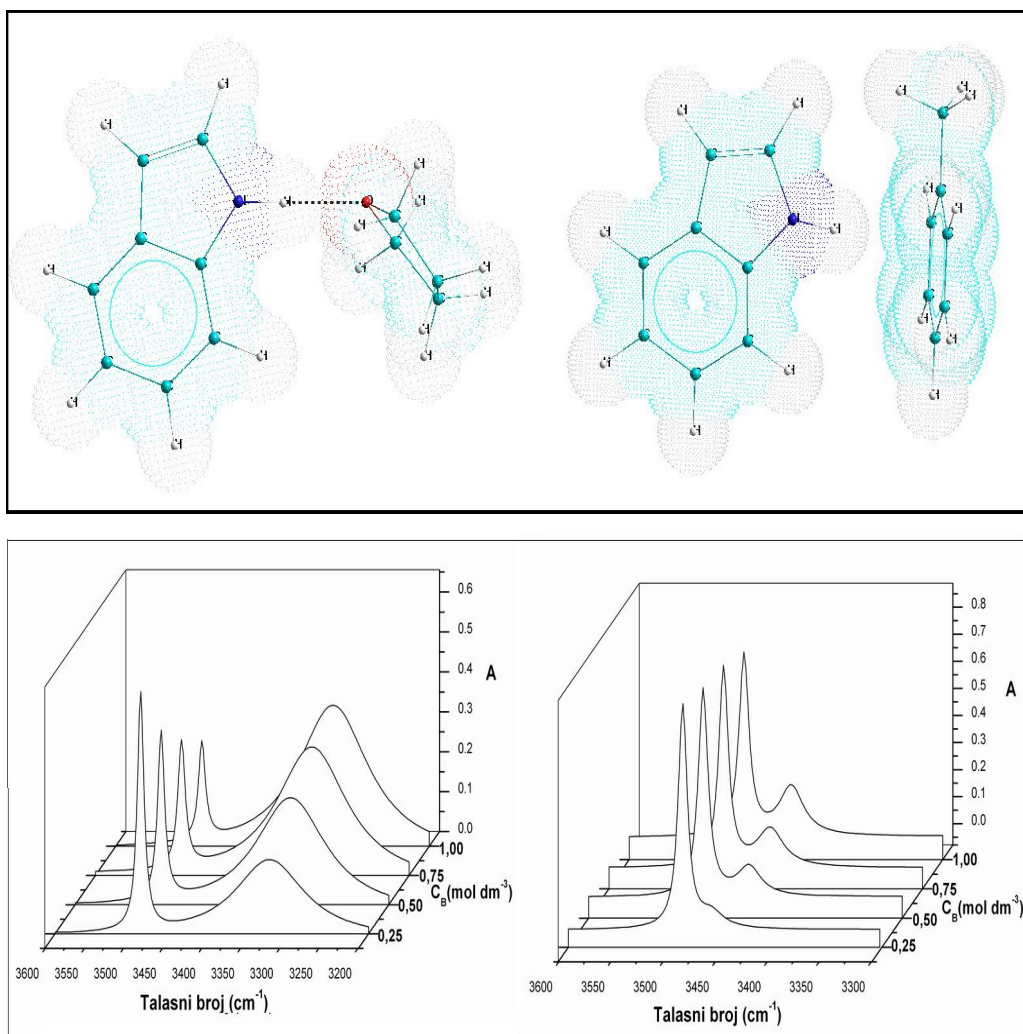
Za hemometrijsku analizu svih kompleksa odabrano je 10 parametara vodonične veze a to su: rastojanje i ugao između proton-donora i akceptora  $r$  i  $\alpha$  ( $N-H \cdots O$ ), suma van der Waals-ovih zapremina  $\Sigma VDW$ , pomeraj, poluširina, linearni i integralni apsorpcioni koeficijent trake kompleksa ( $\Delta\nu$ ,  $\nu_{1/2}$ ,  $\epsilon$  i  $B$ ), konstanta ravnoteže formiranja kompleksa  $K$ , suma sternih i induktivnih Taftovih konstanti  $\Sigma \sigma$  i  $\Sigma E_s$ . Parcijalna naelektrisanja na atomima  $\sigma_H$ ,  $\sigma_O$ , i  $\sigma_C$ , red veze i položaj trake monomera nisu uzeti u obzir za izračunavanja zbog veoma niske tačnosti određivanja i nemogućnosti određivanja reda veze za komplekse toluena.

U cilju poređenja dobijenih rezultata kompleksa amida sa nekom drugom grupom jedinjenja ovih deset parametara je određeno za komplekse indola sa tetrahidrofuranom i toluenom. Vodonično vezani parametri kompleksa indola dati su u tabeli 28 i na slici 35.

Matrica podataka za hemometrijsku analizu ima dimenzije 34 x 10. Da bi se eliminisao uticaj različitog reda veličina merenja na određivanje glavne komponente podaci u matrici su standardizovani. Standardizovani podaci dobijaju se oduzimanjem srednje vrednosti i deljenjem sa standardnom devijacijom:

$$y_{ij} = \frac{x_{ij} - \bar{x}_i}{\sigma_i} \quad (3.7)$$

Na ovaj način svi određivani parametri su dati na približno istoj skali. Matrica standardizovanih podataka data je u tabeli 29.



Slika 48 PM 3 semi-empirijski geometrijski optimizovani kompleksi i FTIR spektri indola sa tetrahidrofuranom i toluenom

Tabela 28 FTIR spektroskopski i strukturno elektronski parametri dobijeni PM3 semi-empirijskom metodom za vodonično-vezane komplekse indola sa tetrahidrofuranom i toluenom

	$\Delta\nu$	$\nu_{1/2}$	$\epsilon$	<b>Bo</b>	<b>K</b>
<b>THF</b>	167,1	110	66,1	9,3	2,53
<b>TOL</b>	44,6	26	178,2	6,8	0,39
	<b>r (NHO)</b> (Å)	<b>ugao (NHO)</b> (°)	<b><math>\Sigma WdW</math></b> (Å <sup>3</sup> )	<b><math>\Sigma \sigma</math></b>	<b><math>\Sigma Es</math></b>
<b>THF</b>	2,843	178,8	192,4	-0,69	-1,75
<b>TOL</b>	3,558	162,8	218,8	-0,69	-1,75

