

Универзитет у Београду-Хемијски факултет
Наставно-научном већу Хемијског факултета

Предмет: Извештај Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације **Јелене П. Благојевић Филиповић**, истраживача сарадника Иновационог центра Хемијског факултета Универзитета у Београду.

На редовној седници Наставно-научног већа Хемијског факултета, Универзитета у Београду, одржаној 14. септембра 2017. године, изабрани смо у Комисију за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације **Јелене П. Благојевић Филиповић**, мастер хемичара, истраживача сарадника Иновационог центра Хемијског факултета Универзитета у Београду, под насловом:

„Стекинг интеракције планарних прстенова формираних водоничним везивањем“

Пошто смо поднету дисертацију прегледали, подносимо Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација **Јелене П. Благојевић Филиповић** написана је на 193 стране и садржи 99 слика, 41 табелу и 212 литературних навода. Дисертација садржи следећа поглавља: *1. Увод, 2. Циљеви и методологија, 3. Резултати и дискусија, 4. Закључак, 5. Литература.* Поред наведеног, дисертација садржи: *захвалницу, изводе на српском и енглеском језику, садржај, биографију, списак радова и саопштења који су део дисертације, Изјаву о ауторству, Изјаву о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада и Изјаву о коришћењу.*

У **Уводу** је дат преглед нековалентних интеракција с посебним акцентом на значај стекинг интеракција. Описане су стекинг интеракције неароматичних молекула и разлике у стекинг интеракцијама алифатичних и ароматичних молекула. Посебно су описане интеракције у чијем формирању учествују прстенови формирану водоничним везивањем,

с обзиром да ове интеракције представљају предмет истраживања ове докторске дисертације. Дат је преглед до сада објављених резултата истраживања која указују на значај унутармолекулских водоничних веза, добијених на основу експерименталних истраживања и квантохемијских прорачуна. Детаљно су описане методе које се користе у проучавању нековалентних интеракција. Указано је на улогу Кембричке базе структурних података у проналажењу нових типова нековалентних интеракција. Дати су теоријски основи и описане квантохемијске методе које се користе за изучавање нековалентних интеракција.

У делу *Циљеви и методологија* укратко су описани циљеви истраживања и дат кратак опис методологије коришћене у току рада. Дефинисани су системи на којима су урађена истраживања која су укључила детаљну анализу геометријских параметара добијених на основу анализе структура из Кембричке базе структурних података и квантохемијске прорачуне. Наведени су програми коришћени током рада на овој докторској дисертацији.

Поглавље *Резултати и дискусија* подељено је на четири дела. У делу *Стекинг интеракције засићених планарних прстенова формираних водоничним везивањем* дат је приказ резултата анализе кристалних структура засићених планарних прстенова формираних водоничним везивањем, при чему сви атоми унутар прстена припадају планарним групама. Приказани су резултати прорачуна енергија стекинг интеракција одговарајућих модел-система, добијени врло тачном методом спрегнутих кластера са једноструким, двоструким и пертурбативно додатим троструким ексцитацијама, са комплетним базним скупом (CCSD(T)/CBS).

У делу *Утицај додатних међумолекулских водоничних веза на стекинг интеракције засићених планарних прстенова формираних водоничним везивањем* приказани су резултати анализе кристалних структура у којима долази до формирања стекинг интеракција између засићених планарних прстенова формираних водоничним везивањем при чему су поједини атоми везани за прстен ван његове равни. Ове групе, директно везане за прстен, могу да учествују у грађењу додатних међумолекулских интеракција од којих су најчешће међумолекулске водоничне везе. Стога је испитан утицај међумолекулских водоничних веза на стекинг интеракције између прстенова. Као модел-

системи за квантнохемијске прорачуне енергија стекинг интеракција коришћени су хомодимери тиосемикарбазида, семикарбазида и гликоламида, услед велике заступљености деривата ових молекула у кристалним структурама.

У делу *Стекинг интеракције засићених планарних прстенова формираних водоничним везивањем и C₆-ароматичних прстенова* приказани су резултати анализе кристалних структура молекула који садрже засићене планарне прстенове формиране водоничним везивањем и C₆-ароматичне прстенове. Приказани су резултати прорачуна енергије стекинг интеракција на одабраним модел системима. Тестиране су различите методе за рачунање кривих потенцијалне енергије, укључујући MP2 и DFT са функционалима коригованим D3 корекцијом. Одабир најбоље методе за рачунање јачине стекинг интеракција за дату геометрију је заснован на добром слагању са резултатима добијеним CCSD(T)/CBS методом. Стекинг интеракције прстенова формираних водоничним везивањем и C₆-ароматичних прстенова су поређене са стекинг интеракцијама које прстенови, формиране водоничним везивањем, граде међусобно.

