

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ХЕМИЈСКИ ФАКУЛТЕТ

Ивана С. Вељковић

**ПРОУЧАВАЊЕ СУМПОР-СУМПОР
ИНТЕРАКЦИЈА У КРИСТАЛНИМ
СТРУКТУРАМА МАЛИХ МОЛЕКУЛА И
ПРОТЕИНА ПРИМЕНОМ
ИНФОРМАТИЧКИХ И
КВАНТНОХЕМИЈСКИХ МЕТОДА**

докторска дисертација

Београд, 2019. године

UNIVERZITET U BEOGRADU

HEMIJSKI FAKULTET

Ivana S. Veljković

**PROUČAVANJE SUMPOR-SUMPOR
INTERAKCIJA U KRISTALNIM
STRUKTURAMA MALIH MOLEKULA I
PROTEINA PRIMENOM INFORMATIČKIH
I KVANTNOHEMIJSKIH METODA**

doktorska disertacija

Beograd, 2019. godine

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF CHEMISTRY

Ivana S. Veljković

**STUDY OF SULFUR-SULFUR
INTERACTIONS IN CRYSTAL
STRUCTURES OF SMALL MOLECULES
AND PROTEINS USING INFORMATICS
AND QUANTUM CHEMICAL METHODS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2019

Ова докторска дисертација урађена је на Катедри за општу и неорганску хемију Хемијског факултета Универзитета у Београду. Одбрана дисертације одржана је _____ на Хемијском факултету, пред комисијом у следећем саставу:

др Весна Б. Медаковић, ментор

доцент, Универзитет у Београду, Хемијски факултет

др Снежана Д. Зарић

редовни професор, Универзитет у Београду, Хемијски факултет

др Катарина К. Анђелковић

редовни професор, Универзитет у Београду, Хемијски факултет

др Наталија Ђ. Половић

ванредни професор, Универзитет у Београду, Хемијски факултет

др Горан А. Богдановић

научни саветник, Универзитет у Београду, Институт за нуклеарне науке
„Винча“

*Једном у животу пронађеш некога ко ће
бити уз тебе. Неког ко те воли због
оног што јеси и какав јеси.*

*Оном, ко ми је дао своје срце, ко ме је
чувао и давао снагу, ко је увек веровао у
мене, без обзира на све...*

Мом Душану

Захваљујем се др Снежани Зарић, редовном професору Хемијског факултета Универзитета у Београду на предложеној теми ове докторске дисертације чијом је израдом руководила. Хвала јој на указаном поверењу, великом залагању и корисним саветима током претходних година.

Хвала Весни Медаковић на помоћи и сугестијама током израде и писања ове докторске дисертације.

Захваљујем се и осталим члановима комисије проф. Катарини Анђелковић, проф. Наталији Половић и др Горану Богдановићу на уложеном времену и корисним инструкцијама.

Хвала свим мојим колегама на пренесеном знању, као и на лепим заједничким тренуцима и речима подршке.

Највећу захвалност дугујем мојој породици, оцу Срђану и мајци Добрили, сестрама Марини и Марији, као и Миланки, Животи и Влади који су ми давали мотивацију, пружали подршку и увек безусловно били уз мене.

Извод

Сумпор-сумпор интеракције су препознате у многим молекулским системима, где су одговорне за молекулску структуру и функцију многих познатих неорганских и органских материјала као и протеина. У овој докторској дисертацији проучаване су геометрије и енергије сумпор-сумпор интеракција анализом података из кристалних структура и применом квантохемијских прорачуна високог нивоа теорије.

Анализа геометријских података из кристалних структура које садрже S··S интеракције између цистеинских остатака је указала да се ови фрагменти претежно оријентишу паралелно. Енергија најстабилније геометрије са паралелном оријентацијом молекула је -1,80 kcal/mol. У кристалним структурама S-S··S интеракције су претежно бифурковане. Квантохемијски прорачуни указују да су бифурковане интеракције јаче од небифуркованих ако се посматра регион дисулфидне везе. Сумпор-сумпор контакти су пронађени и у протеинима, а најзаступљенији су између два остатка метионина. Најчесталија геометрија између два ГТФ фрагмента пронађена у кристалним структурама је паралелно-смакнута за коју је израчуната енергија интеракције од -9,96 kcal/mol. Декомпозиција енергије за све испитиване системе је показала да између интерагујућих молекула постоји веома јако дисперзионо привлачење мада је и утицај електростатике веома изражен. Мапе електростатичких потенцијала показују да на јачину S··S интеракција у значајној мери утиче расподела наелектрисања на површинама интерагујућих молекула.

Кључне речи: S··S интеракције, квантохемијски прорачуни, CSD, PDB, електростатички потенцијали, декомпозиција енергије

Научна област: Хемија

Ужа научна област: Општа и неорганска хемија

УДК број: 546

Abstract

Sulfur-sulfur interactions have been recognized in various molecular systems, where they are responsible for the molecular structure and function of many well known inorganic and organic molecules and proteins. This doctoral study investigates the geometries and energies of sulfur-sulfur interactions by analyzing data obtained from crystal structures and by high-level quantum chemical calculations.

Analysis of the geometric data from the crystal structures containing S··S interactions between cysteine residues shows that these fragments are predominantly in parallel orientation. The energy of the most stable geometry with a parallel orientation of molecules is -1.80 kcal/mol. In crystal structures S··S interactions are predominantly bifurcated. Quantum chemical calculations indicate that bifurcated interactions are stronger than non-bifurcated ones if the region around the disulfide bond is considered. Sulfur-sulfur contacts are also observed in proteins and the most frequent are those in which two methionine residues interact. The most common geometry for two TTF interacting fragments found in crystal structures is parallel-displaced with interaction energy of -9.96 kcal/mol. The energy decomposition analysis for all studied systems has shown that there exists a very strong dispersion attraction between interacting molecules, although the influence of electrostatics is very pronounced. Electrostatic potential maps show that the strength of S··S interactions is significantly influenced by the distribution of charges on the potential surfaces of interacting molecules.

Keywords: S··S interactions, quantum chemical calculations, CSD, PDB, electrostatic potential maps, energy decomposition analysis

Scientific Field: Chemistry

Field of Academic Expertise: General and Inorganic Chemistry

UDC Number: 546

Садржај

1. НЕКОВАЛЕНТНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ СУМПОРА	1
1.1. Уводна разматрања.....	1
1.2. Водоничне везе у којима учествује сумпор	2
1.3. Интеракције које се заснивају на концепту σ -шупљине	8
1.3.1. Халогено везивање.....	9
1.3.2. Халкогено везивање.....	11
1.4. Нековалентне интеракције сумпора $S^{\cdots}X$ типа	15
1.4.1. Нековалентне интеракције $S^{\cdots}X$ типа у којима X атом није атом сумпора.....	15
1.4.2. Нековалентне интеракције сумпора $S^{\cdots}S$ типа.....	22
1.4.3. Интеракције дисулфидне везе	27
1.4.4. Интеракције између сумпора и незасићених π -система	32
2. ПРЕДМЕТ ИСТРАЖИВАЊА И МЕТОДОЛОГИЈА	35
2.1. Претраживање база кристалографских података	36
2.2. Израчунавање енергија нековалентних интеракција	38
2.3. Декомпозиција енергије интеракција	39
2.4. SAPT (Symmetry-Adapted Perturbation Theory) декомпозиција енергије	40
2.5. Електростатички потенцијал молекула	41
3. ПРОУЧАВАЊЕ ГЕОМЕТРИЈА И ЕНЕРГИЈА СУМПОР-СУМПОР ИНТЕРАКЦИЈА	44
3.1. Претрага Кембричке базе структурних података	44
3.2. Квантохемијски прорачуни енергије $S^{\cdots}S$ интеракције.....	49
3.3. Мапе електростатичког потенцијала	59
3.4. Декомпозиција енергије	61
4. ПРОУЧАВАЊЕ НЕКОВАЛЕНТНИХ ИНТЕРАКЦИЈА ИЗМЕЂУ ДИСУЛФИДНЕ ВЕЗЕ И СУМПОРА.....	64
4.1. Претрага Кембричке базе структурних података	64
4.2. Прорачуни енергија $S-S^{\cdots}S$ интеракција.....	68
4.3. Криве потенцијалне енергије $S-S^{\cdots}S$ интеракција.....	70
4.4. Декомпозиција енергије интеракције између сумпора и дисулфидне везе	84
4.5. Електростатички потенцијали диметил сулфида и диметил дисулфида	86
5. ПРОУЧАВАЊЕ СУМПОР-СУМПОР ИНТЕРАКЦИЈА У ПРОТЕИНИМА	89

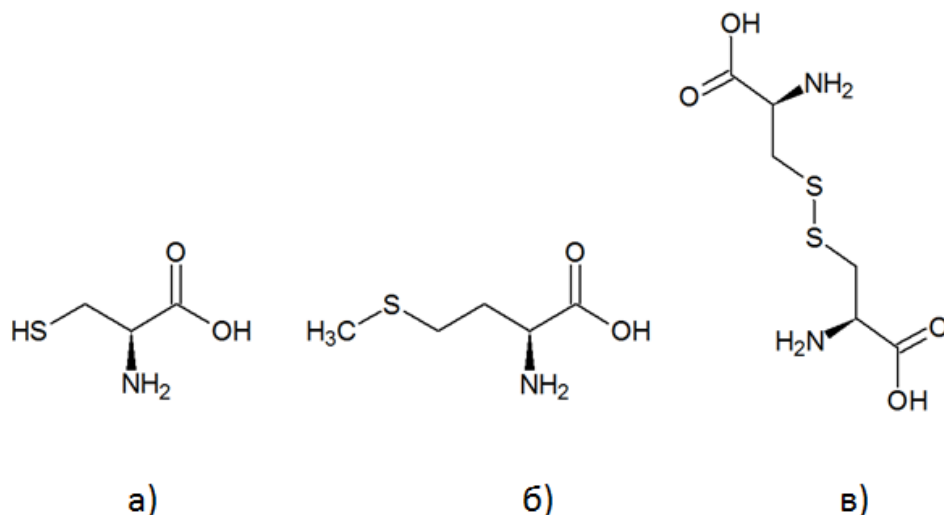
5.1. Анализа сумпор-сумпор интеракција у кристалним структурама из Протеинске банке података	89
5.2. Испитивање сумпор-сумпор интеракција између аминокиселинских фрагмената коришћењем квантохемијских прорачуна	94
6. ПРОУЧАВАЊЕ НЕКОВАЛЕНТНИХ ИНТЕРАКЦИЈА ИЗМЕЂУ МОЛЕКУЛА ТЕТРАТИЈАФУЛВАЛЕНА	98
6.1. Претрага Кембричке базе структурних података	98
6.2. Прорачуни енергије интеракције између молекула тетратијафулвалена	103
6.3. Декомпозиција енергије ТТФ-ТТФ интеракције и мапа електростатичког потенцијала тетратијафулвалена	110
6.4. Упоредивање резултата квантохемијских прорачуна и претраге CSD	112
7. ЗАКЉУЧАК	115
8. ЛИТЕРАТУРА	121

1. НЕКОВАЛЕНТНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ СУМПОРА

1.1. Уводна разматрања

Сумпор спада у један од најраспрострањенијих хемијских елемената у природи. Застушљен је у бројним неорганским једињењима од којих свакако треба издвојити сулфидне руде пирит (FeS_2), галенит (PbS) и ковелин (CuS). Поред тога, сумпор улази у састав многих органских молекула попут тиола, сулфоксида, тиоалдехида, тиокетона и др. Органосумпорна једињења могу бити алифатична и ароматична и имају широку примену у хемији.

Посебно је значајна присутност сумпора у биолошки активним природним производима [1] где се показало да сумпор има улогу у механизмима молекулског препознавања. [1,2] Будући да се налази у саставу природних аминокиселина L-цистеин (слика 1.1а) и L-метионин (слика 1.1б) које изграђују протеине и ензиме веома је значајан биогени елемент. Познато је да тиолна ($-\text{SH}$) група из цистеинског остатка има важну улогу у грађењу дисулфидних веза тј. мостова што представља један од елемената секундарне структуре протеина. Оксидацијом два остатка цистеина настаје цистин. Ово органосумпорно једињење је димерна аминокиселина која се састоји од два цистеинска остатка ковалентно повезана дисулфидном везом (слика 1.1в). Повећано стварање L-цистина у организму може проузроковати формирање кристала који се депонују у бубрезима, јетри, мозгу и белим крвним ћелијама људског организма услед чега се јавља обољење цистиноза. [3,4]



Слика 1.1. Структурне формуле молекула а) L-цистеина, б) L-метионина и в) L-цистина.

Разноликост, бројност и функција једињења која постоје у природи, а која у свом саставу имају сумпор захтева свеобухватну анализу и карактеризацију пре свега нековалентних интеракција које у њима постоје. Нековалентне интеракције сумпора су како експериментално тако и теоријски испитиване у великој мери, нарочито у кристалним структурама малих молекула и протеина. [5–15] Највећи број научних студија у овој области посвећен је проучавању геометрија и енергија водоничних веза у којима учествује атом сумпора, потом различитих S··X интеракција (S··O, S··N, S··π, S··S итд.), као и оним интеракцијама у којима учествује дисулфидна веза.

1.2. Водоничне везе у којима учествује сумпор

Упркос томе што је водонично везивање познато више од једног века, интересовање научника за проучавање водоничних интеракција и даље расте захваљујући њиховом специфичном значају у биологији, хемији и хемији материјала. Концепт водоничне везе се први пут у

литератури спомиње још 1920. године. [16] Од тада, многи научници су дали свој допринос разумевању природе и дефинисању водоничне везе. Услед своје свеобухватности водоничну везу је коначно редефинисала Међународна унија за чисту и примењену хемију (IUPAC). По IUPAC дефиницији „водонична веза (приказана као $X-H\cdots Y$) је привлачна интеракција између водониковог атома неког молекула или молекулског фрагмента $X-H$ у којем је атом X електронегативнији од атома H , и неког атома или групе атома у истом или другом молекулу (Y), а где постоји могућност за формирање везе.“ [17] Раније је водонична веза подразумевала да атоми X и/или Y морају бити атоми веома електронегативних елемената као што су флуор, кисеоник или азот. Међутим, данас се сматра да то може бити било који атом чија је електронегативност већа од електронегативности атома водоника.

Иако атом сумпора може да се понаша као акцептор водоника у водоничној вези, ова његова улога је дуго времена била занемаривана. [18] Генерално, геометријски критеријуми које је неопходно задовољити да би се интеракција у којој учествује сумпор сматрала водоничном везом су:

- а) растојање између атома водоника и атома сумпора ($d_{H\cdots S}$) треба да буде краће од $3,3 \text{ \AA}$
- б) $S-H\cdots S$, односно $C-H\cdots S$ угао већи од 90° . [19,20]

Интеракције $X-H\cdots S$ типа препознате су у бројним кристалним структурама различитих неорганских и органских једињења где могу утицати на паковање молекула у кристалну структуру, као и на додатну стабилизацију супрамолекулске структуре. [21–25] Такође, треба споменути да водоничне везе које формира сумпор имају значајну улогу у протеинима. Водоничне везе које граде аминокислеине цистеин и метионин, као и њихови аналози са селеном (селеноцистеин и

селенометионин) су нашироко присутне у протеинима где учествују у процесу увијања протеина. [11]

Водоничне везе у којима учествује атом сумпора биле су предмет многих теоријских истраживања, која су се углавном заснивала на квантохемијским прорачунима и на анализи геометријских параметара из кристалних структура молекула у којима се јавља овај тип интеракција. [9,10,15,18,20,23,26–30].

Слабе водоничне везе у којима двовалентни атом сумпора учествује као акцептор проучаване су статистичком анализом геометријских података из Кембричке базе структурних података (*Cambridge Structural Database, CSD*). [9] База података је претражена на све кристалне структуре које садрже фрагмент Y-S-Z и у којима се сумпор налази на растојању краћем од 2,9 Å од атома водоника. Резултати су показали да се у кристалним структурама похрањеним у Кембричкој бази структурних података могу пронаћи S··H-N и S··H-O контакти који задовољавају наведени геометријски параметар, али да су они врло ретки. Слабе водоничне везе S··H-N и S··H-O типа су пронађене у свега 4,75% кристалних структура које садрже фрагмент Y-S-Z. Ова статистичка анализа је показала да је двовалентни атом сумпора лош акцептор водоника и да друге нековалентне интеракције (које нису засноване на водоничном везивању) имају неупоредиво већи значај у кристалним структурама. [9]

До сличних закључака је дошла и студија која се бавила проучавањем водоничних веза атома сумпора у кристалним структурама протеина. [20] За истраживање је искоришћена селекција од 500 кристалних структура протеина чије су структуре прецизно одређене, укључујући и положаје атома водоника који су од пресудног значаја за анализу водоничног везивања. У проучаваним кристалним структурама пронађено је укупно 1175 водоничних веза у којима учествује атом

сумпора. Резултати статистичке анализе су показали да су атоми сумпора из метионина и цистеина лоши акцептори атома водоника, док се R-SH група из цистеина може сматрати умерено добрим дономом атома водоника.

Усмереност у простору водоничних веза у којима учествује атом сумпора проучавана је комбинацијом квантохемијских прорачуна и резултата статистичке анализе података из Кембричке базе структурних података. [26] Резултати су показали да постоје значајне разлике у геометрији и енергији водоничних веза у којима учествује атом сумпора као акцептор протона у односу на оне у којима учествује атом кисеоника. Кембричка база података је претражена на све водоничне везе које одговарају шеми $R_2C=Y\cdots HX$ (где Y представља атоме S или O) и где је водоник-акцептор растојање краће од 2,9 Å. Пронађено је 5419 кристалних структура са кисеоником као акцептором и 442 кристалне структуре са сумпором као акцептором протона. Резултати су показали да у највећем броју контаката $C=S\cdots H$ угао има вредности од 105° до 110° док је у случају кисеоника као акцептора интеракција много линеарнија са најчешћим вредностима $C=O\cdots H$ од 125° до 130° . Ово је потврђено и квантохемијским прорачунима урађеним коришћењем MP2 методе и 6-311++G(d,p) базног сета. Као довор водоника у модел системима коришћен је молекул HF док су као акцептори коришћени молекули H_2O , H_2S , $H_2C=O$ и $H_2C=S$. Квантохемијски прорачуни су показали да у случају $H_2C=S\cdots HF$ модел система оптимална вредност $C=S\cdots H$ угла износи $104,5^\circ$, док у случају $H_2C=O\cdots HF$ модел система оптимална вредност $C=O\cdots H$ износи $120,5^\circ$, што је у одличној сагласности са резултатима претраге кристалографске базе података. Резултати прорачуна су такође показали и да су водоничне везе у којима је атом сумпора акцептор протона знатно слабије од водоничних веза у којима је атом кисеоника акцептор протона. Најјача водонична веза

је израчуната за систем $\text{H}_2\text{O}\cdots\text{HF}$ (-7,69 kcal/mol) док је у случају система $\text{H}_2\text{S}\cdots\text{HF}$ интеракција знатно слабија (-3,77 kcal/mol). [26]

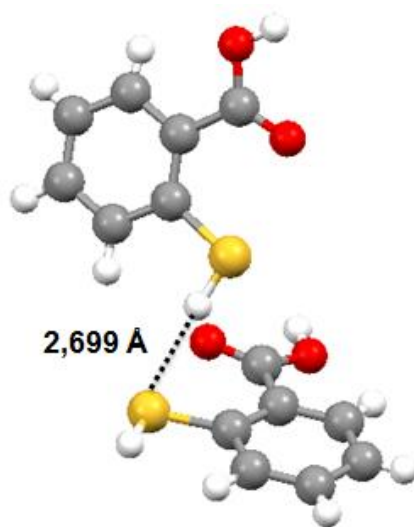
Бисвал (*Himansu S. Biswal*) је са сарадницима спровео спектроскопска и квантохемијска истраживања везана за природу водоничних веза у којима учествује атом сумпора. [10] Резултати су показали да су ове водоничне везе слабије од класичних водоничних веза у којима су веома електронегативни атоми везани за интерагујући атом водоника. Истраживања су показала и да су водоничне везе у којима учествује атом сумпора више дисперзионог карактера у поређењу са водоничном везом у коју је укључен кисеоник, а која је по природи електростатичка.

Ипак, примери веома јаких $\text{N-H}\cdots\text{S}$ интеракција откривени су између амидне N-H групе и атома сумпора из метионина или цистеина у протеинима. [27] Квантохемијски прорачуни су урађени коришћењем CCSD(T) методе и aug-cc-pVDZ базног сета на модел системима. Енергије $\text{N-H}\cdots\text{S}$ интеракција су у зависности од модел система имале вредности од -7,1 до -9,6 kcal/mol.

Као посебно значајан тип водоничних веза у којима учествује атом сумпора могу се издвојити $\text{S-H}\cdots\text{S}$ интеракције. Интересовање за овај тип интеракција потиче од чињенице да су спектроскопска мерења показала да јачина $\text{S-H}\cdots\text{S}$ водоничних веза у великој мери зависи од врсте једињења у којима се јављају. [18] Типичан пример $\text{S-H}\cdots\text{S}$ интеракције јавља се у димеру водоник-сулфида. Ипак, енергија ове водоничне везе је веома слаба; експериментална мерења показују да енергија $\text{S-H}\cdots\text{S}$ интеракције у гасној фази износи свега $-1,70 \pm 0,3$ kcal/mol, док резултати квантохемијских прорачуна на CCSD(T)/CBS нивоу показују да енергија интеракције између ова два молекула у гасној фази износи -1,69 kcal/mol. [28] Међутим, много јаче $\text{S-H}\cdots\text{S}$ интеракције су пронађене у молекулима тиоугљене и тиофосфинске киселине и њиховим дериватима. [18] У овим

једињењима су пронађена веома кратка растојања између интерагујућих атома сумпора и водоника од свега 2,51 Å.

Још један пример веома јаких S-H...S интеракција идентификован је у кристалима деривата бензоеве киселине који поседују -SH групу у орто-, мета- или пара положају. [29] Енергија интеракције израчуната коришћењем B3LYP-D2/6-31G(d,p) нивоа теорије за дериват бензоеве киселине са -SH групом у орто положају износи -3,82 kcal/mol (слика 1.2).



Слика 1.2. Веома јака S-H...S водонична веза у кристалној структури 2-меркаптобензоеве киселине. Растојање између интерагујућих атома сумпора и водоника износи 2,699 Å. [29]

Анализа декомпозиције енергије је показала да је ова неочекивано јака S-H...S водонична веза углавном електростатичког карактера. Треба приметити и да је конформација у којој се јавља ова киселина у великој мери фиксирана као последица додатне S...O интеракције између атома сумпора из S-H и атома кисеоника из карбоксилне групе.

Поред S-H...S интеракција, познате су и C-H...S интеракције. [18] Интеракције C-H...S типа нису интензивно проучаване као много јаче N-H...S и O-H...S интеракције. [18] С обзиром да су оне слабије од знатно

заступљенијих C-H...O веза, може се претпоставити да C-H...S интеракције немају велики утицај на геометрије структура у којима се јављају. Ипак, познато је да овај тип водоничне везе стабилизује структуре и утиче на паковање у кристалним структурама молекула тетратијафулвалена и његових деривата. [23]

Специфичан случај водоничног везивања у којима учествује атом сумпора представљају интеракције између S-H фрагмента и незасићених система (S-H... π интеракције). Први докази о постојању S-H... π интеракција пронађени су у кристалним структурама малих глобуларних протеина. [30] Примећено је да се интеракције S-H... π типа успостављају између атома сумпора из цистеина и метионина и ароматичних група хистидина, фенилаланина, триптофана и тирозина. Квантнохемијски прорачуни урађени коришћењем CCSD(T)/CBS нивоа теорије на модел систему H₂S...бензен показали су да енергија S-H... π интеракције у најстабилнијој геометрији износи -2,81 kcal/mol. [15] Интересантно је да су спектроскопска мерења за S-H... π интеракције у систему H₂S...индол показала да су ове интеракције јаче од O-H... π , N-H... π и C-H... π интеракција у сличним системима. [10]

1.3. Интеракције које се заснивају на концепту σ -шупљине

Интеракције које се заснивају на концепту „ σ -шупљине“ су нековалентне интеракције које се успостављају између ковалентно везаних атома који се налазе у групама 14–17. Периодног система елемената и негативног региона (слободног електронског пара) неке Луисове базе или пак анјона. Овај начин везивања укључује регион позитивног електростатичког потенцијала на површини молекула назван „ σ -шупљина“ који се налази на површини атома наведених група Периодног система елемената у продужетку ковалентне везе коју остварују са другим

атомом. Најпознатије групе интеракција овог типа су халогене, халкогене и пниктогене интеракције.

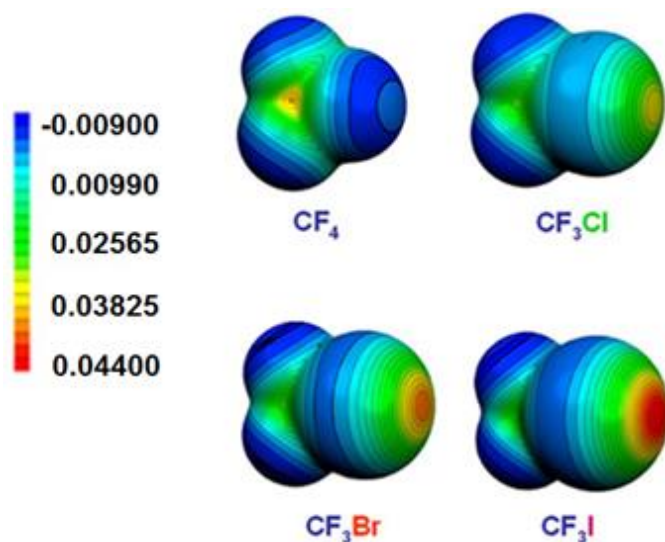
1.3.1. Халогено везивање

Први експериментални резултати који су указивали на постојање халогеног везивања појавили су се у 19. веку, када је примећено да хлор, бром и јод могу да граде комплексе са аминима. [31,32] Средином 20. века у радовима Ада Хасела (*Odd Hassel*) везаним за одређивање структуре адукта брома и диоксана кристалографски је потврђено постојање комплекса органских халида са кисеоником. [33,34] Можда најзначајније истраживање у овој области спровела је група аутора који су открили да ковалентно везани атоми халогена могу привлачно интераговати како са електрофилима тако и са нуклеофилима, при чему је тако остварен контакт веома усмерен у простору. [35–37]

Већина ковалентно везаних халогена на својој површини поред негативног региона поседује и неочекиван регион позитивног електростатичког потенцијала („ σ -шупљина“). Стога, халогено везивање се може описати као привлачење између позитивног региона на површини халогеног атома у молекулу („ σ -шупљина“) и негативног дела другог молекула. Интеракција се формира када атом халогена једног молекула интерагује својим позитивним делом („ σ -шупљином“) са негативним делом површине другог молекула. Овим се објашњава постојање интеракција халогена са електронегативним атомима попут кисеоника или азота али и интеракција између различитих или пак истих атома халогена. [38–41] Појам халогеног везивања је превасходно уведен како би се описале нековалентне интеракције које укључују халогене као акцепторе електронске густине. [42]

На основу резултата низа теоријских и експерименталних истраживања халогеног везивања закључено је да електронска густина око

атома халогена у молекулу опште формуле R-X није равномерно распоређена и у потпуности негативна, већ постоји и позитивна регија, тзв. „ σ -шупљина” (слика 1.3). [43]

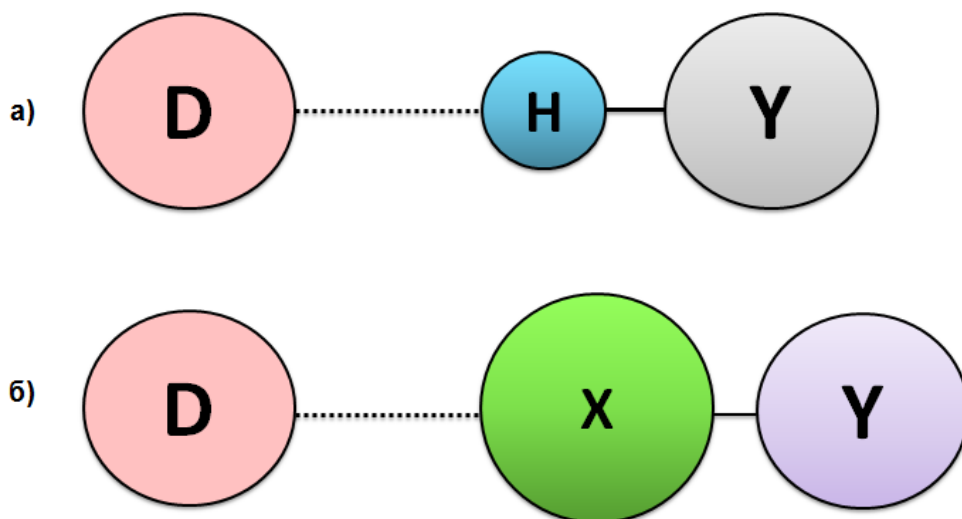


Слика 1.3. Електростатички потенцијали молекула CF₃X (X=F, Cl, Br, I). Површина атома F је негативна (плаво) и у том случају се не примећује „ σ -шупљина”. Позитивна регија постоји код атома Cl, Br и I, при чему је „ σ -шупљина” код Br и I видљиво већа и позитивнија (црвено). [43]

Регија позитивног електростатичког потенцијала се може уочити дуж R-X везе. Постојање и позитивног и негативног региона на површини атома халогена омогућује овим атомима да имају улогу и електрон акцептора и електрон донора, те они могу формирати велики број различитих нековалентних интеракција.

Халогено везивање се може шематски приказати као D \cdots X-Y, где је D електрон донор (Луисова база, акцептор), X може бити атом хлора, брома или јода (Луисова киселина, донор), а Y може бити угљеник, халоген, азот и други. [44] Треба истаћи да су ове интеракције усмерене у простору, а да је D-X-Y угао око 180°. Из наведеног се може приметити сличност концепта халогеног и водоничног везивања с том разликом да код халогеног

везивања атом халогена има улогу акцептора електронске густине, док код водоничног везивања ту улогу остварује атом водоника (слика 1.4). [45]



Слика 1.4. Шематски приказ а) водоничног и б) халогеног везивања.

Халогено везивање је само једна врста нековалентних интеракција које се заснивају на концепту „ σ -шупљине”. Иако су најпре описане код халогених елемената (атоми 17. групе Периодног система елемената), примећено је да се сличне интеракције успостављају и када у њима учествују елементи 15. и 16. групе Периодног система елемената те се интеракције у том случају називају „пниктогене” односно „халкогене”. [39]

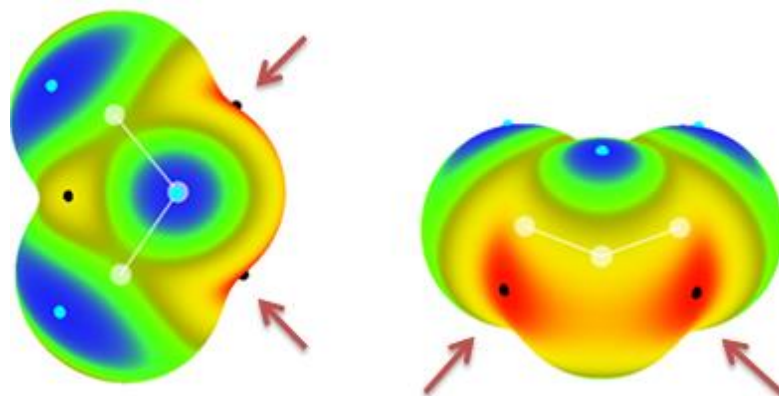
1.3.2. Халкогено везивање

Потпуно је разумно очекивати да елементи богати електонима из 16. групе Периодног система елемената (халкогени елементи) попут кисеоника, сумпора и селена не могу учествовати у интеракцијама када се налазе на блиским међусобним растојањима. Међутим, у кристалним

структурама је уочен значајан број контаката између наведених халкогених елемената. [1,6,7,46] Проучавањем оваквих контаката дошло се до закључка о постојању интеракција између истих или различитих атома халкогена те је уведен појам халкогеног везивања (*chalcogen-bonding*). [1,6,7,46] Халкогено везивање се може сврстати у такозване „ σ -шупљина интеракције“ (*σ -hole bonding*).

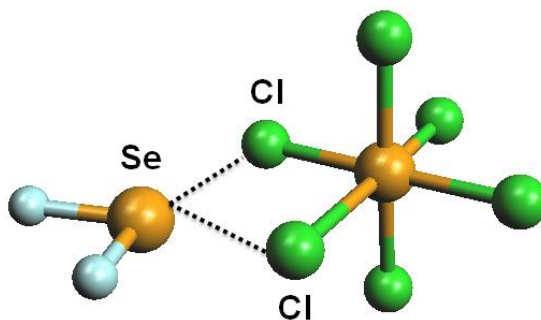
Пре него што су „ σ -шупљина интеракције“ доведене у везу са атомима халкогена, оне су најпре откривене између атома халогена, како је већ описано. Постојање „ σ -шупљине“ код неког атома А 16. групе Периодног система елемената Питер Полицер (*Peter Politzer*) је објаснио на следећи начин. [39,40] Електронска конфигурација слободног атома А је $s^2 p_x^2 p_y^1 p_z^1$. Када наведени атом успоставља ковалентну везу са другим атомима, полупопуњене p_y и p_z орбитале бивају укључене у формирање молекула општег приказа X-A-Y. Тада везе X-A и Y-A могу садржати неки удео sp хибридизације. Уколико хибридизација није потпуна, дешава се да ковалентне везе буду формиране уз претежно учешће електрона из „чистих“ p -орбитала, што за последицу има то да чеони режњеви орбитала које су укључене у формирање везе постају електрон дефицитарни. Ово на крају доводи до образовања позитивног потенцијала (региона) у продужетку X-A и/или Y-A ковалентних веза (слика 1.5).

Дакле, „ σ -шупљина“ је заправо електрон дефицитарни чеони део (режањ) полупопуњене p везивне орбитале. Тако настала позитивна регија на неком атому постаје израженија уколико је тај атом поларизабилнији и мање електронегативан, па се може извести тренд пораста позитивног потенцијала $O < S < Se < Te$ у оквиру групе халкогених елемената. Такође, што је атом/атомска група везана за халкоген више електрон-привлачна то је и „ σ -шупљина“ израженија.



Слика 1.5. Израчуната мапа електростатичког потенцијала за молекул SCl_2 представљена из два угла. Области које одговарају „ σ -шупљинама“ означене су црвеним стрелицама. Црвена боја на површини молекула означава изразито позитиван потенцијал, жута боја умерено позитиван потенцијал, зелена боја умерено негативан потенцијал и плава боја изразито негативан потенцијал. [40]

Захваљујући оваквој расподели наелектрисања на површини молекула који садрже атом халкогеног елемента у специфичним ситуацијама халкогени елементи могу да граде бифурковане интеракције. Такви контакти примећени су у кристалним структурама кокрystalа $[\text{SeCl}_6]^{2-}:\text{SeX}_1\text{X}_2$ типа где X представља атоме халогених елемената (слика 1.6). [47]



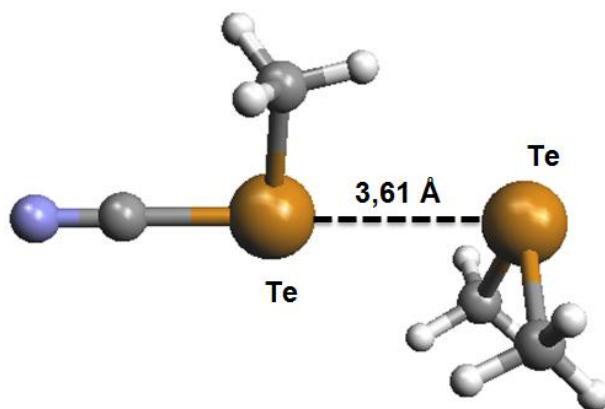
Слика 1.6. Пример бифурковане интеракције у којој учествује атом селена у комплексу $[\text{SeCl}_6]^{2-}:\text{SCl}_2$.

За ове системе урађени су и прорачуни коришћењем M06-2X функционала и def2-TZVPPD базног сета и израчунате су енергије нековалентних интеракција. Најјаче интеракције добијене су за систем $[\text{SeCl}_6]^{2-}:\text{SeBrF}$ (-62,9 kcal/mol). [47]

Поред ових специфичних случајева, бифурковане интеракције халкогених атома се могу јавити између молекула који садрже дисулфидну везу и атома неког халкогеног елемента.

Систематска квантохемијска истраживања значајно су допринела расветљавању природе и особина халкоген-халкоген интеракција. [48] Веома прецизни прорачуни (MP2/SDB-cc-pVTZ, 6-311G* ниво) енергија интеракције између парова халкогених елемената рађени су на модел системима који се састоје од диметил етра с једне стране и диметил етра, етил метил етра или метил цијаната с друге стране.

Поред наведених кисеоничних молекула, прорачуни су рађени и на дериватима ових молекула који укључују остале халкогене елементе. Најјача од свих испитиваних интеракција је телур-телур интеракција са енергијом од -6,18 kcal/mol (слика 1.7).



Слика 1.7. Најјача израчуната телур-телур интеракција са енергијом од -6,18 kcal/mol јавља се на растојању од 3,61 Å између два атома телура. [48]

Поред јачања интеракција од кисеоника ка телуру, примећено је да интеракције за сваку групу халкогених једињења јачају у случају додавања супституената који привлаче електроне. Урађена је и SAPT анализа која је показала да индукционе и дисперзионе компоненте значајно утичу на енергију халкоген-халкоген интеракција у многим од испитиваних система. Резултати SAPT анализе указују да је електростатичка компонента од значаја за кисеоник-кисеоник интеракције, док су у осталим системима доминантне компоненте индукције и дисперзије.

Халкогене интеракције имају веома важну улогу у стабилизовању структура протеина. [11] Присуство халкогених интеракција у протеинским структурама доказано је комбиновањем резултата статистичке анализе кристалних структура из Протеинске банке података и квантнохемијских прорачуна. Најчешће халкогене интеракције које се јављају у протеинима јесу S...O и S...S интеракције, док се у селенопротеинима често јављају и Se...O и Se...S контакти.

1.4. Нековалентне интеракције сумпора S...X типа

Нековалентне интеракције сумпора S...X типа можемо поделити на интеракције у којима атом X није атом сумпора, затим на S...S интеракције и на интеракције у којима X представља делокализовани π -систем. У оквиру S...S групе интеракција посебно се могу издвојити оне интеракције у којима учествује дисулфидни мост.