Tabela 29 Standardizovana matrica podataka za hemometrijsku analizu

		$r$ (NHO) (Å)	$\alpha$ (NHO) (°)	$\Sigma WdW$ (Å <sup>3</sup> )	$\Delta v$ (cm <sup>-1</sup> )	$v^{1/2}$ (cm <sup>-1</sup> )	$\epsilon$ (cm <sup>2</sup> /mol)	$B_0$ (cm/mol)	$K$ (dm <sup>3</sup> /mol)	$\Sigma \sigma$	$\Sigma \epsilon_s$
<b>Tetrahidrofur</b>											
1	NMF	-0,93	1,34	-1,79	0,98	1,60	-0,84	2,56	1,69	1,54	1,10
2	NEF	-0,92	1,24	-1,49	0,97	1,52	-0,87	0,09	1,28	0,35	0,96
3	NtBF	-0,91	0,52	-0,85	0,84	0,79	-0,68	0,22	0,59	-2,02	-2,07
4	NCxF	-0,94	-0,50	-0,43	0,99	1,28	-0,72	0,13	1,08	-0,23	-0,52
5	NMA	-0,93	0,72	-1,48	0,96	0,59	-0,10	2,56	1,22	1,54	1,10
6	NEA	-0,91	1,34	-1,15	0,83	0,27	-0,77	-0,37	1,12	0,35	0,96
7	NPA	-0,88	1,24	-0,84	0,81	0,19	1,70	1,30	-0,08	0,11	0,36
8	NiBA	-0,90	-0,29	-0,53	0,83	0,19	1,60	1,25	-0,01	0,05	-0,81
9	NPrK	-0,86	0,83	0,41	0,77	0,31	0,51	0,62	0,29	0,11	0,36
10	NBuK	-0,88	1,44	0,71	0,77	0,31	1,29	1,27	0,07	0,01	0,29
11	NPeK	-0,86	0,83	1,04	0,77	0,23	0,94	0,81	0,03	-0,11	0,27
12	NCxK	-0,90	1,13	1,12	0,71	0,07	0,84	0,56	-0,07	-0,23	-0,52
13	NMB	-0,90	0,52	-0,42	0,82	1,68	-1,41	-0,68	0,81	1,54	1,10
14	NtBB	1,27	-0,29	0,54	0,74	0,79	-1,10	-0,39	-0,45	-2,02	-2,07
15	NiBB	-0,79	1,13	0,54	0,55	0,15	0,33	0,37	-0,35	0,05	-0,81
16	NHB	-0,85	0,93	1,14	0,74	1,56	-0,56	0,41	0,50	-0,23	0,25
<b>Toluen</b>											
17	NMF	0,27	-1,32	-1,30	-0,80	-0,69	1,91	0,17	-0,64	1,54	1,10
18	NEF	0,65	-1,42	-0,98	-0,80	-0,94	1,00	-0,49	-0,47	0,35	0,96
19	NtBF	0,40	-0,40	-0,35	-0,88	-0,90	0,63	-0,42	-0,51	-2,02	-2,07
20	NCxF	0,50	-1,73	0,05	-0,91	-0,69	1,19	0,69	-0,61	-0,23	-0,52
21	NMA	0,48	-0,40	-0,98	-0,90	-0,82	-0,56	-0,95	-0,57	1,54	1,10
22	NEA	0,72	-0,81	-0,66	-0,97	-0,98	-0,76	-1,14	-0,61	0,35	0,96
23	NPA	0,46	0,31	-0,35	-0,93	-0,82	-0,72	-1,01	-0,70	0,11	0,36
24	NiBA	0,63	-0,60	-0,03	-0,96	-0,57	-0,74	-0,89	-0,68	0,05	-0,81
25	NPrK	1,00	-1,32	0,88	-0,88	-1,02	-0,44	-1,08	-0,76	0,11	0,36
26	NBuK	0,92	-1,01	1,20	-0,86	-0,93	1,33	-0,50	-0,94	0,01	0,29
27	NPeK	0,71	-0,81	1,52	-0,89	-1,10	-0,50	-1,13	-0,78	-0,11	0,27
28	NCxK	1,41	-1,01	1,62	-0,98	-1,26	-1,37	-1,41	-0,80	-0,23	-0,52
29	NMB	0,80	-0,19	0,09	-1,01	-0,78	0,16	0,04	-0,53	1,54	1,10
30	NtBB	2,39	-1,11	1,04	-1,14	-0,49	-0,40	-0,76	-0,88	-2,02	-2,07
31	NiBB	1,97	-0,19	1,02	-1,04	-0,29	-0,61	-0,83	-0,84	0,05	-0,81
32	NHB	1,12	-1,32	1,65	-1,29	-0,94	-0,89	-1,14	-0,82	-0,23	0,25
11	IND	-0,98	1,42	-0,71	2,62	2,53	-0,92	0,34	3,81	-0,83	0,05
12	IND	0,54	-0,20	-0,22	-0,49	-0,86	1,56	-0,18	-0,35	-0,83	0,05

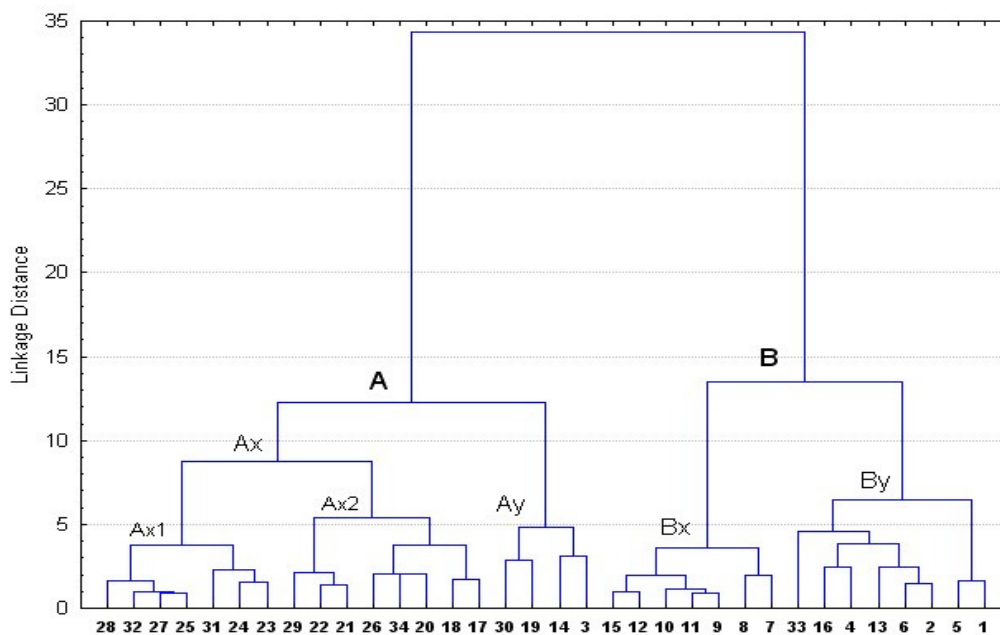
- **Hijerarhijska klaster analiza**

Za ovu analizu korišćeno je Euklidovsko rastojanje kao mera rastojanja između objekata i Wardov metod aglomerativnog povezivanja. Wardov metod povezivanja naziva se još i metod minimuma varijanse i sastoji se u sledećem [134]: Ako pretpostavimo sistem od  $N$  elementa koje je potrebno povezati u klastera počinjemo sa  $N$  klastera od kojih svaki sadrži po jedan objekat. Odredi se matrica Euklidovskih rastojanja, tj. sličnosti i broj klastera se smanjuje za jedan povezivanjem dva najbližija klastera. Ovaj postupak se ponavlja dok se svi klasteri ne povežu. Uslov da bi se dva objekta tj. klastera povezala u jedan je da ovo povezivanje uzrokuje minimalno povećanje varijanse novog klastera. Ukupna varijansa na nivou sa  $K$  grupa sa  $J$  promenljivih i  $N$  objekata definiše se kao:

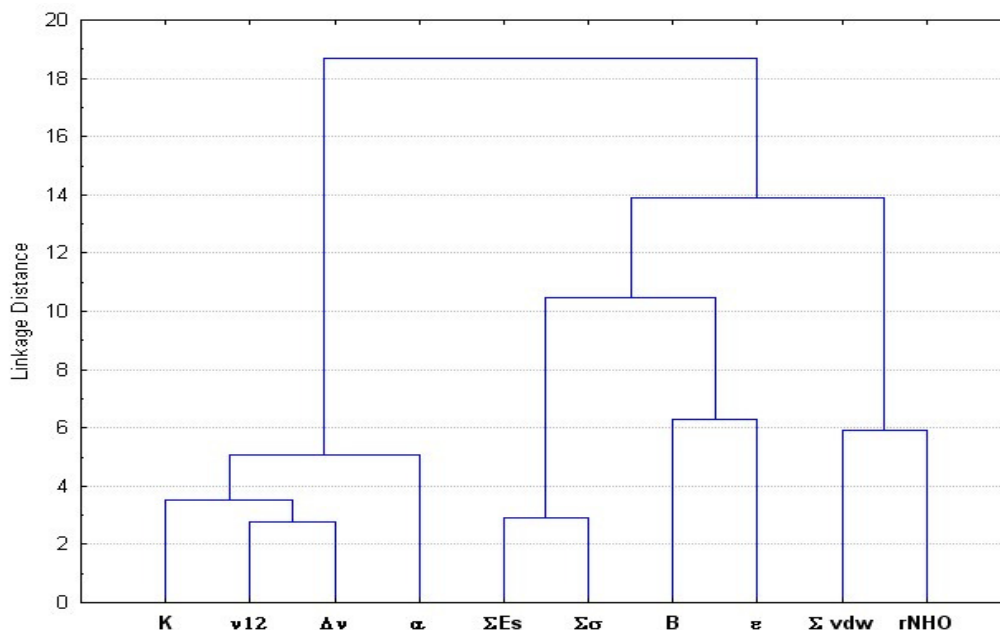
$$Vt(K) = \sum_{k=1}^K \left( \sum_{j=1}^J \left( \sum_{i=1}^{N_j} (x_{ijk} - \bar{x}_{jk}(i))^2 \right) \right) \quad (3.8)$$

gde prva suma predstavlja varijansu unutar grupe za datu promenljivu, druga sumira sve promenljive, a treća daje totalni varijabilitet.  $x_{ijk}$  predstavlja vrednost  $j$ -te promenljive  $i$ -tog merenja, a  $\bar{x}_{jk}(i)$  predstavlja srednju vrednost unutar grupe.