У делу *Стекинг интеракције прстенова формираних водоничним везивањем потпомогнутим резонанцијом* проучаване су стекинг интеракције у кристалним структурама прстенова формираних водоничним везивањем потпомогнутим резонанцијом. Као модел-системи за квантнохемијске прорачуне јачина стекинг интеракција коришћени су хомодимери молекула чији се деривати најчешће јављају у кристалним структурама. Како би одабрали најбољу методу за рачунање енергије стекинг интеракција испитане су различите методе, као што су MP2 метода и различити DFT функционали, као и ефекат базног скупа. Јачина стекинг интеракција прстенова формираних водоничним везивањем потпомогнутим резонанцијом је упоређена са енергијом стекинг интеракција засићених планарних прстенова формираних водоничним везивањем. Енергије интеракција су потом расветљене на основу анализе мапа електростатичких потенцијала.

У *Закључку* су укратко сумирани резултати ове докторске дисертације, уз поређење са претходним резултатима на које се директно надовезују.

Део *Литература* обухвата 212 цитата углавном из области истраживања нековалентних интеракција, с посебним акцентом на стекинг интеракције.

Б) КРАТАК ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

У оквиру ове докторске дисертације проучаване су стекинг интеракције неколико типова планарних прстенова формианих водоничним везивањем анализом структура које се налазе у Кембричкој бази структурних података и квантнохемијским прорачунима енергија интеракција на одговарајућим модел-системима.

Проучавањем кристалних структура засићених планарних прстенова формианих водоничним везивањем, при чему сви атоми унутар прстена припадају планарним групама, показано је да 27% структура одговара паралелном распореду између прстенова. Растојања између равни прстенова су у опсегу 3,0-4,0 Å у великој већини кристалних структура са паралелном оријентацијом прстенова, што је карактеристично за стекинг интеракције. Енергије интеракција израчунате веома прецизном CCSD(T)/CBS методом износе $-4,89 \text{ kcalmol}^{-1}$ и $-2,95 \text{ kcalmol}^{-1}$ зависно од природе проучаваног система. Треба нагласити да су ове интеракције јаче од стекинг интеракција између два молекула бензена ($-2,73 \text{ kcalmol}^{-1}$). Геометрије ових минимума су паралелно-померене, као што је случај и са геометријом минимума стекинг интеракције димера бензена. Разлике у енергијама интеракција објашњене су на основу израчунатих мапа електростатичких потенцијала.

Засићени планарни прстенови формиани водоничним везивањем, у којима се унутар прстена јављају атоми који припадају непланарним групама, такође у значајном проценту структура (27%) граде стекинг интеракције. Растојања између равни прстенова у кристалним структурама су између 3,0 Å и 4,0 Å, а прстенови имају *анти* оријентацију. Непланарне групе, које су директно везане за прстен, могу да учествују у грађењу додатних међумолекулских интеракција, од којих су најчешће међумолекулске водоничне везе. Постојање ових веза не ремети паралелан распоред између прстенова у кристалним структурама, али значајно повећава јачине интеракција. Најјаче енергије интеракција израчунате веома прецизном CCSD(T)/CBS методом израчунате су за тиосемикабазидне и семикарбазидне димере и износе $-9,68 \text{ kcalmol}^{-1}$ и $-7,12 \text{ kcalmol}^{-1}$. Разлике у енергијама интеракција између димера тиосемикарбазида и семикарбазида приписане су већој дисперзионој компоненти енергије, која се очекује на основу мапа електростатичког потенцијала, захваљујући дифузнијој електронској густини на атому сумпора у молекулу

тиосемикарбазида у односу на електронску густину на атому кисеоника у молекулу семикарбазида.

Засићени планарни прстенови формирану водоничним везивањем и C₆-ароматични прстенови такође граде стекинг интеракције, које су опажене готово у половини (45%) кристалних структура које садрже оба типа прстенова. Овај тип интеракција је тип стекинг интеракција који се најчешће јавља у кристалима молекула који садрже оба типа прстенова. Показано је да је енергија интеракције хетеродимера бензена и 2-метилиденхидразинкарботиоамида, паралелне оријентације износи -4,38 kcalmol⁻¹, што је упоредиво са енергијом стекинг интеракције хомодимера 2-метилиденхидразинкарботиоамида (-4,89 kcalmol⁻¹), а значајно јаче од стекинг интеракције димера бензена (-2,73 kcalmol⁻¹).