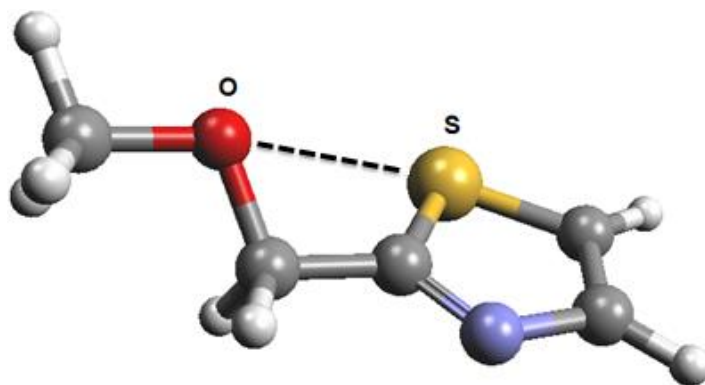
1.4.1. Нековалентне интеракције S...X типа у којима X атом није атом сумпора

Рана истраживања интеракција S...X типа су се превасходно заснивала на анализи растојања између атома сумпора и другог

интерагујућег атома у кристалним структурама органских молекула као и на методама квантне хемије које су биле доступне у то време. [49,50]

Розенфилд (*R. E. Rosenfield*) је још 1977. године проучавао кратка $S\cdots X$ растојања у кристалним структурама органских, неорганских и органометалних једињења. [49] Ова истраживања су показала да нуклеофилни атоми теже да остваре контакт са атомима сумпора у правцу који одговара продужетку ковалентне везе у којој учествује атом сумпора ($Y-S\cdots X$), док електрофили теже да интерагују приближно под правим углом у односу на раван у којој лежи атом сумпора ($Y-S-Z$ раван). Закључено је да су ови преферентни распореди последица расподеле електронске густине на површини молекула који садржи интерагујући атом сумпора.

Кратка растојања између атома сумпора и кисеоника, као и између атома селена и кисеоника примећена су и у фармаколошки значајним молекулима попут тиазофурина и селеназофурина и њихових деривата (слика 1.8). [50]



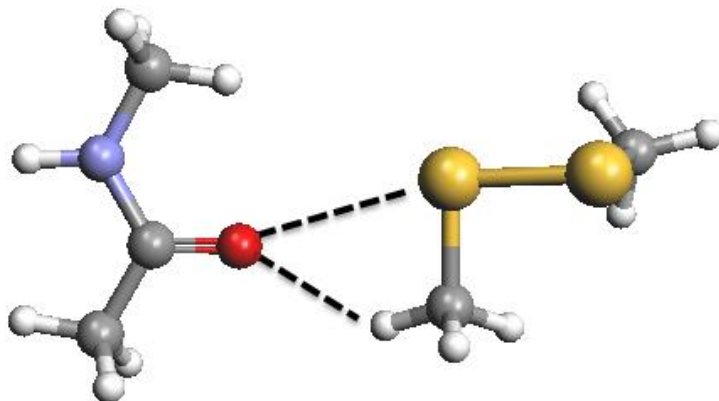
Слика 1.8. Интеракција $S\cdots X$ типа у изолованом молекулу тиазола која узрокује ротациону баријеру око $(O)C-C(S)$ везе од приближно 4,0 kcal/mol. [50]

На основу резултата прорачуна оптимизације геометрије, популационе анализе као и на основу израчунатих мапа електростатичког потенцијала закључено је да су ове интеракције електростатичке природе и да оне узрокују постојање ротационе баријере око (O)C-C(S) везе у наведеним молекулима која износи приближно 4,0 kcal/mol.

Интеракције S...X типа су детаљно анализирани у кристалним структурама протеина, а резултати анализа су интерпретирани уз помоћ квантнохемијских прорачуна на модел системима. [14,51–53] Анализа кристалних структура из Протеинске банке података указала је на постојање интеракција S...X типа (X = O, N, S, C) у 604 кристалне структуре протеина. [14] Статистички су анализирани различити геометријски параметри за интеракције S...X типа као што су растојања и углови под којима се остварују интеракције у овим структурама и резултати анализе су поређени са квантнохемијским прорачунима.

Прорачуни су рађени на MP2/6-311G(d) односно MP2/6-311G(d,p) нивоу на модел системима CH₃SCH₃/CH₃CONHCH₃ и CH₃SSCH₃/CH₃CONHCH₃ (слика 1.9). Одвојено су проучаване интеракције које укључују S-S-C и C-S-C фрагменте. Резултати анализе геометријских параметара су показали да X атом интерагује са сумпором у правцу S-S или C-S везе.

Резултати прорачуна су показали да су интеракције S...O типа у којима учествује C-S-C фрагмент (~2,5 kcal/mol) слабије у односу на интеракције у којима учествује S-S-C фрагмент (~3,2 kcal/mol). Ипак, погрешно би било наведене енергије поистоветити са енергијама S...O интеракција с обзиром да у проучаваним модел системима постоје и додатни контакти C-H...O типа.

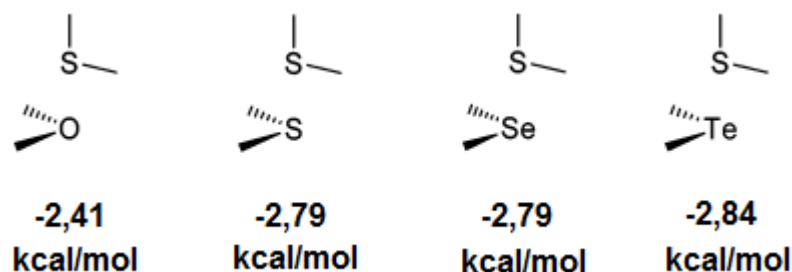


Слика 1.9. Интеракције S...O и C-H...O типа присутне у модел систему $\text{CH}_3\text{CONHCH}_3/\text{CH}_3\text{SSCH}_3$. [14]

Поред наведених интеракција, у анализираним кристалним структурама примећени су и S...N контакти. [14] Анализа геометријских параметара је показала да интеракције S...N типа теже линеарном распореду у простору и то тако да заузимају нормалан положај на амидну раван. Квантохемијски прорачуни су показали да најјаче интеракције овог типа у протеинима имају енергију од $-2,90 \text{ kcal/mol}$. Међутим, ни ова енергија се не може поистоветити се енергијом S...N интеракција, с обзиром да су у испитиваним системима присутне и додатне водоничне интеракције које утичу на укупну енергију. Квантохемијски прорачуни показују да су саме S...N интеракције у модел систему $\text{H}_2\text{S}\cdots\text{NH}_3$ вишеструко слабије, са енергијом од $\Delta E_{\text{MP2/aug-cc-pVDZ}} = -0,94 \text{ kcal/mol}$. Битно је нагласити да је ова енергија израчуната за геометрију у којој се атом азота налази у продужетку H-S везе за коју се очекује да одговара најјачој S...N интеракцији. [54] Ипак, у зависности од супституената везаних за атом сумпора, S...N интеракције могу бити и знатно јаче. У систему $\text{NH}_2\text{SH}/\text{NH}_3$ енергија S...N интеракције израчуната коришћењем MP2 методе и aug-cc-pVDZ базног сета износи $-2,30 \text{ kcal/mol}$ док у систему FSH/NH_3 енергија S...N интеракције израчуната истом методом и базним сетом износи чак $-7,92 \text{ kcal/mol}$. [55]

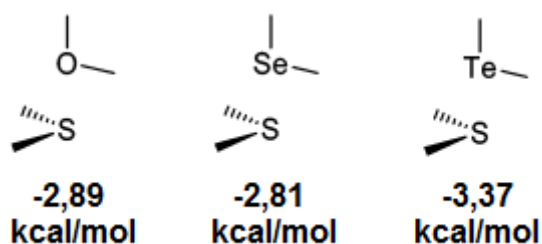
Веома јаке S⋯N интеракције су израчунате и у комплексу пиридазин/угљеник(IV)-сулфид у гасној фази ($\Delta E_{\text{CCSD(T)/cc-pVTZ}} = -2,19$ kcal/mol). [56] За овај систем је урађена и SAPT анализа која је показала да највећи допринос укупној енергији интеракције ($\Delta E_{\text{SAPT}} = -2,27$ kcal/mol) даје електростатичка компонента (-1,91 kcal/mol) али да велики допринос потиче и од дисперзионе компоненте (-1,81 kcal/mol).

Систематско квантнохемијско испитивање S⋯X интеракција урађено је у оквиру свеобухватног проучавања геометрија и енергија халкоген – халкоген контаката. [12] Студија је урађена коришћењем MP2 методе и SDB-cc-pVTZ односно 6-311G* базног сета. Израчунате су енергије интеракција S⋯O, Se, S⋯S и S⋯Te контаката на модел системима са различитим просторним распоредом наведених атома. Посматрани су одвојено системи у којима атом X интерагује са атомом сумпора у продужетку ковалентне везе (слика 1.10) и нормално на раван коју чини атом сумпора са два атома за које је везан (слика 1.11).



Слика 1.10. Енергије S⋯O, S⋯Se, S⋯S и S⋯Te интеракција када атоми X (X = O, S, Se, Te) интерагују са сумпором у продужетку ковалентне везе. [12]

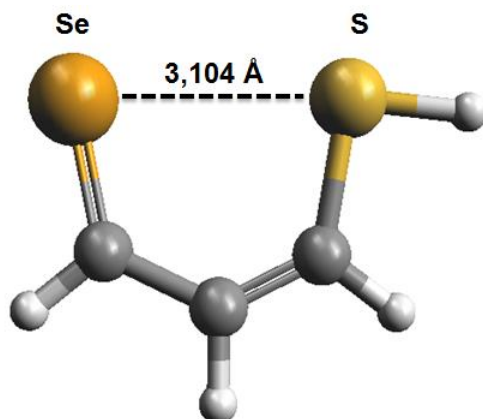
Резултати су показали да се најслабија S⋯X интеракција у оквиру испитиваних геометрија јавља између атома сумпора и кисеоника (-2,41 kcal/mol), док се најјача интеракција јавља између атома сумпора и телура (-2,84 kcal/mol).



Слика 1.11. Енергије $\text{S}\cdots\text{O}$, $\text{S}\cdots\text{Se}$ и $\text{S}\cdots\text{Te}$ интеракција у случајевима када атом X ($\text{X} = \text{O}, \text{S}, \text{Se}, \text{Te}$) интерагује са атомом сумпора под углом нормалним на раван у којој атом сумпора лежи. [12]

Енергије интеракција за модел системе у којима атом X интерагује са атомом сумпора у правцу нормалном на раван у којој сумпор лежи дати су на слици 1.11. У случају овако дефинисаних модел система најслабија енергија интеракције је остварена између атома сумпора и атома селена ($-2,81 \text{ kcal/mol}$), док је најјача енергија интеракције остварена између атома сумпора и атома телура ($-3,37 \text{ kcal/mol}$). Прорачуни засновани на SAPT формализму су показали да у овим модел системима значајан допринос укупној енергији $\text{S}\cdots\text{X}$ интеракција даје дисперзиона компонента енергије.

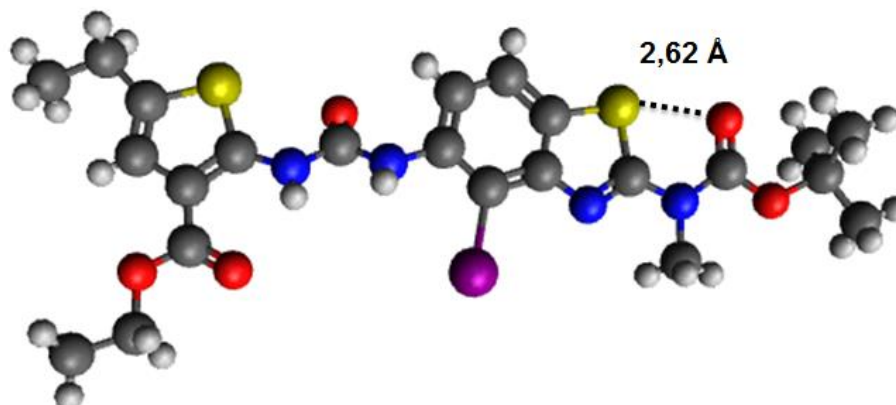
Проучавани су и случајеви у којима атом сумпора гради интрамолекулске $\text{S}\cdots\text{X}$ интеракције. [57] Квантнохемијски прорачуни високог нивоа ($\text{G2}(\text{MP2})$) и DFT прорачуни (B3LYP метода и 6-311+G(3df,2p) базни сет) коришћени су за описивање особина интрамолекулских нековалентних интеракција у β -халкогеновинилалдехидима. У оптимизованим геометријама наведених алдехида примећена су веома кратка сумпор-селен растојања ($3,104 \text{ \AA}$) која указују на постојање $\text{S}\cdots\text{Se}$ интеракције (слика 1.12). Овај резултат показује да интрамолекулске $\text{S}\cdots\text{Se}$ интеракције више стабилизују систем него конкурентне интрамолекулске водоничне везе $\text{S-H}\cdots\text{Se}$ типа.



Слика 1.12. Кратка сумпор-селен растојања ($3,104 \text{ \AA}$) у оптимизованим геометријама β -халкогеновинилалдехида указују на постојање S \cdots Se интеракције. [57]

Интрамолекулске S \cdots X интеракције препознате су као значајан структурни фактор у фармаколошки значајним молекулима бензотијазолног типа који могу да селективно препознају површине протеина. [58] Молекули који спадају у ову групу имају фиксираним конформације захваљујући чему потенцијално могу да управљају процесом увијања протеина. Комбинована квантохемијска, кристалографска и NMR студија је показала да процес фиксирања конформације бензотиазолних фрагмената у великој мери зависи од интрамолекулских S \cdots O интеракција. Квантохемијски прорачуни (M06-2X/6-31G(d,p) ниво теорије) урађени на модел системима бензотиазолних молекула показали су да су конформације у којима атоми сумпора и кисеоника граде нековалентне интеракције фаворизоване у односу на оне где не постоје кратка сумпор-кисеоник растојања. Резултати прорачуна су искоришћени за дизајнирање бензотиазолних деривата са фиксираним конформацијама. Синтетисан је низ бензотиазолних деривата, снимљене су њихове кристалне структуре и анализирани су нековалентне интеракције у њима. Анализа геометријских параметара је показала да у

оваквим структурама постоје јако кратка сумпор-кисеоник растојања (2,62 Å) која указују на снажну S··O интеракцију (слика 1.13).



Слика 1.13. Веома кратка S··O интеракција (2,62 Å) присутна у кристалним структурама синтетисаних бензотиазолних деривата фиксира геометрије ових молекула у тачно одређеној конформацији. [58]

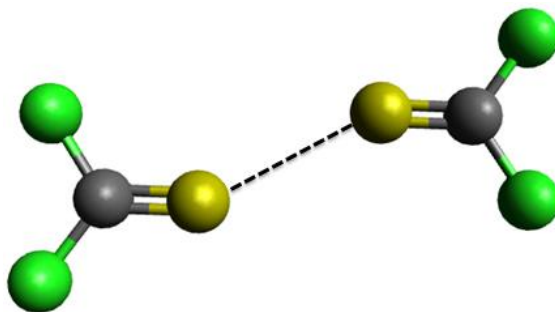
1.4.2. Нековалентне интеракције сумпора S··S типа

Још почетком осамдесетих година 20. века уочено је постојање сумпор-сумпор интеракција у кристалним структурама сумпорних једињења. [59] У наведеној студији коју су спровели Гуру Ров (*T. Guru Row*) и Партасарати (*R. Parthasarathy*) проучавана је усмереност нековалентних контаката S··S типа између атома сумпора у кристалним структурама. Они су усмереност ових интеракција објаснили помоћу *модела спољних орбитала* и закључили да у већини случајева сумпор-сумпор интеракције могу да буду описане електрофил-нуклеофил спаривањем. Према овом концепту, правац дуж ког атоми сумпора прилазе један другоме може да се доведе у везу са интеракцијом НОМО и LUMO орбитала, при чему је НОМО орбитала заправо орбитала слободног електронског пара са атома сумпора која се простира нормално на Y_1-S-Y_2 раван. Од тада, интра- и

интермолекулски S··S контакти су препознати у великом броју неорганских и органских једињења, као и у протеинима. [59]

Карактеристике интеракција C=S··S=C типа проучаване су комбиновањем резултата квантохемијских прорачуна и анализе кристалографских података из Кембричке базе структурних података. [60] Интеракције S··S типа су систематски проучаване у кристалним структурама у којима је растојање између атома сумпора у оквиру X₂C=S фрагмената мање или једнако 4,5 Å. Додатни геометријски услов је био да угао C=S··S мора бити већи од 90,0°. Овако постављеном претрагом пронађене су 1054 кристалне структуре са укупно 1224 контакта. Средња вредност S··S растојања у овим структурама износила је 3,950 Å. Анализа расподеле вредности C=S··S угла после примене концепта угаоне корекције показала је да овај тип интеракција показује тежњу ка линеарном или готово линеарном распореду, слично као и код јаких водоничних веза.

Квантохемијски прорачуни су урађени коришћењем веома тачне CCSD(T)/CBS методологије на пет модел система: (H₂CS)₂, [(NH₂)₂CS]₂, [(OH)₂CS]₂, (F₂CS)₂, (Cl₂CS)₂. Најјаче интеракције израчунате су у модел систему (Cl₂CS)₂ (слика 1.14). Израчуната енергија S··S интеракције на CCSD(T)/CBS нивоу у овом модел систему износи -1,07 kcal/mol.

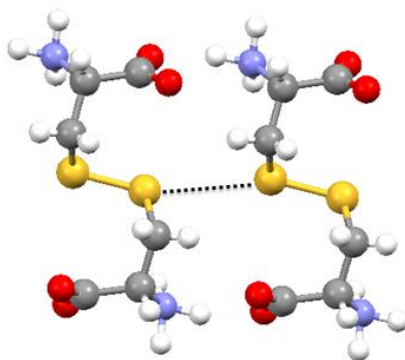


Слика 1.14. Модел систем са најстабилнијом енергијом S··S интеракције између два молекула Cl₂CS. Растојање између два атома сумпора на слици износи 3,504 Å. [60]

Анализа декомпозиције енергије је показала да највећи допринос енергији интеракције између ова два молекула даје дисперзиона компонента (-2,18 kcal/mol), док је допринос електростатичке компоненте знатно мањи (-1,34 kcal/mol). Енергије C=S...S=C интеракција израчунате су у кристалним структурама издвојеним из Кембричке базе структурних података. Најјача енергија интеракције израчуната је у структури LAMJAL и износи -1,67 kcal/mol.

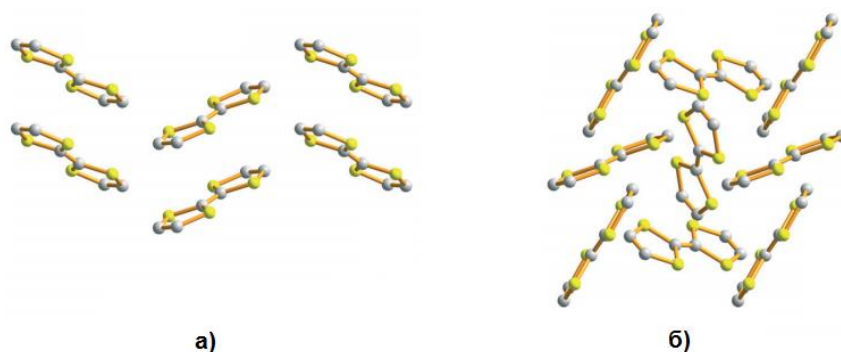
У недавно објављеној студији проучаване су структурне и енергетске карактеристике, као и природа S...S интеракција комбиновањем резултата добијених методом ротационе спектроскопије и резултата квантнохемијских прорачуна. [61] Прорачуни урађени применом SAPT методе су показали да су S...S интеракције између молекула диметил сулфида и сумпор(IV)-оксида електростатичке природе и да је ова интеракција знатно јача од додатних C-H...O интеракција које су такође присутне у проучаваном систему. У истом раду су анализирани резултати NBO и NOCV/CD прорачуна за овај систем и показано је да постоји значајан пренос наелектрисања између атома сумпора који учествују у S...S интеракцији.

Енергија, геометрија и природа S...S интеракција проучавана је и у кристалним структурама L-цистина (слика 1.15). [62] Оптимизација интерних координата у јединичној ћелији кристала L-цистина урађена је коришћењем PBE-TS функционала. Теоријски добијене дужине S...S интеракција у кристалима L-цистина (3,46 Å) су се солидно слагале са експериментално добијеним вредностима растојања између два сумпора у овим структурама (3,26 Å) уз грешку од 5,78%. Израчуната је и енергија S...S интеракције између два молекула L-цистина који су преузети из оптимизоване кристалне структуре и модификовани тако да се избегну додатне водоничне везе. Добијена енергија интеракције износи -3,46 kcal/mol.



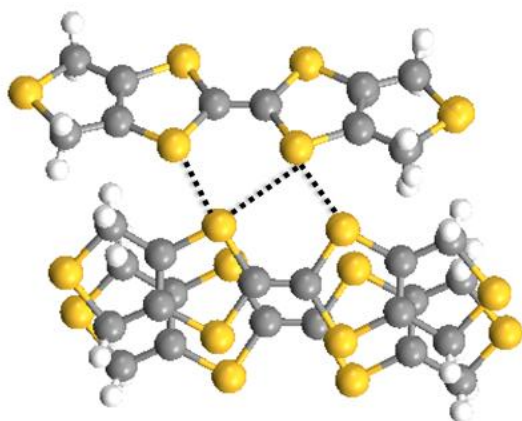
Слика 1.15. Интеракције S...S типа у кристалној структури L-цистина. [62]

Поред споменутих утицаја на структуре малих органских молекула и протеина, показано је да S...S интеракције представљају доминантну силу која утиче на структуру и кристално паковање молекула органских проводника који садрже атом сумпора. [63,64] Наиме, S...S интеракције су одговорне за тродимензионалне структуре и функције многих познатих органских материјала који имају улогу проводника, као што су то тиофен и тетратијафулвален (ТТФ) и њихови деривати. [63,64] ТТФ је органосумпорно једињење које може кристалисати у облику два полиморфа (α и β). Ови полиморфи се разликују по паковању и просторном распореду молекула у оквиру кристалне структуре (слика 1.16). [65]



Слика 1.16. Просторни распоред молекула у кристалној структури а) α -ТТФ и б) β -ТТФ. На слици нису приказани атоми водоника због прегледности. [65]

Анализа ових структура показује да су ТТФ мотиви у њима међусобно паралелно оријентисани. У чврстом стању ТТФ и његови деривати имају тенденцију ка грађењу веома уређене структуре преко π - π и $S\cdots S$ интеракција. [63,66] Показано је да наведене привлачне $S\cdots S$ интеракције између ТТФ фрагмената стабилизују ове кристалне структуре (слика 1.17). [63]



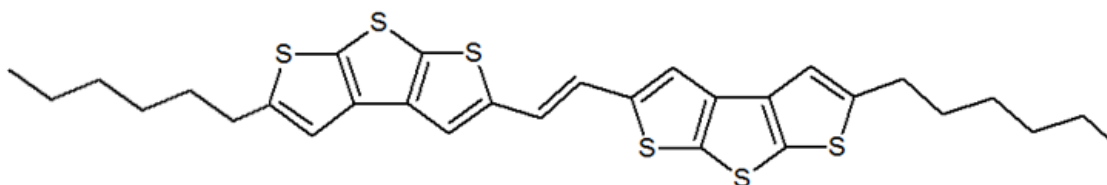
Слика 1.17. Структура деривата тетратијафулвалена (ETDM-TTF) са означеним $S\cdots S$ интеракцијама. Између паралелно постављених молекула деривата ТТФ јављају се и π - π интеракције. [63]

У комбинованој кристалографској и квантнохемијској студији проучаване су најзначајније нековалентне интеракције у кристалним структурама органских проводника и суперпроводника. [23] Показано је да су најзначајније силе у овим кристалним структурама $S\cdots S$ (-0,35 kcal/mol) и $C-H\cdots S$ (-0.60 kcal/mol) интеракције.

Нековалентне интеракције у молекулима органских проводника проучаване су квантнохемијским прорачунима, анализом кристалних структура али и експерименталним техникама попут скенирајуће тунелске микроскопије. [63,65,67,68] Доказано је да постојање густог паковања услед стекинг и $S\cdots S$ интеракција омогућује пренос наелектрисања у кристалима бис-кондензованих тетратијафулваленских структура (EM-TTF). [63,67]

Анализа кристалних структура ЕМ-ТТР је показала да се правац у коме расту ЕМ-ТТР кристали поклапа са правцем у ком делују S⋯S интеракције. Мерења електричне проводљивости су показала да је електрична проводљивост у правцу у ком делују S⋯S интеракције упоредива, а понекад и јача од електричне проводљивости у правцу у ком делују π-π интеракције. [67]

Проучаване су структуре кондензованих деривата тиофена (TDT) коришћењем скенирајуће тунелске микроскопије и жарењем на високим температурама. [68] Ови молекули се понашају као органски полупроводници, а њихова структура је слична структури молекула ТТФ имајући у виду да и они садрже атоме сумпора као део петочланог ароматичног прстена (слика 1.18). Резултати су показали да S⋯S интеракције играју кључну улогу у усмеравању и самоорганизовању TDT фрагмената у две димензије у кристалима ових деривата.



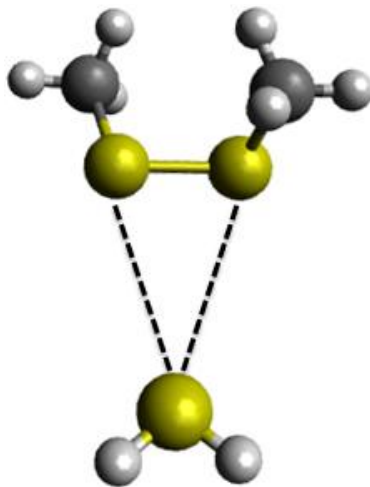
Слика 1.18. Структура кондензованог деривата тиофена (TDT) коришћеног у истраживању. [68]

1.4.3. Интеракције дисулфидне везе

Иако интеракције дисулфидне везе формално спадају у интеракције атома сумпора које су већ обрађене, због изузетног значаја и специфичних особина оне ће бити посебно анализирани.

Генерално, атоми сумпора из дисулфидних веза ступају у исте врсте интеракција као и атоми сумпора ковалентно везани за неки хетероатом. Међутим, за разлику од класичних интеракција атома сумпора које се одвијају или у делу простора у наставку ковалентне везе којом је атом сумпора везан за хетероатом или у простору изнад атома сумпора нормално на раван у којој сумпор лежи, код интеракција дисулфидне везе постоји још једна област од значаја за нековалентне интеракције: област око ковалентне сумпор-сумпор везе.

Ова структурна карактеристика S-S фрагмента омогућује формирање бифуркованих халкогених интеракција. Бифурковане интеракције подразумевају да један од атома који учествују у нековалентном контакту интерагује симултано са два друга атома (слика 1.19).

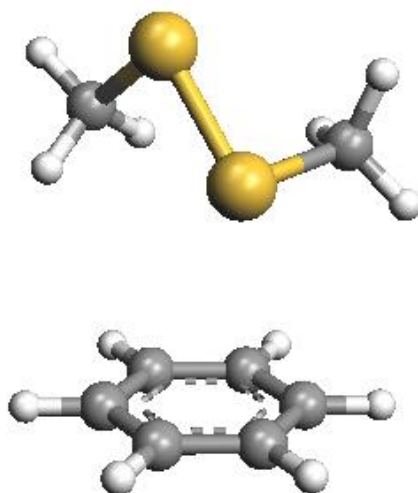


Слика 1.19. Пример бифурковане сумпор-дисулфид интеракције између молекула H_2S и CH_3SSCH_3 .

Проучавање нековалентних интеракција дисулфидне везе је углавном било рађено у склопу свеобухватних истраживања која су се бавила енергијама и геометријским карактеристикама $\text{S}\cdots\text{X}$ интеракција, како коришћењем квантохемијских прорачуна, тако и анализом

кристалних структура малих органских молекула и протеина. [14, 51, 52, 69, 70]

Још 1981. године урађени су први квантохемијски прорачуни којима су одређене енергије интеракција између диметил дисулфида и молекула бензена односно циклохексана. [69] Прорачуни рађени CNDO/2 методом показали су да енергија интеракције између диметил дисулфида и бензена у енергетски најповољнијој оријентацији (слика 1.20) износи -3,33 kcal/mol, док енергија интеракције између диметил дисулфида и циклохексана износи -2,57 kcal/mol.

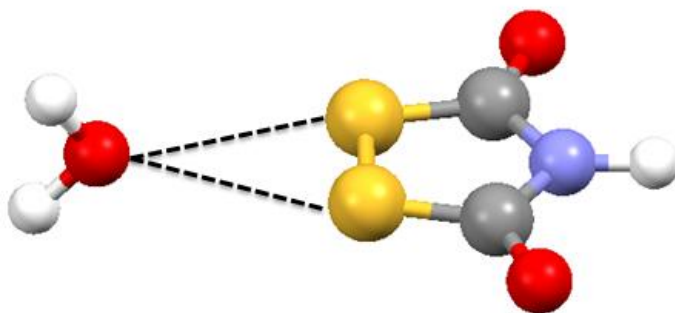


Слика 1.20. Геометрија најстабилније међусобне оријентације молекула диметил дисулфида и бензена. Израчуната енергија интеракције у овом систему износи -3,33 kcal/mol. [69]

С обзиром да су дисулфидне везе у великој мери присутне у протеинима, нековалентне интеракције S-S фрагмента су детаљно анализирани у различитим протеинским системима. [71,72] Квантохемијски и семиемпиријски прорачуни су коришћени за разјашњавање улоге дисулфидне везе у механизму везивања агониста за опоидне рецепторе спрегнуте са G - протеинима. [71] Резултати Хартри-

Фок, AM1 и PM3 прорачуна на одговарајућим моделима указују на постојање интеракције између аспарагинске киселине и дисулфидне везе као и да та интеракција узрокује поларизацију протонованог атома азота са аминокиселине. Ово за последицу има пренос протона на атом сумпора што је праћено раскидањем дисулфидне везе.

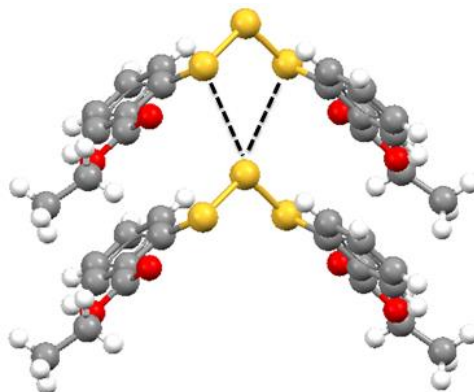
Значај нековалентних интеракција у којима учествују дисулфидне везе је посебно видљив у протеинима. Нековалентне интеракције дисулфидне везе проучаване су у структурама 247 полипептидних ланаца преузетих из Протеинске банке података. [73] У овим структурама пронађена су укупно 572 дисулфидна фрагмента. Примећено је да дисулфидне везе учествују у више различитих типова интеракција у протеинским структурама. Један од најзаступљенијих типова нековалентних контаката у проучаваним полипептидима је интеракција између дисулфидне везе и атома кисеоника (укупно 1307 S-S...O контаката). Чак 538 од 572 дисулфидне везе (94%) остварује интеракцију са карбонилним кисеоником. У погледу интеракција између дисулфидне везе и ароматичних фрагмената аминокиселина, најзаступљеније су оне геометрије у којима је S-S фрагмент паралелан у односу на раван ароматичног прстена. [73]



Слика 1.21. Пример модел система коришћен за рачунање енергије и геометрије бифурковане Y...S интеракције у којој учествује дисулфидна веза. Као фрагмент Y у истраживању су коришћени: H₂O, NH₃, HCHO, F⁻, Cl⁻ и Br⁻. [74]

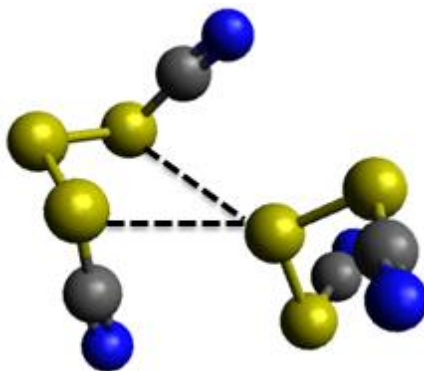
Квантнохемијски прорачуни су коришћени за проучавање енергија и геометрија бифуркованих интеракција у којима учествује дисулфидна веза и молекули H_2O , NH_3 , HCHO као и јони F^- , Cl^- , Br^- . [74] Енергије бифуркованих контаката су проучаване на модел системима (слика 1.21) коришћењем MP2 методе и aug-cc-PVDZ базног сета. Резултати квантнохемијских прорачуна су показали да се најјаче бифурковане интеракције у испитиваним системима успостављају између дисулфидне везе и јона F^- (-34,34 kcal/mol). Што се тиче интеракција са ненаелектрисаним молекулима, најјача интеракција је успостављена између дисулфидне везе и атома азота из NH_3 (-4,56 kcal/mol), док је интеракција са атомом кисеоника из воде нешто слабија (-3,52 kcal/mol). Резултати квантнохемијских прорачуна указују на велики значај електростатике на укупну енергију интеракција између дисулфидне везе и проучаваних хемијских врста, посебно јона. Ипак, систематско проучавање енергија и геометрија интеракција између атома сумпора и дисулфидне везе до сада није урађено.

У кристалним структурама преузетим из Кембричке базе структурних података пронађени су и специфични случајеви бифуркованих интеракција у којима учествују трисулфидни фрагменти (слика 1.22). [75]



Слика 1.22. Бифурковане интеракције $\text{S}\cdots\text{S}$ типа које се јављају између трисулфидних фрагмената у кристалној структури UBADIN. Оба означена контакта су исте дужине (3,609 Å). [75]

За овакве интеракције које се јављају између трисулфидних фрагмената урађени су и квантохемијски прорачуни коришћењем RI-MP2 методе и def2-TZVPD базног сета. [75] Најјаче интеракције добијене су у модел систему приказаном на слици 1.23. Израчуната енергија интеракције између трисулфидних фрагмената у овом систему износила је -4,60 kcal/mol.



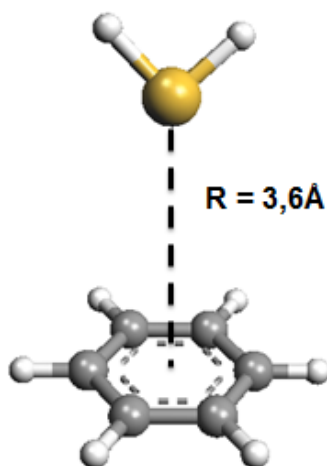
Слика 1.23. Бифурковане интеракције између трисулфидних фрагмената у испитиваном модел систему.

1.4.4. Интеракције између сумпора и незасићених π -система

Геометрије и енергије интеракција између ковалентно везаног атома сумпора и π -система проучаване су како помоћу квантохемијских прорачуна, тако и анализом кристалних структура малих органских молекула и протеина. [15,76-79]

Врло прецизни CCSD(T)/aug-cc-PVDZ прорачуни су коришћени за детаљну квантохемијску студију у којој су испитане енергије $S \cdots \pi$ интеракција између молекула H_2S и бензена. [15] Резултати су показали да енергија најјаче $S \cdots \pi$ интеракције износи -0,81 kcal/mol и одговара геометрији у којој се атом сумпора налази тачно изнад центра прстена бензена.

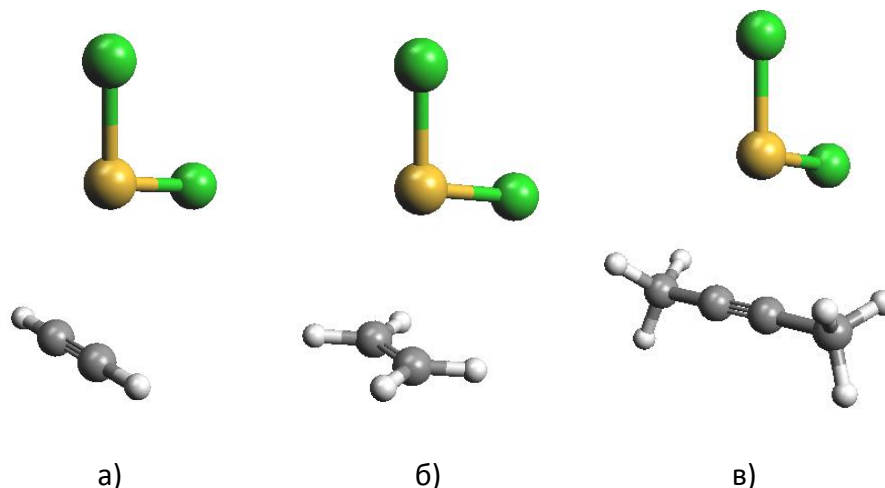
Комбинована квантохемијска и кристалографска студија сумпор $\cdots\pi$ интеракција између атома сумпора из цистеина и ароматичних молекула урађена је на кристалним структурама из Протеинске банке података и на одговарајућим модел системима. [76] У овом раду, геометрије сумпор $\cdots\pi$ интеракција у кристалним структурама протеина које садрже цистеински и ароматични фрагмент су описане у контексту квантохемијских прорачуна на модел систему $\text{H}_2\text{S}/\text{бензен}$. Израчуната енергија сумпор $\cdots\pi$ интеракције у овом систему износи $E_{\text{CCSD(T)}/\text{aug-cc-pVTZ}} = -1,12 \text{ kcal/mol}$ на растојању од $3,6 \text{ \AA}$. Овакве геометрије (слика 1.24) су пронађене у великом броју у структурама преузетим из Протеинске банке података, при чему су се интеракције у кристалима протеина јављале на растојањима од $3,5$ до $4,0 \text{ \AA}$. [76]



Слика 1.24. Геометрија модел система у ком су испитиване енергије сумпор $\cdots\pi$ интеракција. Израчуната вредност енергије најјаче сумпор $\cdots\pi$ интеракције износи $E_{\text{CCSD(T)}/\text{aug-cc-pVTZ}} = -1,12 \text{ kcal/mol}$. [76]

Иако су се у наведеним радовима сумпор $\cdots\pi$ интеракције углавном односиле на системе у којима ароматични прстен игра улогу незасићеног фрагмента са којим сумпор интерагује, то не мора увек да буде случај.