Na slikama 36 i 37 prikazani su dendrogrami za klaster analizu svih ispitivanih kompleksa i parametara odgovornih za formiranje klastera.



Slika 49 Dendrogram za klaster analizu svih ispitivanih sistema



Slika 50 Dendrogram za klaster analizu parametara vodonične veze

Kako se sa slike 49 vidi, hijerarhijskom klaster analizom na dendrogramu se mogu uočiti dva glavna klastera A i B sa svojim podklasterima.

- Klaster A -osim kompleksa 3, NtBF-THF sadrži sve komplekse ispitivanih amida sa toluenom,
- Klaster B-sadrži sve komplekse amida sa tetrahidrofuranom.

Ovakvo formiranje klastera je očekivano obzirom na činjenicu da je tetrahidrofuran izrazito bolji proton-akceptor od toluena te svi određivani parametri kompleksa imaju više vrednosti što ukazuje na veću stabilnost kompleksa.

- Podklaster Ax-podeljen je na još dva podklastera: Ax1 i Ax2. Podklaster Ax1 sadrži komplekse toluena sa amidima koji imaju mogućnost rotacije C-C veze na alkil supstituentu, dok podklaster Ax2 sadrži komplekse sa amidima koji tu mogućnost nemaju.
- Podklaster Ay -sačinjavaju kompleksi amida koji kao supstituent imaju voluminozni t-butil ostatak.

U slučaju kompleksa sa tetrahidrofuranom klasteri su formirani po sličnom obrascu:

- Podklaster Bx većinom čine kompleksi kod kojih amidi imaju mogućnost torzije na alkil ostatku
- Podklaster By sastoji se većinom od amida sa metil- i etil- supstituentom

U prvom delu pregleda rezultata kod analize traka i konformacija čistih amida, uočeno je da amidi koji daju "čiste Lorentz-ovske trake" i nemaju mogućnost rotacije na alkil ostatku pokazuju korelaciju između spektroskopskih i energetskih parametara (slika 21). U tabeli 30 data je matrica korelacije za podatke iz podklastera By. Dobijeni koeficijenti korelacije testirani su t-testom sa nivoom značajnosti od 0,05 i sedam stepeni slobode.

**Tabela 30** Matrica korelacije za komplekse iz klastera By

	<b>r</b> (NHO)	<b><math>\alpha</math></b> (NHO )	<b><math>\Sigma Wd</math></b> <b>W</b>	<b><math>\Delta v</math></b>	<b><math>v_{1/2}</math></b>	<b><math>\epsilon</math></b>	<b>Bo</b>	<b>K</b>	<b><math>\Sigma\sigma</math></b>	<b><math>\Sigma Es</math></b>
<b>r</b> (NHO)	1,000	0,293	0,783	-0,945	0,206	-0,134	-0,371	-0,800	-0,271	0,039
<b><math>\alpha</math></b> (NHO)		1,000	-0,329	-0,199	-0,132	0,081	0,210	0,288	0,282	0,765
<b><math>\Sigma Wd</math></b> <b>W</b>			1,000	-0,757	0,308	-0,061	-0,442	-0,920	-0,576	-0,557
<b><math>\Delta v</math></b>				1,000	0,921	0,211	0,505	0,829	0,246	-0,028
<b><math>v_{1/2}</math></b>					1,000	-0,532	-0,086	-0,127	0,011	-0,146
<b><math>\epsilon</math></b>						1,000	0,633	0,095	-0,118	-0,130
<b>Bo</b>							1,000	0,588	0,502	0,266
<b>K</b>								1,000	0,464	0,364
<b><math>\Sigma\sigma</math></b>									1,000	0,778
<b><math>\Sigma Es</math></b>										1,000

Podklaster amida sa tetrahidrofuranom By pokazuje 9 značajnih korelacija. Iz tabele 29 jasno se može videti uticaj sternog faktora na stabilnost građenja kompleksa unutar ovog podklastera. Pomeraj trake i konstanta građenja kompleksa negativno koreliraju sa uglom i rastojanjem između proton-akceptorskog para. Unutar drugih podklastera broj značajnih korelacija je niži i posledica je verovatno ograničenja procesa dekonvolucije zbog kojeg su spektroskopski parametri određeni sa manjom preciznošću. Sa slike 37 može se uočiti povezanost parametara odgovornih za grupisanje kompleksa. Spektroskopski parametri ( $\Delta v$ ,  $v_{1/2}$ , K) koji su najbliže grupisani pokazuju međusobno pozitivne korelacije, sa sternim parametrima od kojih najudaljeniji pokazuju negativne korelacije. Klaster linearnog i integralnog molarnog absorpcionog koeficijenta ( $\epsilon$  i B) koji je podjednako udaljen od ostalih klastera pokazuje najslabije korelacije sa svim ostalim parametrima. Upravo ova dva parametra najviše zavise od procesa dekonvolucije traka.

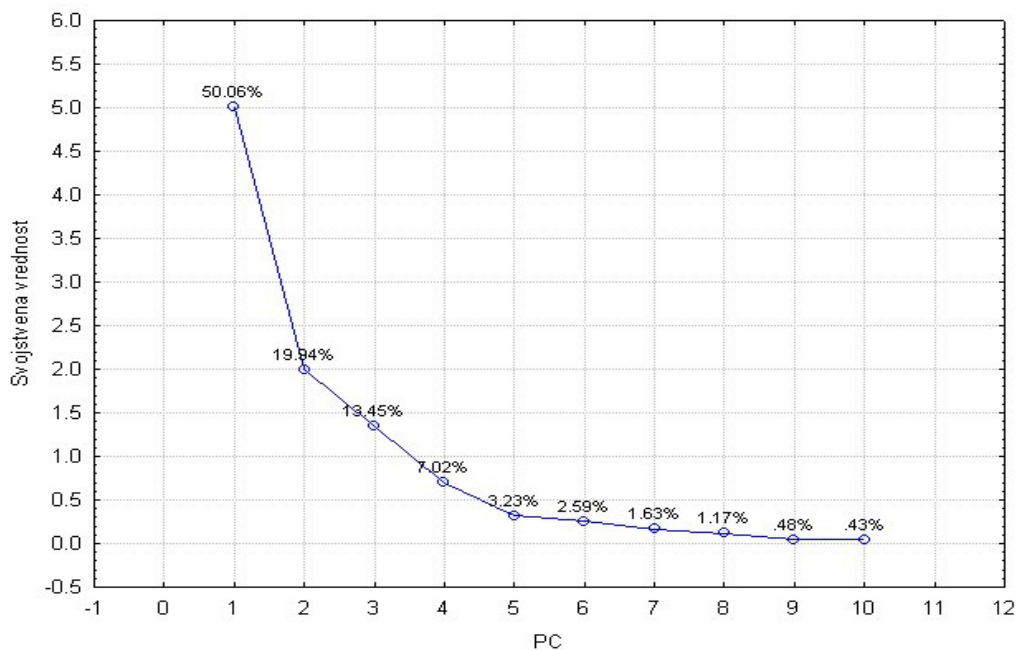


- **Analiza glavne komponente**

Primenom analize glavne komponente na matricu podataka datih u tabeli 28 izvršena je značajna redukcija broja promenljivih. U tabeli 31 i na grafiku 37 prikazane su svojstvene vrednosti glavnih komponenta i njihov doprinos ukupnoj varijansi među podacima.