Стекинг интеракције се, такође, јављају и у кристалним структурама прстенова формирану водоничним везивањем потпомогнутим резонанцијом, пошто у 40% кристалних структура постоји паралелна оријентација између интерагујућих прстенова. Растојања између равни прстенова су карактеристична за стекинг интеракције (3,0-4,0 Å). Као модел-системи за квантнохемијске прорачуне јачина интеракција узети су хомодимери *cis*-3-хидроксиакролеина, *cis*-3-аминоакролеина и *Z*-2-хидразинилиденацеталдехида, с обзиром да се деривати ових молекула најчешће јављају у кристалним структурама. Најјаче интеракције у овим димерима имају паралелно-померену геометрију са израчунатим енергијама: -4,44 kcalmol⁻¹ на M06HF-D3/cc-pVTZ нивоу за димер *cis*-3-хидроксиакролеина, -5,09 kcalmol⁻¹ на BLYP-D3/aug-cc-pVDZ нивоу за димер *cis*-3-аминоакролеина и -2,59 kcalmol⁻¹ за димер *Z*-2-хидразинилиденацеталдехида, рачунато M06-D3/aug-cc-pVDZ методом. Све одабране методе за рачунање енергија су показале добро слагање са врло тачном CCSD(T)/CBS методом. Закључено је да се енергије стекинг интеракција прстенова формирану водоничним везивањем потпомогнутим резонанцијом не разликују значајно од енергија стекинг интеракција прстенова формирану водоничним везивањем који садрже само просте везе, нити од енергија стекинг интеракција ароматичних прстенова са прстеновима формирану водоничним везивањем који садрже само просте везе. То је још један доказ у прилог тези да постојање π-система није кључно за појаву стекинг интеракција.

В) УПОРЕДНА АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА КАНДИДАТА СА РЕЗУЛТАТИМА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

С обзиром на чињеницу да стекинг интеракције имају значајну улогу у структури и функцији великог броја хемијских и биохемијских система, интерес за њих и даље не јењава. Ове интеракције од посебног су значаја у области супрамолекулске хемије, кристалног инжењеринга, биохемије и хемије материјала. Стекинг интеракције између ароматичних прстенова имају велики утицај на изградњу структуре протеина, као и протеин-лиганд комплекса и од пресудног су значаја за стабилизацију структуре ДНК и РНК. Разумевање нековалентних интеракција, укључујући и стекинг интеракције, од фундаменталног је значаја за даљи напредак дизајнирања лекова, коришћења вештачких аналога нулеинских киселина, пројектовање кристалних структура и органских материјала.

Иако су стекинг интеракције у дугом периоду посматране као типично својство ароматичних молекула, претходних година откривене су стекинг интеракције које граде планарни молекули и фрагменти који нису ароматични. Зато у последње време научници поклањају све више пажње атипичним стекинг интеракцијама, односно условима неопходним за грађење стекинг интеракција.

У оквиру ове докторске дисертације детаљно је проучен нови тип стекинг интеракција у чијем грађењу учествују прстенови формиран водоничним везивањем. Проучавање овог типа интеракција може бити од великог значаја за разумевање улоге цикличних структура формиран водоничним везивањем у супрамолекулској структури. У овом раду приказани су резултати проучавања стекинг интеракција код прстенова формиран водоничним везивањем, укључујући оне који садрже само просте везе у прстену (тј. засићене прстенове), као и прстенове формиране водоничним везивањем потпомогнутим резонанцијом. Детаљно су анализирани геометријски параметри који описују стекинг интеракције, израчунате су јачине интеракција и процењен је утицај природе прстена на њих. У циљу што детаљнијег описа природе интеракција рачунате су мапе електростатичких потенцијала и добијени подаци су дискутовани са становишта израчунатих енергија интеракција одговарајућих система. Такође су анализирани системи засићених прстенова формиран водоничним везивањем, у којима, поред стекинг

интеракција, постоје и међумолекулске водоничне везе у чијем грађењу учествују атоми водоника који су директно везани за прстен. Проучаване су и интеракције између ароматичних прстенова и засићених прстенова формираних водоничним везивањем. Интеракције описане у овом раду су поређене са већ познатим стекинг интеракцијама у чијем грађењу учествују ароматични, алифатични и хелатни прстенови. Приказани резултати су објављени у одговарајућим научним публикацијама у часописима који су битни за ову научну област (два рада у часописима категорије M21 и један рад у часопису категорије M22).