Систематска квантнохемијска анализа сумпор $\cdots\pi$ интеракција урађена је за системе типа $SX_2\cdots A$ где X представља атом неког халогеног елемента, а A мале органске молекуле са незасићеном везом који имају улогу акцептора. [77] Прорачуни су рађени коришћењем ZORA-BLYP/TZ2P нивоа теорије и D3(BJ) корекције за дисперзију. Модел системи коришћени за рачунање сумпор $\cdots\pi$ интеракција дати су на слици 1.25.



Слика 1.25. Модел системи за рачунање $X_2S\cdots\pi$ интеракција коришћени у истраживању. Израчунате су енергије интеракција између атома сумпора у молекулама SF_2 , SCl_2 , SBr_2 и SI_2 и молекула а) етина, б) етена и в) 2-бутина. [77]

Резултати квантнохемијских прорачуна су показали да са повећањем позитивног наелектрисања на атому сумпора јачају и $S\cdots\pi$ интеракције. Веома јаке $F_2S\cdots\pi$ интеракције израчунате су у систему $F_2S\cdots 2$ -бутин. Енергија ових интеракција износи $E_{ZORA-BLYP-D3(BJ)/TZ2P} = -7,30$ kcal/mol. Анализа декомпозиције енергије је показала да највећи допринос укупној енергији ове интеракције даје електростатичка компонента (-16,30 kcal/mol), затим компонента која се односи на орбиталне интеракције (-14,8), док је допринос дисперзионе компоненте вишеструко мањи (-4,80 kcal/mol).

2. ПРЕДМЕТ ИСТРАЖИВАЊА И МЕТОДОЛОГИЈА

Нековалентне S··S интеракције су веома значајне због своје структурне улоге у различитим молекулским системима, од кристала неорганских и органских једињења до биомолекула. Иако постоје бројне студије везане за природу и енергију S··S интеракција систематска студија којом су испитиване геометрије и енергије ових интеракција у малим органским молекулима и протеинима до сада није урађена. Ово се посебно односи на системе који представљају основу за органске проводнике, али и на значајне биохемијске системе попут протеина.

Ова докторска дисертација има за циљ свеобухватну и систематску анализу енергија и геометрија S··S и S-S··S интеракција у малим органским молекулима укључујући и молекуле органских проводника и протеина.

У оквиру овог истраживања дефинисане су преферентне геометрије S··S интеракција и анализирани заступљености ових интеракција у кристалним структурама из Кембричке базе структурних података и Протеинске банке података. [8] Истраживање обухвата статистичку анализу геометријских параметара из кристалних структура помоћу којих је могуће дефинисати геометријске карактеристике S··S интеракција. У ове параметре спадају растојања између интерагујућих атома сумпора, али и одговарајући углови између X-S фрагмената као и торзиони углови између равни у којима леже интерагујући атоми сумпора.

Поред анализирања интеракција у кристалним структурама, за потребе овог истраживања коришћени су и квантохемијски прорачуни на модел системима у којима су рачунате енергије и геометрије S··S интеракција. На основу најчешћих геометрија добијених анализирањем кристалних структура направљени су модел системи за квантохемијске

прорачуне. Систематски су мењана сумпор-сумпор растојања и рачунате енергије интеракције за различите тачке. Енергије у тачкама у којима је израчуната најјача интеракција су поново израчунате на CCSD(T)/CBS [80] нивоу, с обзиром да је показано да овај ниво теорије даје резултате који су у одличној сагласности са експерименталним резултатима. [286] У овој докторској дисертацији за рачунање CCSD(T)/CBS енергија интеракција коришћена је метода екстраполације коју су предложили Маки и Дилабио (*Mackie* и *DiLabio*). [8, 646, 81] У системима попут тетратијафулвалена и његових деривата, у којима је тешко издвојити појединачне интеракције, израчунат је NCI (*Non-Covalent Interaction index*) индекс и искоришћен за анализу нековалентних интеракција између атома сумпора.

За израчунате енергије интеракције урађена је SAPT (*Symmetry-Adapted Perturbation Theory*) декомпозиција енергије интеракција и резултати декомпозиције енергије су употребљени за анализирање природе испитиваних S...S интеракција. С обзиром на велики значај електростатичких интеракција у молекулском препознавању, израчунате су и мапе електростатичког потенцијала за испитиване молекуле и упоређене са резултатима SAPT анализе.

Поређењем резултата статистичке анализе геометријских параметара из кристалних структура са резултатима квантохемијских прорачуна изведени су свеобухватни закључци и систематски је испитано нековалентно везивање атома сумпора у проучаваним системима.

2.1. Претраживање база кристалографских података

Базе кристалографских података представљају кључни извор експерименталних података за све оне који се баве проучавањем нековалентних интеракција. Ово није изненађујуће ако се узме у обзир да

се молекули у чврстом стању пакују у енергетски најстабилније структуре руковођени нековалентним контактима. Најзначајније базе кристалографских података су Кембричка база структурних података (*Cambridge Structural Database, CSD*) [82–86] и Протеинска банка података (*Protein Data Bank, PDB*). [87] Кембричка база структурних података садржи кристалографске податке о малим органским и органометалним једињењима који се састоје из до 500 атома, док Протеинска банка података садржи структурне податке о протеинима и нуклеинским киселинама који су у највећој мери добијени рендгенском структурном анализом, иако се могу комбиновати и са резултатима NMR експеримената.

Структуре из обе наведене базе података коришћене су у оквиру овог истраживања за проучавање карактеристика S··S интеракција. За претрагу Кембричке базе података коришћен је програм **ConQuest**. [88] У оквиру претрага урађених у овом програму коришћена су ограничења како би биле издвојене само оне структуре које задовољавају следеће критеријуме:

- узимане су у обзир само кристалне структуре са вредностима кристалографског фактора R мањим од 0,1
- издвојене су само структуре са одређеним координатама атома
- издвојене су само структуре без грешака
- из претраге су искључене полимерне структуре, као и оне структуре које су решене дифракцијом из праха
- у свим издвојеним структурама положаји атома водоника су аутоматски нормализовани

За визуелизацију кристалних структура и модел система, као и за мерења геометријских параметара коришћен је програм **Mercury**. [88–91] Поред овог програма, за визуелизацију тродимензионалних структура у овом раду коришћени су и програми **Avogadro** и **ArgusLab**. [92,93]

2.2. Израчунавање енергија нековалентних интеракција

Енергија нековалентне интеракције између молекула X и Y се израчунава као разлика између енергије димера и збира енергије мономера између којих се успоставља интеракција. Ово се може приказати једначином:

$$\Delta E_{x...y} = E_{x...y} - (E_x + E_y) \quad (2.1)$$

где је $\Delta E_{x...y}$ израчуната енергија интеракције, $E_{x...y}$ је енергија димера, док су E_x и E_y енергије мономера X и Y. Метода за рачунање енергије интеракције у квантној хемији која је дата у једначини 2.1 праћена је систематском грешком која се назива „грешка суперпозиције базног сета“ (*Basis Set Superposition Error, BSSE*). Како се атоми интерагујућих молекула (или различитих делова истог молекула) међусобно приближавају, долази до преклапања њихових базних функција. Том приликом, атоми једног мономера користе базне функције другог мономера што доводи до грешке у рачунању укупне енергије интеракције. Овај проблем се може решити применом неке од метода за елиминисање грешке суперпозиције базиса. У оквиру овог истраживања у те сврхе коришћена је „метода корекције противтежом“ (*counterpoise method*). [94]

Све енергије интеракција у оквиру ове дисертације рачунате су на претходно оптимизованим геометријама молекула мономера који учествују у интеракцији. За сваку оптимизовану геометрију израчунати су вибрациони спектри и на основу одсуства негативних фреквенција потврђено је да су добијене оптимизоване геометрије заиста глобални минимуми.

Сви прорачуни оптимизације геометрије, рачунања вибрационих спектра и рачунања енергија интеракције рађени су у програмском пакету **Gaussian09**. [95]

Поред рачунања геометрија и енергија интеракције, нековалентни контакти су у појединим случајевима анализирани коришћењем NCI индекса. Ова метода је примењена у случају интеракција између молекула тетратијафулвалена где се S...S контакти јављају истовремено са π - π интеракцијама између ароматичних система. NCI индекс је начин за визуелизацију нековалентних интеракција у тродимензионалном простору заснован на вредностима електронске густине и њеним изводима. [96] Помоћу ове методе могуће је визуелизовати области у којима се јављају Ван дер Валсове привлачне интеракције, водоничне везе али и области у којима се јављају одбојне интеракције. Рачунање NCI индекса и визуелизација тако добијених резултата рађена је у програму **MultiWfn 3.7**. [97]

2.3. Декомпозиција енергије интеракција

Декомпозиција енергије интеракција је концепт који омогућава поделу израчунате енергије интеракција на различите доприносе чиме се може остварити дубљи увид у природу проучаваних интеракција. [98] Прве идеје о могућности декомпозиције енергије интеракција појавиле су се пре готово пет деценија у радовима Морокуме и сарадника. [99] Анализа декомпозиције енергије (EDA) по Морокуми је убрзо унапређена у нову шему декомпозиције енергије познату под називом **Китаура - Морокума шема**. Ова метода је варијациона у својој основи и заснива се на подели енергије интеракције на различите доприносе према следећој једначини:

$$\Delta E = \Delta E_{ES} + \Delta E_{EX} + \Delta E_{POL} + \Delta E_{CT} + \Delta E_{MIX} \quad (2.2)$$

У датој једначини члан ΔE_{ES} представља електростатичку интеракцију између интерагујућих атома или молекула, члан ΔE_{EX} описује

компоненту која се односи на енергију измене, ΔE_{POL} описује поларизационе интеракције које потичу од промене расподеле наелектрисања на једном молекулу у присуству другог молекула, ΔE_{ST} је компонента преноса наелектрисања са попуњених орбитала једног мономера у непопуњене орбитале другог мономера, док члан ΔE_{MIX} описује све остале доприносе који се не могу сврстати ни у један од претходно дефинисаних доприноса укупној енергији интеракције.

Ипак, ова шема за декомпозицију енергије интеракције је имала велики недостатак: она је омогућавала само декомпозицију енергија интеракције израчунатих Хартри-Фок методом. С обзиром да енергија израчуната овом методом не описује добро дисперзионе интеракције, допринос дисперзије укупној енергији интеракције уопште није разматран у оквиру Китаура – Морокума шеме за декомпозицију енергије интеракција.

2.4. SAPT (Symmetry-Adapted Perturbation Theory) декомпозиција енергије

У случају слабих интеракција између молекула могуће је занемарити дисторзије у молекулу које потичу од њихових међусобних интеракција. [100] Ова апроксимација лежи у основи SAPT приступа који полази од изолованих мономера, а енергију интеракције између њих посматра као мале доприносе Кулоновог типа настале услед међусобне пертурбације мономера. За разлику од ранијих метода декомпозиције енергије, SAPT се заснива на пертурбационом приступу, односно енергију интеракције посматра као пертурбацију укупне енергије проучаваног система. Велика предност оваквог приступа је што његовом применом не долази до грешке услед суперпозиције базног сета (BSSE). SAPT метода

разлаже енергију интеракције између мономера А и Б на начин дат у једначини 2.3. [101]

$$\Delta E_{\text{SAPT}} = E^{(1)}_{\text{elst}} + E^{(1)}_{\text{exch}} + E^{(2)}_{\text{ind}} + E^{(2)}_{\text{exch-ind}} + E^{(2)}_{\text{disp}} + E^{(2)}_{\text{exch-disp}} + T \quad (2.3)$$

У датој једначини члан $E^{(1)}_{\text{elst}}$ означава електростатичку енергију првог реда, $E^{(1)}_{\text{exch}}$ означава енергију измене првог реда, $E^{(2)}_{\text{ind}}$ и $E^{(2)}_{\text{exch-ind}}$ означавају енергије индукције и измене другог реда, док $E^{(2)}_{\text{disp}}$ и $E^{(2)}_{\text{exch-disp}}$ означавају енергије дисперзије и измене другог реда. Члан T који се налази на крају једначине означава корекције трећег или виших редова. Компонента индукције представља енергију поларизације мономера у пољу фиксиране густине наелектрисања другог мономера. Дисперзиона компонента представља дисперзиону корекцију MP2 вредности корелационе енергије. Поред основне SAPT0 методе, временом су се развијале и методе вишег реда попут SAPT2, SAPT2+ и SAPT2+3 методе. [101] SAPT2+3 метода комбинована са довољно великим базним сетом веома прецизно одређује енергију корелације електрона и по тачности је слична CCSD(T) методи. [102]

Прорачуни декомпозиције енергије у овом раду рађени су коришћењем програма **PSI4**. [103]

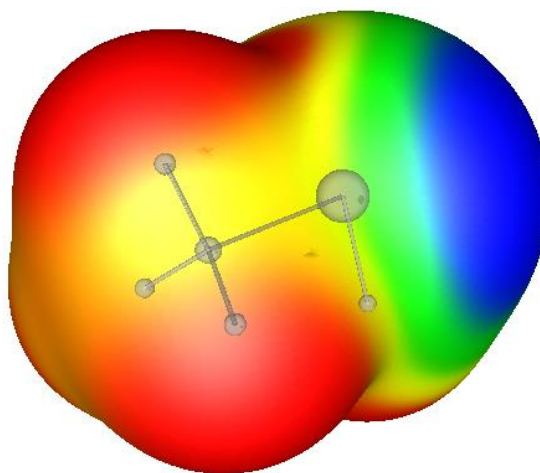
2.5. Електростатички потенцијал молекула

Електростатички потенцијал молекула је величина која показује како одређени део површине молекула интерагује са спољашњим наелектрисањем. [104] Уколико говоримо о електростатичком потенцијалу у конкретној тачки, он се може дефинисати као рад неопходан да се јединица позитивног наелектрисања доведе из бесконачности у ту тачку. Електростатички потенцијал је дефинисан следећом једначином:

$$E_p(r) = \sum_X \frac{Z_X}{|R_X - r|} - \int \frac{\rho(r') dr'}{|r' - r|} \quad (2.4)$$

У једначини 2.4 члан $E_p(r)$ представља вредност електростатичког потенцијала на неком растојању r , Z_X представља наелектрисање језгра X које се налази у тачки R_X док је ρ ознака за електронску густину.

Мапе електростатичког потенцијала представљају тродимензионалну расподелу наелектрисања на површини неког молекула (слика 2.1).



Слика 2.1. Мапа електростатичког потенцијала за молекул CH_3SeH приказана на Ван дер Валсовој површини молекула. Црвена боја означава јако позитивно наелектрисање, жута умерено позитивно наелектрисање, зелена умерено негативно наелектрисање, док плава боја означава изразито негативно наелектрисање.

Различита наелектрисања су означена различитим бојама на мапама електростатичког потенцијала, тако да омогућују једноставно тумачење расподеле наелектрисања на површини молекула. Површина неког молекула представља изложене делове сфера атома који улазе у састав датог молекула. Уколико говоримо о Ван дер Валсовој површини, онда се центри атома који сачињавају молекул налазе на растојању од површина сфера које одговара Ван дер Валсовом радијусу. Ван дер Валсова

површина је најчешћа површина која се узима у обзир за рачунање и представљање електростатичког потенцијала молекула.

Мапе омогућују визуелизацију позитивних и негативних региона електростатичког потенцијала молекула. Информације које се могу добити на основу мапа електростатичког потенцијала су од кључног значаја за предвиђање нековалентног везивања молекула, за рајзашњавање процеса молекулског препознавања али и за тумачење резултата добијених анализом кристалографских података и резултата квантнохемијских прорачуна.

Електростатички потенцијал молекула се може предвидети методама рачунарске хемије, али се може одредити и помоћу експеримената дифракције X-зрака.

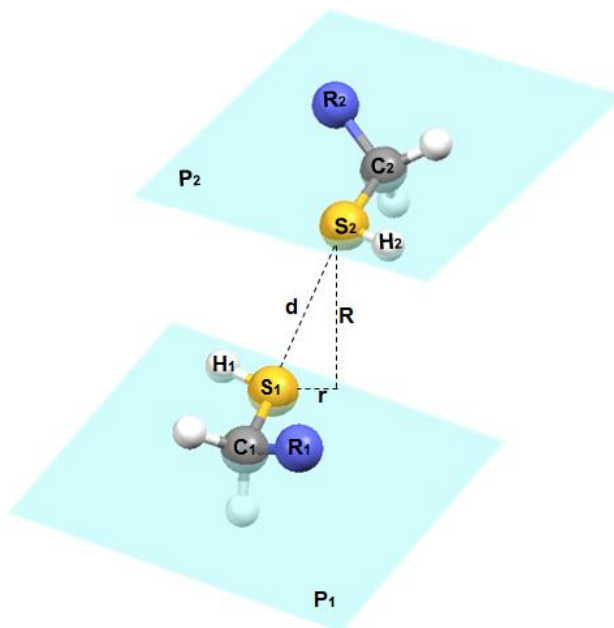
С обзиром да су халкогене интеракције великим делом електростатичке природе и да је електростатика кључна за објашњавање геометрија ових интеракција, не чуди што су мапе електростатичког потенцијала од изузетног значаја у истраживању S...S контаката.

У оквиру ове дисертације, електростатички потенцијали молекула су рачунати коришћењем **Wave Function Analysis - Surface Analysis Suite (WFA-SAS)** софтвера. [105]

3. ПРОУЧАВАЊЕ ГЕОМЕТРИЈА И ЕНЕРГИЈА СУМПОР-СУМПОР ИНТЕРАКЦИЈА

3.1. Претрага Кембричке базе структурних података

Како би се пронашле кристалне структуре које садрже интрамолекулске сумпор-сумпор (S-S) контакте између два цистеинска остатка урађена је претрага Кембричке базе структурних података (CSD, верзија 5.36) коришћењем програма ConQuest 1.17. База структурних података је претражена на кристалне структуре које садрже барем једну интеракцију између атома сумпора из тиолних група (-SH) за коју могу бити везани било који други атоми или групе (R-CH₂SH). Геометријски параметри који су задати за претрагу CSD су приказани на слици 3.1.



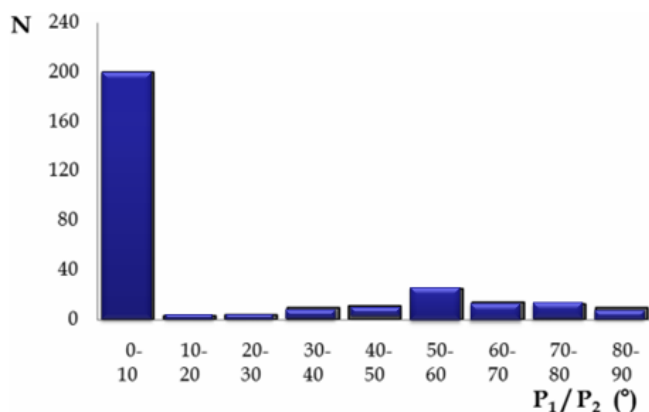
Слика 3.1. Геометријски параметри и фрагмент коришћени за претрагу CSD. Растојање између атома сумпора је означено као d . Средње равни интерагујућих фрагмената обележене су као P_1 и P_2 и садрже атоме C_1 , S_1 , H_1 односно C_2 , S_2 , H_2 , тим редоследом. Растојање од S_1 атома сумора једног молекула до P_2 равни другог молекула представља нормално растојање R .

Може се сматрати да се S··S интеракција између два цистеинска остатка успоставља уколико је растојање d између интерагујућих атома сумпора мање од 5,0 Å те је у претрази растојање ограничено на наведену вредност. Уз то, за претрагу су дефинисане средње равни оба фрагмента. Раван обележена као P_1 је дефинисана атомима $C_1-S_1-H_1$, док је раван другог фрагмента (P_2) дефинисана атомима $C_2-S_2-H_2$. Торзиони угао који формирају $H_1-S_1··S_2-H_2$ атоми је коришћен за описивање геометрија S··S интеракција, а вредности овог угла се добијају непосредно као резултат претраге CSD.

Поред S··S интеракција, у оквиру исте претраге разматране су и интермолекулске водоничне везе које се могу успоставити између цистеинских остатака приказаних на слици 3.1. Стога, Кембричка база структурних података је претражена и на интермолекулске S-H··S и C-H··S контакте. Као критеријуми за претрагу CSD коришћени су они којима су дефинисане наведене интеракције те је растојање између атома водоника и атома сумпора ограничено да буде краће од 3,3 Å, а S-H··S и C-H··S углови већи од 90°.

Претрагом Кембричке базе структурних података пронађено је 116 кристалних структура у којима постоји 290 S··S контаката са растојањем између атома сумпора мањим од 5,0 Å. Добијени сет података из CSD је даље коришћен за статистичку анализу неколико геометријских параметра у циљу дефинисања преферентних геометријских карактеристика S··S интеракција.

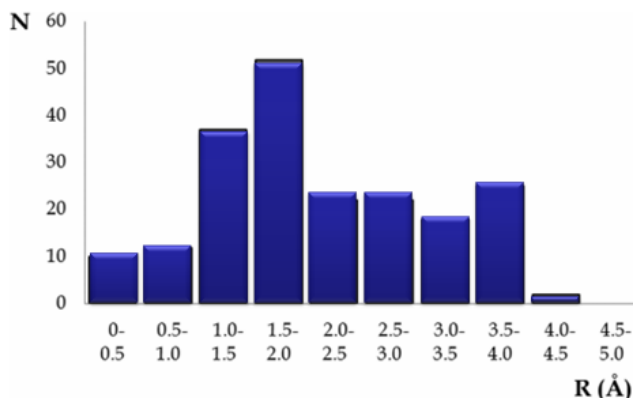
Најпре је урађена расподела P_1/P_2 угла који формирају равни интерагујућих фрагмената P_1 и P_2 . Расподела приказана на слици 3.2 показује да највећи број контаката има вредност овог угла у опсегу од 0° до 10°. Овакав резултат указује на паралелну оријентацију P_1 и P_2 равни, тј. да је у кристалним структурама фаворизована паралелна оријентација између цистеинских остатака.



Слика 3.2. Расподела вредности P_1/P_2 угла у сету података за S··S интеракције са растојањем између атома сумпора мањим од 5,0 Å.

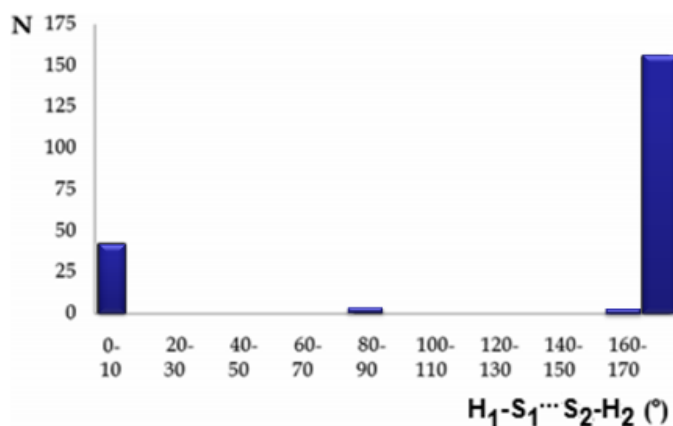
Паралелна оријентација (P_1/P_2 угао мањи од 10°) постоји у 200 контаката што представља око 69% укупног броја контаката добијених претрагом CSD. Будући да је удео паралелних интеракција у испитиваним кристалним структурама значајан, за даљу статистичку анализу коришћени су само они контакти у којима постоји паралелна оријентација цистеинских фрагмената.

Расподела нормалног растојања R (слика 3.3) показује да већина паралелних контаката има вредност R у опсегу од 1,5 Å до 2,0 Å.



Слика 3.3. Расподела вредности нормалног растојања R у сету података за S··S интеракције са растојањем између атома сумпора мањим од 5,0 Å и паралелном оријентацијом (P_1/P_2 угао мањи од 10°).

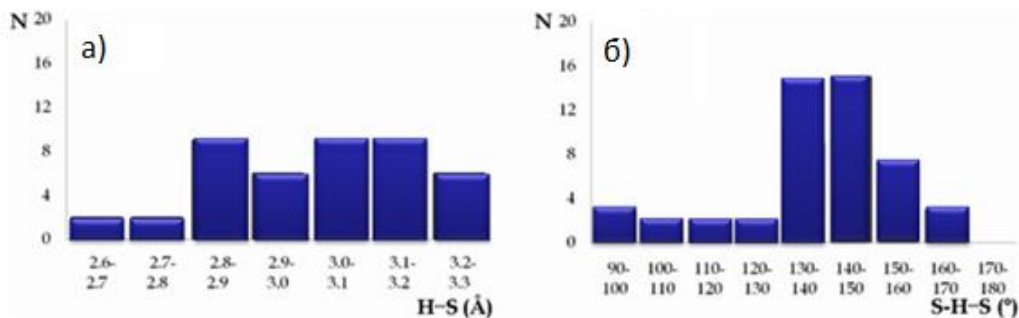
Међусобна оријентација тиолних група интерагујућих цистеинских остатака се може дефинисати преко торзионог угла означеног атомима $H_1-S_1 \cdots S_2-H_2$ (слика 3.1). Расподела вредности торзионог угла за $S \cdots S$ контакте у паралелној оријентацији је приказана на слици 3.4. Расподела показује да највећи број контаката има вредност угла од 170° до 180° .



Слика 3.4. Расподела вредности $H_1-S_1 \cdots S_2-H_2$ торзионог угла у сету података за $S \cdots S$ интеракције са растојањем између атома сумпора мањим од $5,0 \text{ \AA}$ и паралелном оријентацијом (P_1/P_2 угао мањи од 10°).

У другом делу претраге су проучаване $S-H \cdots S$ и $C-H \cdots S$ интеракције. У оквиру 290 контаката добијених претрагом, а који имају $S \cdots S$ растојања краћа од $5,0 \text{ \AA}$, пронађене су 43 $S-H \cdots S$ интеракције које су задовољавале раније наведене критеријуме ($d_{H \cdots S} < 3,3 \text{ \AA}$ и угао $S-H \cdots S > 90^\circ$). Такође, ове интеракције су разматране и у контактима који имају паралелну оријентацију интерагујућих фрагмената (200 контаката у којима је P_1/P_2 угао мањи од 10°). У овом сету података, пронађено је 12 таквих интеракција.

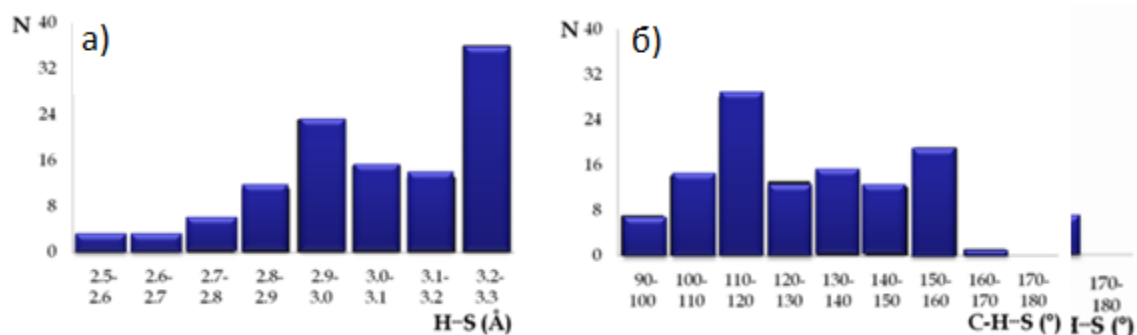
Расподела $H \cdots S$ растојања (слика 3.5a) показује да не постоји изражена тежња ка одређеним вредностима овог растојања. Ипак, може се уочити да је у значајном броју контаката растојање најчешће између $2,8 \text{ \AA}$ и $3,2 \text{ \AA}$. Насупрот томе, расподела $S-H \cdots S$ угла (слика 3.5б) показује изражен пик за вредности од 130° до 160° .



Слика 3.5. Расподела вредности а) $H\cdots S$ растојања и б) $S-H\cdots S$ угла у сету података за $S\cdots S$ интеракције са растојањем између атома сумпора мањим од $5,0 \text{ \AA}$.

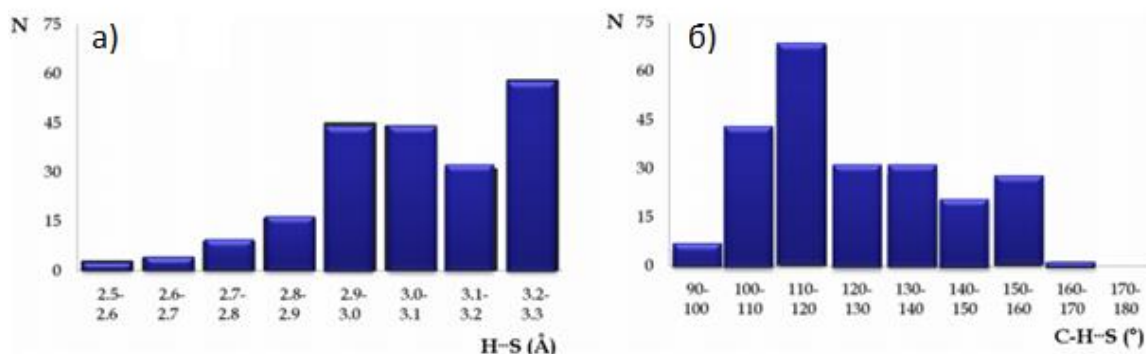
Као што је већ споменуто, поред $S-H\cdots S$ засебно су испитиване и $C-H\cdots S$ интеракције. Најпре је у оквиру контаката са $S\cdots S$ растојањем између атома мањим од $5,0 \text{ \AA}$ одређено да укупно 109 $C-H\cdots S$ интеракција задовољава задате критеријуме претраге ($d_{H\cdots S} < 3,3 \text{ \AA}$ и угао $C-H\cdots S > 90^\circ$). Као и у претходном случају, одређен је и број ових интеракција у групи контаката са паралелном оријентацијом цистеинских остатака (200 контаката у којима је P_1/P_2 угао мањи од 10°). У овом сету података пронађене су 82 $C-H\cdots S$ интеракције.

Дијаграм расподеле вредности $H\cdots S$ растојања показује два пика и то први за вредности растојања од $2,9 \text{ \AA}$ до $3,0 \text{ \AA}$ и други од $3,2 \text{ \AA}$ до $3,3 \text{ \AA}$ (слика 3.6a). Расподела вредности $C-H\cdots S$ угла (слика 3.6б) показује један пик за вредности између 110° и 120° .



Слика 3.6. Расподела вредности а) $H\cdots S$ растојања и б) $C-H\cdots S$ угла у сету података за $S\cdots S$ интеракције са растојањем између атома сумпора мањим од $5,0 \text{ \AA}$.

На крају, спроведена је посебна претрага C-H...S интеракција између цистеинских остатака по истим критеријумима ($d_{\text{H}\cdots\text{S}} < 3,3 \text{ \AA}$ и угао C-H...S $> 90^\circ$). Међутим, у овој претрази S...S растојање није било ограничено. Број кристалних структура добијених оваквом претрагом износи 104. У тим кристалним структурама постоји 210 C-H...S интеракција. Дијаграми расподеле H...S растојања и C-H...S угла приказани на слици 3.7 указују на сличност са расподелом која је добијена за S...S контакте са ограниченим растојањем до $5,0 \text{ \AA}$ између два сумпора приказаном на слици 3.6. Разлика је у томе што су пикови за H...S растојања нешто мање изражени док су пикови за C-H...S угао више изражени у случају када не постоји ограничење S...S растојања.



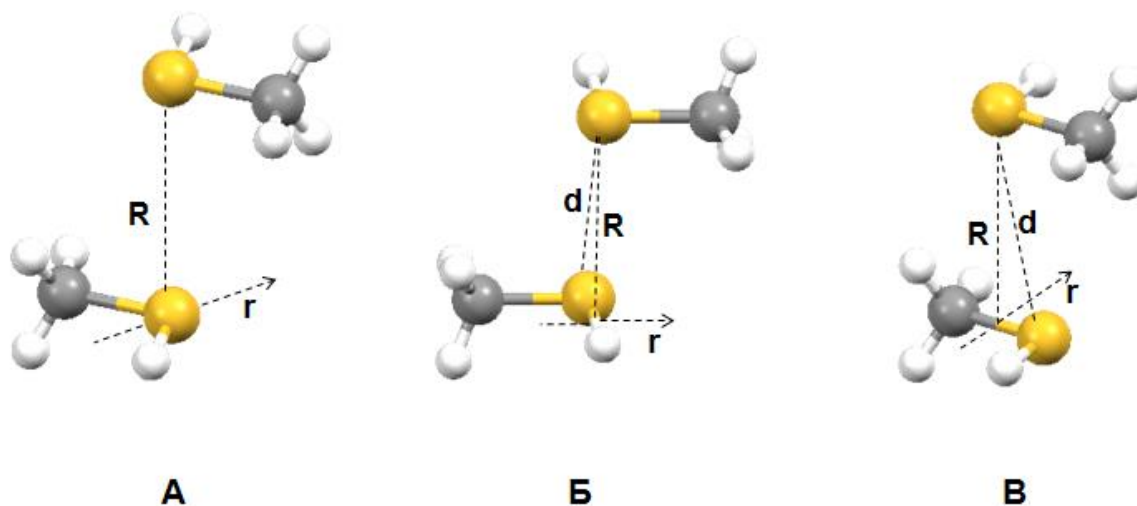
Слика 3.7. Расподела вредности а) H...S растојања и б) C-H...S угла за C-H...S интеракције без ограничења растојања између атома сумпора.

3.2. Квантохемијски прорачуни енергије S...S интеракције

Како је претрага Кембричке базе структурних података показала да је већина S...S контаката између цистеинских фрагмената у паралелној оријентацији, поставља се питање да ли су ове интеракције привлачне, а не само последица паковања у кристалној структури. У ту сврху, урађени су квантохемијски прорачуни помоћу којих је одређена енергија S...S интеракција. Као модел систем који репрезентује цистеински фрагмент

изабран је метантиол (CH_3SH) будући да поседује тиолну групу везану за угљеников атом.

Да би се испитала енергија сумпор-сумпор интеракција, у овом раду је коришћено неколико модел система који се састоје од два молекула метантиола у различитим оријентацијама. Геометрија молекула метантиола је оптимизована применом MP2 методе и cc-pVQZ базног сета. [106, 107] Модел системи приказани на слици 3.8 моделовани су на основу резултата који су добијени анализом података из кристалних структура.



Слика 3.8. Димери метантиола са паралелном оријентацијом интерагујућих молекула и геометријски параметри коришћени за квантнохемијске прорачуне енергије S...S интеракције. Растојање између атома сумпора је означено са d , нормално растојање између молекула са R , док је хоризонтално померање (офсет) означено са r .

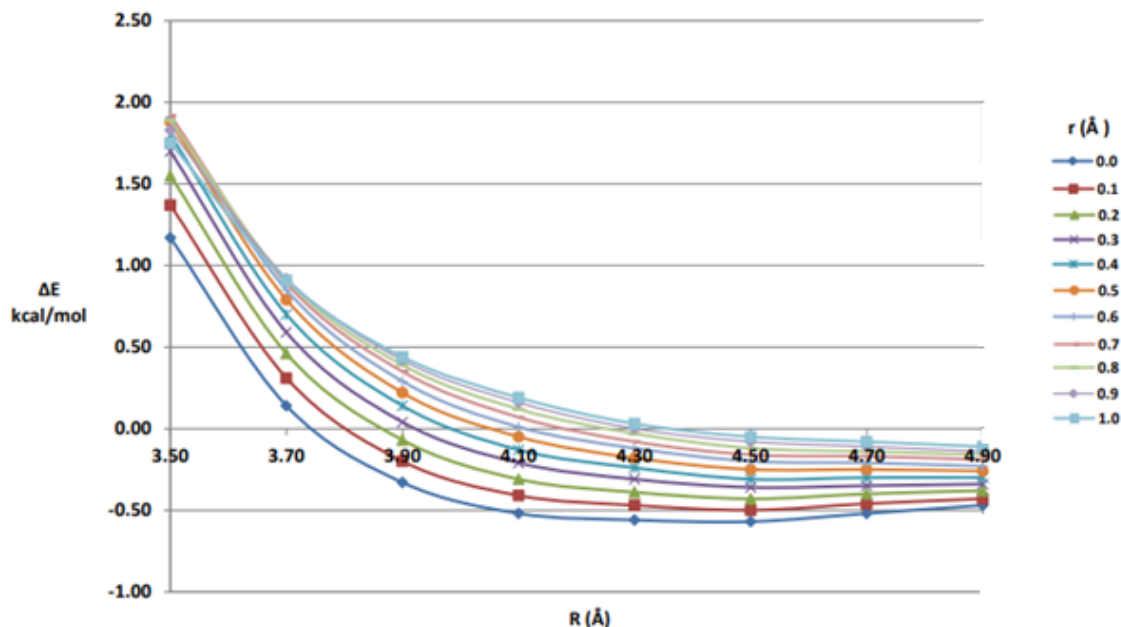
Наиме, с обзиром да већина S...S интеракција у кристалним структурама има паралелну оријентацију цистеинских остатака (слика 3.2), молекули метантиола у модел системима **A**, **B** и **C** су међусобно у паралелној оријентацији. Заправо, средње C-S-H равни два метантиола су паралелне. Вредност торзионог угла $\text{H}_1\text{-S}_1\cdots\text{S}_2\text{-H}_2$ такође одговара оној која је најчесталија у кристалним структурама (слика 3.4) и износи 180° .

У модел систему **A**, атоми сумпора интерагујућих молекула метантиола се налазе један изнад другог. Модел систем **B** је конструисан тако да се атом сумпора једног молекула метантиола налази изнад средине S-H везе другог метантиола, док је у случају модел система **B** атом сумпора једног молекула метантиола изнад средине C-S везе другог молекула.

За рачунање енергије интеракције у модел системима **A-B** геометрије мономера су фиксиране, док је положај другог молекула мењан sukcesивним повећањем офсета r . При томе, вредност нормалног растојања R је систематски мењана како би се добила вредност R при којој се успоставља најјача интеракција.

У модел систему **A**, један молекул метантиола је фиксиран док је положај другог молекула мењан од почетне позиције (када су атоми сумпора један изнад другог, $r = 0,0 \text{ \AA}$) смицањем дуж правца који који полови C-H-S угао фиксираног молекула (слика 3.8). Код модел система **B**, други молекул је из почетне позиције смицан дуж правца средине S-H везе, док је у случају модел система **B** други молекул померан дуж правца средине C-S везе (слика 3.8). У циљу испитивања површине потенцијалне енергије S...S интеракције коришћен је TPSS-D3 функционал [108, 109] са корекцијом за дисперзију као и aug-cc-pVDZ [107, 110, 111] базни сет будући да су добијене енергије за наведене модел системе у одличној сагласности са тачним енергијама израчунатим на CCSD(T)/CBS нивоу.