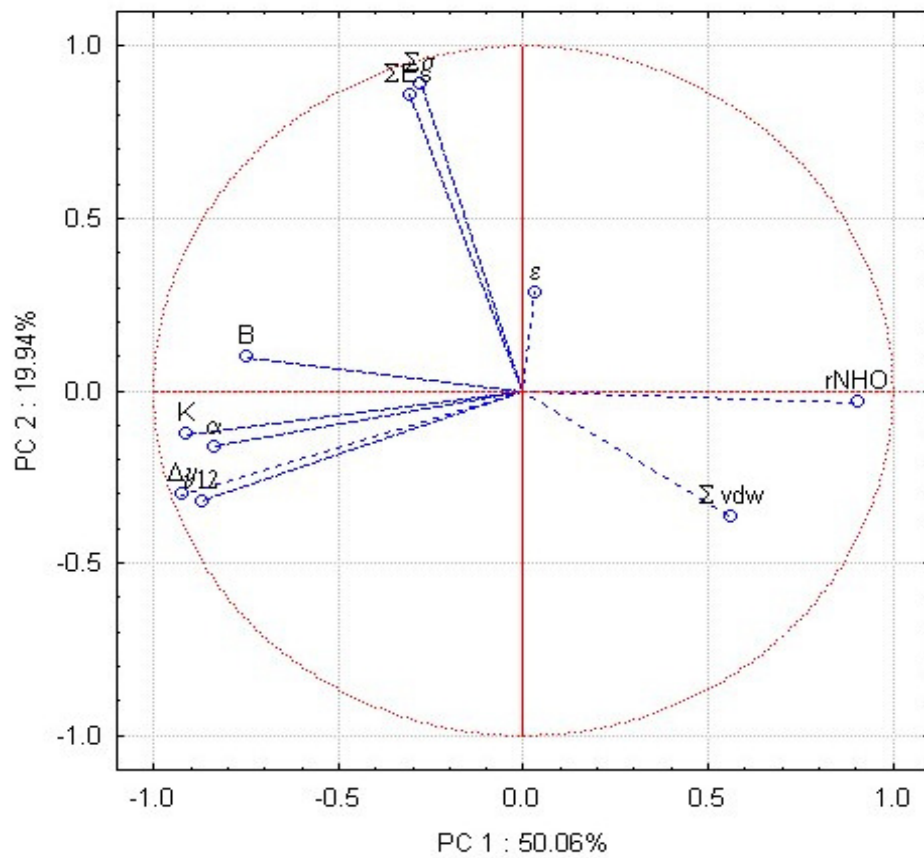
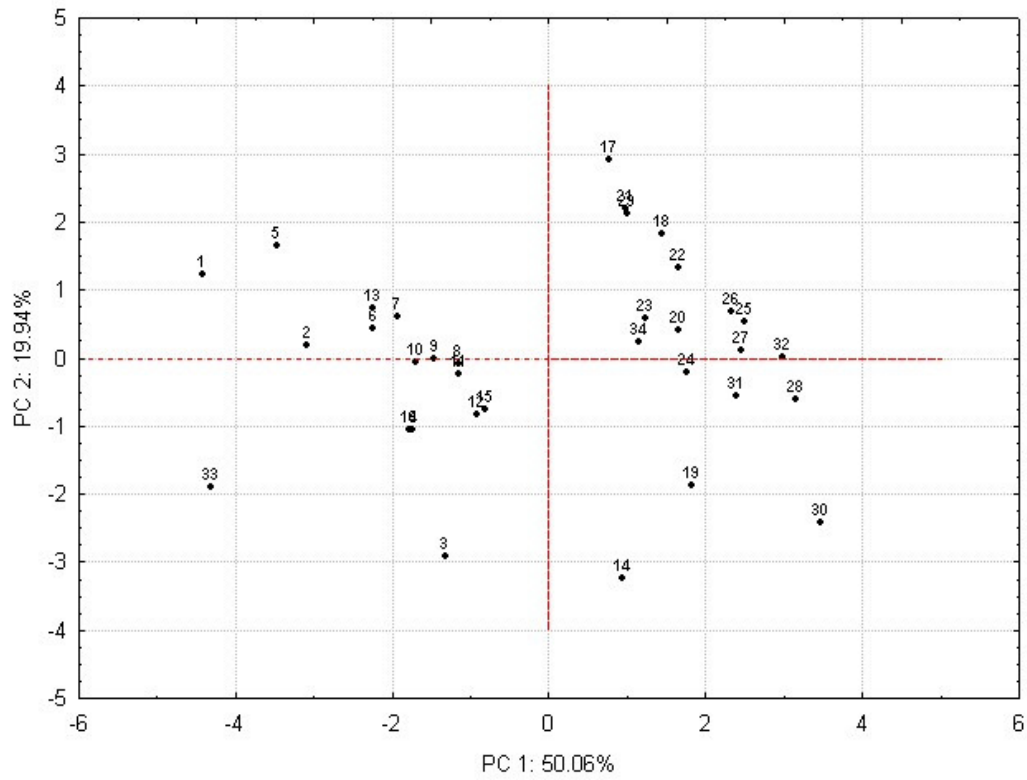
**Tabela 31 Svojstvene vrednosti glavnih komponenta i njihov doprinos ukupnoj varijansi**

	PC1	PC2	PC3	PC4	PC5	PC6	PC7	PC8
<b>Svojstvena vrednost</b>	5,005	1,993	1,345	0,7015	0,3228	0,2589	0,1626	0,1172
<b>% Varijanse</b>	50,05	19,94	13,45	7,015	3,22	2,589	1,626	1,172
<b>Kumulativni doprinos %</b>	50,05	69,99	84,35	90,465	93,69	96,28	97,91	99,08

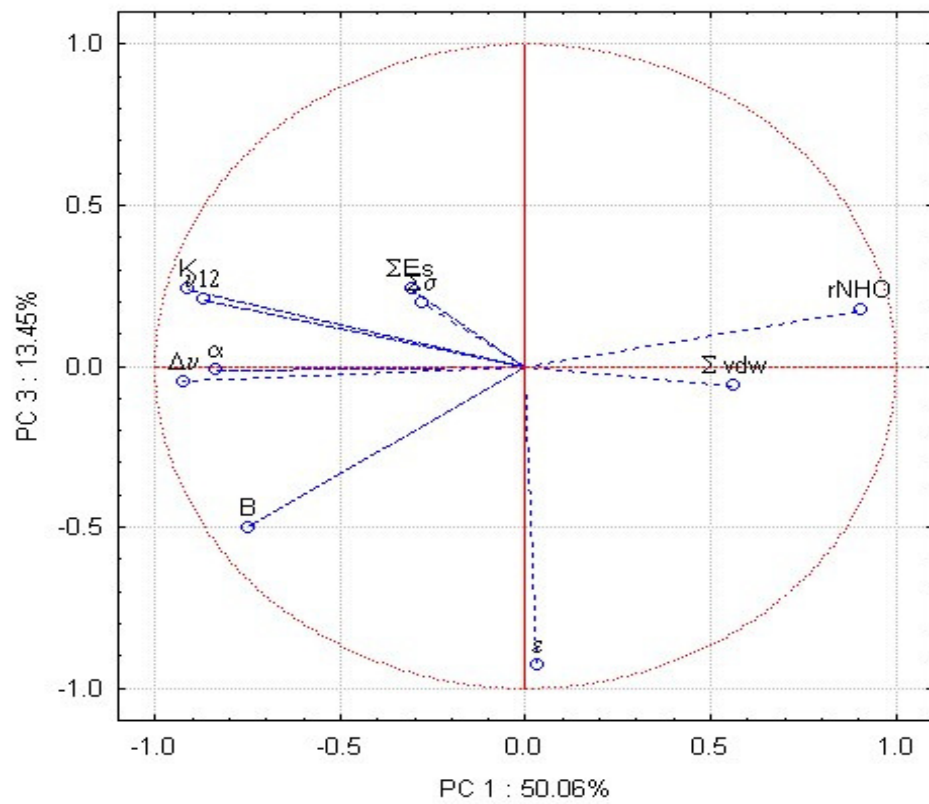
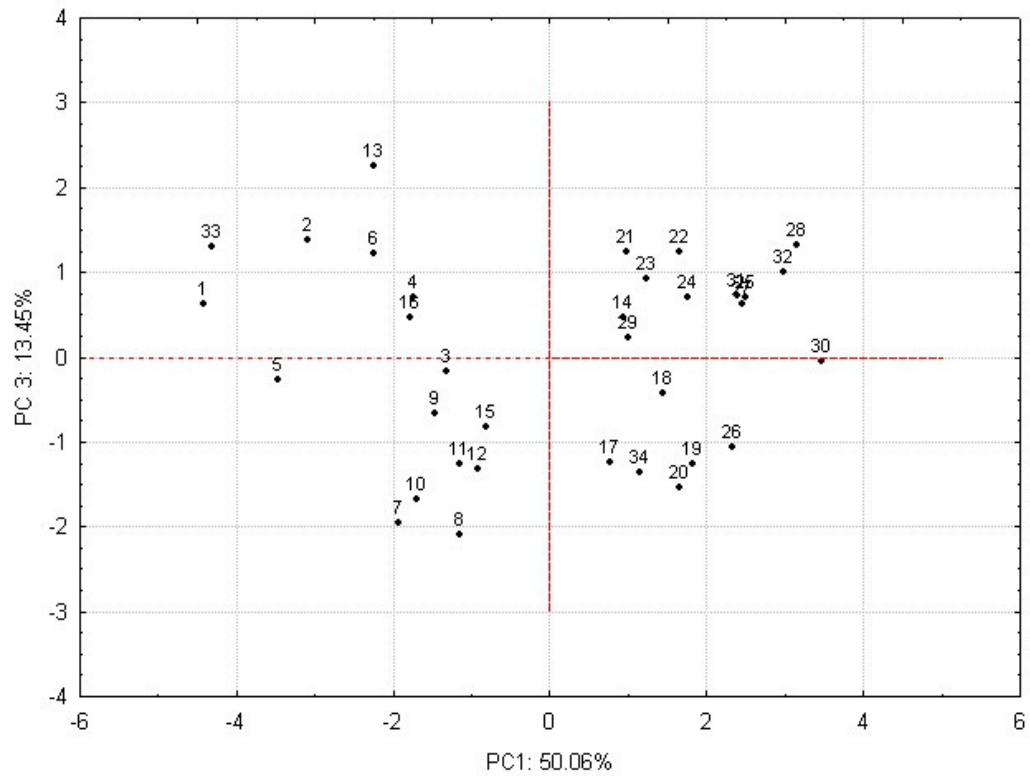