Д) ОБЈАВЉЕНИ И САОПШТЕНИ РАДОВИ КОЈИ ЧИНЕ ДЕО ДИСЕРТАЦИЈЕ

Резултати рада на овој докторској дисертацији објављени су до сада у 3 научна рада (од чега два у врхунским међународним часописима и један у истакнутом међународном часопису), а у току је припрема једног рада. Поред тога, резултати су презентовани у облику 2 саопштења на научним скуповима.

Научни радови објављени у врхунским међународним часописима (M21)

1. **J. P. Blagojević, S. D. Zarić**, “Stacking interactions of hydrogen-bridged rings stronger than stacking of benzene molecules”, *Chem. Commun.* 51, 12989-12991 (2015). (IF₂₀₁₅) = **6,628**

<http://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/2015/cc/c5cc04139b>

2. **J. P. Blagojević, D. Ž. Veljković, S. D. Zarić**, “Stacking interactions between hydrogen-bridged and aromatic rings: study of crystal structures and quantum chemical calculations”, *CrysEngComm*, 19(1), 40–46 (2017). (IF₂₀₁₆) = **3,474**

<http://pubs.rsc.org/-/content/articlepdf/2017/ce/c6ce02045c>

Научни рад објављен у истакнутом међународном часопису (M22)

1. **J. P. Blagojević, G. V. Janjić, S. D. Zarić**, “Very Strong Parallel Interactions Between Two Saturated Acyclic Groups Closed with Intramolecular Hydrogen Bonds Forming Hydrogen-Bridged Rings”, *Crystals*, 6(34) (2016). (IF₂₀₁₅) = **2,075**

<http://www.mdpi.com/2073-4352/6/4/34/htm>

Саопштења са скупова националног значаја штампана у изводу (M64)

1. **Ј. П. Благојевић**, С. Д. Зарић, „Стекинг интеракције засићених планарних прстенова формираних водоничним везивањем“, XXIII конференција Српског кристалографског друштва, Андrevље, Србија, 9-11. јун 2016.
2. **Ј. Благојевић Филиповић**, Д. Ж. Вељковић, С. Д. Зарић, „Стекинг интеракције између прстенова формираних водоничним везивањем и ароматичних прстенова“, XXIV конференција Српског кристалографског друштва, Вршац, Србија, 22-24. јун 2017.

Е) ЗАКЉУЧАК

Комисија је, на основу детаљног прегледа докторске дисертације Јелене П. Благојевић Филиповић под насловом „**Стекинг интеракције планарних прстенова формираних водоничним везивањем**“, закључила да је дисертација резултат самосталног рада кандидата као и да добијени резултати представљају оригиналан научни допринос проучавању стекинг интеракција, проширујући овај концепт на прстенове формиране водоничним везивањем који не садрже π -систем. Вредности енергија стекинг интеракција указују да паралелан распоред прстенова, који је опажен у кристалним структурама, није само последица паковања у кристалним структурама, већ је последица релативно јаких стекинг интеракција. Захваљујући значајним енергијама ових интеракција, оне могу бити корисне у проучавању и дизајнирању супрамолекулских структура, на сличан начин као стекинг интеракције ароматичних прстенова. Расветљавање додатних аспеката стекинг интеракција може бити од посебног значаја за различите биолошке системе у којима стекинг интеракције имају значајну улогу.

Из ове докторске дисертације проистекла су три рада у међународним часописима, од чега два у врхунским међународним часописима (*Chem. Commun.* и *CrystEngComm*), један у истакнутом међународном часопису, као и два саопштења на научним скуповима.

Стога предлажемо Наставно-научном већу Хемијског факултета да кандидату **Јелени П. Благојевић Филиповић** одобри одбрану докторске дисертације под наведеним насловом.

У Београду, 18. 12. 2017.

Комисија

Др Милош Милчић, ванредни професор Хемијског факултета Универзитета у Београду, ментор

Др Снежана Зарић, редовни професор Хемијског факултета Универзитета у Београду

Др Весна Медаковић, доцент Хемијског факултета Универзитета у Београду

Др Горан Богдановић, научни саветник Института за нуклеарне науке „Винча“ Универзитета у Београду