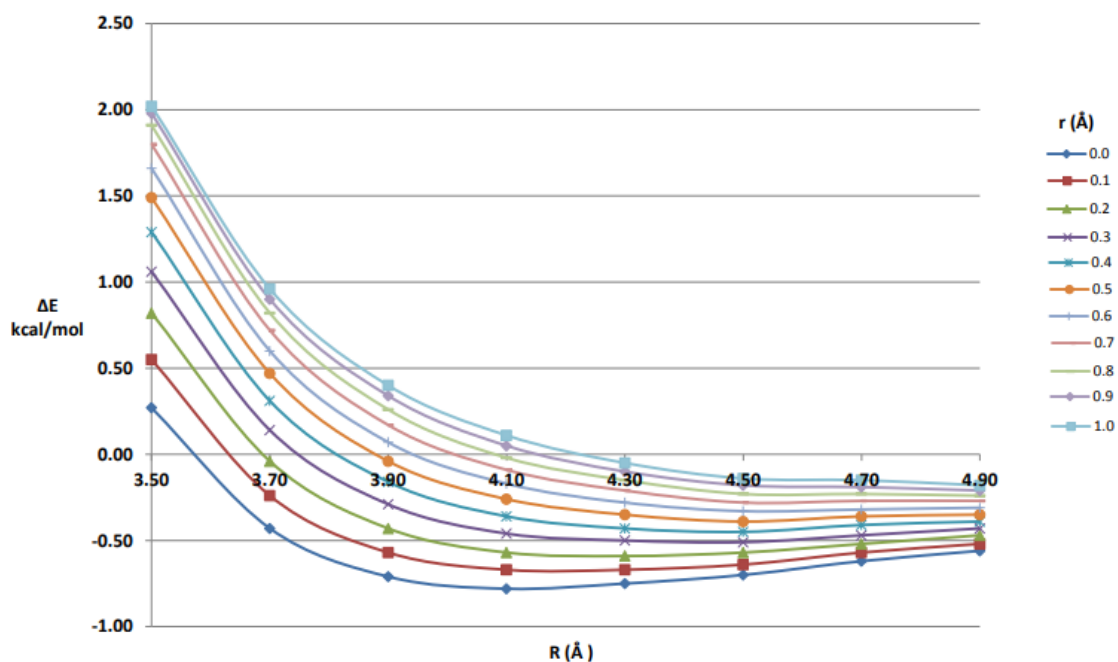
На слици 3.9 приказане су криве потенцијалне енергије за модел систем **A**.



Слика 3.9. Криве потенцијалне енергије за S...S интеракције у модел систему А израчунате на TPSS-D3/aug-cc-pVDZ нивоу. Криве су рачунате мењањем нормалног растојања R за серију офсет вредности r .

Са слике се може уочити да се најјача S...S интеракција у модел систему А успоставља при вредности офсета од $0,0 \text{ \AA}$, дакле, када се атоми сумпора налазе тачно један изнад другог. Повећањем вредности офсета r , долази до слабљења S...S интеракција. Минимум на кривој потенцијалне енергије израчунат за наведени офсет има вредност нормалног растојања (као и растојања d између атома сумпора) $4,50 \text{ \AA}$. Вредност енергије интеракције у најстабилнијој геометрији процењена на TPSS-D3/aug-cc-pVDZ нивоу износи $-0,57 \text{ kcal/mol}$. За ову геометрију, енергија израчуната CCSD(T)/CBS методом има вредност $-0,52 \text{ kcal/mol}$.

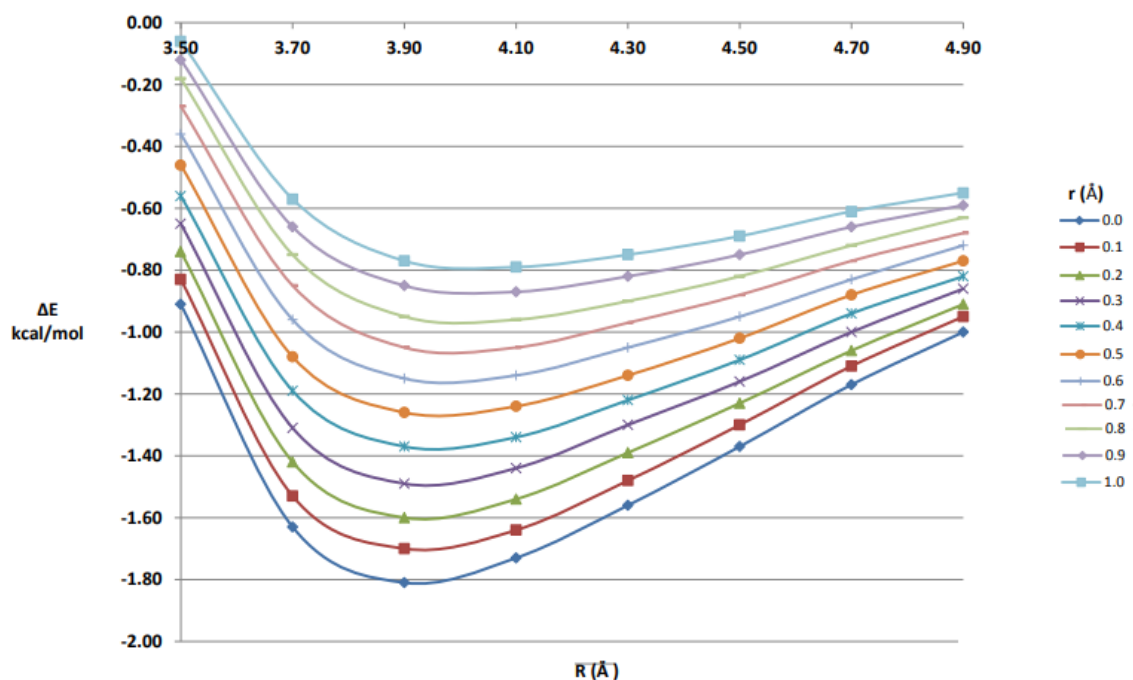
Као и у претходном случају, и за модел систем Б је показано да се најјача S...S интеракција јавља када је офсет $r = 0,0 \text{ \AA}$ што се може уочити са слике 3.10.



Слика 3.10. Криве потенцијалне енергије за S...S интеракције у модел систему Б израчунате на TPSS-D3/aug-cc-pVDZ нивоу. Криве су рачунате мењањем нормалног растојања R за серију офсет вредности r .

Такође, може се опазити исти тренд као за модел систем А; повећање вредности офсета r доводи до слабљења S...S интеракција. Међутим, најјача интеракција за овај модел систем је нешто јача у поређењу са оном израчунатом за модел А. Вредност енергије интеракције у најстабилнијој геометрији израчуната на TPSS-D3/aug-cc-pVDZ нивоу износи -0,78 kcal/mol, док је CCSD(T)/CBS енергија -0,72 kcal/mol. У овој геометрији, када се атом сумпора једног молекула метантиола налази изнад центроида S-H везе другог молекула, растојање d између атома сумпора износи 4,15 Å што је краће него у случају модел система А.

Када се разматра последњи испитивани модел систем са паралелном оријентацијом интерагујућих молекула (модел систем В), јасно се уочава да су S...S интеракције далеко јаче у поређењу са онима израчунатим за претходна два модел система (слика 3.11).



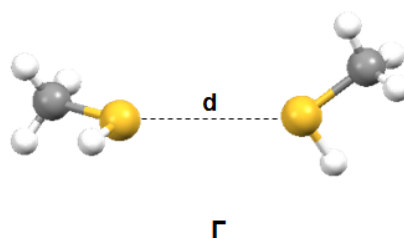
Слика 3.11. Криве потенцијалне енергије за S...S интеракције у модел систему **B** израчунате на TPSS-D3/aug-cc-pVDZ нивоу. Криве су рачунате мењањем нормалног растојања R за серију офсет вредности r .

Међутим, и у овом случају се најјаче интеракције формирају при вредности офсета од 0,0 Å. У најстабилнијој паралелној оријентацији, геометрија је таква да се сумпор једног молекула метантиола налази изнад половине C-S везе другог молекула. Енергија интеракције израчуната на TPSS-D3/aug-cc-pVDZ нивоу износи -1,81 kcal/mol и тада је растојање d између атома сумпора 4,0 Å. CCSD(T)/CBS енергија има вредност -1,80 kcal/mol, што указује да је енергија S...S интеракције у најстабилнијој геометрији за модел систем **B** за 1,08 kcal/mol јача у односу на најстабилнију геометрију модел система **B**, односно чак 1,28 kcal/mol јача него за модел систем **A**. Прилична разлика у енергијама се може објаснити постојањем две водоничне C-H...S интеракције у најстабилнијој оријентацији модел система **B** које додатно стабилизацију систем. Ове две интеракције се успостављају између атома сумпора једног молекула

метантиола и атома водоника из метил групе другог молекула при чему је $\text{H}\cdots\text{S}$ растојање $3,3 \text{ \AA}$ а $\text{C-H}\cdots\text{S}$ угао $122,6^\circ$.

Будући да у најстабилнијој геометрији торзиони угао од 180° одговара вредности која је најзаступљенија у кристалним структурама, вредело је испитати да ли вредност торзионог угла утиче на енергију $\text{S}\cdots\text{S}$ интеракције. За испитивање је коришћен модел систем **B** пошто је најстабилнија геометрија одређена за овај модел систем. Наиме, како би испитали утицај промене торзионог угла, вредност торзионог угла $\text{H}_1\text{-S}_1\cdots\text{S}_2\text{-H}_2$ је са почетних 180° смањена на 90° . За геометрију са торзионим углом од 90° , енергија интеракције на TPSS-D3/aug-cc-pVDZ нивоу износи $-1,36 \text{ kcal/mol}$, што указује да смањење вредности торзионог $\text{H}_1\text{-S}_1\cdots\text{S}_2\text{-H}_2$ угла доводи до слабљења интеракције. Стога, јачина интеракције зависи од вредности торзионог угла.

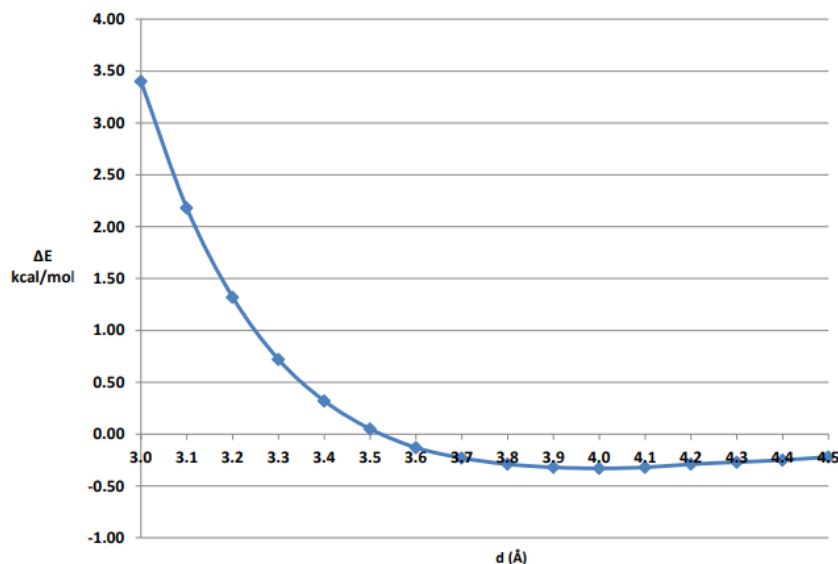
Како је статистичка анализа кристалографских података показала да су најчешће оне $\text{S}\cdots\text{S}$ интеракције у којима су цистеински остаци паралелно оријентисани, поставило се питање какву вредност енергије интеракције има димер у којем су молекули оријентисани нормално. У ту сврху, направљен је модел систем **Г** (слика 3.12), у којем средње равни два молекула метантиола образују угао од 90° .



Слика 3.12. Димер метантиола са нормалном оријентацијом средњих C-S-H равни молекула коришћен за проучавање $\text{S}\cdots\text{S}$ интеракција. Растојање између атома сумпора је означено са d .

Енергија интеракције у овом модел систему је проучавана систематским мењањем растојања између атома сумпора применом истог

DFT функционала као за модел системе А-В али овог пута са Becke-Johnson [112] корекцијом за дисперзију (TPSS-D3BJ/aug-cc-pVDZ) јер је тако израчуната енергија у одличној сагласности са CCSD(T)/CBS методом. Крива потенцијалне енергије за модел систем Г је приказана на слици 3.13.

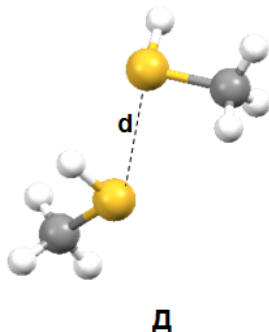


Слика 3.13. Крива потенцијалне енергије за S...S интеракције у модел систему Г израчунате на TPSS-D3BJ/aug-cc-pVDZ нивоу. Крива је рачуната мењањем растојања d (слика 3.12).

Интеракција у димеру Г је прилично слаба, и при растојању између атома сумпора од 4,0 Å има вредност од свега -0,33 kcal/mol израчунато на TPSS-D3 BJ/aug-cc-pVDZ нивоу. CCSD(T)/CBS енергија има вредност -0,37 kcal/mol. Добијени резултат наводи на закључак да су интеракције слабије када су интерагујући молекули у нормалној оријентацији, што може објаснити изразито мали број оваквих интеракција у кристалним структурама.

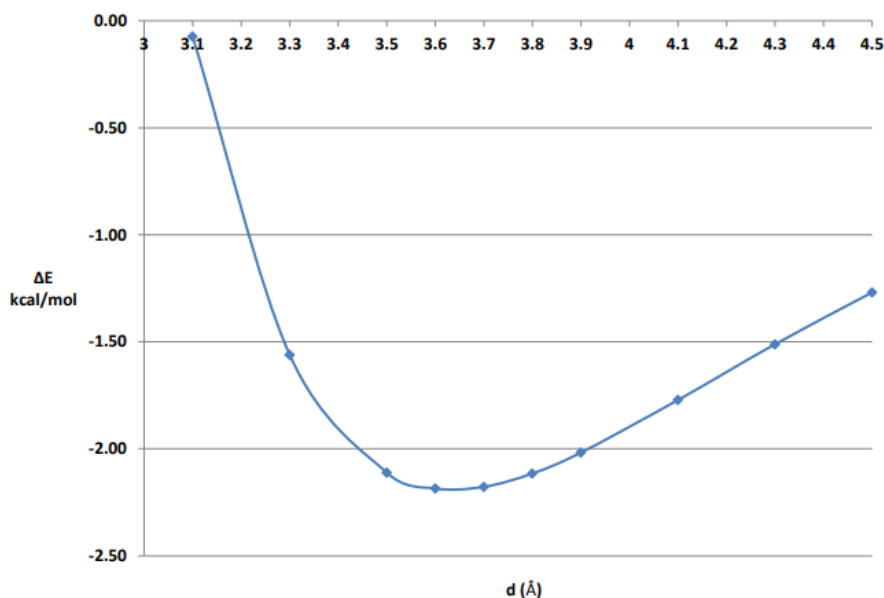
Поред овог модел система, направљен је и још један модел систем за испитивање S...S интеракција који је заснован на електростатичким карактеристикама молекула (слика 3.14). Наиме, знајући да атом сумпора поседује „σ-шупљину“ на површини молекула, моделовали смо модел систем Д у којем је фаворизовано електростатичко привлачење између

позитивног региона атома сумпора једног молекула („ σ -шупљине“) метантиола и негативног региона на атому сумпора другог молекула.



Слика 3.14. Димер метантиола са фаворизованом електростатичком интеракцијом коришћен за проучавање $S\cdots S$ интеракција. Растојање између атома сумпора је означено са d .

У овом димеру, енергија је рачуната варирањем вредности растојања између атома сумпора применом MP2 методе и cc-pVQZ базног сета будући да је одлично слагање добијених резултата са CCSD(T)/CBS методом. Крива потенцијалне енергије је представљена на слици 3.15.



Слика 3.15. Крива потенцијалне енергије за $S\cdots S$ интеракције у модел систему Д израчунате на MP2/cc-pVQZ нивоу. Крива је рачуната мењањем растојања d (слика 3.14)

Прорачуни енергије су показали да се најјача S··S интеракција успоставља у димеру **Д** који има оријентацију молекула у којој је електростатичко привлачење између њих највеће. Енергија интеракције израчуната MP2 методом и cc-pVQZ базним сетом износи -2,19 kcal/mol, односно -2,20 kcal/mol на CCSD(T)/CBS нивоу. Ово је уједно и најјача интеракција израчуната у овом истраживању. У овој оријентацији је одређено и најкраће растојање између атома сумпора које има вредност 3,6 Å, што је одговара суми њихових Ван дер Валсових полупречника (3,66 Å). [113]

Међутим, свакако треба истаћи да иако је фаворизовано електростатичко привлачење у овој оријентацији постоји и C-H··S интеракција са H··S растојањем од 3,05 Å и C-H··S углом 129,9° што доприноси додатној стабилизацији геометрије и вредности енергије.

Резултати квантохемијских прорачуна показују солидно слагање са резултатима добијеним претрагом Кембричке базе структурних података. Наиме, претрага CSD указује да су најзаступљеније оне структуре у којима постоји паралелна оријентација између цистеинских остатака. Такође, на исти закључак наводе и резултати прорачуна који су показали да су енергије S··S интеракција у паралелној оријентацији јаче од оних у нормалној оријентацији молекула, те су и геометрије паралелних оријентација стабилније. Уз то, расподела вредности торзионог угла упућује да знатан број кристалних структура има вредности од 170° до 180° док су прорачуни за модел систем **В** показали да је геометрија са торзионим углом од 180° стабилнија од оне у којој је торзиони угао 90°.

Ипак, резултати претраге CSD показују тенденцију ка паралелној оријентацији цистеинских остатака, док су резултати прорачуна показали да је најстабилнија геометрија у димеру **Д**, где молекули нису у паралелној оријентацији.

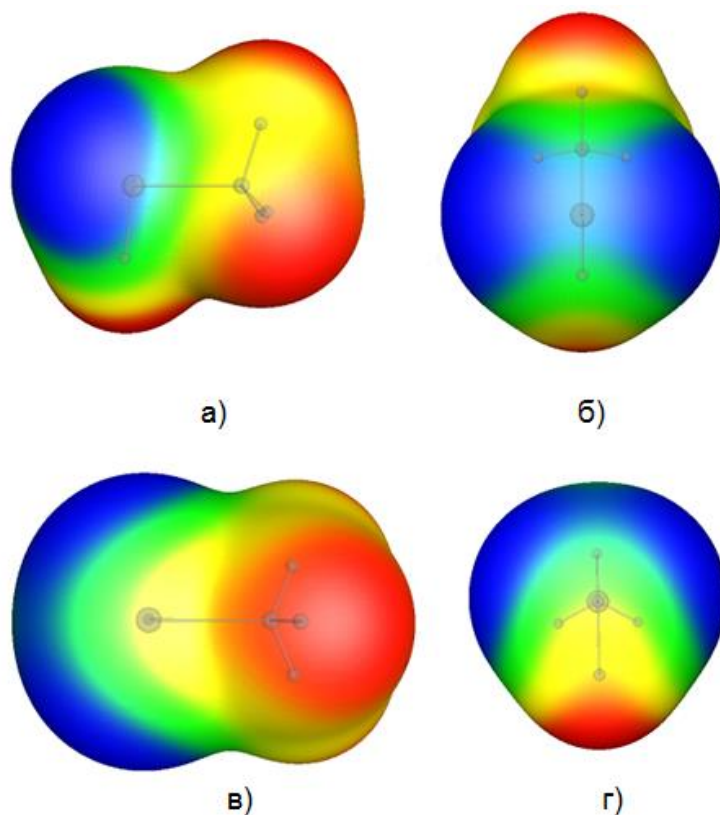
Велики број кристалних структура са паралелном оријентацијом се може објаснити утицајем супрамолекулске структуре. Може се претпоставити да паралелне интеракције омогућавају боље паковање у кристалу које може стабилизovati кристалну структуру за 0,4 kcal/mol колико износи разлика у енергији између најстабилнијег модел система **Д** (-2,20 kcal/mol) и модел система **В** са паралелном оријентацијом (-1,80 kcal/mol). Треба нагласити да већина интеракција проучаваних у овом раду нису засноване на везивању преко „*о*-шупљине“. Основни закључак ове студије је да су у кристалним структурама цистеински остаци најчешће паралелно оријентисани, а да су такве сумпор-сумпор интеракције довољно јаке да могу стабилизovati супрамолекулску структуру.

3.3. Мапе електростатичког потенцијала

Како је већ одавно познато, атом сумпора може поседовати регионе позитивног као и негативног потенцијала које омогућује електростатичко привлачење између два атома сумпора. Како би се одредила расподела наелектрисања на цистеинском остатку али и како би се детаљније објаснили резултати прорачуна, израчуната је мапа електростатичког потенцијала за молекул метантиола.

На мапи електростатичког потенцијала се може уочити постојање негативног региона на површини атома сумпора који је представљен плавом бојом (слика 3.16а). Тај регион се простира од једне до друге бочне стране атома сумпора (слика 3.16б) Међутим, у продужетку S-H везе се може уочити мала површина позитивног потенцијала (жута боја, слика 3.16в и 3.16г), односно позитиван потенцијал постоји изнад C-S везе (слика

3.16в). Најпозитивнији потенцијал имају атоми водоника (црвена боја, слика 3.16).



Слика 3.16. Мапа електростатичког потенцијала за молекул метантиола израчуната на MP2/cc-pVQZ нивоу теорије на површини дефинисаној електронском густином од $0,001 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$. Скала боја: црвено позитивније од $10,04 \text{ kcal/mol}$, жуто од $0,00$ до $10,04 \text{ kcal/mol}$, зелено од $-10,67 \text{ kcal/mol}$ до $0,00$ и плаво негативније од $-10,67 \text{ kcal/mol}$.

Мапа електростатичког потенцијала нам омогућује боље разумевање интеракција у модел системима. У модел системима **А** и **Б** са паралелном оријентацијом, S··S интеракције су релативно слабе; $-0,52$ и $-0,72 \text{ kcal/mol}$, тим редоследом. Поред тога, јављају се на нешто већим растојањима између атома сумпора. Добијени резултат може се објаснити помоћу мапе електростатичког потенцијала за молекул метантиола (слика 3.16). Наиме, у модел систему **А** када се атоми сумпора налазе тачно један изнад другог, долази до преклапања негативних региона на површинама сумпора (плава боја, слика 3.16а) који се налазе један наспрам другог, што

доводи до одбијања и слабљења S··S интеракције. Такође, у модел систему **Б**, негативан регион на атому сумпора једног молекула је позициониран наспрам негативног региона изнад S-H везе. Међутим, у модел систему **В**, молекули метантиола су у таквој оријентацији да је негативни регион једног атома сумпора позициониран изнад позитивног региона који се налази дуж C-S везе (слика 3.16в) другог молекула, што доприноси јачању интеракције у овом димеру (-1,80 kcal/mol).

Модел систем **Г** је моделован тако да је угао који формирају средње равни интерагујућих молекула 90° и налазе се у нормалној оријентацији. У овом димеру, енергија интеракције има вредност од свега -0,37 kcal/mol. Веома слаба S··S интеракција успостављена у овом димеру се може објаснити тиме што су атоми сумпора чеоно усмерени један ка другом својим негативним потенцијалима (слика 3.16б).

Познавајући мапу електростатичког потенцијала, направљен је модел систем **Д** у којем је негативан потенцијал једног атома сумпора у контакту са позитивним потенцијалом („ σ -шупљином) у продужетку S-H везе (слика 3.16в и 3.16г) другог молекула. У овом димеру, израчуната је најјача интеракција (-2,20 kcal/mol) услед постојања електростатичког привлачења између различитих потенцијала на атомима сумпора.

3.4. Декомпозиција енергије

Пертурбациона SAPT метода омогућује директно израчунавање енергије интеракције између мономера. Поред тога, ова метода омогућује рашчлањивање енергије интеракције на појединачне доприносе у смислу електростатике, измене, индукције и дисперзије. Енергије интеракције за све проучаване модел системе су израчунате помоћу DF-SAPT2+3 методе уз коришћење aug-cc-PVTZ базног сета у PSI4 програму. Резултати добијени DF-SAPT2+3 методом декомпозиције енергије за испитиване модел системе су представљени у табели 3.1.

Табела 3.1. Резултати SAPT декомпозиције енергије интеракције за модел системе А-Д. Вредности енергија су изражене у kcal/mol.

модел систем	$E_{\text{електростатика}}$ (kcal/mol)	$E_{\text{измена}}$ (kcal/mol)	$E_{\text{индукција}}$ (kcal/mol)	$E_{\text{дисперзија}}$ (kcal/mol)	$E_{\text{пренос наелектрисања}}$ (kcal/mol)	$E_{\text{net-dispersion}}$ (kcal/mol)	$\Delta E_{\text{SAPT2+3}}$ (kcal/mol)	$\Delta E_{\text{CCSD(T)/CBS}}$ (kcal/mol)
А	0,049	0,533	-0,118	-0,977	-0,027	-0,444	-0,51	-0,52
Б	-0,327	1,420	-0,217	-1,605	-0,074	-0,185	-0,73	-0,72
В	-1,642	3,059	-0,443	-2,797	-0,122	0,262	-1,82	-1,80
Г	0,081	0,770	-0,122	-1,067	-0,038	-0,297	-0,34	-0,37
Д	-2,935	5,059	-0,794	-3,556	-0,480	1,503	-2,23	-2,20

У модел системима **Б**, **В** и **Д** електростатичка компонента има негативну вредност што значи да је привлачна, док у модел системима **А** и **Г** има незнатно позитивну вредност што упућује на одбојну електростатику у овим модел системима. Очекивано, највећи удео електростатичке компоненте у укупној енергији интеракције има модел систем **Д**.

Компонента измене, има велике вредности у свим модел системима. Утицај растојања и оријентације на компоненту измене се може јасно опазити у модел системима са паралелном оријентацијом молекула метантиола. Наиме, димер са најкраћим сумпор-сумпор растојањем у оквиру модел система са овом оријентацијом (4,0 Å, модел систем **В**) има најодбојнију компоненту измене. Поред тога, мала вредност енергије измене уочена је у модел систему **Г** са нормалном оријентацијом молекула, што се објашњава великим растојањем између атома сумпора (већим од суме Ван дер Валсових полупречника). Насупрот томе, највећа вредност компоненте измене израчуната је за модел систем **Д** у којем је растојање између атома сумпора најкраће и износи 3,60 Å (одговара суми Ван дер Валсових полупречника).

Из табеле 3.1 може се уочити да је највећи привлачни удео у укупној енергији интеракције дисперзија и то се односи на све испитиване модел системе. У модел системима **Б** и **В**, дисперзија је 1,15 до 1,28 kcal/mol

негативнија од електростатике, док је у модел систему Д ова разлика свега 0,62 kcal/mol. Такође, може се приметити да је индукција доста мања од дисперзије у свим модел системима, а најповољнија је за модел систем Д. Када се разматра пренос наелектрисања, у модел системима са паралелном и нормалном оријентацијом молекула се може увидети да је енергија ове компоненте прилично мала и да укупној енергији интеракције доприноси између 5,1% и 11,3%. С друге стране, допринос преноса наелектрисања у модел систему Д је значајан и износи 21,5% што је за преко 60% више у односу на допринос индукције.

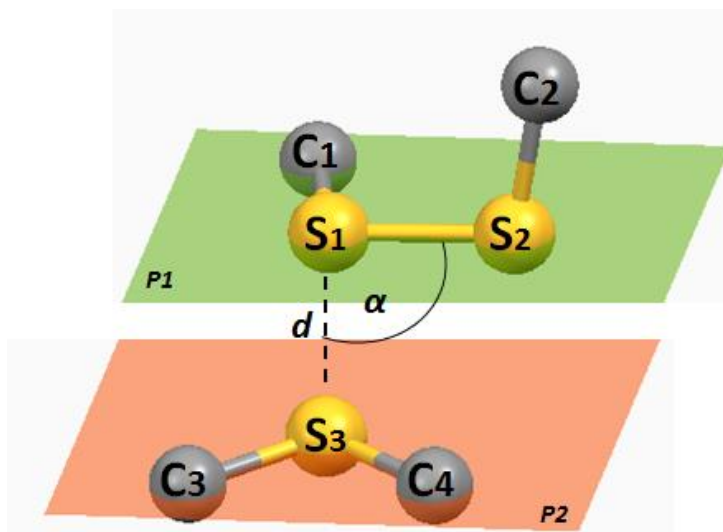
Компонента „net-dispersion“ је израчуната као збир енергија измене и дисперзије. Посматрајући вредности за „net-dispersion“ приказане у табели 3.1, може се приметити да негативне вредности имају модел системи А, Б и Г. Нешто позитивнија вредност се може приписати модел систему В са најјачом енергијом интеракције у оквиру димера са паралелном оријентацијом молекула, док је најпозитивнија вредност израчуната за модел систем Д.

Подаци SAPT анализе приказани у табели 3.1 јасно указују да је допринос дисперзије преодоминантан у укупној енергији интеракције и то се односи на све испитиване модел системе. Уз то, треба навести да у модел систему Д поред дисперзије доминира и веома јако електростатичко привлачење услед успостављања интеракције „ σ -шупљине“, а да је утицај преноса наелектрисања такође велики.

4. ПРОУЧАВАЊЕ НЕКОВАЛЕНТНИХ ИНТЕРАКЦИЈА ИЗМЕЂУ ДИСУЛФИДНЕ ВЕЗЕ И СУМПОРА

4.1. Претрага Кембричке базе структурних података

Кембричка база структурних података (верзија 5.39, новембар 2017.) претраживана је како би се пронашле кристалне структуре које садрже контакте ($S-S\cdots S$ интеракције) између дисулфидне везе и атома сумпора. Приликом претраге кристалних структура, у програму ConQuest 1.20 дефинисани су одређени геометријски параметри и из базе података издвојене само оне кристалне структуре које су задовољавале задате критеријуме претраге. Геометријски параметри коришћени за описивање $S-S\cdots S$ интеракција су приказани на слици 4.1.

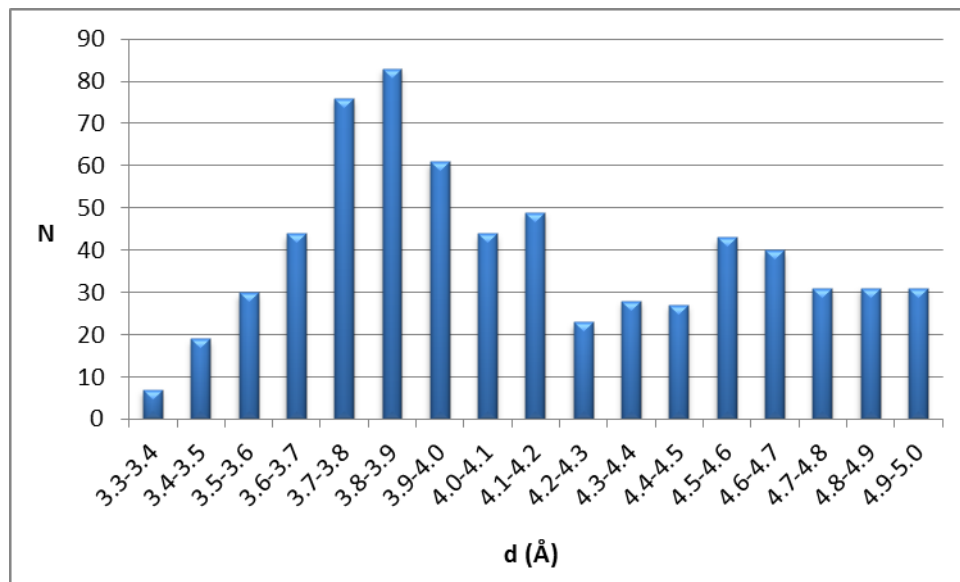


Слика 4.1. Геометријски параметри коришћени за описивање интеракција између сумпора и дисулфидне везе и претрагу CSD. Растојање између интерагујућих атома сумпора је обележено са d . Угао α који формирају атоми $S_2-S_1-S_3$ садржи краће d растојање. Средња раван једног молекула (P_1) садржи $C_1-S_1-S_2$ атоме док раван другог молекула (P_2) садржи атоме $C_3-S_3-C_4$.

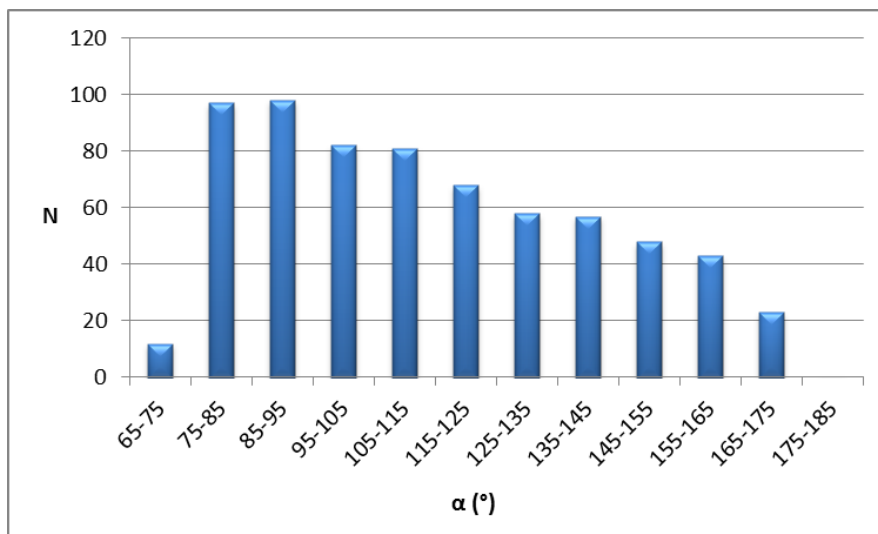
Претрага CSD је подразумевала проналажење свих S–S…S контаката у којима је барем једно растојање d између атома сумпора краће од 5,0 Å. Атом сумпора из дисулфидне везе обележен као S₁ представља интерагујући атом, тј. онај атом сумпора који успоставља краће растојање са S₃ атомом другог молекула (слика 4.1).

Како би одредили геометријске карактеристике S–S…S интеракција, кристалне структуре добијене претрагом CSD су проучаване анализом геометријских параметара. У обзир су узети само они контакти који садрже краће d растојање. На овај начин, претрагом CSD добијено је 216 кристалних структура у оквиру којих постоји 667 S–S…S контаката који су даље анализирани.

Расподела вредности растојања d између интерагујућих атома сумпора (слика 4.2) показује пик у којем је вредност растојања између 3,7 Å и 3,9 Å.

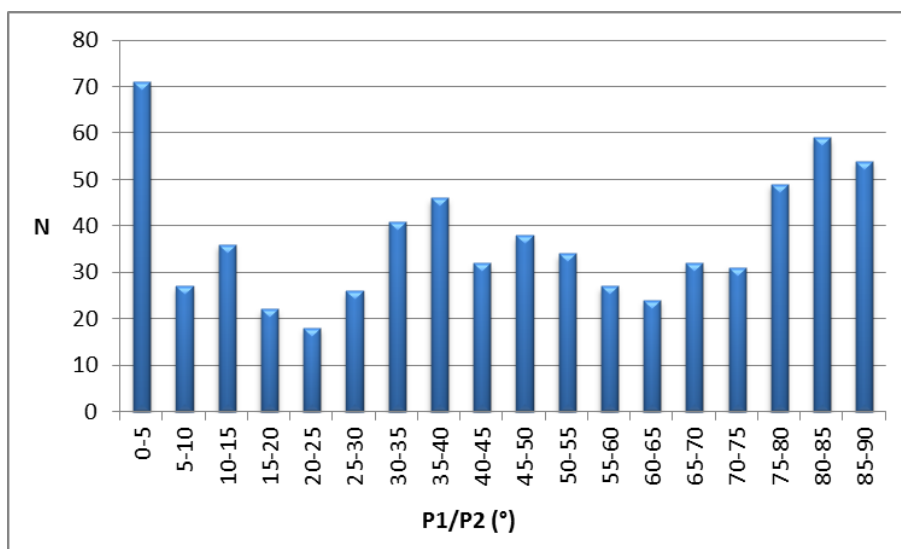


Слика 4.2. Расподела вредности растојања d за S–S…S контакте пронађене у кристалним структурама.



Слика 4.3. Расподела вредности угла α између дисулфидне везе и атома за S-S...S контакте који садрже најкраће d растојање.

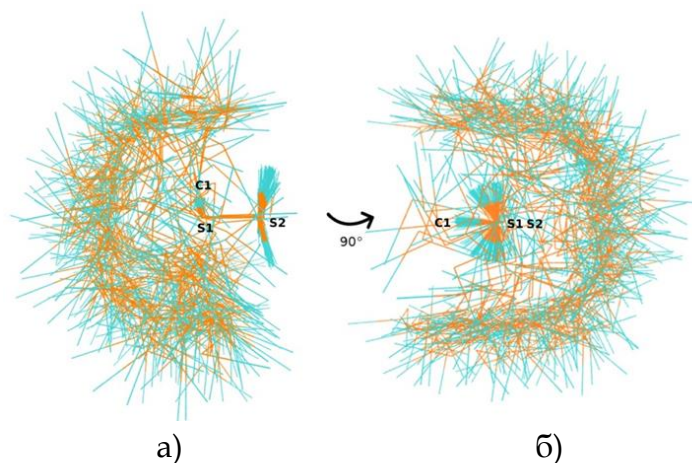
Такође, у оквиру претраге, урађена је и расподела вредности угла α која је приказана на слици 4.3. Расподела вредности овог угла показује незнатну склоност ка вредностима од 75° до 95° што одговара бифуркованој интеракцији. Интеракције са углом α чије су вредности мање од 65° као и оне у интервалу од 175° до 180° нису заступљене у кристалним структурама.



Слика 4.4. Расподела вредности P_1/P_2 угла између средњих равни у којима се налазе интерагујући фрагменти.