**Slika 51 Scree grafik glavnih komponenti**

Prve tri glavne komponente koje predstavljaju linearnu kombinaciju originalnih 10 promenljivih opisuju skoro 85% od ukupne varijanse. Shodno Kaiserovom kriterijumu za odabir broja glavnih komponenta (glavne komponente sa vrednostima višim od 1) *score* i *loading* grafici prve i druge, odnosno prve i treće glavne komponente, dati su na slikama 39 i 40. Doprinos parametara za prve tri glavne komponente prikazan u tabeli 31.



Slika 52 Skor i loading grafici za prve dve glavne komponente



Slika 53 Skor i loading grafici za prvu i treću glavnu komponentu

Tabela 32 Vrednosti svojstvenih vektora

	$\Delta v$	$v_{1/2}$	$\epsilon$	$B_0$	$K$	$\Sigma\sigma$	$\Sigma E_s$	$r$ (NHO)	$a$ (NHO)	$\Sigma W_d W$
<b>PC1</b>	-0,412	-0,389	0,013	-0,335	-0,407	-0,123	-0,137	0,404	-0,373	0,251
<b>PC2</b>	-0,213	-0,227	0,202	0,069	-0,091	0,629	0,608	-0,023	-0,115	-0,259
<b>PC3</b>	-0,041	0,176	-0,801	-0,432	0,205	0,167	0,207	0,149	-0,011	-0,051

Sa skor grafika na slici 52 može se uočiti da su N-H $\cdots$ O i N-H $\cdots$  $\pi$  kompleksi jasno odvojeni u odnosu na prvou glavnu komponentu. Iz *loading* grafika na slici 52 i iz tabele 32 može se uočiti da najveći doprinos prvoj glavnoj komponenti daju pomeraj i poluširina trake, konstanta građenja kompleksa i rastojanje N-H $\cdots$ O ( $\Delta v$ ,  $v_{1/2}$ ,  $K$ ,  $r$  (NHO)). Drugoj glavnoj komponenti najviše doprinose suma sternih i induktivnih efekata. Upravo su sterna efekti odgovorni za položaj kompleksa 3, 14, 19 i 30. Ovo su kompleksi sa amidima koji na alkil ostatku imaju voluminozni terc-butil ostatak. Kompleksi 1, 5, 17 i 21 koji predstavljaju N-metil supstituisane amide u odnosu na drugu glavnu komponentu nalaze se na najudaljenije od kompleksa amida sa terc butil ostatkom. Što se tiče kompleksa indola kao predstavnika druge vrste jedinjenja, može se uočiti da je kompleks 33, tj. IND-THF, jasno odvojen u odnosu na obe glavne komponente od glavne grupe kompleksa amida. Kompleks indola sa toluenom 34 nije jasno odvojen od glavnog klastera kompleksa amida sa toluenom.

Trećoj glavnoj komponenti najviše doprinose linearni i integralni molarni apsorpcioni koeficijent ( $\epsilon$ ,  $B_0$ ). Na slici 53 prikazani su ispitivani kompleksi u sistemu prve i treće glavne komponente. Prema trećoj glavnoj komponenti najudaljeniji kompleksi N-H $\cdots$ O vodoničnih veza su (7,8, 10, 11 i 12) i (1, 2, 6, 13 i 33). Prvu grupu čine kompleksi amida kod kojih postoji mogućnost rotacije na alkil ostatku, tj. amidi koji imaju kompleksnu strukturu trake monomera usled uticaja različitih efekata (uticaj rastvarača, Fermijeva rezonanca, kuplovanje sa nižim deformacionim vibracijama). Drugu grupu čine kompleksi metil- i etil- supstituisanih amida.

Rezultati analize glavne komponente veoma dobro se slažu sa rezultatima dobijenim hijerarhijskom klaster analizom.

## 5. ZAKLJUČAK

- U ovom radu određeni su parametri  $N-H\cdots O$  i  $N-H\cdots\pi$  vodonične veze za šesnaest N-supstituisanih amida sa tetrahidrofuranom i toluenom. Većina ispitivanih amida do sada nije bila izučavana u pogledu građenja vodonične veze.
- N-supstituisani amidi na kojima N-supstituent nema mogućnost C-C torzije imaju čiste N-H trake Lorentz-ovskog tipa. To su sledeći supstituenti: metil, etil, t-butil i cikloheksil. Trake N-supstituisanih amida na kojima N-supstituent ima mogućnost C-C torzije imaju kompleksne nesimetrične trake. To su sledeći supstituenti: propil, izobutil, butil, pentil i heksil.
- Svi ispitivani N-supstituisani formamidi kao i metil- i etil-supstituisani acetamidi u IR spektru pokazuju jasno odvojenu traku *cis* izomera. Pomeraj između traka *trans* i *cis* izomera  $\Delta\nu_i$  i njihova energetska razlika  $\Delta E$  dobijena teorijskom PM3 metodom pokazuju značajnu korelaciju prema Badger-Bauerovom pravilu.
- Položaj i oblik asimetričnih traka monomera koji je primećen kod amida koji imaju mogućnost rotacije oko C-C veze na alkil-supstituentu posledica je, verovatno, više efekata (uticaj rastvarača, mogućnost građenja samoasocijata, kuplovanje sa nižim deformacionim vibracijama)
- Efekat Fermijeve rezonance je najuočljiviji kod molekula N-izobutil acetamida. Za ovaj molekul izračunata je Fermijeva konstanta kuplovanja i položaj neperturbovanih traka. Spektroskopski parametri vodonične veze za komplekse ovog amida korigovani su zbog uticaja Fermijeve rezonance.
- Kod svih ispitivanih amida u ovom radu može se uspostaviti korelacija između pomeraja N-H trake, dielektrične konstante i indeksa prelamanja rastvarača prema proširenoj KBM tj. jednačini Buckinghamama.
- Kod svih ispitivanih podgupa N-supstituisanih amida (formamida, acetamida, kaproamida i benzamida), na osnovu spektroskopskih i teorjskih parametara može se zaključiti da su  $N-H\cdots O$  vodonične veze tri do osam puta stabilnije od  $N-H\cdots\pi$  vodoničnih veza
- Kod svih ispitivanih podgupa N-supstituisanih amida (formamida, acetamida, kaproamida i benzamida), na osnovu Taftove jednačine može se zaključiti da induktivni efekti u odnosu na sterne imaju jači uticaj na stabilnost  $N-H\cdots O$  i  $H\cdots\pi$  vodoničnih veza

- 
- Na osnovu Taftove jednačine može se zaključiti da sterni efekti imaju jači uticaj na stabilnost N-H $\cdots\pi$  vodoničnih veza u odnosu na N-H $\cdots$ O vodonične veze.
  - Svih 32 ispitivanih vodonično-vezanih kompleksa okarakterisano je hemometrijskim metodama: klaster analizom i analizom glavne komponente. Na osnovu ovih metoda može se zaključiti da je uticaj osobina N-alkil supstituenta dominantan kod osobina N-H $\cdots$ O i N-H $\cdots\pi$  vodoničnih veza
  - Prema rezultatima klaster i analize glavne komponente parametri koji imaju najveći uticaj na razlikovanje vodonično-vezanih kompleksa su: pomeraj trake i poluširina trake kompleksa, konstanta građenja kompleksa i rastojanje između proton-donora i akceptora.
  - Na osnovu raspodele svih ispitivanih kompleksa u graficima dobijenim klaster i analizom glavne komponente mogu se generalizovati dve grupe N-H $\cdots$ O i N-H $\cdots\pi$  kompleksa . To su kompleksi kod kojih postoji mogućnost rotacije na C-C vezi na N alkil supstituentu i kompleksi koji tu mogućnost ne poseduju. Takođe, ovim metodama je uočeno formiranje grupa kompleksa amida sa izrazito voluminoznim N-supstituentom (kompleksi N-t-butil-amida).