Угао који образују средње равни интерагујућих фрагмената P_1 и P_2 је такође анализиран (слика 4.4). У кристалним структурама су најчесталији они контакти у којима је вредност P_1/P_2 угла између 0° и 5° . Међутим, наведене вредности P_1/P_2 угла поседује само 11% од укупног броја контаката. Као што се може видети са слике 4.4 и све остале вредности P_1/P_2 угла су присутне у испитиваним контактима, мада постоји мала тежња ка вредностима овог угла од 75° до 90° .

Како бисмо стекли увид који је најзаступљенији положај интерагујућег атома S_3 у односу на дисулфидну везу при формирању $S-S\cdots S$ интеракције урађена је просторна расподела атома сумпора око дисулфидне везе за све контакте добијене претрагом CSD. То је спроведено тако што су све дисулфидне везе постављене у исти положај (преклопљене су), а интерагујући атоми сумпора су распоређени у складу са одговарајућим геометријским параметрима које поседују у односу на дисулфидну везу. На овај начин, сви атоми сумпора који су у интеракцији са дисулфидном везом формирају облак око дисулфидне везе што се може видети са слике 4.5.

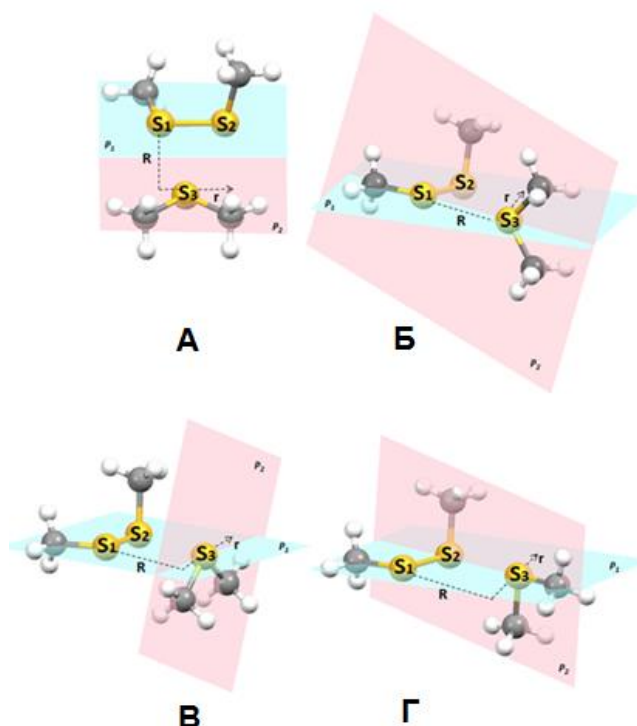


Слика 4.5. а) Визуелни приказ свих $S-S\cdots S$ интеракција пронађених у кристалним структурама. Све дисулфидне везе су постављене у исти положај. $C-S_3-C$ интерагујући фрагмент формира облак одговарајућим распоређивањем око $S-S$ везе. б) приказ исте слике добијен ротацијом за 90° . Атоми сумпора су представљени наранџастом, а атоми угљеника плавом бојом.

Са слике 4.5 се може приметити да у неким деловима простора (са углом α од 160° до 180°) постоји мања густина атома сумпора око S_1 атома из дисулфидне везе што указује на мањи број контаката при вредностима поменутог угла.

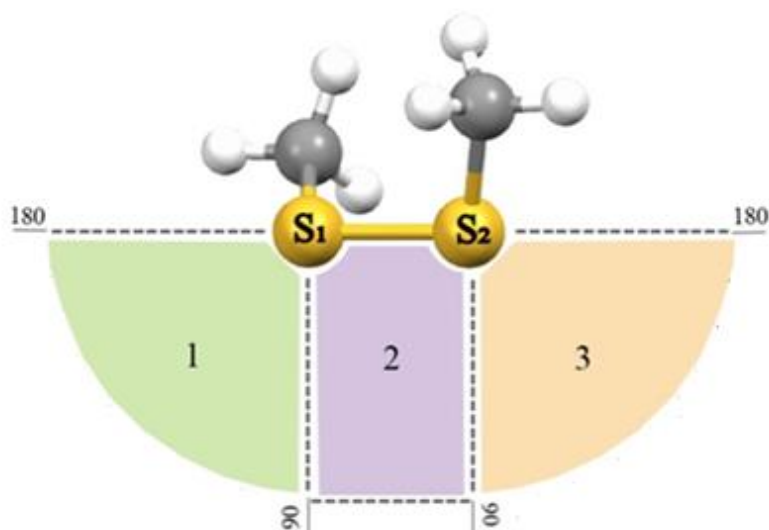
4.2. Прорачуни енергија S–S⋯S интеракција

Претрагом Кембричке базе структурних података пронађене су кристалне структуре у којима постоје S–S⋯S интеракције. Резултати статистичке анализе су указали на постојање значајног броја бифуркованих интеракција између испитиваних фрагмената. Ипак, како би се S–S⋯S интеракције детаљније испитале у смислу њихових енергија и геометрија израчунате су MP2/cc-pVQZ површине потенцијалне енергије за четири модел система (слика 4.6).



Слика 4.6. Модел системи и геометријски параметри коришћени за прорачуне површина потенцијалне енергије у системима са S–S⋯S интеракцијом. Растојање између молекула обележено је са R , док је хоризонтално померање (офсет) обележено са r .

Све модел системе чине молекули диметил дисулфида и диметил сулфида у различитим међусобним оријентацијама. Представљени модел системи су моделовани на основу резултата добијених претрагом CSD. Будући да су геометрије са P_1/P_2 углом од $0,0^\circ$ и $90,0^\circ$ заступљене у значајном броју у кристалним структурама, конструисан је модел систем **A** са P_1/P_2 углом од $0,0^\circ$ и модел системи **B**, **B** и **Г** са P_1/P_2 углом од $90,0^\circ$. Како би се описале енергије интеракције, у потпуности је испитана читава област око дисулфидне везе. То је урађено тако што је област око дисулфидне везе подељена на три региона који су приказани на слици 4.7.



Слика 4.7. Област дисулфидне везе је подељена на три региона. Први регион (зелена боја) представља област око S_1 атома сумпора, други (љубичаста боја) област дуж S_1 - S_2 везе, док трећи (наранџаста боја) регион представља област око атома сумпора означеног као S_2 .

Површине потенцијалне енергије су рачунате у оквиру области S-S везе (регион 2, слика 4.7) тако што је у свим модел системима геометрија диметил дисулфида фиксирана, док је положај другог молекула систематски мењан повећањем вредности офсета r . За сваку вредност офсета одређено је оптимално растојање R између молекула. Почетна позиција за сваки модел систем је она у којој угао α има вредност 90° . У

таквој геометрији, S_1 атом сумпора дисулфидне везе се налази директно наспрам S_3 атома другог молекула при чему се успоставља $S_2-S_1\cdots S_3$ интеракција. Смицање диметил сулфида из те позиције је вршено дуж дисулфидне везе у којој је растојање између атома сумпора 2,045 Å. Смицањем молекула најпре долази до формирања бифурковане интеракције. На крају, даљим померањем молекула дуж везе, успоставља се $S_1-S_2\cdots S_3$ интеракција када се S_3 атом сумпора налази наспрам S_2 атома дисулфидне везе.

Када су испитиване интеракције у оквиру региона око S_1 и S_2 атома сумпора (региони 1 и 3, слика 4.7) диметил дисулфид је фиксиран а положај диметил сулфида је систематски мењан повећањем угла $S_2-S_1\cdots S_3$ или $S_1-S_2\cdots S_3$ за 10° уз истовремено варирање $S_1\cdots S_3$ или $S_2\cdots S_3$ растојања.

4.3. Криве потенцијалне енергије S-S \cdots S интеракција

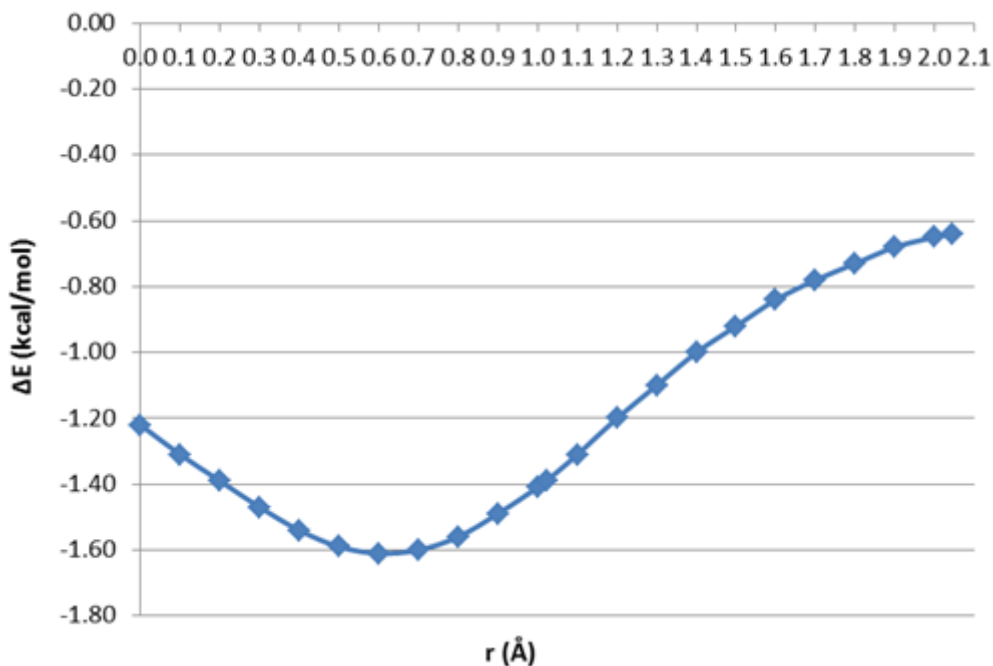
Геометрије мономера диметил сулфида и диметил дисулфида су оптимизоване MP2 методом уз коришћење cc-pVTZ базног сета. Те геометрије су употребљене за моделовање модел система приказаних на слици 4.6. Оптимизације геометрије, као и квантохемијски прорачуни енергије интеракције урађени су применом програма Gaussian09.

За све модел системе, површине потенцијалне енергије су израчунате на MP2/cc-pVQZ нивоу теорије и показују изузетно слагање са вредностима добијеним применом CCSD(T)/CBS методе (табела 4.1).

Табела 4.1. Поређење енергија интеракције израчунате на MP2/сс-pVQZ и CCSD(T)/CBS нивоу теорије за минимуме на кривама потенцијалне енергије.

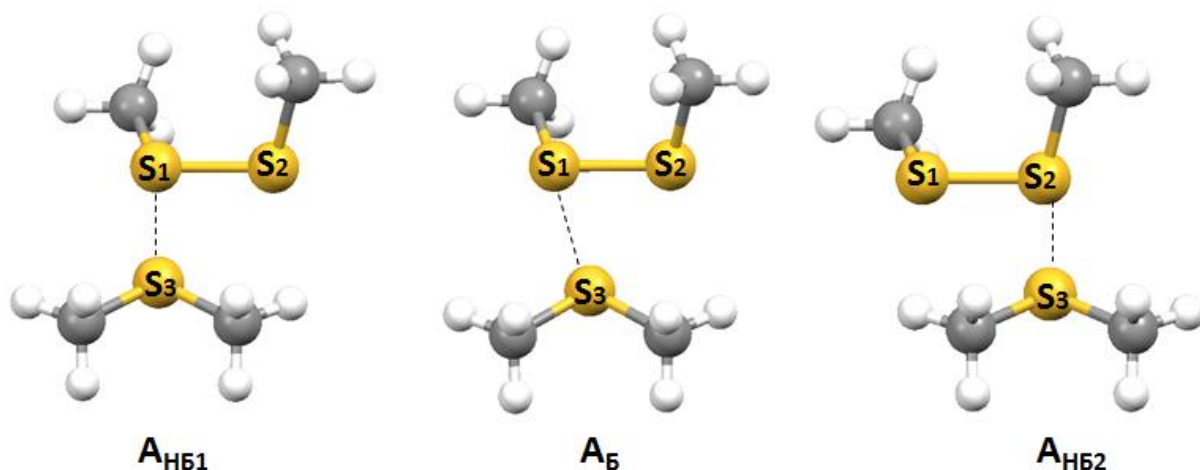
Геометрија	$\Delta E_{\text{MP2/сс-pVQZ}}$ (kcal/mol)	$\Delta E_{\text{CCSD(T)/CBS}}$ (kcal/mol)
A _{НБ1}	-1,22	-1,20
A _Б	-1,61	-1,54
A _{НБ2}	-0,64	-0,69
A _{НБ3}	-1,47	-1,50
A _{НБ4}	-1,86	-1,88
Б _{НБ1}	-0,73	-0,77
Б _{НБ2}	-0,43	-0,49
В _{НБ1}	-2,65	-2,55
В _Б	-2,96	-2,83
В _{НБ2}	-1,65	-1,66
В _{НБ3}	-2,49	-2,47
В _{НБ4}	-3,33	-3,26
Г _{НБ1}	-2,04	-1,98
Г _Б	-2,53	-2,43
Г _{НБ2}	-2,50	-2,42
Г _{НБ3}	-2,61	-2,54
Г _{НБ4}	-2,70	-2,68

Енергија интеракције за модел систем **A** при вредности офсета од 0,0 Å износи -1,22 kcal/mol (слика 4.8). CCSD(T)/CBS енергија интеракције за ову геометрију има вредност -1,20 kcal/mol. У таквој геометрији, (A_{НБ1}, слика 4.9) S₃ атом сумпора диметил сулфида се налази наспрам S₁ атома дисулфидне везе.



Слика 4.8. Крива потенцијалне енергије за модел систем А у оквиру региона дисулфидне везе (регион 2, слика 4.7) израчуната на MP2/сс-рVQZ нивоу теорије. Крива је рачуната мењањем вредности растојања R за серију офсет вредности r и представља енергију најјаче интеракције за сваку вредност офсета.

Даљим смицањем молекула, долази до јачања S-S...S интеракције у овом систему (слика 4.8). При вредности офсета $r = 0,6 \text{ \AA}$ успоставља се бифуркована интеракција (АБ, слика 4.9) за коју је израчуната најјача енергија интеракције у оквиру региона дисулфидне везе (регион 2, слика 4.7). Енергија бифурковане интеракције, процењена на MP2/сс-рVQZ нивоу теорије износи $-1,61 \text{ kcal/mol}$ док је вредност израчуната CCSD(T)/CBS методом $-1,54 \text{ kcal/mol}$. Геометрија бифурковане интеракције има вредност $S_2-S_1...S_3$ угла од $79,99^\circ$, $S_1...S_3$ растојање износи $3,45 \text{ \AA}$ (краће од суме Ван дер Валсових полупречника за атоме сумпора) док је $S_2...S_3$ растојање $3,69 \text{ \AA}$. Веома сличне вредности $S_1...S_3$ и $S_2...S_3$ растојања дефинитивно одговарају бифуркованој S-S...S интеракцији.



Слика 4.9. Геометрије две небифурковане (A_{NB1} и A_{NB2}) и бифурковане (A_B) интеракције за модел систем **A**. Средње равни интерагујућих молекула дефинисане C-S₁-S₂ и C-S₃-C атомима су копланарне.

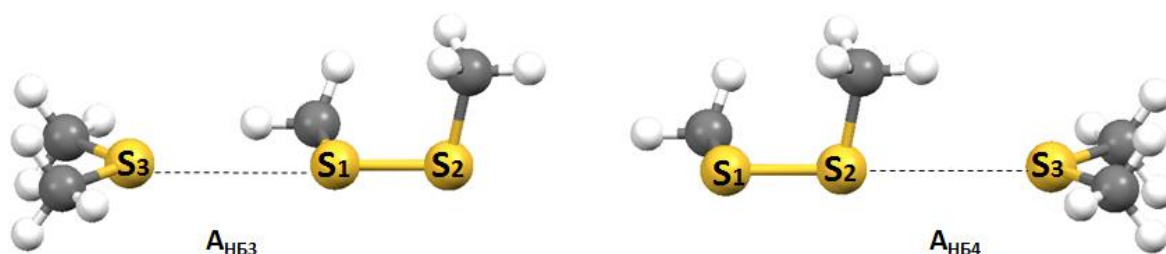
Додатно повећање вредности офсета постигнуто је даљим смицањем молекула дуж дисулфидне везе. Са криве потенцијалне енергије (слика 4.8) се примећује ефекат смицања молекула на енергију интеракције. Наиме, S-S \cdots S интеракција постаје све слабија. Када се на крају успостави S₁-S₂ \cdots S₃ интеракција (A_{NB2} , слика 4.9), S₃ атом сумпора је оријентисан ка S₂ атому дисулфидне везе. Интеракција у A_{NB2} систему је изразито слаба и износи само $\Delta E_{MP2/cc-pVQZ} = -0,64$ kcal/mol односно $-0,69$ kcal/mol рачунато на CCSD(T)/CBS нивоу теорије. У овој геометрији, S₂ \cdots S₃ растојање износи 3,90 Å док је угао α (S₂-S₁ \cdots S₃ угао) 62,33°.

Када се разматрају енергије и геометрије S-S \cdots S интеракција у регионима око S₁ и S₂ атома сумпора (региони 2 и 3, слика 4.7) за модел систем **A**, може се увидети да су интеракције доста јаче у поређењу са онима израчунатим за регион дуж дисулфидне везе. Енергије израчунате на MP2/cc-pVQZ нивоу приказане су у табели 4.2.

Табела 4.2. Геометријски параметри и MP2/сс-рVQZ енергије интеракције за модел систем А у оквиру региона око атома сумпора S₁ и S₂ (региони 2 и 3, слика 4.7)

Регион око S ₁ атома сумпора			Регион око S ₂ атома сумпора		
Угао S ₂ -S ₁ ...S ₃ (°)	S ₁ ...S ₃ (Å)	ΔE (kcal/mol)	Угао S ₁ -S ₂ ...S ₃ (°)	S ₂ ...S ₃ (Å)	ΔE (kcal/mol)
100	3,70	-0,70	100	4,00	-0,49
110	3,90	-0,39	110	4,00	-0,48
120	3,90	-0,24	120	4,00	-0,58
130	4,00	-0,21	130	3,90	-0,79
140	4,00	-0,27	140	3,80	-1,08
150	3,90	-0,43	150	3,70	-1,40
160	3,80	-0,73	160	3,70	-1,66
170	3,60	-1,17	170	3,70	-1,83
180	3,70	-1,47	180	3,70	-1,86

Подаци представљени у табели 4.2 показују да се најјача интеракција у оквиру региона око S₁ атома сумпора успоставља при вредности S₂-S₁...S₃ угла од 180° са CCSD(T)/CBS енергијом интеракције -1,50 kcal/mol. Геометрија A_{нб3} која одговара овој енергији је приказана на слици 4.10.

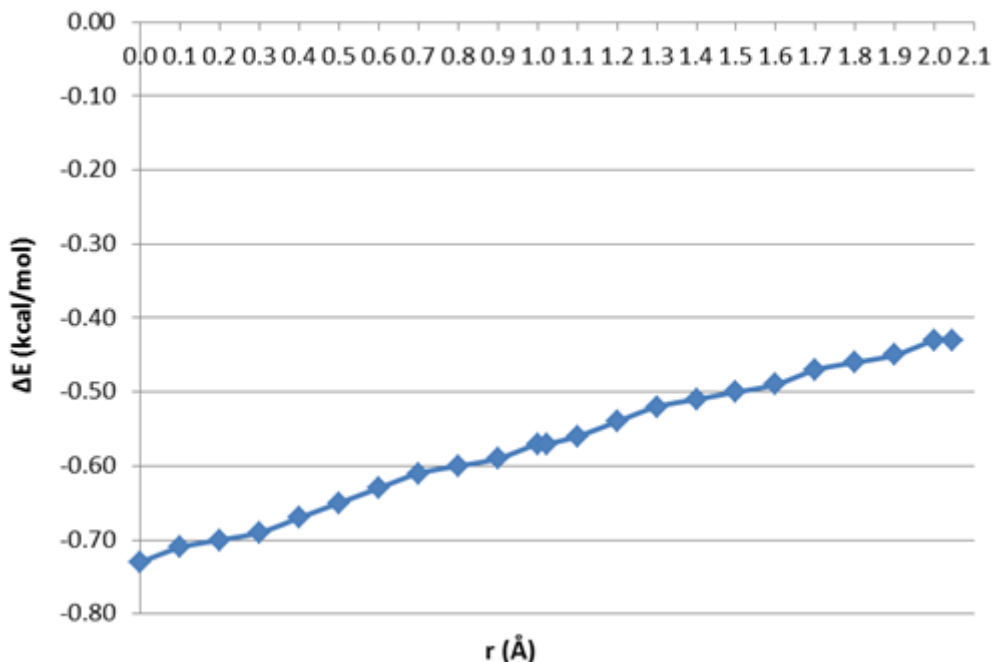


Слика 4.10. Геометрије две небифурковане (A_{нб3} и A_{нб4}) интеракције за модел систем А испитиване у оквиру региона око S₁ и S₂ атома сумпора.

Ипак, најјача енергија интеракције за модел систем А је израчуната за A_{нб4} геометрију (слика 4.10) у којој постоји S₁-S₂...S₃ интеракција са углом од 180°. CCSD(T)/CBS енергија интеракције има вредност -1,86 kcal/mol (табела 4.1).

За модел систем Б (слика 4.6), крива потенцијалне енергије у оквиру региона 2 (регион дуж дисулфидне везе) је приказана на слици 4.11. Облик

криве је такав да се одмах може уочити да не постоји минимум који би одговарао бифуркованој S-S...S интеракцији. Дакле, са повећањем вредности офсета, јачина S-S...S интеракције готово линеарно опада.



Слика 4.11. Крива потенцијалне енергије за модел систем Б у оквиру региона дисулфидне везе (регион 2, слика 4.7.) израчуната на MP2/сс-рVQZ нивоу теорије. Крива је рачуната мењањем вредности растојања R за серију офсет вредности r и представља енергију најјаче интеракције за сваку вредност офсета.

Поред тога, разлика у израчунатим енергијама за небифурковане интеракције је релативно мала. CCSD(T)/CBS енергије ове две интеракције имају вредности од -0,77 kcal/mol и -0,49 kcal/mol, а њихове геометрије су приказане на слици 4.12.



Слика 4.12. Геометрије две небифурковане (B_{NB1} и B_{NB2}) интеракције за модел систем **Б** испитиване у оквиру региона око дисулфидне везе. Средње равни интерагујућих молекула које садрже $C-S_1-S_2$ и $C-S_3-C$ атоме формирају угао од 90° .

Овако мале вредности енергија интеракција израчунате за све геометрије модел система **Б** су последица одбојних интеракција између метил група везаних за атоме сумпора интерагујућих молекула. И за овај модел систем су испитиване интеракције у регионима 1 и 3. Добијени резултати су приказани у табели 4.3.

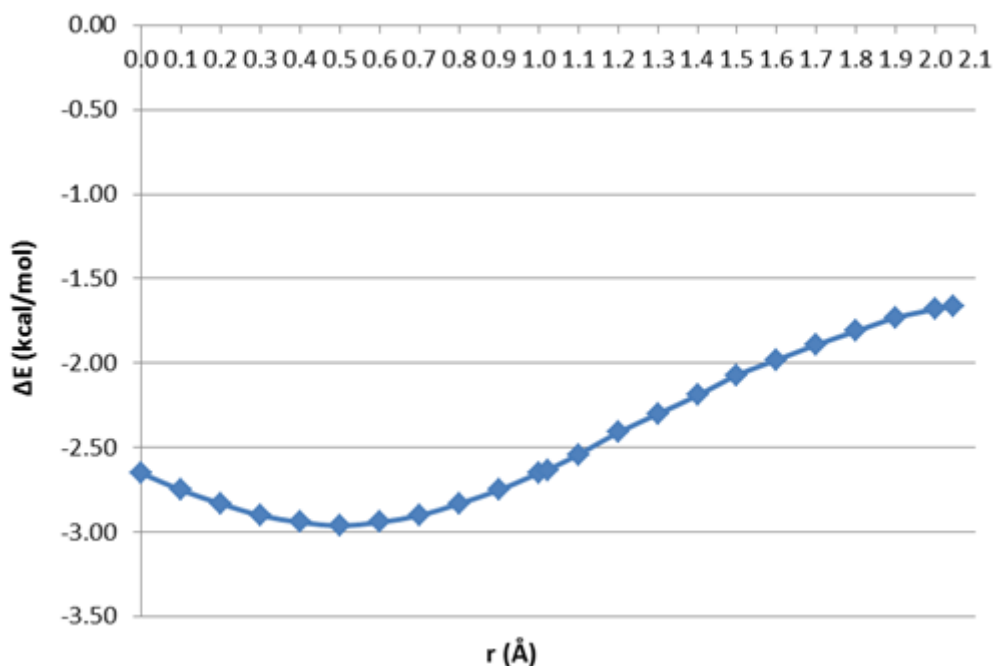
Табела 4.3. Геометријски параметри и MP2/cc-pVQZ енергије интеракције за модел систем **Б** у оквиру региона око атома сумпора S_1 и S_2 (региони 2 и 3, слика 4.7.)

Регион око S_1 атома сумпора			Регион око S_2 атома сумпора		
Угао $S_2-S_1 \cdots S_3$ ($^\circ$)	$S_1 \cdots S_3$ (Å)	ΔE (kcal/mol)	Угао $S_1-S_2 \cdots S_3$ ($^\circ$)	$S_2 \cdots S_3$ (Å)	ΔE (kcal/mol)
100	3,70	-0,67	100	4,00	-0,35
110	3,70	-0,59	110	4,00	-0,39
120	3,70	-0,55	120	3,90	-0,51
130	3,70	-0,59	130	3,80	-0,70
140	3,70	-0,73	140	3,80	-1,94
150	3,60	-0,99	150	3,70	-1,19
160	3,60	-1,37	160	3,70	-1,36
170	3,50	-1,77	170	3,70	-1,44
180	3,70	-1,86	180	3,70	-1,47

Када се разматрају енергије и геометрије $S-S \cdots S$ интеракција у регионима око S_2 и S_3 атома сумпора (региони 2 и 3, слика 4.7) треба истаћи да су геометрије и енергије са најјачим интеракцијама потпуно

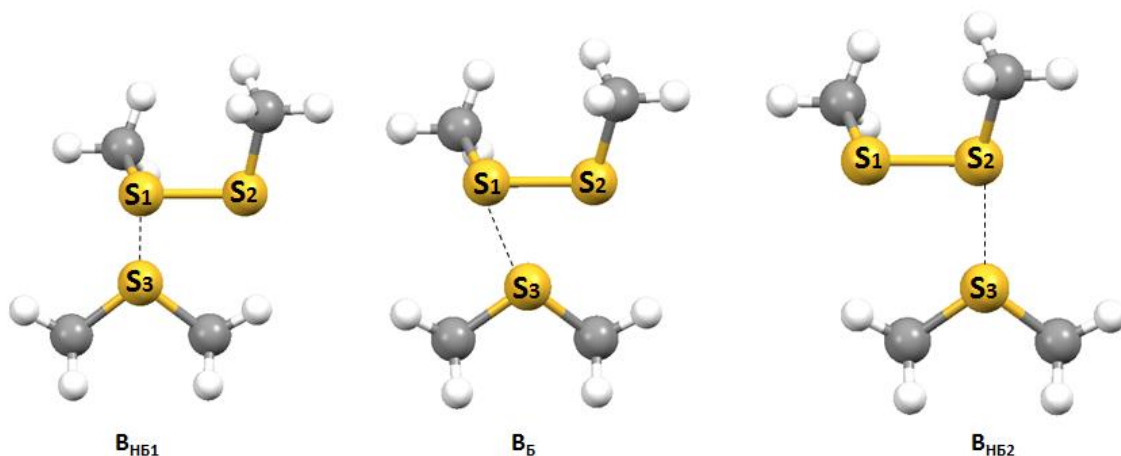
исте као одговарајуће геометрије за модел систем **A**. Наиме, геометрија са $S_2-S_1\cdots S_3$ углом од 180° (регион око S_1 атома) је иста као $A_{\text{нб4}}$ геометрија ($E_{\text{CCSD(T)}/\text{CBS}} = -1,88 \text{ kcal/mol}$, слика 4.10) док је геометрија са $S_1-S_2\cdots S_3$ углом од 180° (регион око S_2 атома) идентична као $A_{\text{нб3}}$ геометрија ($E_{\text{CCSD(T)}/\text{CBS}} = -1,50 \text{ kcal/mol}$, слика 4.10).

Поред модел система **B**, друга могућа оријентација са углом између средњих равни интерагујућих молекула од 90° је заступљена у модел систему **B** (слика 4.6). У овом модел систему, енергије и геометрије $S-S\cdots S$ интеракција су испитиване у областима дуж дисулфидне везе и око S_1 и S_2 атома сумпора као и у претходно описаним системима. Када се посматра крива потенцијалне енергије за интеракције дуж дисулфидне везе (слика 4.13) запажа се сличност са кривом за модел систем **A**.



Слика 4.13. Крива потенцијалне енергије за модел систем **B** у оквиру региона дисулфидне везе (регион 2, слика 4.7) израчуната на $\text{MP2}/\text{cc-pVQZ}$ нивоу теорије. Крива је рачуната мењањем вредности растојања R за серију офсет вредности r и представља енергију најјаче интеракције за сваку вредност офсета.

Наиме, и у овом случају, најјача енергија интеракције је израчуната за бифурковану геометрију \mathbf{V}_B (слика 4.14) за коју је MP2/сс-pVQZ енергија интеракције енергија -2,96 kcal/mol односно -2,83 kcal/mol израчунато на CCSD(T)/CBS нивоу. Након успостављања ове интеракције, даље смицање молекула дуж дисулфидне везе доводи до благог слабљења интеракције те је друга (\mathbf{V}_{NB2} , слика 4.14) небифуркована интеракција ($S_1-S_2 \cdots S_3$) и даље јака са MP2/сс-pVQZ енергијом од -1,65 kcal/mol односно CCSD(T)/CBS = -1,66 kcal/mol што је за скоро 1,0 kcal/mol јача интеракција него у \mathbf{A}_{NB2} систему, и 1,17 kcal/mol јача него у систему \mathbf{B}_{NB2} . Уз то, треба напоменути да прва (\mathbf{V}_{NB1} , слика 4.14) небифуркована интеракција ($S_2-S_1 \cdots S_3$) има јаку енергију интеракције од $\Delta E_{MP2/cc-pVQZ} = -2,65$ kcal/mol, тачније CCSD(T)/CBS енергија је -2,55 kcal/mol.



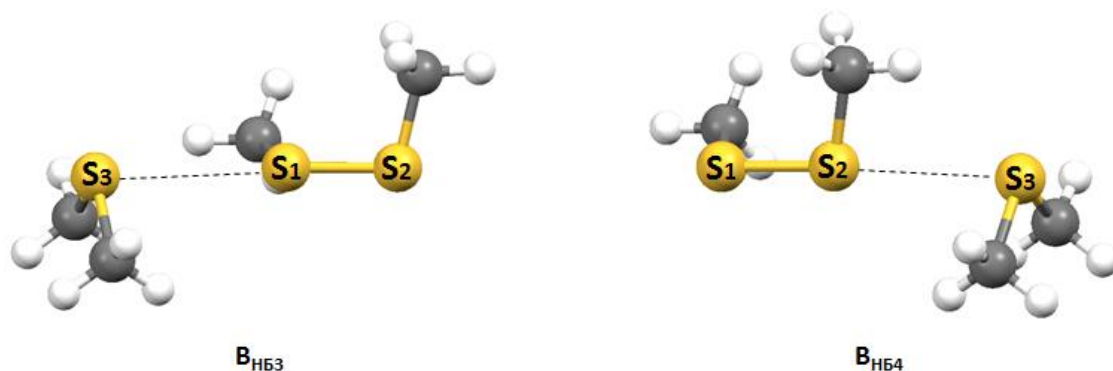
Слика 4.14. Геометрије две небифурковане (\mathbf{V}_{NB1} и \mathbf{V}_{NB2}) и бифурковане (\mathbf{V}_B) интеракције за модел систем \mathbf{V} . Средње равни интерагујућих молекула дефинисане C-S₁-S₂ и C-S₃-C атомима образују угао од 90°.

Енергије интеракције за модел систем \mathbf{V} испитиване у областима око S₁ и S₂ атома сумпора (региони 1 и 3), су изразито јаке. Подаци о

геометријским параметрима и енергије ових интеракција приказани су у табели 4.4.

Табела 4.4. Геометријски параметри и MP2/сс-рVQZ енергије интеракције за модел систем В у оквиру региона око атома сумпора S₁ и S₂ (региони 2 и 3, слика 4.7)

Регион око S ₁ атома сумпора			Регион око S ₂ атома сумпора		
Угао S ₂ -S ₁ ...S ₃ (°)	S ₁ ...S ₃ (Å)	ΔE (kcal/mol)	Угао S ₁ -S ₂ ...S ₃ (°)	S ₂ ...S ₃ (Å)	ΔE (kcal/mol)
100	3,60	-2,06	100	3,90	-1,49
110	3,70	-1,51	110	3,90	-1,46
120	3,80	-1,19	120	3,80	-1,63
130	3,80	-1,09	130	3,70	-1,98
140	3,80	-1,18	140	3,60	-2,43
150	3,70	-1,49	150	3,60	-2,88
160	3,60	-2,03	160	3,60	-3,19
170	3,60	-2,49	170	3,60	-3,33
180	3,80	-2,38	180	3,60	-3,31

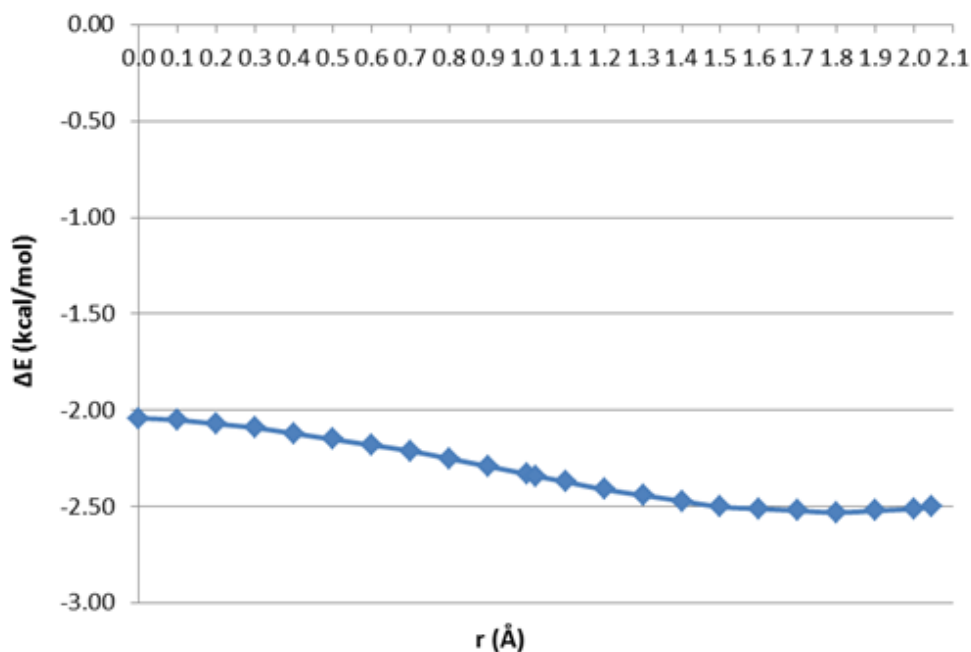


Слика 4.15. Геометрије две небифурковане (**V_{HB3}** и **V_{HB4}**) интеракције за модел систем В испитиване у оквиру региона око S₁ и S₂ атома сумпора.

Из табеле се може видети да је MP2/сс-рVQZ енергија интеракције у случају **V_{HB3}** геометрије (слика 4.15) -2,49 kcal/mol, односно -2,47 kcal/mol рачунато CCSD(T)/CBS методом. Међутим, енергија интеракције у **V_{HB4}** геометрији (слика 4.15) је још јача; ΔE_{MP2/сс-рVQZ} = -3,33 kcal/mol односно ΔE_{CCSD(T)/CBS} = -3,26 kcal/mol. Ово је уједно и најјача израчуната енергија интеракције у до сада испитиваним системима. У овој геометрији, вредност S₁-S₂...S₃ угла је 170°. У овој оријентацији постоји повољно преклапање позитивног региона на једном атому сумпора са негативним

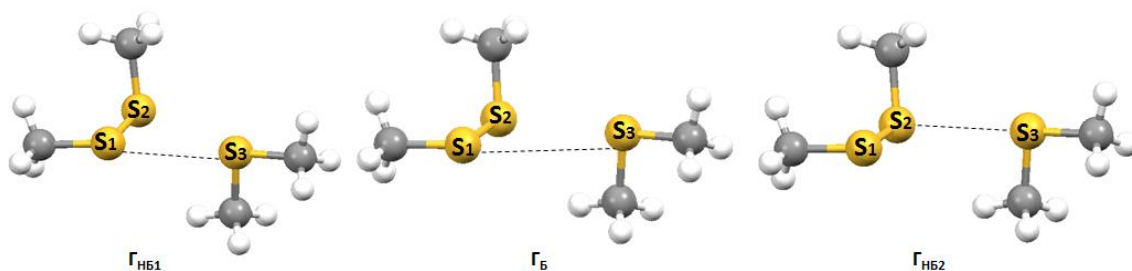
регионом на другом атому сумора и обрнуто, што заправо чини ову интеракцију тако јаком. Резултати који се односе на тумачење мапа електростатичког потенцијала и њихова корелација са енергијама интеракција биће детаљно описани у оквиру наредног поглавља.

Још један, последњи испитивани модел систем Γ (слика 4.6) је моделован тако да средње равни интерагујућих молекула образују угао од 90° . Модел систем Γ је конструисан на основу мапа електростатичког потенцијала и има фаворизовану електростатичку интеракцију преко „ σ -шупљине“. Наиме, позитиван потенцијал на једном атому сумпора („ σ -шупљина“) диметил сулфида је усмерен ка негативном потенцијалу дисулфидне везе диметил дисулфида. Молекул који је својом „ σ -шупљином“ усмерен ка дисулфидној вези је померан дуж S-S везе и на тај начин је рачуната крива потенцијане енергије приказана на слици 4.16.



Слика 4.16. Крива потенцијалне енергије за модел систем Γ у оквиру региона дисулфидне везе (регион 2, слика 4.7) израчуната на MP2/cc-pVQZ нивоу теорије. Крива је рачуната мењањем вредности растојања R за серију офсет вредности r и представља енергију најјаче интеракције за сваку вредност офсета.

Добијена крива показује скоро линеарно слабљење енергије интеракције са порастом вредности офсета дуж дисулфидне везе. Прва небифуркована интеракција ($S_2-S_1\cdots S_3$) има вредност енергије $-2,04$ kcal/mol процењену на MP2/cc-pVQZ нивоу односно $-1,98$ kcal/mol рачунато на CCSD(T)/CBS нивоу теорије. Геометрија ове интеракције (Γ_{NB1}) приказана је на слици 4.17.



Слика 4.17. Геометрије две небифурковане (Γ_{NB1} и Γ_{NB2}) и бифурковане (Γ_{B}) интеракције за модел систем Γ . Средње равни интерагујућих молекула дефинисане C-S₁-S₂ и C-S₃-C атомима образују угао од 90° .

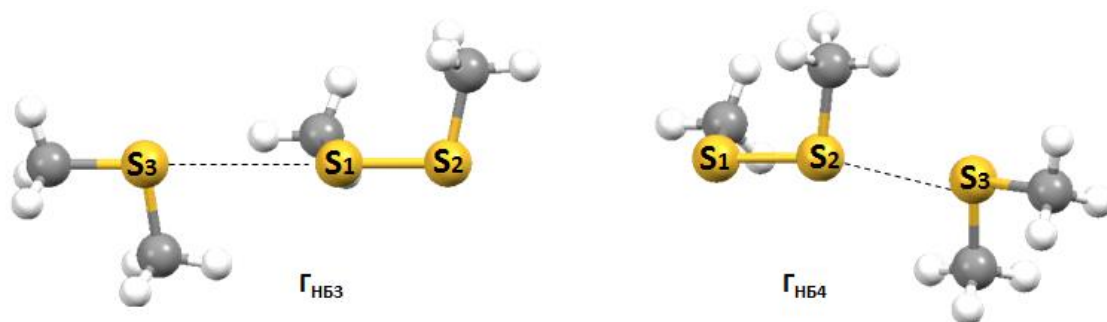
Енергија интеракције у овом систему је знатно јача него у одговарајућим A_{NB1} и B_{NB1} системима, али ипак нешто слабија у односу на V_{NB1} систем. Као и у случају модел система A и B , бифуркована интеракција (Γ_{B} , слика 4.17) је најјача интеракција израчуната у региону 2 (регион дуж дисулфидне везе). Међутим, с обзиром на плитак минимум који се може уочити на кривој потенцијалне енергије (слика 4.16) енергија друге небифурковане интеракције (Γ_{NB2} , слика 4.17) је прилично јака ($\Delta E_{\text{CCSD(T)/CBS}} = -2,42$ kcal/mol), чак и готово једнака као енергија бифурковане интеракције ($\Delta E_{\text{CCSD(T)/CBS}} = -2,43$ kcal/mol). Будући да је у овом модел систему фаворизирана интеракција преко „ σ -шупљине“, наведена енергија друге небифурковане интеракције (Γ_{NB2}) је значајно јача у односу на одговарајуће A_{NB2} , B_{NB2} и V_{NB2} , како је и очекивано.

Како и за остале модел системе, и у систему Γ су разматране интеракције у оквиру региона 1 и 3 (слика 4.7). Резултати

квантнохемијских прорачуна енергије интеракције су представљени у табели 4.5.

Табела 4.5. Геометријски параметри и MP2/сс-pVQZ енергије интеракције за модел систем Γ у оквиру региона око атома сумпора S_1 и S_2 (региони 2 и 3, слика 4.7)

Регион око S_1 атома сумпора			Регион око S_2 атома сумпора		
Угао $S_2-S_1 \cdots S_3$ ($^\circ$)	$S_1 \cdots S_3$ (Å)	ΔE (kcal/mol)	Угао $S_1-S_2 \cdots S_3$ ($^\circ$)	$S_2 \cdots S_3$ (Å)	ΔE (kcal/mol)
100	3,60	-1,89	100	3,60	-2,35
110	3,60	-1,77	110	3,60	-2,31
120	3,60	-1,70	120	3,60	-2,35
130	3,60	-1,70	130	3,60	-2,45
140	3,60	-1,78	140	3,60	-2,57
150	3,60	-1,95	150	3,60	-2,66
160	3,50	-2,23	160	3,60	-2,70
170	3,50	-2,54	170	3,60	-2,68
180	3,65	-2,61	180	3,70	-2,67

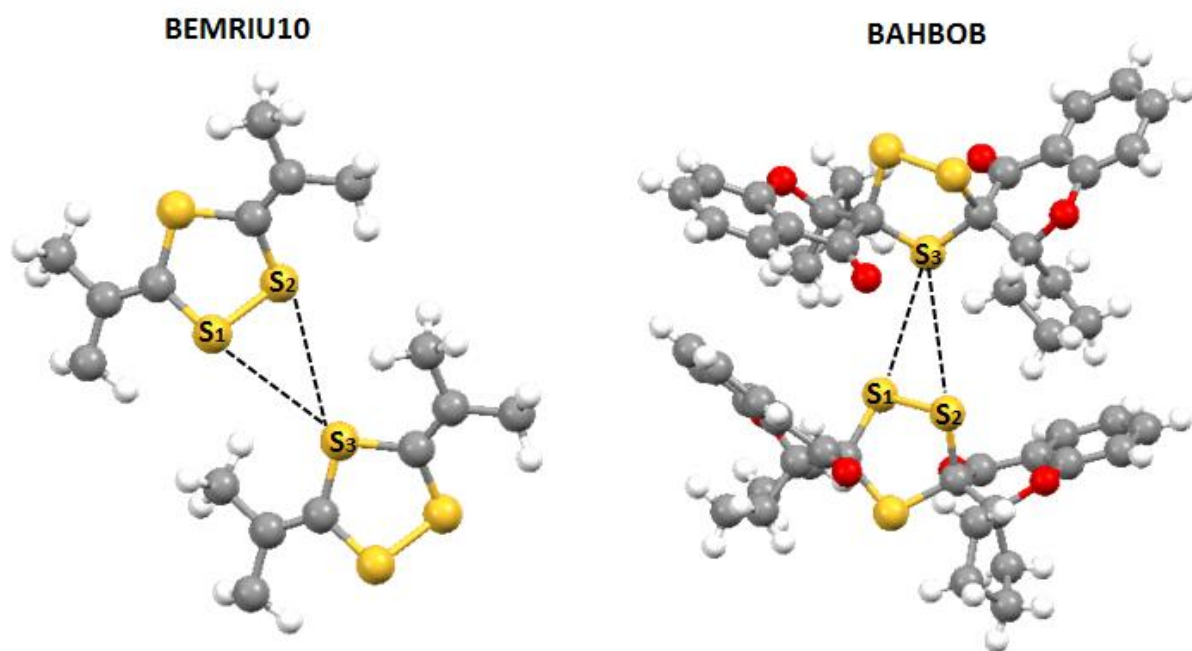


Слика 4.18. Геометрије две небифурковане (Γ_{NB3} и Γ_{NB4}) интеракције за модел систем Γ испитиване у оквиру региона око S_1 и S_2 атома сумпора.

Подаци о енергији интеракција у зонама око S_1 и S_2 атома сумпора указују да су S-S...S интеракције релативно јаке и можда најсличније онима израчунатим за модел систем **B**. Геометрије небифуркованих интеракција су приказане на слици 4.18. Енергија Γ_{NB3} интеракције износи -2,54 kcal/mol док за Γ_{NB4} геометрију има вредност -2,68 kcal/mol рачунато на CCSD(T)/CBS нивоу теорије. Јачина интеракција у регионима око атома сумпора у геометријама **B**_{NB3}, **B**_{NB4}, Γ_{NB3} и Γ_{NB4} се свакако може

приписати и успостављању C–H...S интеракција које доприносе стабилизацији система.

Иако су интеракције у зонама око S₁ и S₂ атома дисулфидне везе веома јаке, у кристалним структурама такве геометрије нису пронађене (слика 4.3). Како би се то објаснило урађена је визуелна анализа кристалних структура пронађених у Кембричкој бази структурних података. Спроведена анализа је показала да око дисулфидне везе постоје волуминозни супституенти који стерним ефектом заклањају регионе око S₁ и S₂ атома сумпора и тиме онемогућавају формирање S–S...S интеракција у којима је угао око 180°. Примери кристалних структура са волуминозним лигандима су приказани на слици 4.19.



Слика 4.19. Примери кристалних структура BEMRIU10 [114] и BANBOB [115] пронађених у Кембричкој бази структурних података које садрже супституенте око дисулфидне везе. Ови супституенти стерно спречавају успостављање интеракција у којима је S₂–S₁...S₃ или S₁–S₂...S₃ угао 180°.

4.4. Декомпозиција енергије интеракције између сумпора и дисулфидне везе

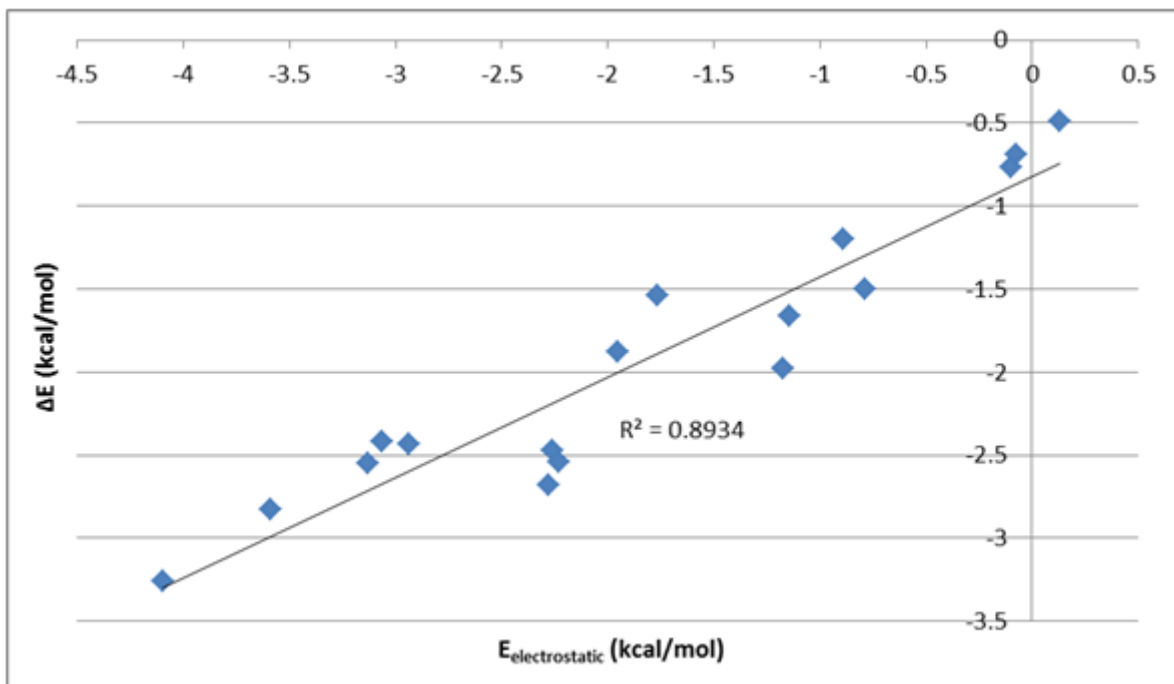
У циљу разумевања природе S-S...S интеракција у претходно описаним системима, урађена је декомпозиција енергије интеракције применом SAPT 2+3 методе и aug-cc-pVTZ базног сета. Енергије добијене SAPT методом су у веома добром слагању са вредностима енергија које су израчунате на CCSD(T)/CBS нивоу теорије. Резултати SAPT анализе су приказани у табели 4.6.

Табела 4.6. Резултати SAPT 2+3 декомпозиције енергије S-S...S интеракције и енергије израчунате CCSD(T)/CBS методом

МОДЕЛ систем	$E_{\text{електростатика}}$ (kcal/mol)	$E_{\text{измена}}$ (kcal/mol)	$E_{\text{индукција}}$ (kcal/mol)	$E_{\text{дисперзија}}$ (kcal/mol)	$E_{\text{„net-dispersion“}}$ (kcal/mol)	$\Delta E_{\text{SAPT2+3}}$ (kcal/mol)	$\Delta E_{\text{CCSD(T)/CBS}}$ (kcal/mol)	
А	А _{НБ1}	-0,889	3,843	-0,562	-3,598	0,245	-1,21	-1,20
	А _Б	-1,766	5,573	-0,797	-4,606	0,967	-1,60	-1,54
	А _{НБ2}	-0,076	1,910	-0,288	-2,255	-0,345	-0,71	-0,69
	А _{НБ3}	-0,790	3,008	-0,533	-3,218	-0,210	-1,53	-1,50
	А _{НБ4}	-1,951	3,970	-0,671	-3,267	0,703	-1,92	-1,88
Б	Б _{НБ1}	-0,101	2,591	-0,391	-2,860	-0,269	-0,76	-0,77
	Б _{НБ2}	0,128	1,918	-0,296	-2,247	-0,329	-0,50	-0,49
В	В _{НБ1}	-3,127	7,156	-0,981	-5,648	1,508	-2,60	-2,55
	В _Б	-3,589	7,802	-1,028	-6,126	1,676	-2,94	-2,83
	В _{НБ2}	-1,141	3,529	-0,470	-3,662	-0,133	-1,74	-1,66
	В _{НБ3}	-2,259	5,513	-0,948	-4,836	0,677	-2,53	-2,47
	В _{НБ4}	-4,099	6,675	-1,107	-4,833	1,842	-3,36	-3,26
Г	Г _{НБ1}	-1,173	3,715	-0,558	-4,030	-0,315	-2,04	-1,98
	Г _Б	-2,938	6,676	-0,976	-5,277	1,399	-2,51	-2,43
	Г _{НБ2}	-3,063	6,696	-0,985	-5,142	1,554	-2,49	-2,42
	Г _{НБ3}	-2,233	4,831	-0,804	-4,447	0,384	-2,65	-2,54
	Г _{НБ4}	-2,278	4,411	-0,723	-4,171	0,240	-2,76	-2,68

На основу података добијених SAPT анализом, утврђено је да су све испитиване геометрије стабилзоване јаком дисперзијом, мада су електростатика и индукција такође привлачне. Међутим, јаку дисперзију неким делом поништава компонента измене. Када се разматра „net-dispersion“ компонента, види се да има веома ниске вредности било да су оне позитивне или пак негативне. То се дешава у свим системима изузев оних у којима је електростатика најјача. У тим системима „net-dispersion“

компонента је одбојна и то са вредностима преко 1,0 kcal/mol. Због тога је свакако веома важно нагласити утицај електростатичке компоненте. Наиме, најјаче интеракције су оне у којима је електростатичка компонента најјача.

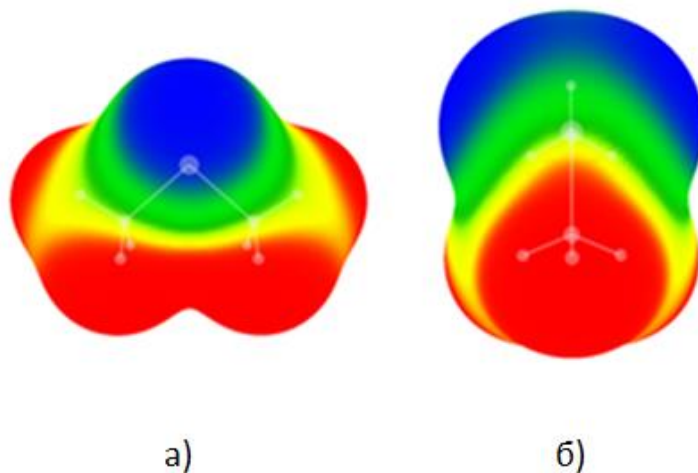


Слика 4.20. Зависност енергије интеракције од електростатичке компоненте за све испитиване модел системе.

То показује и график корелације између енергија интеракције и електростатичке компоненте израчунате SAPT 2+3 методом (слика 4.20). Са графика се може приметити скоро линеарни однос енергије и електростатике са коефицијентом корелације R^2 од 0,8934. Ови резултати показују велики значај електростатичке компоненте и упућују на закључак да електростатика поред јачине дефинише и геометрију S–S…S интеракције. Поред тога, значајно је истаћи да су у случају бифурованих интеракција дисперзија и електростатика јаче у поређењу са небифуркованим интеракцијама.

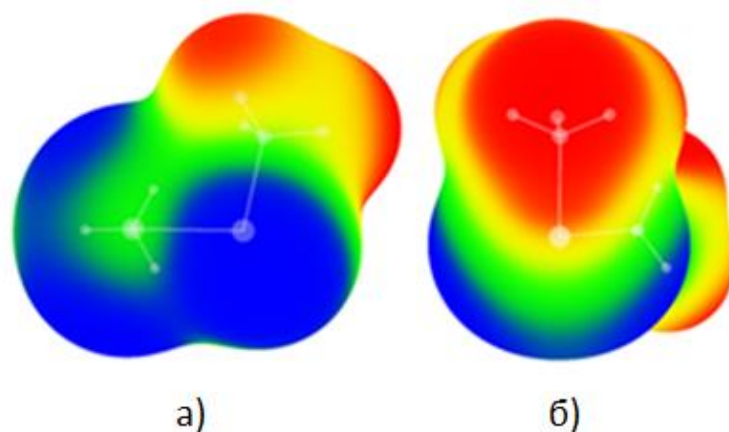
4.5. Електростатички потенцијали диметил сулфида и диметил дисулфида

Како су резултати SAPT анализе указали на значај електростатичке компоненте за јачину и геометрију S-S...S интеракције, вредело је испитати расподелу наелектрисања на површинама молекула помоћу којих су моделовани модел системи. У ту сврху, израчунате су мапе електростатичког потенцијала на површинама диметил сулфида и диметил дисулфида (слике 4.21а и 4.21б). За оба молекула најпозитивнији потенцијали су на атомима водоника (слике 4.21а и 4.21б, црвена боја). Мапа електростатичког потенцијала за диметил сулфид показује негативан потенцијал на површини атома сумпора (слика 4.20а, плава боја). Међутим, у продужетку S-CH₃ везе, уочава се мала регија позитивног потенцијала на атому сумпора (слика 4.21б, жута боја).



Слика 4.21. Мапа електростатичког потенцијала за диметил сулфид израчуната на MP2/cc-pVTZ нивоу теорије на површини дефинисаној електронском густини од 0,001 e-/Å³. Распон боја у kcal/mol: црвено позитивније од 5,02; жуто од 0,00 до 5,02; зелено од -13,49 до 0,00 и плаво негативније од -13,49.

Са слике 4.22а се може уочити благо негативан регион на површини једног атома сумпора (зелена боја) диметил дисулфида као и негативан регион на површини другог атома сумпора (плава боја). Регион позитивног електростатичког потенцијала на атомима сумпора („о-шупљина“) може се приметити у правцу дисулфидне везе (слика 4.22б, жута и црвена боја).



Слика 4.22. Мапа електростатичког потенцијала за диметил дисулфид израчуната на MP2/cc-pVTZ нивоу теорије на површини дефинисаној електронском густини од $0,001 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$. Распон боја у kcal/mol: црвено позитивније од 9,79; жуто од 0,00 до 9,79; зелено од -9,47 до 0,00 и плаво негативније од -9,47.

Приказане мапе електростатичког потенцијала могу бити од помоћи у разумевању и објашњењу геометрија и енергија S–S…S интеракција. Разлика у енергијама између небифуркованих интеракција у модел системима **A**_{нб1}, **B**_{нб1} и **V**_{нб1} (посматрано у оквиру региона дисулфидне везе) се може објаснити тиме што је при формирању S₁…S₃ интеракције негативан потенцијал атома сумпора из диметил сулфида (плава боја, слика 4.21а) усмерен ка благо негативом потенцијалу атома сумпора из диметил дисулфида (зелена боја, слика 4.22а). Насупрот томе, када се успостави небифуркована интеракција са другим атомом сумпора из дисулфидне везе (S₁…S₃ интеракција) у моделима **A**_{нб2}, **B**_{нб2} и **V**_{нб2}, веома негативан потенцијал (плава боја, слика 4.21а) једног атома сумпора

је оријентисан према такође врло негативном потенцијалу другог атома сумпора (плава боја, слика 4.22а) што доводи до слабијих интеракција.

На основу израчунатих мапа електростатичког потенцијала, конструисан је модел систем Г. У овом модел систему електростатичко привлачење између интерагујућих молекула је најизраженије у области дуж дисулфидне везе. Наиме, позитиван потенцијал на атому сумпора („ σ -шупљина“) диметил сулфида је у контакту са негативним потенцијалом дисулфидне везе другог молекула. У овом систему, небифуркована $S_2 \cdots S_3$ интеракција (-2,42 kcal/mol) је јача од $S_1 \cdots S_3$ небифурковане интеракције (-1,98 kcal/mol), јер је у тој оријентацији позитиван потенцијал атома сумпора („ σ -шупљина“) из диметил сулфида усмерен према врло негативном потенцијалу дисулфидне везе.

Релативно јаке енергије бифуркованих $S-S \cdots S$ интеракција се такође могу објаснити мапама електростатичког потенцијала јер се при њиховом формирању позитиван електростатички потенцијали на ивицама атома водоника диметил сулфида (слика 4.22б) може преклапати са негативним потенцијалом на дисулфидној вези (слика 4.22а), што доприноси јачању интеракције.

Квантнохемијски прорачуни енергије су показали да се најјаче $S-S \cdots S$ интеракције формирају у модел системима у којима је $S_2-S_1 \cdots S_3$ односно $S_1-S_2 \cdots S_3$ угао између 160° и 180° . У модел системима **A**_{НБ3}, **A**_{НБ4}, **B**_{НБ3} и **B**_{НБ4} постоји интеракција „ σ -шупљине“ S_1 или S_2 атома сумпора са негативним потенцијалом на S_3 атому што чини интеракцију изразито привлачном. Поред тога, у моделима **Г**_{НБ3} и **Г**_{НБ4} позитиван потенцијал (жута и црвена боја, слика 4.22б) на S_1 или S_2 атому сумпора диметил дисулфида је у контакту са благо негативном површином око S_3 атома диметил сулфида (зелена боја, слика 4.21а). Иако постоји повољно електростатичко привлачење, ове интеракције су додатно ојачане C-H \cdots S водоничним везама.

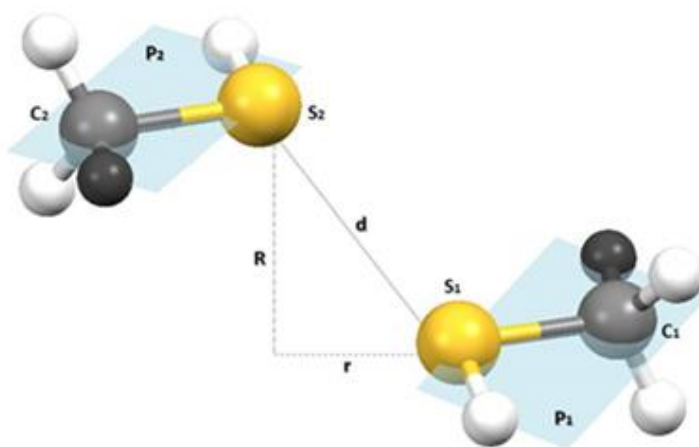
5. ПРОУЧАВАЊЕ СУМПОР-СУМПОР ИНТЕРАКЦИЈА У ПРОТЕИНИМА

5.1. Анализа сумпор-сумпор интеракција у кристалним структурама из Протеинске банке података

Значајан број S··S интеракција између цистеинских остатака као и интеракција сумпора са дисулфидном везом (S–S··S) уочен у кристалним структурама малих молекула, навео је на даље испитивање ових интеракција у протеинима. У оквиру овог истраживања, разматрана је заступљеност интеракција које укључују бочне ланце аминокиселина метионин (Met) и цистеин (Cys) у кристалним структурама протеина. Управо су то једине аминокиселине које садрже атом сумпора који је веома поларизабилан те се претпоставља да може учествовати у формирању различитих интеракција. Пре свега, разматране су сумпор-сумпор интеракције између наведених бочних остатака, затим интеракције сумпора са дисулфидом везом, интеракције између две дисулфидне везе и на послетку водоничне везе у којима учествује сумпор. Циљ овог истраживања је идентификовање и анализирање различитих интеракција које се могу појавити између аминокиселина које садрже атом сумпора.

Испитивање сумпор-сумпор контаката је засновано на претрази кристалних структура из Протеинске банке података које су решене рендгенском структурном анализом (подаци до 3. јула 2018. године). Протеинска банка је претраживана на структуре високе резолуције ($\leq 2,5$ Å, $R_{\text{free}}-R_{\text{work}} \leq 0,05$) и са мање од 30% идентитета секвенце да би се избегло понављање, које садрже аминокиселине цистеин и метионин. Геометријски параметри коришћени за претрагу PDB су приказани на слици 5.1 и засновани су на претрази спроведеној за S··S интеракције у

CSD. Овом претрагом PDB независно су разматране три врсте интеракција: $S\cdots S$, $S-H\cdots S$ и $C-H\cdots S$. У обзир су узете оне кристалне структуре протеина у којима је растојање између атома сумпора интерагујућих аминокиселина краће од $5,0 \text{ \AA}$. Цистеински фрагмент садржи водоник везан за сумпор који ступа у контакте (тиолна $S-H$ групу) док је уместо водоника у метионинском остатку везан атом угљеника претстављајући метил-групу метионина.



Слика 5.1. Геометријски параметри коришћени за описивање и претрагу $S\cdots S$ интеракција у протеинима из Протеинске банке података (PDB). Средње равни интерагујућих фрагмената обележене су као P_1 и P_2 и садрже атоме C_1, S_1, H_1 односно атоме C_2, S_2, H_2 . Растојање између атома сумпора је означено са d . Нормално растојање R представља растојање између атома сумпора S_2 до P_1 равни другог фрагмента. Хоризонтално померање (офсет) је обележено са r .

За претрагу $S\cdots S$ интеракција, у обзир су узети само они парови аминокиселинских остатака у којима су $C_1-S_1\cdots S_2$ и $C_2-S_2\cdots S_1$ углови већи од 90° . Да би се избегли дупликати великих структура које садрже мотиве који се понављају, из претраге PDB су искључене интеракције са истим геометријским параметрима. Из претраге су искључене $S-H\cdots S$ и $C-H\cdots S$ интеракције као и оне интеракције које укључују дисулфидне везе. Уз то, искључени су и сви $S\cdots S$ контакти са било којим атомима унутар сфере

пречника који одговара сумпор-сумпор растојању како би се анализирале само интеракције између два сумпора аминокиселина.

Поред ове претраге, спроведена је и посебна претрага на S–H··S и C–H··S интеракције између проучаваних фрагмената. Да би се пронашле наведене интеракције у протеинима, коршћени су познати геометријски критеријуми који их дефинишу. [19, 20] Растојање између атома водоника и сумпора је ограничено да буде краће од 3,3 Å а S–H··S односно C–H··S угао већи од 90°.

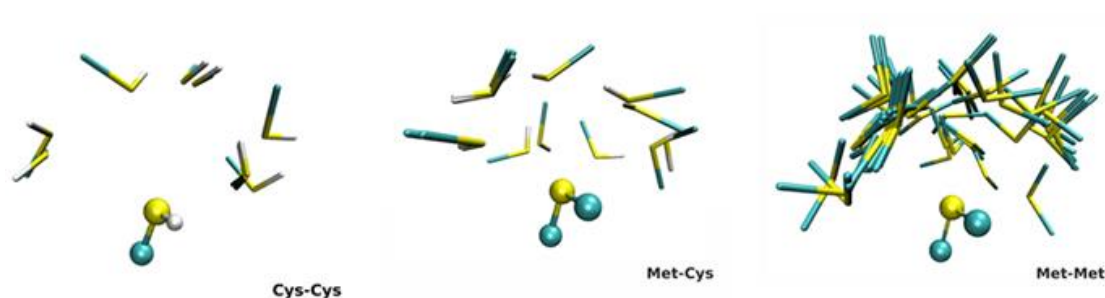
Користећи описану методологију, претрагом је добијено 47 кристалних структура које садрже S··S контакте, 74 кристалне структуре које садрже S–H··S контакте и 186 кристалних структура које садрже C–H··S контакте (табела 5.1). На основу овог податка, може се закључити да су S··S интеракције присутне у протеинима. Раздвајањем интеракција на различите парове аминокиселина које међусобно интерагују, издвојене су три врсте интеракција: цистеин-цистеин (Cys-Cys), цистеин-метионин (Cys-Met) и метионин-метионин (Met-Met).

Табела 5.1. Заступљеност различитих врста интеракција испитиваних у кристалним структурама протеина из PDB.

Врста интеракције	Број кристалних структура				Број контаката			
	Cys-Cys	Cys-Met	Met- Met	Укупно	Cys-Cys	Cys-Met	Met- Met	укупно
S··S	7	10	35	47	11	12	54	77
S–H··S	37	38	/	74	52	47	/	99
C–H··S	45	108	186	282	76	201	330	607

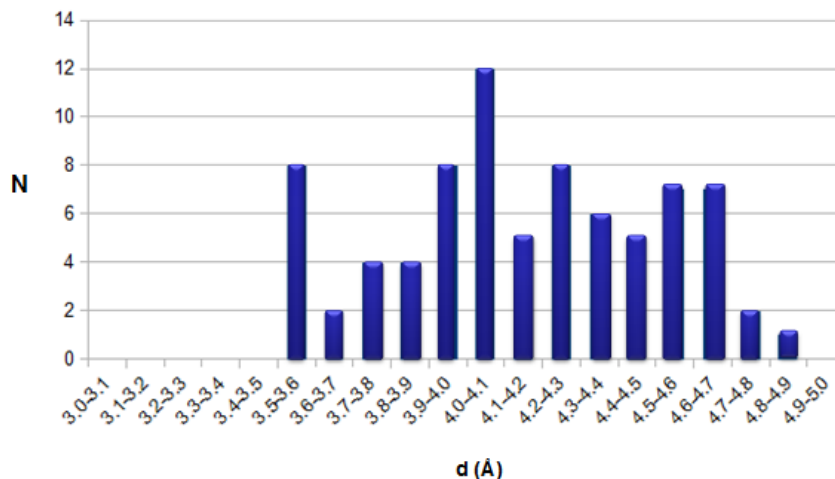
Најзаступљеније интеракције у протеинима између аминокиселина које садрже сумпор су оне које се успостављају између два остатка метионина, потом оне између остатака цистеина и метионина и на крају оне између два остатка цистеина.

Како би се стекао увид у међусобне оријентације између интерагујућих аминокиселина, визуелизован је њихов просторни распоред који је приказан на слици 5.2. Са слике 5.2 се може уочити да интерагујући остаци аминокиселина заузимају различите геометрије те се не може увидети тенденција ка одређеним оријентацијама. Један од могућих разлога за овако разноврсне геометрије лежи у чињеници да су протеинске структуре флексибилне и да приликом паковања у кристалне структуре не показују симетричну уређеност.



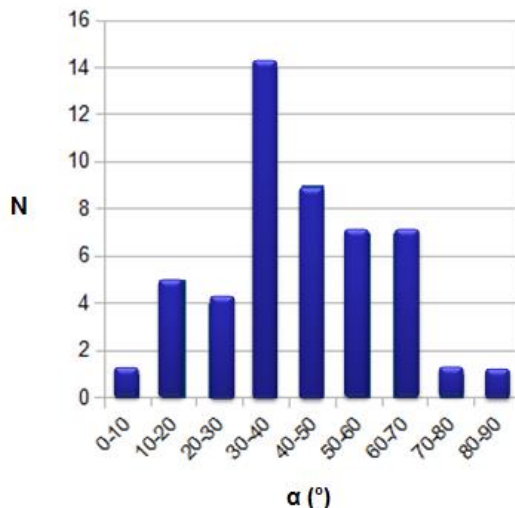
Слика 5.2. Три типа S-S интеракција између различитих остатака аминокиселина пронађених у кристалним структурама протеина. Један интерагујући фрагмент чија је позиција узета за референтну је приказан „лоптица-штапић” стилем. Атоми сумпора су приказани жутом, угљеника плавом, а водоника белом бојом.

Расподела растојања d између атома сумпора (слика 5.3) показује изражен пик за вредности од 4,0 Å до 4,1 Å мада постоји и мање изражен пик за кратка сумпор-сумпор растојања за вредности од 3,5 Å до 3,6 Å (сума Ван дер Валсових полупречника износи 3,6 Å).



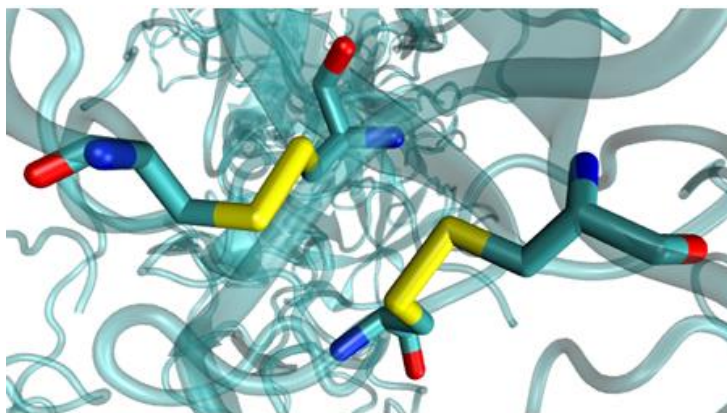
Слика 5.3. Расподела растојања d за S...S интеракције у кристалним структурама протеина.

У кристалним структурама протеина нису пронађене интеракције између сумпора и дисулфидне везе. Међутим, интеракције између дисулфидних веза постоје у протеинима. Расподела угла који се формира између два вектора која пролазе кроз дисулфидне везе приказана је на слици 5.4. Расподела вредности овог угла показује да се у већини контаката вектори који пролазе кроз дисулфидне везе налазе под углом од 30° до 40° .



Слика 5.4. Расподела угла α који формирају вектори који пролазе кроз дисулфидне везе у проучаваним структурама протеина.

Пример кристалне структуре која садржи контакт између две дисулфидне везе са најчесталијом геометријом је приказан на слици 5.5.



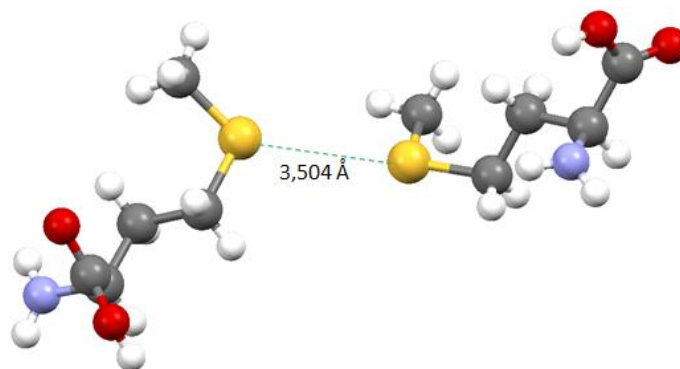
Слика 5.5. Пример кристалне структуре (PDBid: 4dur) у којој постоји најчесталија геометрија између две дисулфидне везе у протеинима.

Као сумпор-сумпор контакт је узет онај са краћим растојањем између атома сумпора које износи $3,63 \text{ \AA}$. Угао између вектора који пролазе кроз дисулфидне везе има вредност $33,40^\circ$, а угао између три атома сумпора (а који садржи краће растојање између њих) има вредност $59,14^\circ$.

5.2. Испитивање сумпор-сумпор интеракција између аминокиселинских фрагмената коришћењем квантохемијских прорачуна

Како би се проценила енергија S··S интеракције, коришћени су квантохемијски прорачуни. Из кристалних структура су издвојени фрагменти у којима постоје S··S контакти. Геометрије нису мењане, само су додати атоми водоника на амино групу и карбоксилну групу у положаје који одговарају стандардним N-H и O-H дужинама веза како би молекули интерагујућих аминокиселина били неутрални.

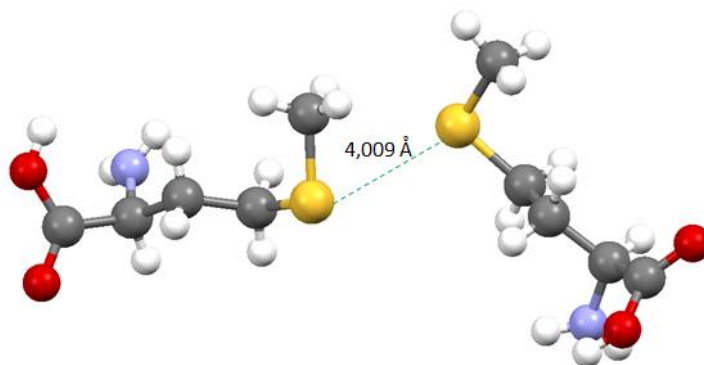
Фрагмент у којем постоји веома кратко растојање између атома сумпора ($d = 3,504 \text{ \AA}$) приказан на слици 5.6 је коришћен за прорачун енергије интеракције.



Слика 5.6. Фрагмент из кристалне структуре протеина који садржи S...S контакт са кратким растојањем између атома сумпора.

Наведено растојање је краће од суме Ван дер Валсових радијуса за атоме сумпора што указује да у овом димеру постоји S...S интеракција између два остатка метионина, уз могућу додатну C-H...S интеракцију. Енергија интеракције у овом систему износи -0,76 kcal/mol процењена на TPSS-D3BJ/aug-cc-pVDZ нивоу теорије.

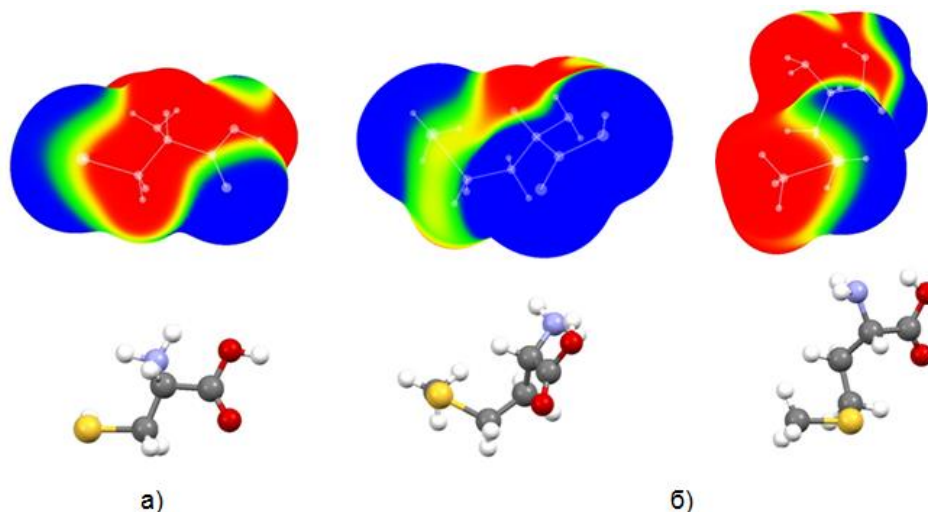
Из групе контаката са најчесталијом вредношћу d растојања (слика 5.3) издвојен је онај контакт у којем је растојање између атома сумпора 4,009 Å. И у овом фрагменту (слика 5.7) постоји интеракција између два остатка метионина.