## CONCLUSION

- The Ph.D. thesis presents the results study of N-H...O i N-H... $\pi$  hydrogen bonding complexes of sixteen N-substituted amides with tetrahydrofuran and toluene. Many secondary amides have not yet been systematically investigated in respectof forming of the hydrogen bond.
- N-substituted amides without possibility of C-C torsion on alkil substituents (methyl, ethyl, t-butyl, cyclohexyl) shows symmetric Lorentzian type N-H bands. N-substituted amides with possibility of C-C torsion on alkyl substituents (propyl, butyl, isobutyl, pentyl, hexyl) show antisymmetric complex bands.
- All N-substituted formamides, including methyl and ethyl acetamide, show distinct band od *cis* isomer in IR spectra. Band distance between isomers  $\Delta\nu_i$  and energetic difference  $\Delta E$  calculated by PM3 semiempirical method are significantly correlated according to Badger-Bauers equation.
- Position and shape of the asymmetric monomer bands are probably caused by combined different factors (selfassociation, Fermi resonance effect, combination with lower deformational frequencies and solvent effect).
- Among all examined N-substituted amides, N-isobutyl acetamide shows strongest Fermi resonance effect. For this molecule Fermi resonance parameters were calculated according to perturbation theory. Correction of Fermi resonance effect is included in calculation of hydrogen bond parameters for this molecule.
- According to Buckingham equation, band shift in different solvents is strongly correlated with dielectric constant and refractive index of the solvent. All examined amides show this correlation.
- Relation between spectroscopic and theoretical parameters of hydrogen bonds for examined subgroups of amides (formamides, acetamides, caproamides and benzamides) indicate that N-H...O hydrogen bonds are more stable than N-H... $\pi$  hydrogen bonds.
- Differences in stability of N-H...O and N-H... $\pi$  hydrogen bonded complexes is interpreted using Taft equation, and its was concluded that N-H...O and N-H... $\pi$  interactions are more sensitive to inductive than steric effects. Steric effects have greater influence on stability of complexes with toluene than with tetrahydrofuran.

- The possibility of using chemometric methods was investigated in order to characterise N-H...O and N-H... $\pi$  hydrogen bonded complexes. Hierarchical clustering and Principal Component Analysis (PCA) have been applied on infrared spectroscopic, PM3 theoretical and Taft parameters of 32 N-substituted amide complexes with tetrahydrofuran and toluene. It is been concluded that properties of hydrogen bonded complexes depend mainly on alkyl-substituent character. Similar separation patterns were obtained by cluster analysis and principal component analysis.
- From this study, it is possible to consider that the most representative parameters for characterisation of N-H...O and N-H... $\pi$  complexes would be complex band shift  $\Delta\nu$  and the half width of complex band  $\nu_{1/2}$ , the equilibrium constant K and the distance between proton donor and acceptor atoms.
- It was possible to distinguish N-H...O and N-H... $\pi$  complexes according to torsion ability on alkyl substituent, since a good separation in the scores plot and dendrogram was obtained.



## 6. LITERATURA

1. G.C Pimentel, L.A McClellan., "The Hydrogen Bonding", Freeman, San Francisco (1960)
2. A.J. Hopfinger, "Conformation Properties of Macromolecules", Academic Press, New York (1973)
3. H. Kubinyi "Pharmacokinetic optimization in drug research", Springer Verlag Ludwigshafen, Germany (1983)
4. G.A Jeffrey, W. Saenger "Hydrogen Bonding in Biological Structures", Springer Verlag, Berlin (1991).
5. D.A. Rodham, S. Suzuki, R.D. Sueram, F.J. Lovas, S.Dasgupta, W.A. Goddard, G.A. Blake, *Nature*. 362 (1993) 735
6. M.F. Perutz, G. Fermi, D.J. Abraham, C. Poyart, E. Bursaux, *J.Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 1064
7. J.L. Knee, L.R. Khundkar, A.H.Zewail, *J. Chem. Phys.* 87 (1987) 115
8. S.K. Burley, G.A.Petsko, *FEBS. Lett.* 203 (1986) 138
9. Y Satow, G.H. Cohen, E.A. Padlan, D.R. Davies, *J. Mol. Biol.* 190 (1986) 593
10. D.A. Doerthy, D.A Stauffer, *Science. Wash.* 250 (1990)158
11. E.Tuchsen, C.Woodward, *Biochemistry* 26 (1978) 1918
12. A.L.C. Limas-Saiz, O.F. Foces, M. Yanez, J Elguero, *Acta. Cryst.* 48 (1992) 700
13. S. Sarkhel, G.R. Desiraju, *Proteins* 54 (2004) 247
14. P. Wallimann, T. Marti, A. Fürer, F. Diederich, *Chem. Rev.* 97 (1997) 1567
15. A. M. Brzozowski, A. C. W. Pike, Z. Dauter, R. E. Hubbard, T. Bonn, O. Engström, L.Öhmann, G. L. Greene, J.Å. Gustafsson, M. Carlquist, *Nature* 389 (1997) 753
16. S. P. Williams, P. B. Sigler, *Nature* 393 (1998) 392
17. J. L. Stanton, G. M. Ksander, R. de Jesus, D. M. Sperbeck, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 4 (1994) 539
18. S. I. Klein, J. M. Dener, B. F. Molino, C. J. Gardner, R. D'Alisa, C. T. Dunwiddie, C. Kasiewski, R. J. Leadley, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6 (1996) 2225
19. S.Feneant, *Compt rend.* 235 (1952) 240

20. R.M. Badger, S Bauer, *J.Chem. Phys.* 5 (1937) 369
21. S. Bartož, D. Hadži, N. Shepard, *Spectrochim. acta.* 8 (1956) 249
22. S. Bartož, D. Hadži, N. Shepard, *Bull.Sci Cons. acad.* 1 (1953) 71
23. N. Fuson, M.L. Josien, *J. Opt. Soc. Amer.* 43 (1953) 1102
24. M. Davies, J. C. Evans, *J. Chem. Phys.* 20 (1952) 342
25. R.C. Milliken, K.S. Pitzer, *J. Chem. Phys.* 27 (1957) 1305
26. P.A. Giguere, E.A. Secco, *Can. J. Chem.* 30 (1952) 821
27. R. Newman, R.M. Badger, *J. Chem. Phys.* 19 (1951) 1207
28. R. Newman, R.M. Badger, *J. Chem. Phys.* 74 (1952) 3545
29. M. Van Thiel, E.D. Becker, G.C.Pimentel, *J. Chem. Phys.* 27 (1957) 486
30. M. Van Thiel, E.D. Becker, G.C.Pimentel, *J. Chem. Phys.* 27 (1957) 95
31. E.D. Becker, *Spectrochim. Acta.* 17 (1961) 436
32. J.B.Foresman, C.Frisch, "Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods", Gaussian Inc., Pittsburgh (1996)
33. O. Acevedo, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem.Soc* 127 (2005) 8829
34. H. Valdes, V.M. Rayon, J.A. Sordo, *Chem. Phys. Lett.* 320 (2000) 507
35. R. Zhang, H. Li, Y. Lei, S. Han, *J. Mol. Struct.* 693 (2004) 17
36. R. Ludwig, F. Weinhold, T. C. Farrar, *J. Chem. Phys.* 103 (1995) 9
37. M. P. Gaigeot, R. Vuilleumier, M. Sprik, D. Borgis, *J. Chem. Theo. Comput.* 14 (2005) 17
38. Y. Akutsu, S.Y Tahara, *J. Energetic. Mats.* 9 (1991) 161
39. J.L. De Paz, J. Ciller, *Propell. Expl. Pyrotech.* 18 (1993) 33
40. I.N. Levine, "Quantum Chemistry", Boston Allyn and Bacon, Inc. (1983)
41. C. J. Roothaan, *Rev. Mod. Physics.* 23 (1951) 69
42. P.W. Atkins, "Quanta a handbook of concepts", Clarendon Press, Oxford, (1974)
43. R.G. Brereton, "Chemometrics", J Wiley & Sons, Chichester, 2003
44. J.Z. Kovačić "Multivarijaciona analiza", Ekonomski fakultet, Beograd (1994)
45. HyperChem 5.02 package, Hypercube, Inc. Canada, (1997)
46. MOPAC 7 package Stewart, Inc USA (1993)
47. Statistica 9.01 package StatSoft, Inc Tulsa USA (2009)
48. H.F. Kaiser, *Psychometrika.* 23 (1958) 187
49. K. B. Wiberg, R. Bohn, K. Jimenez-Vazquez, *J. Mol. Struct.* 485 (1999) 239
50. C.E. Blom, H. Gunthard, *Chem. Phys. Lett.* 84 (1981) 267