Слика 5.7. Фрагмент из кристалне структуре протеина који садржи S...S контакт са најчесталијом вредношћу растојања између атома сумпора.

Ова интеракција је знатно јача у односу на претходну и има вредност од -1,91 kcal/mol процењено на TPSS-D3BJ/aug-cc-pVDZ нивоу

теорије. И у овој оријентацији може доћи до формирања водоничних веза између атома сумпора једног метионина са атомом водоника метил-групе другог метионина што додатно јача интеракцију. За цистеин и метионин су израчунате и мапе електростатичког потенцијала (слика 5.8).



Слика 5.8. Мапе електростатичког потенцијала на за а) цистеин и б) метионин (два приказа) израчунати на MP2/cc-pVTZ нивоу теорије на површини дефинисаној електронском густином од $0,001 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$. Распон боја у kcal/mol: црвено позитивније од 62,75; жуто од 0,00 до 62,75; зелено од -62,75 до 0,00 и плаво негативније од -62,75.

Површине позитивног потенцијала су приказане црвеном бојом, а површине негативног потенцијала плавом бојом. Мапа електростатичког потенцијала за цистеин (слика 5.8а) показује постојање „ σ -шупљине“ на атому сумпора у продужетку H-S везе. С друге стране, мапа електростатичког потенцијала за метионин указује на постојање две „ σ -шупљине“. Једна се налази у продужетку C-S везе у којој је метил-група везана за атом сумпора. Друга се налази дуж друге C-S везе (слика 5.8б) метионина.

Релативно слабе интеракције ($\Delta E_{\text{TPSS-D3BJ/aug-cc-pVDZ}} = -0,76 \text{ kcal/mol}$) које се јављају између аминокиселинских фрагмената на слици 5.6 су у складу са веома slabим интеракцијама за сличну геометрију у модел

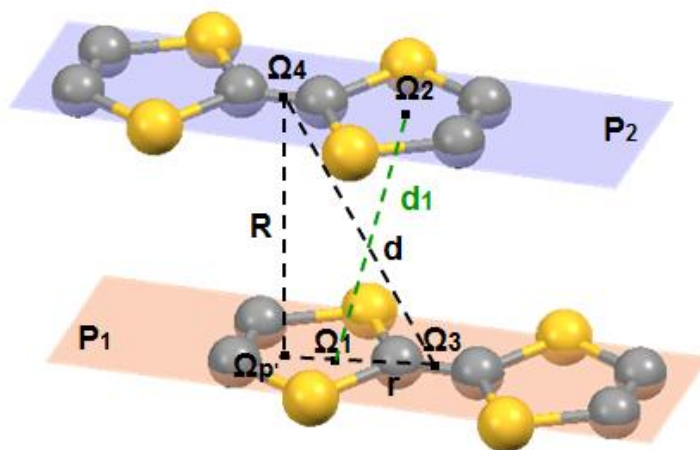
систему Г у поглављу 3 ($\Delta E_{\text{TPSS-D3BJ/aug-cc-pVDZ}} = -0,33 \text{ kcal/mol}$, слика 3.12). Иако су обе интеракције слабе, постоји значајна разлика у енергији између ова два система која се може објаснити присуством додатне водоничне везе у структури на слици 5.6.

Релативно јаке интеракције ($\Delta E_{\text{TPSS-D3BJ/aug-cc-pVDZ}} = -1,91 \text{ kcal/mol}$) у фрагменту кристалне структуре на слици 5.7 су упоредиве са интеракцијама у геометријски сличном модел систему Д ($\Delta E_{\text{CCSD(T)/CBS}} = -2,20 \text{ kcal/mol}$, слика 3.14). Важно је нагласити да се ни у једном од ова два случаја не може говорити о енергији самосталних S...S интеракција с обзиром да у оба случаја на укупну енергију интеракције утичу и додатне водоничне везе.

6. ПРОУЧАВАЊЕ НЕКОВАЛЕНТНИХ ИНТЕРАКЦИЈА ИЗМЕЂУ МОЛЕКУЛА ТЕТРАТИЈАФУЛВАЛЕНА

6.1. Претрага Кембричке базе структурних података

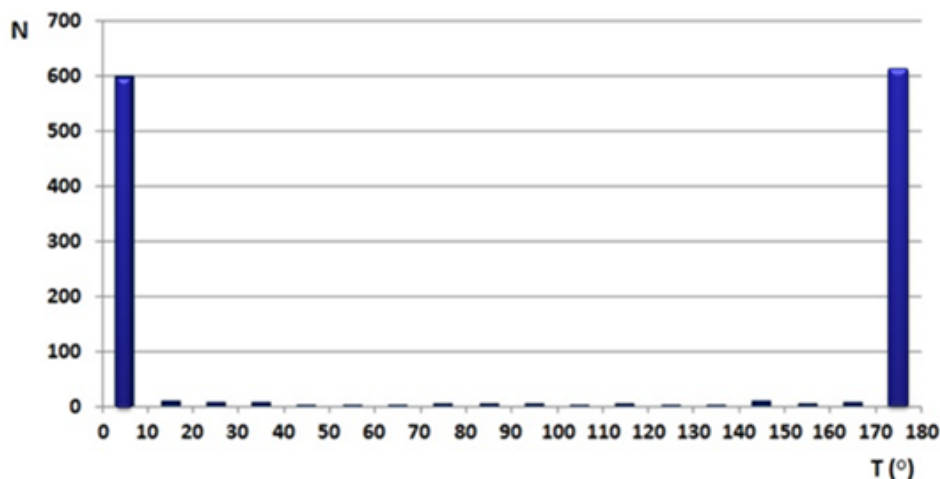
У циљу проучавања геометријских карактеристика интеракција између молекула који у својој структури садрже ТТФ јединицу (мотив), претражена је Кембричка база структурних података (верзија 5.39) уз употребу програма ConQuest 1.20. Претрагом CSD, издвојене су само оне кристалне структуре које садрже контакте између два ТТФ фрагмента, а који задовољавају постављене геометријске критеријуме. Геометријски параметри који су коришћени за претрагу CSD и описивање ТТФ-ТТФ интеракција су приказани на слици 6.1.



Слика 6.1. Геометријски параметри коришћени за претрагу интеракција између два ТТФ фрагмента у кристалним структурама. Средње равни интерагујућих фрагмената обележене су као P_1 и P_2 . Растојање између центроида Ω_3 и Ω_4 двоструких (C=C) веза је означено са d . Најкраће растојање између центроида Ω_1 и Ω_2 петочланих прстенова је обележено као d_1 . Нормално растојање R представља растојање између центроида двоструке везе (Ω_4) и његове пројекције ($\Omega_{p'}$) на раван P_1 . Хоризонтално померање (офсет) r представља растојање између центроида двоструке везе (Ω_3) и пројекције $\Omega_{p'}$. Торзиони угао дефинисан центроидима $\Omega_1-\Omega_3-\Omega_4-\Omega_2$ описује међусобну оријентацију ТТФ фрагмената.

У оквиру претраге CSD разматране су само оне кристалне структуре у којима постоје контакти између два несупституисана TTF фрагмента у којима је угао који образују средње равни интерагујућих фрагмената мањи од 10° , а уједно и d растојање између њихових егзоцикличних двоструких веза краће од $10,0 \text{ \AA}$. Контактном је сматрана свака TTF-TTF интеракција у којој најмање једно растојање d_1 има вредност мању од $5,0 \text{ \AA}$. Уз све наведено, претрагом су узете у обзир само оне кристалне структуре у којима је вредност нормалног растојања R била мања од $4,0 \text{ \AA}$.

Претрагом која је спроведена по предходно описаним критеријумима, пронађено је 1279 контаката између TTF фрагмента. За тај сет података, урађена је статистичка анализа геометријских параметара од значаја за описивање нековалентних интеракција. Најпре, урађена је расподела торзионог угла како би се одредило у каквој се међусобној оријентацији претежно налазе интерагујући TTF фрагменти. Расподела торзионог угла (слика 6.2) показује да највећи део контаката има вредност торзионог угла у опсегу од 0° до 10° , као и од 170° до 180° .

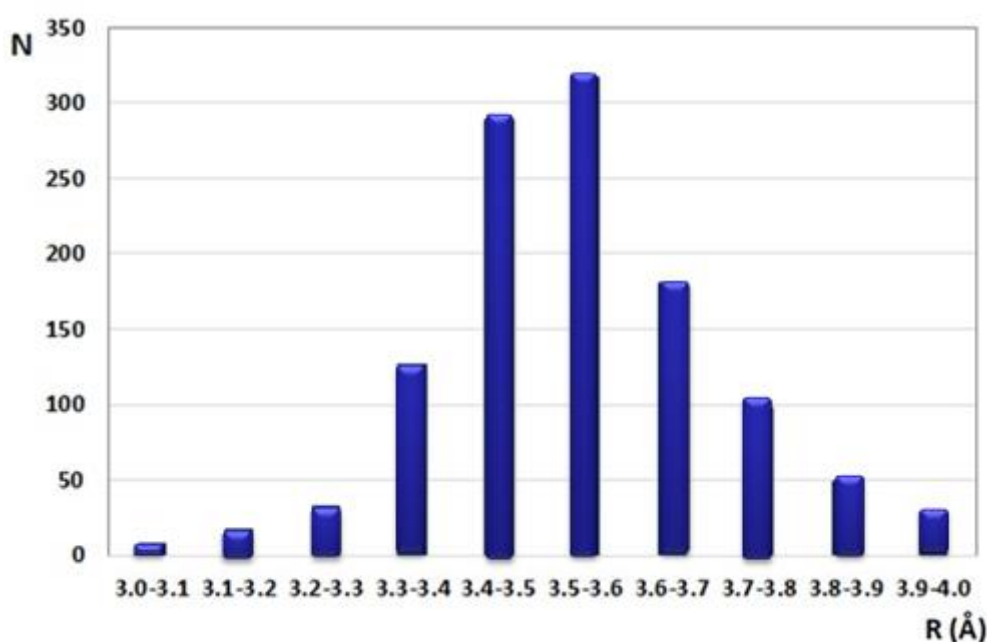


Слика 6.2. Расподела вредности торзионог угла између два TTF фрагмента.

Како је TTF фрагмент симетричан, наведене вредности углова су еквивалентне. Од 1279 интеракција добијених претрагом CSD, наведене

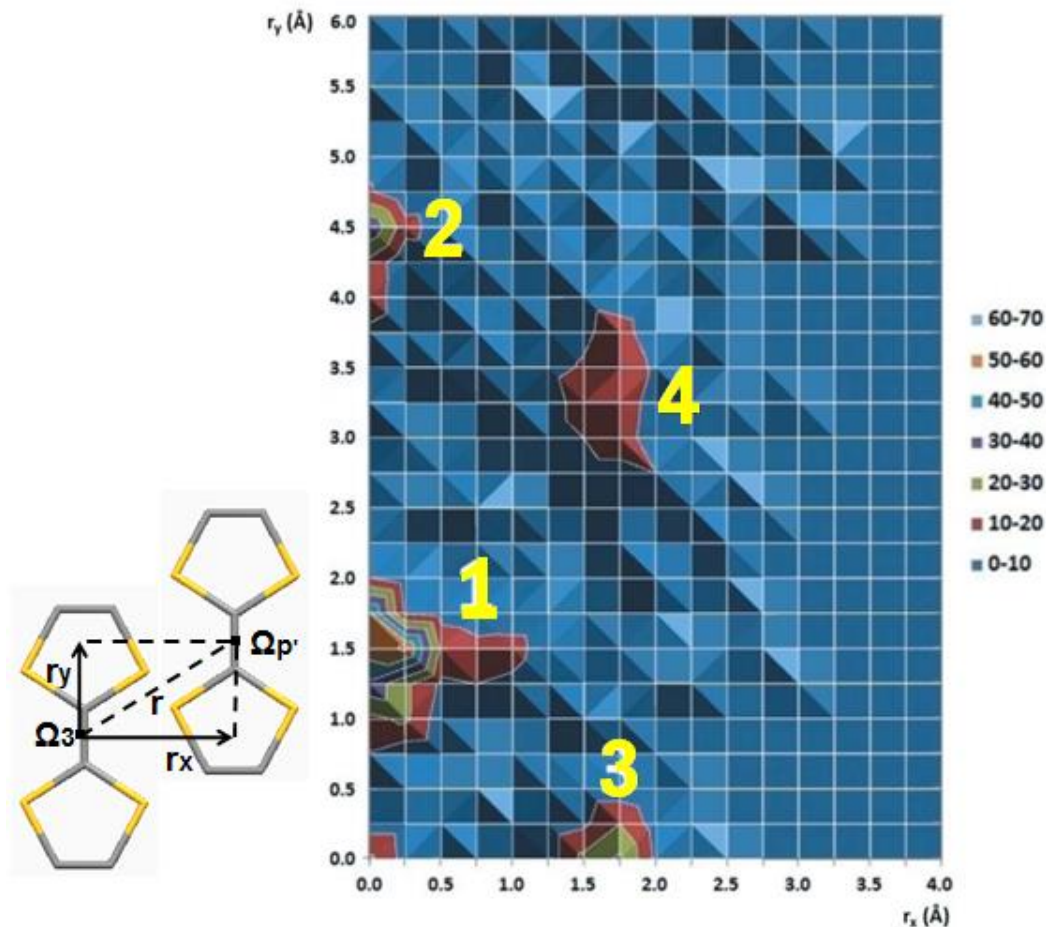
вредности углова постоје у чак 1212 интеракција, што представља 94,8% од укупног броја. Овакав резултат указује да у великом броју контаката TTF фрагменти имају тежњу да се паралелно оријентишу (дуже C_2 осе TTF молекула су паралелне).

Дијаграм расподеле вредности нормалног растојања R је приказан на слици 6.3. Расподела показује пик за вредности нормалног растојања између 3,4 Å и 3,6 Å.



Слика 6.3. Расподела вредности нормалног растојања R између два TTF фрагмента.

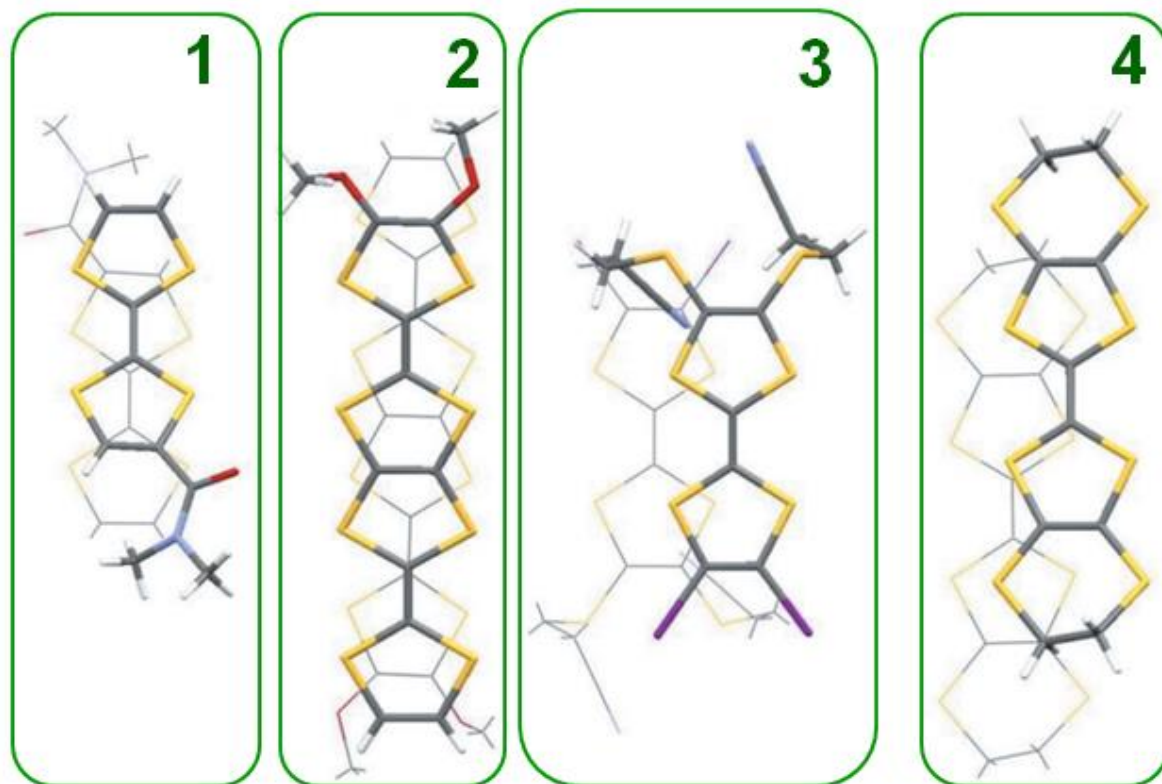
Како би се стекао увид у положај једног TTF фрагмента у односу на други, конструисана је мапа густине међусобних оријентација TTF фрагмената у односу на офсет r његове хоризонталне и вертикалне компоненте r_x и r_y . Мапа густине међусобних положаја између два TTF фрагмената је представљена на слици 6.4.



Слика 6.4. Мапа која приказује различите међусобне оријентације два ТТФ фрагмената у кристалним структурама. Њихова међусобна оријентација је дефинисана хоризонталном (r_x) и вертикалном (r_y) компонентом офсета r . У координативном почетку (0,00, 0,00) се налази центроид (Ω_3) двоструке С=С везе једног ТТФ фрагмента. Мапа приказује положај пројекције центроида (Ω_p) двоструке С=С везе другог ТТФ фрагмента на раван првог молекула.

Са слике 6.4 се веома јасно могу уочити четири густо насељене области обележене бројевима од 1 до 4 са центрима у тачкама ($r_x = 0,00 \text{ \AA}$; $r_y = 1,50 \text{ \AA}$), ($r_x = 0,00 \text{ \AA}$; $r_y = 4,50 \text{ \AA}$), ($r_x = 1,75 \text{ \AA}$; $r_y = 0,00 \text{ \AA}$) и ($r_x = 1,75 \text{ \AA}$; $r_y = 3,50 \text{ \AA}$). За сваку наведену област издвојени су представници одговарајућих кристалних структура које репрезентују одређену оријентацију два ТТФ

фрагмента. Примери кристалних структура које одговарају свакој од четири области на мапи приказани су на слици 6.5.

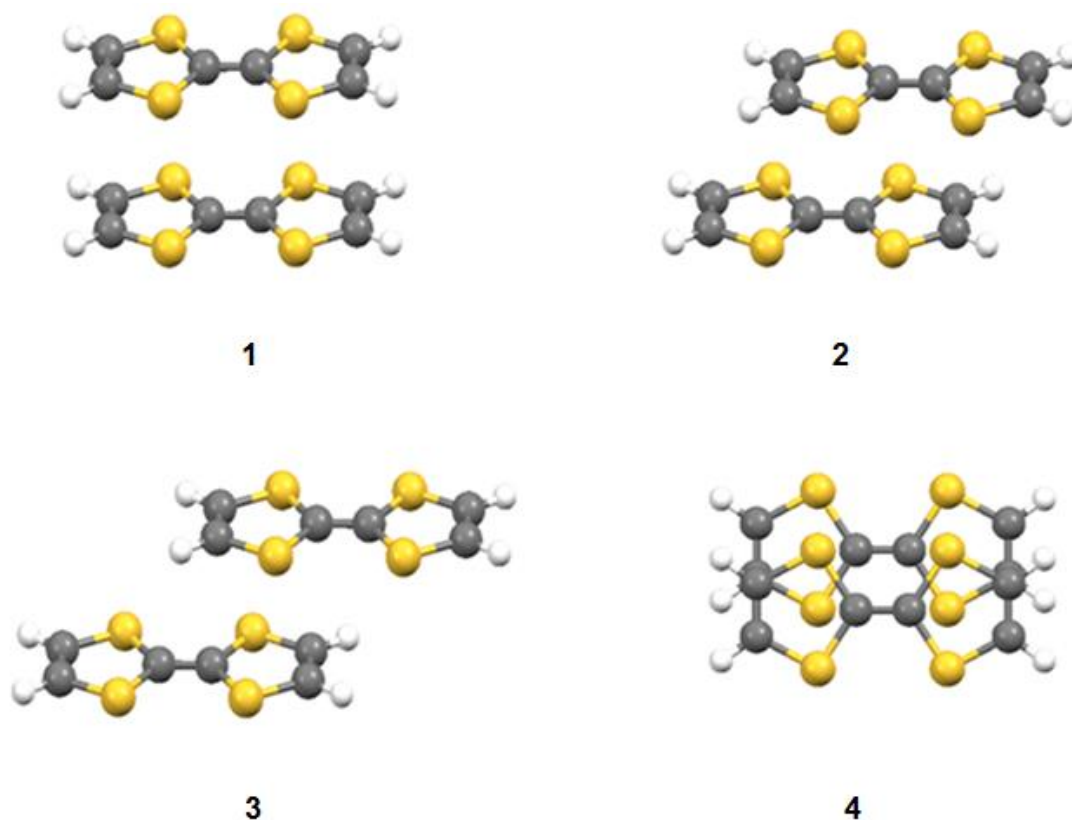


Слика 6.5. Примери најчесталијих геометрија са оријентацијама које заузимају два TTF фргмента у кристалним структурама пронађеним у CSD. Бројеви изнад сваке геометрије одговарају њиховим позицијама на мапи приказаној на слици 6.4.

Геометрија означена са 1 је далеко најчесталија у кристалним структурама из CSD. Представник геометрије овог типа је кристална структура SURKOF [116] приказана на слици 6.5. Геометрије типа 2 и 4 се у кристалним структурама јављају у сличном односу а примери ових типова геометрија су кристалне структуре OKUJIO [117] и SETNEV [118] (слика 6.5). Кристална структура ZIZZUF [119] (слика 6.5) представља геометрију типа 3 која је најмање заступљена у кристалним структурама.

6.2. Прорачуни енергије интеракције између молекула тетратијафулвалена

За процењивање енергија интеракција између несупституисаних молекула ТТФ коришћено је неколико модел система који су сачињени од два неутрална молекула. Најпре је геометрија мономера оптимизована помоћу ω B97xD функционала и def2-TZVP базног сета. [120, 121] Потом су моделовани системи (слика 6.6) који представљају различите геометрије ТТФ димера.



Слика 6.6. Геометрије ТТФ димера коришћене за прорачуне енергија ТТФ-ТТФ интеракције на CCSD(T)/CBS и B2PLYP-D3BJ/6-311++G** нивоима теорије.

Геометрије ТТФ димера су даље коришћене тако да је за њих рачуната CCSD(T)/CBS енергија интеракције, а добијене вредности

енергије су коришћене за тзв. *benchmark* студију. Наиме, *benchmark* анализа је спроведена тако што је за сваки димер рачуната енергија интеракције уз коришћење различитих комбинација DFT функционала и базних сетова, а тако добијене енергије упоређиване са претходно израчунатим CCSD(T)/CBS вредностима. На тај начин је одређен најбољи функционал као и одговарајући базни сет за рачунање кривих потенцијалне енергије. Услед великих рачунарских захтева CCSD(T)/CBS методе, у овој докторској дисертацији је за рачунање криве потенцијалне енергије TTF-TTF интеракција коришћен мање захтеван B2PLYP-D3BJ/6-311++G** [109, 112,122-124] ниво теорије за који је показано да изузетно добро репродукује резултате добијене CCSD(T)/CBS методом што је приказано у табели 6.1.

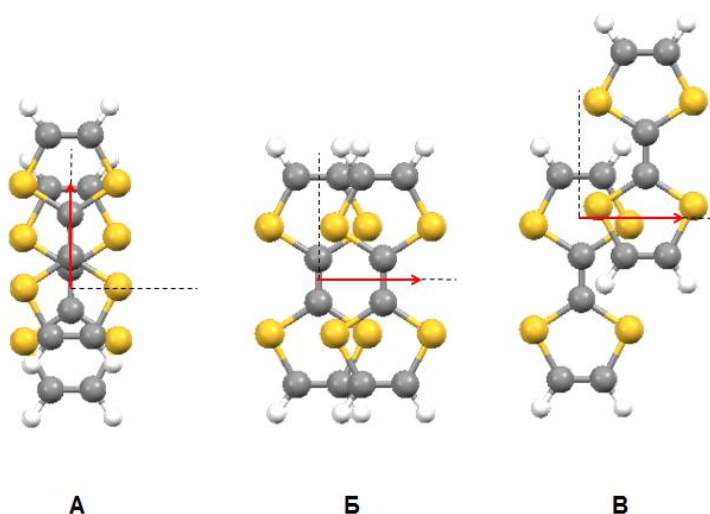
Табела 6.1. Енергије TTF-TTF интеракција и геометријски параметри за различите TTF димере добијени на CCSD(T)/CBS и B2PLYP-D3BJ/6-311++G** нивоу теорије.

Геометрија	$\Delta E_{\text{CCSD(T)/CBS}}$ (kcal/mol)	$\Delta E_{\text{B2PLYP-D3BJ/6-311++G**}}$ (kcal/mol)	R (Å)	r (Å)
1	-4,97	-4,90	4,00	0,00
2	-9,49	-9,27	3,60	2,05
3	-6,30	-6,46	3,75	4,10
4	-8,15	-8,00	3,65	1,50

Пошто је установљена метода којом ће бити рачунате криве потенцијалне енергије интеракција, за прорачуне су коришћени модел системи приказани на слици 6.7, а који се састоје од два неутрална TTF молекула.

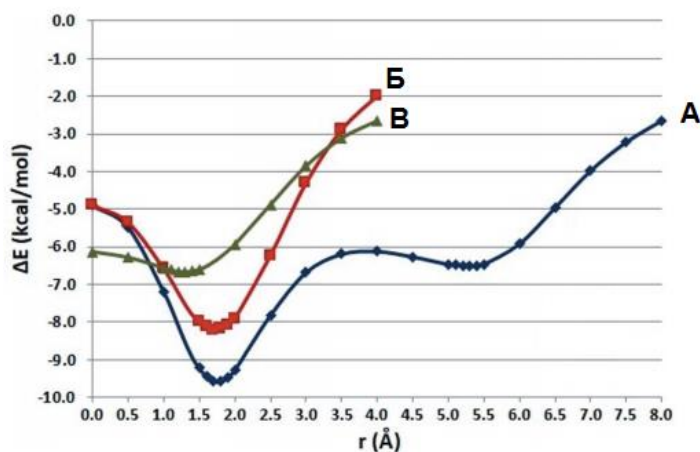
У модел систему **A**, молекули TTF су смакнути један у односу на други у правцу дуже C_2 осе молекула, док су у остала два модел система (**B** и **B**) молекули смакнути у правцу краће C_2 осе. Почетна геометрија за

испитивање енергија TTF-TTF интеракција у модел системима **A** и **B** је она у којој су два интерагујућа молекула преклопљена.



Слика 6.7. Модел системи коришћени за испитивање енергија TTF-TTF интеракција. У приказаним модел системима вредност хоризонталног померања је 1,5 Å.

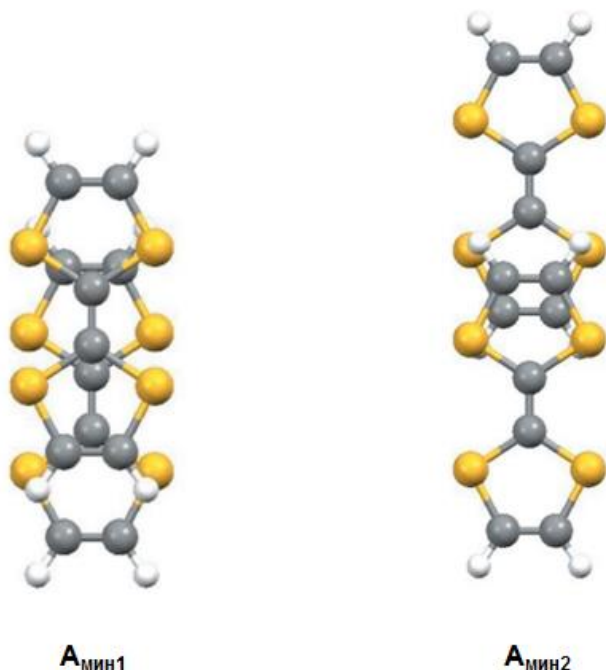
У модел систему **B**, почетна геометрија за прорачуне је она у којој постоји преклапање само једног петочланог прстена сваког од мономера.



Слика 6.8. Криве потенцијалних енергија TTF-TTF интеракција израчунате на B2PLYP-D3BJ/6-311++G** нивоу теорије. Криве су рачунате мењањем вредности растојања R за серију офсет вредности r и представљају енергије најјаче интеракције за сваку вредност офсета.

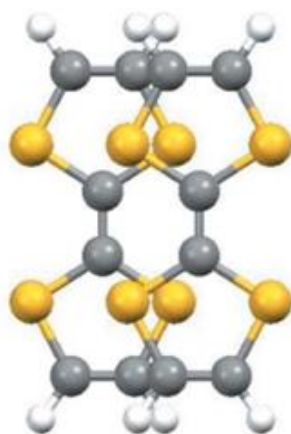
Криве потенцијалне енергије за наведене модел системе су рачунате тако што је положај једног ТТФ молекула фиксиран док је положај другог молекула систематски мењан сукцесивним повећавањем вредности офсета у одређеном правцу приказаном на слици 6.7. На тај начин, добијене су B2PLYP-D3BJ/6-311++G** криве потенцијалне енергије за сваки од испитиваних модел система (слика 6.8).

Резултати прорачуна показују да се најјача интеракција између два молекула тетратијафулвалена успоставља у модел систему **A** при вредности офсета од 1,8 Å ($r_x = 0,0$ Å; $r_y = 1,8$ Å). То је уједно и најјача ТТФ-ТТФ интеракција израчуната у оквиру овог истраживања. За најстабилнију геометрију (**A_{мин1}**, слика 6.9) израчуната је и CCSD(T)/CBS вредност енергије интеракције која износи -9,96 kcal/mol. Међутим, крива потенцијалне енергије за модел систем **A** има још један, плићи минимум са CCSD(T)/CBS енергијом од -6,74 kcal/mol при офсету од 5,3 Å ($r_x = 0,0$ Å; $r_y = 5,3$ Å). Геометрија другог минимума (**A_{мин2}**) је приказана на слици 6.9.



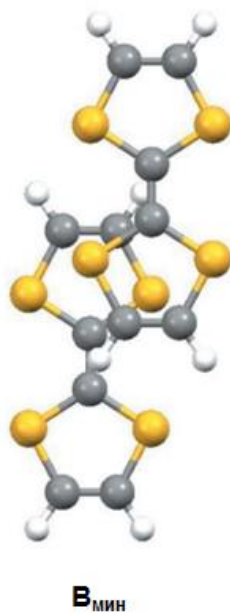
Слика 6.9. Геометрије минимума криве потенцијалне енергије (слика 6.8) за модел систем **A**.

За разлику од модел система **A**, у другом модел систему (**B**) уочен је само један минимум на кривој потенцијалне енергије и то за вредност офсета од 1,7 Å ($r_x = 1,7$ Å; $r_y = 0,0$ Å). Геометрија овог минимума (**B_{мин}**) је представљена на слици 6.10. Енергија ТТФ-ТТФ интеракције има вредност - 8,66 kcal/mol израчунато на CCSD(T)/CBS нивоу, што је за 1,13 kcal/mol слабија интеракција у односу на ову израчунату за **A_{мин1}** геометрију.

**B_{мин}**

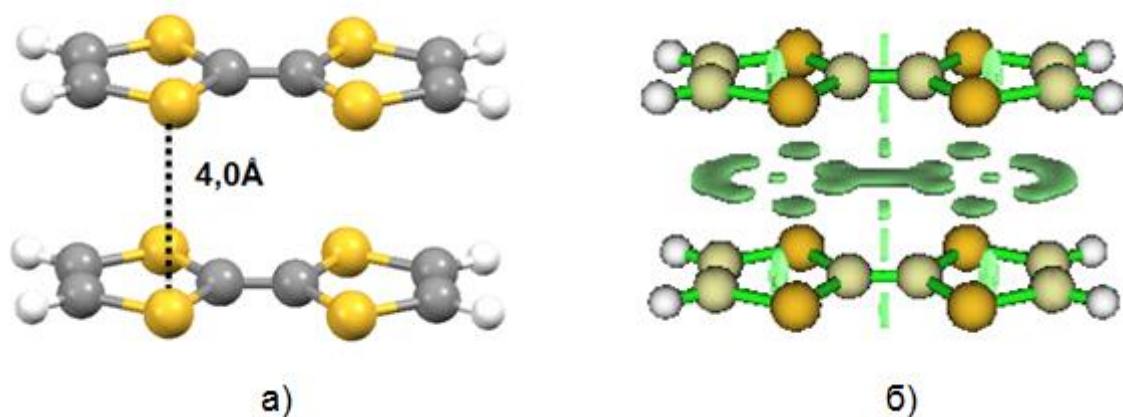
Слика 6.10. Геометрија минимума криве потенцијалне енергије (слика 6.8) за модел систем **B**.

Као и у претходном случају, и за последњи испитивани модел систем (**B**) постоји само један минимум на кривој потенцијалне енергије. CCSD(T)/CBS енергија интеракције у **B_{мин}** геометрији (слика 6.11) има вредност -6,88 kcal/mol, а офсет вредност 1,3 Å ($r_x = 1,3$ Å; $r_y = 4,1$ Å). У геометријама **A_{мин1}**, **B_{мин}** и **B_{мин}** вредност нормалног растојања R је 3,5 Å, док је у **A_{мин2}** геометрији 3,4 Å што је у сагласности са расподелом вредности овог параметра добијеном претрагом CSD (слика 6.3).



Слика 6.11. Геометрија минимума криве потенцијалне енергије (слика 6.8) за модел систем В.

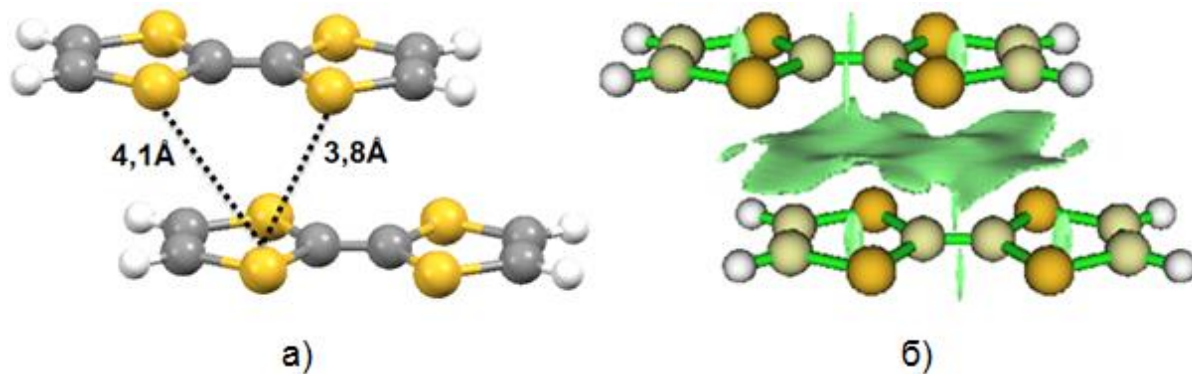
Будући да је за $V_{\text{мин}}$ геометрију израчуната најслабија енергија ТТФ-ТТФ интеракције, може се закључити да је интеракција између молекула тетратијафулвалена генерално јача када се веће површине молекула преклапају узимајући у обзир и поларизабилност атома сумпора. У ТТФ димерима сумпор може интераговати са другим атомом/атомима сумпора, као и са делокализованим π -облаком петочланог прстена али и егзоцикличне двоструке везе у зависности од оријентације коју заузимају ТТФ молекули. Може се претпоставити да укупној енергији интеракције у ТТФ димеру највише доприносе стекинг интеракције између два молекула ТТФ, али и да се јављају $S \cdots S$ интеракције између атома сумпора у интерагујућим молекулима. Да би се идентификовали различити типови интеракција израчунати су и визуелизовани NCI индекси за геометрију у којој се атоми сумпора налазе један изнад другог, као и за најстабилнију $A_{\text{мин1}}$ геометрију (слике 6.12. и 6.13.).



Слика 6.12. Приказ а) сумпор-сумпор растојања у геометрији у којима се атоми сумпора налазе један изнад другог и б) визуелизованих NCI индекса за наведену геометрију (геометрија 1, слика 6.6.).

На слици 6.12а приказано је сумпор-сумпор растојање у геометрији у којима се атоми сумпора налазе један изнад другог. У датој геометрији ово растојање износи $4,0 \text{ \AA}$ што одговара стандардним растојањима између атома сумпора укључених у $S \cdots S$ интеракције. На слици 6.12б се могу приметити зелене површине између два молекула тетратијафулфалена које означавају регионе у којима се јављају нековалентне интеракције. Јасно се примећују области у којима постоје нековалентне интеракције између сва четири пара атома сумпора, што указује на присуство $S \cdots S$ интеракција у овој геометрији. Много израженије површине које указују на постојање нековалентних интеракција су локализоване између $C=C$ веза у средиштима интерагујућих молекула. Са друге стране, анализа сумпор-сумпор растојања за A_{min1} геометрију указује на могућност успостављања бифуркованих сумпор-сумпор интеракција, са сумпор-сумпор растојањима од $4,1 \text{ \AA}$ и $3,8 \text{ \AA}$ (слика 6.13б). Анализа NCI индекса (слика 6.13б) указује на много веће површине које се доводе у везу са нековалентним интеракцијама у овој геометрији у односу на геометрију у којој се атоми сумпора налазе један изнад другог (6.12б). Поред тога, површине које означавају привлачне интеракције између атома сумпора су знатно веће у геометрији на слици 6.13 у односу на геометрију на слици

6.12 што указује на јаче S...S интеракције и у складу је са краћим сумпор-сумпор растојањем (најкраће S...S растојање у $A_{\text{мин1}}$ геометрији износи 3,8 Å).



Слика 6.13. Приказ а) сумпор-сумпор растојања у $A_{\text{мин1}}$ геометрији и б) визуелизованих NCI индекса за $A_{\text{мин1}}$ геометрију.

6.3. Декомпозиција енергије TTF-TTF интеракције и мапа електростатичког потенцијала тетратијафулвалена

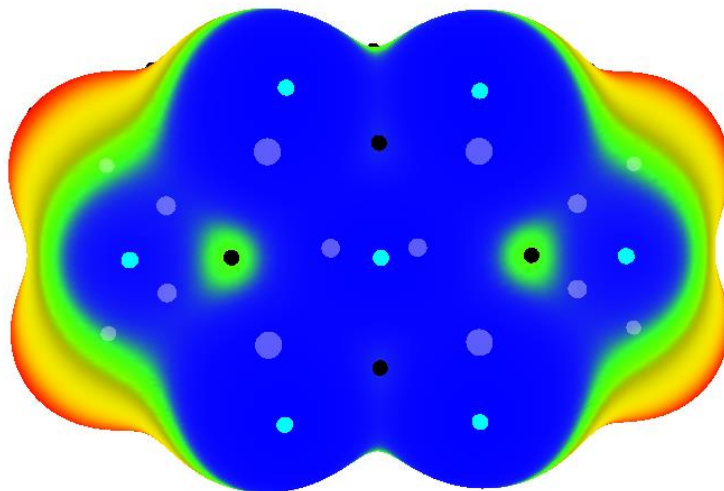
Декомпозиција енергије за све геометрије минимума (слике 6.9–6.11) урађена је применом SAPT 2+3 методе и def2-TZVP базног сета. Вредност енергије интеракције израчуната на овом нивоу је показала добро слагање са резултатима добијеним помоћу CCSD(T)/CBS методе (табела 6.2).

Табела 6.2. Резултати SAPT 2+3/def2-TZVP декомпозиције енергије TTF-TTF интеракције.

геометрија	$E_{\text{електростатика}}$ (kcal/mol)	$E_{\text{измена}}$ (kcal/mol)	$E_{\text{индукција}}$ (kcal/mol)	$E_{\text{дисперзија}}$ (kcal/mol)	$E_{\text{net-dispersion}}$ (kcal/mol)	$\Delta E_{\text{SAPT2+3}}$ (kcal/mol)	$\Delta E_{\text{CCSD(T)/CBS}}$ (kcal/mol)
$A_{\text{мин1}}$	-7,25	18,70	-1,98	-19,60	-0,90	-10,13	-9,96
$A_{\text{мин2}}$	-5,83	11,10	-1,32	-10,62	0,48	-6,67	-6,74
$B_{\text{мин}}$	-6,73	17,86	-1,69	-18,17	-0,31	-8,74	-8,66
$B_{\text{мин}}$	-5,01	10,85	-1,16	-11,42	-0,57	-6,74	-6,88

SAPT анализа је показала да су $A_{\text{мин1}}$ и $B_{\text{мин}}$ геометрије посебно стабилизоване јаким дисперзионим привлачењем јер је у тим системима изражено преклапање великих површина молекула. Услед тога су и енергије интеракције између два молекула тетратијафулвалена у овим геометријама најјаче. Дисперзиона компонента у $A_{\text{мин1}}$ геометрији је најјача и има вредност од $-19,60$ kcal/mol. Иако је дисперзија за оба минимума у великој мери поништена одбојном компонентом измене она је у $A_{\text{мин1}}$ геометрији сачувана што се види из податка о вредности „*net-dispersion*“ компонентне.

Резултати SAPT анализе упоређени су са резултатима прорачуна електростатичког потенцијала за молекул тетратијафулвалена. Израчуната мапа електростатичког потенцијала за овај молекул приказана је на слици 6.14.



Слика 6.14. Мапа електростатичког потенцијала представљена на површини молекула тетратијафулвалена дефинисаној електронском густини од $0,001$ e/ \AA^3 . Мапа је израчуната на B2PLYP-D3BJ/6-311++G** нивоу теорије. Распон боја у kcal/mol: црвено позитивније од 15,75; жуто од 0,00 до 15,75; зелено од -4,33 до 0,00 и плаво негативније од -4,33. Атоми TTF молекула су приказани сивим сферама, док плаве и црне сфере означавају локалне минимуме и максимуме потенцијала, тим редоследом.

Са мапе се може уочити да највећи део површине молекула поседује негативни потенцијал (плава и зелена боја, слика 6.14) изузев атома водоника на којима се налази позитиван електростатички потенцијал (црвена боја, слика 6.14). Такође, нешто мање негативане регије потенцијала се налазе у областима изнад петочланих прстенова.

Међутим, електростатичка компонента је ипак привлачна у геометријама минимума. Електростатика је најјача у $A_{\text{мин1}}$ геометрији. У тој геометрији молекули су оријентисани тако да је електростатичко одбијање између врло негативних електростатичких потенцијала изнад атома сумпора смањено тиме што се они делом преклапају са позитивним потенцијалима на ивицама атома водоника. Значајан удео електростатике постоји и у $B_{\text{мин}}$ геометрији али је у незнатној мери мањи у поређењу са $A_{\text{мин1}}$ геометријом. То се може објаснити мањим преклапањем позитивних и негативних потенцијала интерагујућих молекула. За разлику од геометрија $A_{\text{мин1}}$ и $B_{\text{мин}}$ у којима су и дисперзија и електростатика веома повољне, у геометријама $A_{\text{мин2}}$ и $B_{\text{мин}}$ са слабијом интеракцијом ове компоненте енергије су мање привлачне. Узрок томе је мање преклапање молекула у овим геометријама. Подаци у табели 6.2 указују да у $A_{\text{мин2}}$ геометрији „*net dispersion*“ компонента има позитиван предзнак те да није није повољна услед поништавања дисперзије компонентом измене. Свакако, $A_{\text{мин2}}$ геометрија има доста повољнију електростатику у односу на $B_{\text{мин}}$ због већег преклапања позитивних потенцијала на атомима водоника са негативним потенцијалима на атомима сумпора.

6.4. Упоређивање резултата квантохемијских прорачуна и претраге CSD

У предходном поглављу су описане интеракције између ГГФ фрагмената у кристалним структурама из Кембричке базе структурних

података. Претрага је показала да су најучесталије оне структуре у којима постоје TTF-TTF контакти са молекулима у паралелној оријентацији када су молекули смакнути по дужој C_2 оси један у односу на други. Резултати прорачуна се у потпуности слажу са овим закључцима. Сагласност резултата претраге CSD и прорачуна се најбоље увиђа на сликама 6.5 и 6.9–6.11 где се виде сличности примера кристалних структура са минимумима на кривој потенцијалне енергије.

Свакако треба истаћи разлику која се односи на то да су за прорачуне коришћени модел системима који су сачињени од несупституисаних TTF молекула, док се у кристалним структурама углавном налазе различити TTF деривати који поседују супституенте везане за основни TTF молекул, или пак садрже кондензоване прстенове везане за TTF јединицу.

Најзаступљенија геометрија (тип 1, слика 6.5) у кристалним структурама ($r_x = 0,00 \text{ \AA}$; $r_y = 1,50 \text{ \AA}$) је веома слична геометрији $A_{\text{мин1}}$ минимума ($r_x = 0,00 \text{ \AA}$; $r_y = 1,80 \text{ \AA}$) за коју је израчуната најјача енергија TTF-TTF интеракције ($\Delta E_{\text{CCSD(T)/CBS}} = -9,96 \text{ kcal/mol}$, слика 6.9). Геометрија типа 3 (слика 6.5) пронађена у кристалним структурама ($r_x = 1,75 \text{ \AA}$; $r_y = 0,00 \text{ \AA}$) показује сличност са геометријом $B_{\text{мин}}$ минимума ($r_x = 1,70 \text{ \AA}$; $r_y = 0,00 \text{ \AA}$) у којој је интеракција незнатно слабија у односу на $A_{\text{мин1}}$ геометрију ($\Delta E_{\text{CCSD(T)/CBS}} = -8,66 \text{ kcal/mol}$). Геометрије типа 2 ($r_x = 0,00 \text{ \AA}$; $r_y = 4,50 \text{ \AA}$) и 4 ($r_x = 1,75 \text{ \AA}$; $r_y = 3,50 \text{ \AA}$) приказане на слици 6.5 такође показују сличност са одговарајућим геометријама минимума $A_{\text{мин2}}$ ($r_x = 0,00 \text{ \AA}$; $r_y = 5,30 \text{ \AA}$) и $B_{\text{мин}}$ ($r_x = 1,30 \text{ \AA}$; $r_y = 4,10 \text{ \AA}$).

Иако постоји јасно изражена сличност геометрија кристалних структура са геометријама минимума ипак постоји разлика у вредностима офсета за геометрије пронађене у кристалним структурама и оне добијене прорачунима. Како би се утврдило одакле потичу ове разлике, спроведена је визуелна анализа кристалних структура. Минимална одступања у

вредностима офсета постоје услед супституената везаних за ТТФ фрагмент, а који могу формирати додатне интеракције. Наиме, визуелна анализа је показала да су кондензовани ТТФ молекули углавном укључени у интеракцију која одговара геометрији типа 2 и у кристалним структурама се најчешће јављају заједно уз геометрију типа 1 (слика 6.5). Дакле, геометрија типа 2 је нешто другачија у односу на одговарајућу $A_{\text{мин}2}$ геометрију те стога може учествовати у грађењу најјачих интеракција.

Треба напоменути да мала одступања у геометријама кристалних структура (у поређењу са геометријом минимума на кривој потенцијалне енергије) не утичу много на енергију интеракције. Штавише, губитак енергије услед ове разлике у геометријама типа 2 и $A_{\text{мин}2}$ је врло мали, будући да је део криве око овог минимума релативно слабо изражен (слика 6.8).

Резултати визуелне анализе су такође показали да је геометрија типа 4 типична за ТТФ фрагменте чији су петочлани прстенови кондензовани са шесточланим прстеновима који садрже сумпор, а пример је кристална структура SETNEV приказана на слици 6.5. У оваквим структурама, постоје и додатне стекинг интеракције у којима учествују наведени шесточлани прстенови. Будући да они садрже поларизабилне атоме сумпора, могу се успоставити и сумпор-сумпор и сумпор- π интеракције што доприноси стабилизацији оваквих структура. Услед формирања наведених интеракција, овај тип геометрије је ипак нешто другачији у односу на одговарајућу геометрију минимума ($B_{\text{мин}}$, слика 6.11). И у овом случају, губитак енергије услед одступања је незнатан будући да се на кривој потенцијалне енергије јавља плитак минимум (слика 6.8). ТТФ-ТТФ интеракција у кристалним структурама типа 4 је релативно јака услед додатних интеракција, чиме се објашњава њихова већа заступљеност у кристалним структурама у поређењу са геометријама типа 3.

7. ЗАКЉУЧАК

У овој докторској дисертацији испитиване су сумпор-сумпор интеракције у кристалним структурама малих молекула и протеина. Проучавање геометријских карактеристика ових интеракција је засновано на анализи кристалних структура малих молекула и протеина које су архивирани у Кембричкој бази структурних података као и Протеинској банци података. За процену енергија, геометрија и вредности електростатичког потенцијала сумпор-сумпор интеракција примењене су квантнохемијске методе високог нивоа теорије.

Претрагом Кембричке базе структурних података пронађене су сумпор-сумпор интеракције између цистеинских остатака ($R-CH_2SH$) у кристалним структурама малих молекула. Статистичка анализа геометријских података добијених претрагом је указала да цистеински фрагменти у кристалним структурама претежно успостављају $S\cdots S$ интеракције када су њихове $C-S-H$ равни оријентисане паралелно. Може се претпоставити да паралелна оријентација цистеинских фрагмената омогућује боље паковање у кристалну структуру чиме се објашњава велика учесталост овако формираних $S\cdots S$ интеракција у кристалним структурама. Поред тога, паралелна оријентација интерагујућих цистеинских остатака поред улоге у формирању доприноси и стабилизацији супрамолекулских структура. Наиме, квантнохемијски прорачуни урађени на $CCSD(T)/CBS$ нивоу теорије показују да је енергија најстабилније геометрије са паралелном оријентацијом молекула релативно јака за овај тип интеракција и има вредност $-1,80$ kcal/mol. Међутим, прорачуни спроведени у овом раду упућују да је најјача енергија интеракције ($-2,20$ kcal/mol) израчуната када су молекули оријентисани тако да међу њима постоји максимално електростатичко привлачење, али такве оријентације нису примењене у кристалним

структурама. Ипак, разлика у енергијама између наведених геометрија износи свега 0,4 kcal/mol што иде у прилог томе да паралелна оријентација цистеинских фрагмената ипак може утицати на стабилизацију супрамолекулске структуре. Уз то, треба истаћи да су резултати SAPT декомпозиције енергије показали да су S··S интеракције углавном дисперзионе природе, те је у свим испитиваним димерима дисперзија доминантна привлачна сила. Ипак, електростатика је веома привлачна у димеру са паралелном оријентацијом између молекула, а најповољнија је у димеру са максималним електростатичким привлачењем, као што је и очекивано.

Поред S··S интеракција у које су укључена само два атома сумпора, у Кембричкој бази структурних података је уочен значајан број интеракција које укључују три атома сумпора. Наиме, интеракције између сумпора и дисулфидне везе су веома заступљене у кристалним структурама. Резултати статистичке анализе кристалографских података добијених претрагом CSD су показали да су S-S··S интеракције у кристалним структурама углавном бифурковане. У прилог томе иду резултати квантнохемијских прорачуна који указују да су бифурковане интеракције јаче од небифуркованих ако се посматра регион дисулфидне везе. Релативно јака S-S··S интеракција постоји у бифуркованој геометрији за коју је израчуната енергија интеракције на CCSD(T)/CBS нивоу теорије - 2,83 kcal/mol. Међутим, доста јаке интеракције постоје и у небифуркованим геометријама. Најјача енергија интеракције израчуната међу таквим геометријама има вредност -3,26 kcal/mol. Ипак, у тој геометрији, поред S··S интеракције постоји и водонично C-H··S везивање што несумњиво доприноси јачању енергије интеракције. Упркос јаким интеракцијама, геометрије које одговарају небифуркованим контактима су веома ретке у кристалним структурама. То је последица постојања ригидних и волуминозних супституената везаних за дисулфидну везу који

врше стерно заклањање и тиме онемогућавају успостављање небифуркованих интеракција у супрамолекулској структури.

Декомпозиција енергије спроведена за S-S··S интеракције применом SAPT методе је показала да је у бифуркованим S-S··S интеракцијама дисперзионо привлачење предоминантно у укупној енергији интеракције. Овај податак је у складу са резултатима SAPT анализе урађене за претходно описане S··S интеракције. Међутим, удео електростатике је веома значајан имајући у виду да се најјаче интеракције успостављају у оним геометријама у којима је електростатика најпривлачнија. Стога, може се закључити да електростатика дефинише геометрију S-S··S интеракција. Такође, треба истаћи да су у бифуркованим геометријама и електростатика и дисперзија истовремено јаке за разлику од геометрија које имају небифурковане S-S··S интеракције. Уз то, анализа мапа електростатичког потенцијала наводи на закључак да је јачина S-S··S интеракција у вези са расподелом позитивног и негативног наелектрисања на површинама интерагујућих молекула.

Сумпор-сумпор интеракције су заступљене и у кристалним структурама протеина чије су структуре решене применом рендгенске структурне анализе. Претрагом Протеинске банке података пронађени су S··S контакти између аминокиселина које у свом саставу садрже сумпор. Анализа S··S контаката је показала да се наведене интеракције између аминокиселинских остатака могу сврстати у три групе: цистеин-цистеин, цистеин-метионин и метионин-метионин интеракције. Најмање заступљена врста интеракција у кристалним структурама протеина је интеракција између два цистеинска остатка, док се најчешће интеракције успостављају када интерагују два остатка метионина.

Међу S··S контактима, пронађена су кратка сумпор-сумпор растојања. За геометрију у којој интерагују два метионина при сумпор-сумпор растојању од 3,504 Å, израчуната енергија интеракције на TPSS-

D3BJ/aug-cc-pVDZ нивоу теорије има вредност од $-0,76$ kcal/mol. Међутим, у кристалним структурама су ипак заступљенији S...S контакти са растојањима између атома сумпора од $4,0$ Å до $4,1$ Å. Енергија интеракције између два метионина на растојању S...S од $4,009$ Å има вредност $-1,91$ kcal/mol процењено на TPSS-D3BJ/aug-cc-pVDZ нивоу теорије. Ипак, у овој оријентацији може доћи до формирања водоничних веза између атома сумпора једног метионина са атомом водоника метил-групе другог метионина што додатно јача интеракцију.

Визуелна анализа свих S...S контаката није указала на тенденцију аминокиселинских остатака ка грађењу одређених геометрија у протеинским структурама. То је разлика у односу на структуре из CSD које садрже цистеинске остатке у паралелној оријентацији. Дакле, у протеинима су заступљене интеракције између аминокиселинских остатака у различитим оријентацијама што се може објаснити великом флексибилношћу протеина и ниском симетријом.

У кристалним структурама протеина нису пронађене интеракције између сумпора и дисулфидне везе. Међутим, постоје интеракције између дисулфидних веза чији вектори при интеракцији најчешће формирају угао од око 40° .

У оквиру ове докторске дисертације су проучаване интеракције између неутралних молекула тетратијафулвалена применом статистичке анализе података из Кембричке базе структурних података и квантохемијских прорачуна. Резултати претраге CSD су показали изражену тенденцију TTF фрагмената ка паралелно-смакнутој оријентацији. Квантохемијски прорачуни потврђују ове налазе; сви минимуми на кривој потенцијалне енергије одговарају паралелно-смакнутој оријентацији између интерагујућих фрагмената. Најучесталија геометрија пронађена у кристалним структурама је управо она за коју је израчуната најјача енергија интеракције од $-9,96$ kcal/mol. У овој

геометрији долази до преклапања великих површина молекула на шта указује анализа NCI индекса урађена за ову геометрију. У тој геометрији постоји стекинг интеракција између два молекула тетратијафулвалена, али се свакако не може занемарити допринос сумпор-сумпор интеракција које се могу формирати у наведеној оријентацији. Анализа сумпор-сумпор растојања за најстабилнију геометрију указује на могућност успостављања бифуркованих сумпор-сумпор интеракција, са сумпор-сумпор растојањима од 4,1 Å и 3,8 Å.

Резултати испитивања TTF-TTF интеракција показују да поред најчесталије геометрије постоје још три учестала типа геометрија заступљених у кристалним структурама које садрже TTF мотив. Геометрије тих структура су идентичне или веома сличне геометријама одговарајућих минимума на кривама потенцијалне енергије за испитиване димере. Ипак, постоје веома мале разлике између геометрија из кристалних структура и геометрија израчунатих минимума. Те разлике се могу приписати чињеници да се у кристалним структурама најчешће налазе деривати TTF који садрже супституенте, а прорачуни енергије интеракције су рађени на несупституисаним TTF молекулима. Стога, супституенти везани за TTF мотив могу ступати у додатне интеракције у кристалним структурама, услед чега долази до одступања од геометрија које одговарају минимумима са кривих потенцијалне енергије.

Декомпозиција енергије је показала да између интерагујућих TTF молекула постоји снажно дисперзионо привлачење које је доминантно у укупној енергији интеракције, мада је изражен и удео електростатике.

Резултати који произилазе из ове докторске дисертације могу да буду од великог значаја за различите области хемије, као што је кристални инжењеринг, развој нових материјала и лекова или лиганада који садрже сумпор. Такође, резултати представљени у оквиру ове докторске дисертације могу да расветле неке аспекте везане за процесе хемијског и

биолошког препознавања поготово у протеинима, имајући у виду постојање атома сумпора у аминокиселинама цистеин и метионин и постојање значајног броја дисулфидних веза. Поред тога, сумпор-сумпор интеракције су одговорне за молекулску структуру и функцију многих познатих органских материјала који се користе као органски проводници. Једињења која садрже сумпор имају примену у разним областима хемије те испитивање сумпор-сумпор интеракција у таквим системима може бити од великог значаја у дизајнирању нових материјала.

8. ЛИТЕРАТУРА

- [1] B. R. Beno, K.-S. Yeung, M. D. Bartberger, L. D. Pennington, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4383–4438.
- [2] R. J. Fick, G. M. Kroner, B. Nepal, R. Magnani, S. Horowitz, R. L. Houtz, S. Scheiner, R. C. Trievel, *ACS Chem. Biol.* **2016**, *11*, 748–754.
- [3] J. G. Thoene, *J. Inherited Metab. Dis.* **1995**, *18*, 380–386.
- [4] W. A. Gahl, J. G. Thoene, J. A. Schneider, *N. Engl. J. Med.* **2002**, *347*, 111–121.
- [5] D. J. Pascoe, K. B. Ling, S. L. Cockroft, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15160–15167.
- [6] J. S. Murray, P. Lane, T. Clark, P. Politzer, *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 1033–1038.
- [7] J. S. Murray, P. Lane, P. Politzer, *Int. J. Quantum. Chem.* **2008**, *108*, 2770–2781.
- [8] I. S. Antonijević, G.V. Janjić, M. K. Milčić, S. D. Zarić, *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 632–639.
- [9] F. H. Allen, C. M. Bird, R. S. Rowland, P. R. Raithby, *Acta Cryst.* **1997**, *B53*, 696–701.
- [10] H. Biswal, in: *Noncovalent Forces. Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics*, (Ed.: Scheiner S.), Springer, Cham, **2015**, pp. 15–46.
- [11] M. Iwaoka in: *Noncovalent Forces. Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics*, (Ed.: S. Scheiner), Springer, Cham, **2015**, pp. 265–290.

- [12] C. Bleiholder, R. Gleiter, D. B. Werz, H. Köppel, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 2249–2260.
- [13] R. Shukla, D. Chopra, *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 6734–6742.
- [14] M. Iwaoka, S. Takemoto, M. Okada, S. Tomoda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 1611–1625.
- [15] T. P. Tauer, M. E. Derrick, C. D. Sherrill, *J. Phys. Chem. A*, **2005**, *109*, 191–196.
- [16] W. M. Latimer, W. H. Rodebush, *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, *42*, 1419–1433.
- [17] E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D.C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1619–1637.
- [18] G. R. Desiraju, Thomas Steiner, *The weak hydrogen bond in structural chemistry and biology*. Monographs on Crystallography, Oxford University Press/International Union of Crystallography IUCr, **1999**.
- [19] R. Taylor, O. Kennard, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5063–5070.
- [20] P. Zhou, F. Tian, F. Lv, Z. Shang, *Proteins: Struct., Funct., Genet.* **2009**, *76*, 151–163.
- [21] J. Donohue, *J. Mol. Biol.* **1969**, *45*, 231–235.
- [22] H. S. Biswal, E. Gloaguen, Y. Loquais, B. Tardivel, M. Mons, *J. Phys. Chem. Lett.* **2012**, *36*, 755–759.
- [23] J. J. Novoa, M. C. Rovira, C. Rovira, J. Veciana, J. Tarrés, *Adv. Mater.* **1995**, *7*, 233–237.
- [24] S. Mukherjee, S. R. Palit, S. K. De, *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 1389–1390.

- [25] H. Yoshida, T. Harada, T. Murase, K. Ohno, H. Matsuura, *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 1731–1737.
- [26] J. A. Platts, S. T. Howard, B. R. F. Bracke, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2726–2733.
- [27] V. R. Mundlapati, S. Ghosh, A. Bhattacharjee, P. Tiwari, H. S. Biswal, *J. Phys. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 1385–1389.
- [28] a) J. E. Lowder, L. A. Kennedy, K. G. P. Sulzmann and S. S. Penner, *J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transfer.* **1970**, *10*, 17–23. б) K. H. Lemke, *J. Chem. Phys.* **2017**, *146*, 234301.
- [29] M. S. Pavan, S. Sarkar, T. N. Guru Row, *Acta Cryst.* **2017**, *B73*, 626–633.
- [30] R. S. Morgan, C. E. Tatsch, R. H. Gushard, J. M. McAdon, P. K. Warne, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1978**, *11*, 209–217.
- [31] I. Remsen, J. F. Norris, *Am. Chem. J.* **1896**, *18*, 90–96.
- [32] F. Guthrie, *J. Chem. Soc.* **1963**, *16*, 239–244.
- [33] O. Hassel, C. Rømming, *Q. Rev., Chem. Soc.* **1962**, *16*, 1–18.
- [34] H. A. Bent, *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 587–648.
- [35] P. Murray-Rust, W. C. Stallings, C. T. Monti, R. K. Preston, J. P. Glusker, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3206–3214.
- [36] P. Murray-Rust, W. D. S. Motherweel, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4374–4376.
- [37] N. Ramasubbu, R. Parthasarathy, P. Murray-Rust, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4308–4314.
- [38] F. -F. Wang, J. -H. Hou, Z. -R. Li, D. Wu, Y. Li, Z. -Y. Lu, W. -L. Cao, *J. Chem. Phys.* **2007**, *126*, 1444301(1–5).

- [39] P. Politzer, J. S. Murray, T. Clark, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 11178–11189.
- [40] P. Politzer, J. S. Murray, M. C. Concha, *J. Mol. Model.* **2008**, *14*, 659–665.
- [41] Y. Lu, J. Zou, H. Wang, Q. Yu, H. Zhang, Y. Yiang, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 11956–11961.
- [42] P. Metrangolo, G. Resnati, *Science*, **2008**, *321*, 918–919.
- [43] T. Clark, M. Hennemann, J. S. Murray, P. Politzer, *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 291–296.
- [44] P. Metrangolo, M. Franck, P. Tullio, G. Resnati, G. Terraneo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6114–6127.
- [45] P. Politzer, P. Lane, M. C. Concha, Y. Ma, J. S. Murray, *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 305–311.
- [46] D. J. Pascoe, K. B. Ling, S. L. Cockroft, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15160–15167.
- [47] P. L. Bora, M. Novák, J. Novotný, C. Foroutan-Nejad, R. Marek, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7315–7323.
- [48] C. Bleiholder, D. B. Werz, H. Köppel, R. Gleiter, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2666–2674.
- [49] R. E. Rosenfield, R. Parthasarathy, J. D. Dunitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4860–4862.
- [50] F. T. Burling, B. M. Goldstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2313–2320.
- [51] M. Iwaoka, S. Takemoto, M. Okada, S. Tomoda, *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 132–133.
- [52] M. Iwaoka, N. Isozumi, *Molecules* **2012**, *17*, 7266–7283.

- [53] K. Kříž, J. Fanfrlík, M. Lepšík, *ChemPhysChem* **2018**, *19*, 2540–2548.
- [54] S. Scheiner, *J. Chem. Phys.* 2011, *134*, 164313.
- [55] U. Adhikari, S. Scheiner, *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 3487–3497.
- [56] W. Zierkiewicz, J. Fanfrlík, M. Michalczyk, D. Michalska, P. Hobza, *Chem. Phys.* **2018**, *500*, 37–44.
- [57] P. Sanz, M. Yanez, O. Mo, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 4661–4668.
- [58] H. Peacock, J. Luo, T. Yamashita, J. Luccarelli, S. Thompson, A. D. Hamilton, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6435–6439.
- [59] T. N. Guru Row, R. Parthasarathy, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 477–479.
- [60] R. Shukla, D. Chopra, *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 6734–6742.
- [61] D. A. Obenchain, L. Spada, S. Alessandrini, S. Rampino, S. Herbers, N. Tasinato, M. Medolicchio, P. Kraus, J. Gauss, C. Puzzarini, J.-U. Grabow, V. Barone, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15822–15826.
- [62] A. G. Flores-Huerta, A. Tkatchenko, M. Galván, *J. Phys. Chem. A* **2016**, *120*, 4223–4230.
- [63] M. Mas-Torrent, P. Hadley, S. T. Bromley, X. Ribas, J. Tarrés, M. Mas, E. Molins, J. Veciana, C. Rovira, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8546–8553.
- [64] a) X. Wang, W. Jiang, T. Chen, H. Yan, Z. Wang, L. Wan, D. Wang, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1829–1831. б) I. S. Antonijević, D. P. Malenov, M. B. Hall, S. D. Zarić, *Acta Cryst.* **2019**, *B75*, 1–7.
- [65] H. Jiang, X. Yang, Z. Cui, Y. Liu, H. Li, W. Hu, Christian Kloc, *CrystEngComm*, **2014**, *16*, 5968–5983.
- [66] C. Rovira, J. Novoa, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3689–3697.

- [67] K. Zhou, H. Chen, H. Dong, Q. Fang, W. Hu, *Sci. China: Chem.* **2017**, *60*, 510–515.
- [68] X. -Y. Wang, W. Jiang, T. Chen, H. -J. Yan, Z. -H. Wang, L. -J. Wan, D. Wang, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1829–1831.
- [69] G. Ngmethy, H. A. Scheraga, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1981**, *98*, 482–487.
- [70] S. F. Betz, *Protein Sci.* **1993**, *2*, 1551–1558.
- [71] W. Brandt, A. Golbraikh, M. Täger, U. Lendeckel, *Eur. J. Biochem.* **1999**, *261*, 89–97.
- [72] K. G. Harikumar, P. T. John, A. Chattopadhyay, *Cell. Mol. Neurobiol.* **2000**, *20*, 665–681.
- [73] R. Bhattacharyya, D. Pal, P. Chakrabarti, *Protein Eng., Des. Sel.* **2004**, *17*, 795–808.
- [74] Y. Zhang, W. Wang, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2009**, *916*, 135–138.
- [75] A. Bauzá, A. Frontera, *Molecules* **2018**, *23*, 699.
- [76] A. L. Ringer, A. Senenko, C. D. Sherrill, *Protein Sci.* **2007**, *16*, 2216–2223.
- [77] M. Bortoli, S. M. Ahmad, T. A. Hamlin, F. M. Bickelhaupt, L. Orian, *Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20*, 27592–27599.
- [78] D. Pal, P. Chakrabarti, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2001**, *19*, 115–128.
- [79] U. Samanta, D. Pal, P. Chakrabarti, *Proteins: Struct., Funct., Bioinf.* **2000**, *38*, 288–300.
- [80] a) J. A. Pople, M. Head-Gordon, K. Raghavachari, *J. Chem. Phys.* **1987**, *87*, 5968–5975. б) M. O. Sinnokrot, C. D. Sherrill, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 10200–10207.

- [81] I. D. Mackie, G. A. DiLabio, *J. Chem. Phys.* **2011**, *135*, 134318.
- [82] F. H. Allen, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2002**, *B58*, 380–388.
- [83] J. van de Streek, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2006**, *B62*, 567–579.
- [84] A. G. Orpen, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2002**, *B58*, 398–406.
- [85] F. H. Allen, W. D. S. Motherwell, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2002**, *B58*, 407–422.
- [86] R. Taylor, *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **2002**, *D58*, 879–888.
- [87] H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T. N. Bhat, H. Weissig, I. N. Shindyalov, P. E. Bourne *Nucleic Acids Res.* **2000**, *28*, 235–242.
- [88] I. J. Bruno, J. C. Cole, P. R. Edgington, M. Kessler, C. F. Macrae, P. McCabe, J. Pearson, R. Taylor, *Acta Cryst.* **2002**, *B58*, 389–397.
- [89] C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P. A. Wood, J. Appl. Cryst. **2008**, *41*, 466–470.
- [90] C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* **2006**, *39*, 453–457.
- [91] R. Taylor, C. F. Macrae, *Acta Cryst.* **2001**, *B57*, 815–827.
- [92] M. D. Hanwell, D. E. Curtis, D. C. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek, G. R. Hutchison, *J. Cheminf.* **2012**, *4*, 1–17.
- [93] M. A. Thompson, *ACS meeting 2004*, Philadelphia, 172, CINF 42, PA.
- [94] S. F. Boys, F. Bernardi, *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553–556.
- [95] Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F.

Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.

[96] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A. J. Cohen, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498–6506.

[97] T. Lu, F. Chen, *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 580–592.

[98] M. J. S. Phipps, T. Fox, C. S. Tautermann, C.-K. Skylaris, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3177–3211.

[99] K. Morokuma, *J. Chem. Phys.* **1971**, *55*, 1236.

[100] B. Jeziorski, R. Moszynski, A. Ratkiewicz, S. Rybak, K. Szalewicz, H. L. Williams, in *Methods and Techniques in Computational Chemistry: METECC-94*, (Ed: E. Clementi) STEF, Cagliari, **1993**.

[101] J. Makarewicz, L. Shirkov, *Chem. Phys.* **2019**, *150*, 074302.

[102] T. M. Parker, L. A. Burns, R. M. Parrish, A. G. Ryno, C. D. Sherrill, *J. Chem. Phys.* **2014**, *140*, 094106.

[103] R. M. Parrish, L. A. Burns, D. G. A. Smith, A. C. Simmonett, A. E. DePrince III, E. G. Hohenstein, U. Bozkaya, A. Yu. Sokolov, R. Di Remigio, R. M. Richard, J. F. Gonthier, A. M. James, H. R. McAlexander, A. Kumar, M. Saitow, X. Wang, B. P. Pritchard, P. Verma, H. F. Schaefer III, K. Patkowski, R. A. King, E. F. Valeev, F. A. Evangelista, J. M. Turney, T. D. Crawford, C. D. Sherrill, *J. Chem. Theory Comput.* **2017**, *13*, 3185–3197.

- [104] P. Politzer, J. S. Murray, *Crystals* **2019**, *9*, 165.
- [105] F. A. Bulat, A. Toro-Labbe, T. Brinck, J. S. Murray, P. Politzer, *J. Mol. Model.* **2010**, *16*, 1679–1691.
- [106] C. Møller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618–622.
- [107] D. E. Woon, T. H. Dunning Jr., *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1358–1371.
- [108] J. M. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *91*, 146401.
- [109] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
- [110] T. H. Dunning, Jr., *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007–1023.
- [111] R. A. Kendall, T. H. Dunning Jr., R. J. Harrison, *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 6796–6806.
- [112] S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456–1465.
- [113] A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441–451.
- [114] U. Kunze, R. Merkel, W. Winter, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 3653–3662.
- [115] F. A. G. El-Essawy, S. M. Yassin, I. A. El-Sakka, A. F. Khattab, I. Sotofte, J. O. Madsen, A. Senning, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9840–9845.
- [116] A. S. Batsanov, M. R. Bryce, J. N. Heaton, A. J. Moore, P. J. Skabara, J. A. K. Howard, E. Orti, P. M. Viruela, R. Viruela, *J. Mater. Chem.* **1995**, *5*, 1689–1696.
- [117] T. Ito, K. Nakamura, T. Shirahata, T. Kawamoto, T. Mori, Y. Misaki, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 81–83.

- [118] C. J. Gomez-Garcia, E. Coronado, S. Curreli, C. Gimenez-Saiz, P. Deplano, M. L. Mercuri, L. Pilia, A. Serpe, C. Faulmann, E. Canadell, *Chem. Commun.* **2006**, 47, 4931–4933.
- [119] J. Lieffrig, O. Jeannin, A. Vacher, D. Lorcy, P. Auban-Senzier, M. Fourmigué, *Acta Cryst.* **2014**, B70, 141–148.
- [120] J. D. Chai, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, 10, 6615–6620.
- [121] F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, 7, 3297–3305.
- [122] L. Goerigk, S. Grimme, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, 7, 291–309.
- [123] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, 72, 650–654.
- [124] T. Clark, J. Chandrasekhar, G. W. Spitznagel, P. V. R. Schleyer, *J. Comput. Chem.* **1983**, 4, 294–301.

БИОГРАФИЈА

Ивана С. Вељковић (рођена Антонијевић) рођена је 21. фебруара 1989. године у Београду. Студије хемије уписала је на Хемијском факултету Универзитета у Београду 2008. године, а завршила их је 2013. године. Мастер студије уписала је 2013. године на истом факултету, а завршила их је 2014. године. Године 2014. уписала је докторске студије на Хемијском факултету, на Катедри за општу и неорганску хемију Хемијског факултета Универзитета у Београду. Од 2015. године запослена је на Институту за хемију, технологију и металургију. Добитница је стипендије DAAD фондације, у оквиру које се усавршавала годину дана на Макс Планк институту за хемијску физику чврстог стања у Дрездену, СР Немачка. Коаутор је 4 научна рада у часописима међународног значаја, једног поглавља у монографији међународног значаја, као и 13 саопштења на конференцијама међународног и националног значаја.

[1] Dušan P. Malenov, **Ivana S. Antonijević**, Snežana D. Zarić, *Large Horizontal Displacements of Benzene-Benzene Stacking Interactions in Co-crystals*, In MULTICOMPONENT CRYSTALS: SYNTHESIS, CONCEPTS, FUNCTION (2017) 255-271; ISBN: 978-3-11-046495-5; De Gruyter, Berlin, Germany.

[2] **Ivana S. Antonijević**, Goran V. Janjić, Miloš K. Milčić, Snežana D. Zarić, *Cryst. Growth Des.* 16, (2016), 632–639.

[3] Dušan P. Malenov, **Ivana S. Antonijević**, Michael B. Hall, Snežana D. Zarić, *CrystEngComm*, 20, (2018), 4506–4514.

[4] Jelena M. Andrić, **Ivana S. Antonijević**, Goran V. Janjić, Snežana D. Zarić, *J. Mol. Model.* (2018), 24: 60.

[5] **Ivana S. Antonijević**, Dušan P. Malenov, Michael B. Hall, Snežana D. Zarić, *Acta Cryst. B75*, (2019), 1–7.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора **Ивана С. Вељковић**

Број индекса **ДХ16/2014**

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Проучавање сумпор-сумпор интеракција у кристалним структурама малих молекула и протеина применом информатичких и квантнохемијских метода

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршила ауторска права и користила интелектуалну својину других лица.



Потпис аутора

У Београду, **11. октобра 2019. године**

**Изјава о истоветности штампане и електронске верзије
докторског рада**

Име и презиме аутора **Ивана С. Вељковић**

Број индекса **ДХ16/2014**

Студијски програм **доктор хемијских наука**

Наслов рада **Проучавање сумпор-сумпор интеракција у
кристалним структурама малих молекула и
протеина применом информатичких и
квантнохемијских метода**

Ментор **др Весна Б. Медаковић**

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предала ради похрањења у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

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

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


Потпис аутора

У Београду, **11. октобра 2019. године**

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора **Ивана С. Вељковић**

Број индекса **ДХ16/2014**

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Проучавање сумпор-сумпор интеракција у кристалним структурама малих молекула и протеина применом информатичких и квантнохемијских метода

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршила ауторска права и користила интелектуалну својину других лица.



Потпис аутора

У Београду, **11. октобра 2019.** године

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

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

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

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

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

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