- 
51. T. Drakenberg, K.I. Dahlgvist, S. Forsen, *J. Phys. Chem.* 76 (1972) 2178
  52. E.S. Eberhardt, S.N. Loh, A.P. Hinck, R.T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 5437
  53. K.B. Wiberg, P.R. Rablen, D.J. Rush, T.A. Keith, *J. Am. Chem. Soc.* 117 (1995) 4261
  54. J. Hauer, E. Treml, H.D. Litdemann, *J. Chem. Res.* 231 (1982) 501
  55. W.H. Pirkle, C.J. Welch, A.J. Zych, *J. Chromatography* 648 (1993) 101
  56. L. A. LaPlanche, M. T. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 337
  57. E. W. Randall, J. D. Baldeschweiler, *J. Mol. Spectr.* 8 (1962) 365
  58. L. A. LaPlanche, M. T. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 3728
  59. L. A. LaPlanche, M. T. Rogers, *J. Phys. Chem* **69** (1965) 3648
  60. P. R. Andrews, *Biopolymers* 10 (2004) 2253
  61. A. Radzicka, L. Pedersen, R. Wolfenden, *Biochemistry*, 27 (1988) 4538.
  62. A.G. Martinez, E.T. Vilar, A.G. Fraile, P. Martinez-Ruiz, *J. Phys. Chem. A* 106 (2002) 4942.
  63. Y. Mido, Y. Hisamoto, *J. Mol. Struct.* 65 (1980) 27
  64. J. Leis, K.D. Klika, M. Karelson, *Tetrahedron* 54 (1998) 7497
  65. C. Threfall, *J. Mol. Struct. (Theochem)* 540 (2001) 47
  66. R.M. Badger, S.M. Bauer, *J.Chem.Phys.* 5 (1937) 839
  67. A. Pullman, H. Berthod, *Theoret. chim. Acta.* 10 (1968) 461
  68. K.B. Wiberg, D.J. Rush, *J. Org. Chem.* 67 (2002) 826
  69. Y. K. Kang, H.S. Park, *J. Mol. Struct. (Theochem).* 676 (2004) 171
  70. M.J. Deetz, J.E. Fahey, B.D. Smith, *J.Phys. Org. Chem.* 14 (2001) 463
  71. H. Wilf, D. Matias, *J. Phys. Chem.* 77 (1973) 2081
  72. J. R. Scherer, M. K. Go, S. Kint, *J. Phys. Chem.* 77 (1973) 2108
  73. H. Ratajczak, A. M. Yaremko, *Chem. Phys. Lett.* 314 (1999) 122
  74. H. Ratajczak, A. M. Yaremko, *Chem. Phys. Lett.* 500 (2000) 413
  75. A.M. Yaremko, H. Ratajczak, J. Baran, A.J. Barnes, E.V. Mozdor, B. Silvi, *Chem. Phys.* 306 (2004) 57
  76. G. S. Devendorf, M. Hom, A. Hu, D. B. Amotz, *J. Phys. Chem. A* 102 (1998) 10614
  77. D.F. Li, X.L. Jiang, B. Cao, Z.W Li, S.Q. Gao, M. Zhou, Z.W. Men, N.C. Zhaid

- J.Raman Spectrosc.* DOI 10.1002/jrs.2510 (2009)
78. W. R. Fawcett, G. Liu, T. E. Kessler, *J. Phys. Chem.* 97 (1993) 9293
79. P. Bruni, C. Conti, R. Galeazzi, E. Giorgini, G. Tosi. *J. Mol. Struct.* 651 (2003) 245
80. P. Bruni, C. Conti, R. Galeazzi, A. Giardina, E. Giorgini, E. Maurelli, G. Tosi, *J. Mol. Struct.* 480 (1999) 379
81. C. Conti, R. Galeazzi, E. Giorgini, G. Tosi, *J. Mol. Struct.* 744 (2005) 417
82. Q. Liu, W. Sang, X. Hu, *J. Mol. Struct.* 608 (2002) 253
83. A.A. Stolova, W.A. Herreboutb, B.J. van der Vekenb, *J. Mol. Struct.* 480 (1999) 499
84. A. Zimniaka, I. Osiczapowicz , A. Sikora , I. Wawer, *J. Mol. Struct.* 443 (1998) 115
85. L. Onsager, *Math. Phys. Sci.* 58 (1938) 1486
86. E. Bauer, M. Magat, *J. Phys. Radium.* 9 (1938) 319
87. A.D. Buckingham *Math. Phys. Sci.* 248 (1958) 169
88. A. N. Troganis, E. Sicilia, K. Barbarossou, I. P. Gerathanassis, N Russo, *J. Phys. Chem. A* 109 (2005) 1878
89. W.E. Stawart, T.H. Siddall, *Chem. Rev.* 70 (1970) 517
90. H. Nakanishi, J.D. Roberts, *Org. Magn. Reson.* 15 (1981) 7
91. F. J. Luquet, M. Orocot, *J. Org. Chem.* 58 (1993) 6397
92. W. L. Jorgensen, J. Gao, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 4212
93. Y. Mido, T. Gohda, *Bull. Chem. Soc. of Japan.* 48 (1975) 2704
94. Y. Mido, *Bull. Chem. Soc. of Japan.* 47 (1974) 1833
95. Y. Mido, *Spectrochim. acta.* 29A (1973) 1
96. I. Ledneczki, P. Forgo, J.T. Kiss, A. Molnar, I. Palinko, *J. Mol. Struct.* 834 (2007) 349
97. P.R. Olivato, S. Guererro, M. Yreijo, R. Rittner, C.F. Tormena, *J.Mol. Struct.* 607 (2002) 87
98. C.R. Martins, R. Rittner, C.F. Tormena, *J. Mol. Struct.* 728 (2005) 79
99. S. Krimm, N.G. Mirkin, *J. Phys. Chem. A* 108 (2004) 5438
100. R. Vargas, J. Garza, D. Dixon, B.P. Hay, *J. Phys. Chem. A* 105 (2001) 774
101. P. Kawski , A. Kochel , M.G. Perevozkina, A. Filarowski, *J. Mol. Struct.* 709 (2006) 65

- 
102. A.V. Iogansen, *Spectrochim. Acta. A* 55 (1999) 1585
  103. M. Berthelot, F. Besseau, C. Laurence, *Eur. J. Org. Chem.* 1998 (1998) 925
  104. L. Bellon, R. W. Taft, L. M. Abboud, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 1166
  105. R. West, D. L. Powell, M. K. T. Lee, L.S. Whatley, *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 3227
  106. A.D. Nikolić, M. Tarjani, N. Perišić-Janjić, S.D. Petrović, *J. Mol. Struct.* 174 (1988) 129
  107. A.D. Nikolić, M. Tarjani, N. Perišić-Janjić, A. Komaromi, J. Csanadi, S. Petrović, *J. Mol. Struct.* 267 (1992) 49
  108. A. Nikolić, B. Jović, V. Krstić, J. Tricković, *J.Mol. Struct.* 889 (2008) 328
  109. A. Nikolić, B. Jović, S. Csanady, S. Petrović, *J.Mol. Struct.* 834 (2007) 249
  110. A. Panuszko, E. Gojło, J. Zielkiewicz, M. Smiechowski, J. Krakowiak, J. Stangret, *J. Phys. Chem. B* 112 (2008) 2483
  111. L.A. Castro, M. Tlahuextl, L.H. Mendoza-Huizar, A.R. Benavides, H.Tlahuext, *ARKIVOC* 26 (2008) 210
  112. A. Kržan, S. Miertus, *Macromol. Chem. Phys.* 203 (2002) 1643
  113. R.W. Taft "Steric Effects in Organic Chemistry", John Wiley, New York, (1956)
  114. V.E. Borishenko, G.Y. Blinkova, L.L. Osipova, Y.A. Zavjalova, *J. Mol Liq.* 70 (1996) 31
  115. K. Ramachandran K. Dharmalingan, P. Sivagurunathan, *Acta Phys.Chim. Sin.* 22 (2006) 1560
  116. S. J. Grabowski, W. A. Sokalski, J Leszczynski, *J. Phys. Chem. A.* 110 (2006) 4772
  117. A. Nikolić, B. Jović, V. Krstić, J. Tricković, *J.Mol. Struct.* 889 (2008) 328
  118. A.D. Nikolić, N.L. Kobilarov, A.N. Brzić, *J. Mol. Struct.* 99 (1983) 179
  119. A. Nikolić, S. Petrović, D. N. Perišić-Janjić, N.L. Kobilarov, *J. Mol. Struct.* 143 (1986) 329
  120. L. Bendova, P. Jurecka, P. Hobza, J. Vondrasek, *J. Phys. Chem. B* 111 (2007) 9975
  121. S. Ramaswamy, M. Scholze, B.V. Plapp, *Biochemistry* 36 (1997) 3522
  122. L.M. Kuznetsova, V.L. Furer, L.I. Maklakov, *J. Mol. Struct.* 380 (1996) 23
  123. M. Mirzae, N. L. Hadipour, *Struct. Chem.* 19 (2008) 225
  124. W.G. Han, S. Suhai, *J. Phys. Chem.* 100 (1996) 3942

- 
125. F. Takahashi, N.C. Li, *J. Phys. Chem.* 69 (1965) 1622
  126. A.D. Nikolić, M. Tarjani, N.Perišić-Janjić, S.D. Petrović, *J. Mol. Struct.* 174 (1988) 179
  127. D. Wells, C. J. Drummond, *Langmuir* 15 (1999) 4713
  128. M. D. Esrafil, H. Behzadi, N. L. Hadipour, *Chem. Phys.* 348 (2008) 175
  129. P. Du, X.K. Jiang, Z.T. Li, *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 320
  130. Y Zhou, L. Xu, Y. Wu , B. Liu. *Chemom. and Intell. Lab. Syst.* 45 (1999) 95
  131. A. Nikolić, M. Tarjani, A. Komaromi, J. Csanadi S.D. Petrović, *J. Mol. Struct.* 267 (1992) 49
  132. A. Nikolić, S. Petrović, D. Antonović, L. Gobor, *J. Mol. Struct.* 267 (1992) 49
  133. A.D. Nikolić, .I. Ivančev-Tumbas, S.D. Petrović, D. Antonović, *J. Serb. Chem. Soc.* 61 (1996) 177
  134. C. Hervada-Sala, E. Jarauta-Bragulat, *Comp & Geosci.* 30 (2004) 881

---

**UNIVERZITET U NOVOM SADU**  
**PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET**  
**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj:

RBR

Identifikacioni broj:

IBR

Tip dokumentacije: Monografska dokumentacija

TD

Tip zapisa: Tekstualni štampani materijal

TZ

Vrsta rada: Doktorska disertacija

VR

Autor: Branislav Jović

AU

Mentor: dr Aleksandar Nikolić, red. profesor PMF-a u Novom Sadu

MN

Naslov rada: Uporedno FTIR spektroskopsko ispitivanje N-H...O i N-H... $\pi$  vodonične veze odabranih N-supstituisanih amida.

NR

Jezik publikacije: srpski (latinica)

JP

Jezik izvoda: s / e

JI

Zemlja publikovanja: Srbija

ZP

Uže geografsko područje: AP Vojvodina

UGP

Godina: 2010

GO

Izdavač: Autorski reprint

IZ

Mesto i adresa: Novi Sad, Trg Dositeja Obradovića 3

MA

Fizički opis rada: ( 6 / 97 / 134 / 32/ 12/ 30/ 0)

( broj poglavlja / strana / lit. citata / tabela / slika / grafika / priloga )

FO

Naučna oblast: Hemija

NO

Naučna disciplina: Fizička hemija

ND

Predmetna odrednica / Ključne reči: FT IC spektroskopija, vodonična veza, međumolekulske interakcije, Tetrahidrofuran, toluen.

PO

Čuva sa: Biblioteka departmana za hemiju PMF-a u Novom Sadu

ČU

Izvod: U ovom radu korišćen je spektroskopski, teorijski i hemometrijski pristup proučavanju  $N-H\cdots O$  i  $N-H\cdots\pi$  vodonične veze koja se uspostavlja između amidnog protona i etarskog kiseonika tj aromatičnog  $\pi$  sistema. U ovom radu određeni su parametri  $N-H\cdots O$  i  $N-H\cdots\pi$  vodonične veze za šesnaest N-supstituisanih amida sa tetrahidrofuranom i toluenom. Većina ispitivanih amida do sada nije bila izučavana sa stanovišta vodonične veze. Uspostavljene su korelacije između spektroskopskih i teorijskih parametara. Izvršeno je poređenje među osobinama vodonično vezanih kompleksa za različite amide kao proton donore. Svih 32 ispitivanih vodonično vezanih kompleksa okarakterisano je hemometrijskim metodama: Klaster analizom i analizom glavne komponente, na osnovu spektroskopskih, teorijskih i Taftovih parametara.

IZ

Datum prihvatanja teme od strane NN veća:

DP

Datum odbrane:

DO

Članovi komisije:

(Naučni stepen / ime / zvanje / fakultet )

KO

Mentor: Dr Aleksandar Nikolić, red. profesor PMF-a u Novom Sadu

Predsednik: Dr Ljiljana Jovanović, red. profesor PMF-a u Novom Sadu

Član: Dr Goran Bošković, red. profesor tehnološkog fakulteta u Novom Sadu



---

**UNIVERSITY OF NOVI SAD**  
**FACULTY OF SCIENCE**  
**KEY WORD DOCUMENTATION**

Accession number:

ANO

Identification number:

INO

Document Type: Monograph type

DT

Type of record: Printed text

TR

Contents Code: PhD Thesis

CC

Author: Branislav Jović

AU

Mentor: Dr Aleksandar Nikolić

MN

Title

XI

Language of text: Serbian

LT

Language of abstract: Serbian /English

LA

Country of publication: Serbia

CP

Locality of publication: Vojvodina

LP

Publication year: 2010.

PY

Publisher: Author's reprint

PU

Publication place: Novi Sad Trg.D.Obradovica 3

PP

Physical description: ( 6 / 97 / 134 / 32/ 12 /30/ 0)

( chapters / pages / literature / tables / pictures/ graphs /additional lists )

PD

Scientific field: Chemistry

SF

Scientific discipline:Physical Chemistry

SD

Subject indicators / key words: IR spectroscopy, hydrogen bonding, inermolecular interactions, N-methylsubstituted amides, tetrahydrofuran, toluene

SKW

UC

Holding data: Instytute of Chemistry (libary) 21000, Novi Sad, Trg Dositeja obradovica 3

HD Note:

Abstract: In this PhD thesis, N-H...O and N-H... $\pi$  hydrogen bond beetwen the amide proton with ether oxygen and aromatic  $\pi$  system has been investigated using the spectroscopic and theoretical approach. The study included sixteen N-substituted amides (formamides, acetamides, caproamides and benzamides) as well as tetrahydrofuran and toluene. The possibility of using chemometric methods was investigated in order to characterise N-H...O and N-H... $\pi$  hydrgen bonded complexes. Hierarchial clustering and Principal Component Analysis (PCA) have been applied on infrared spectroscopic, PM3 theoretical and Taft parameters of 32 N-substituted amide complexes with tetrahydrofuran and toluene

AB

Accepted by the Scientific Board on:

Defended:

DF

Thesis defend board:

DB

President: Dr Ljiljana Jovanović, Professor on Facutlty of Science, Novi Sad

Member: Dr Aleksandar Nikolić, Professor on Facutlty of Science, Novi Sad

Member: Dr Goran Bošković, Professor on Facutlty of Technology, Novi Sad



**Branislav Jović** je rođen 03.09.1976. godine u Novom Sadu. Prirodno-matematički fakultet u Novom Sadu, obrazovni profil diplomirani hemičar, upisao je 1995. godine. Magistarske studije, upisao je 2000. godine na katedri za fizičku hemiju Prirodno-matematičkog fakulteta u Novom Sadu. Ispite sa poslediplomskih studija položilo je sa prosečnom ocenom 9.33. Magistrirao je 2007. godine na katedri za fizičku hemiju. Koautor je više naučnih radova iz oblasti fizičke hemije

---

Branislav Jović