

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ  
ХЕМИЈСКИ ФАКУЛТЕТ

Бранислав С. Станковић

ТЕОРИЈСКО ПРОУЧАВАЊЕ МОЛЕКУЛСКИХ  
ОСОБИНА ИЗОМЕРА НИТРОДИБЕНЗОФУРАНА,  
НИТРОБЕНЗАНТРОНА, ДИМЕТИЛНАФТАЛЕНА И  
ДИМЕТИЛАНТРАЦЕНА И УТВРЂИВАЊЕ  
ЊИХОВЕ КОРЕЛАЦИЈЕ СА МУТАГЕНОМ  
АКТИВНОШЋУ И БРЗИНОМ БИОДЕГРАДАЦИЈЕ  
ОВИХ МОЛЕКУЛА

Докторска дисертација

Београд, 2018.

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF CHEMISTRY

Branislav S. Stanković

THEORETICAL INVESTIGATION OF MOLECULAR  
PROPERTIES OF ISOMERS OF  
NITRODIBENZOFURAN, NITROBENZANTHRONE,  
DIMETHYLNAPHTHALENE AND  
DIMETHYLANTRACENE AND DETERMINATION  
OF THEIR CORRELATION WITH MUTAGENIC  
ACTIVITY AND BIODEGRADATION RATE OF  
THESE MOLECULES

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

## Ментори

др Бојана Остојић, виши научни сарадник

Универзитет у Београду – Центар изузетних вредности за хемију и инжењеринг животне средине, Институт за хемију, технологију и металургију

---

др Маја Груден-Павловић, ванредни професор

Универзитет у Београду – Хемијски факултет

---

## Чланови комисије

др Маја Груден-Павловић, ванредни професор

Универзитет у Београду – Хемијски факултет

---

др Бојана Остојић, виши научни сарадник

Универзитет у Београду – Центар изузетних вредности за хемију и инжењеринг животне средине, Институт за хемију, технологију и металургију

---

др Александар Поповић, редовни професор

Универзитет у Београду - Хемијски факултет

---

др Веселин Маслак, ванредни професор

Универзитет у Београду – Хемијски факултет

---

др Драгана Ђорђевић, научни саветник

Универзитет у Београду – Центар изузетних вредности за хемију и инжењеринг животне средине, Институт за хемију, технологију и металургију

---

Датум одбране: \_\_\_\_\_

*Ова докторска дисертација је урађена у Центру изузетних вредности за хемију и инжењеринг животне средине Института за хемију, технологију и металургију Универзитета у Београду.*

*Ова теза је продукт рада и залагања многих људи, којима овом приликом желим да се захвалим. Пре свега захвалност дугујем др Бојани Остојић, ментору, на несебичној помоћи коју ми је пружила током свих ових година, од првог до последњег дана израде тезе и радова у оквиру ње. Велику захвалност дугујем и проф. Маји Груден-Павловић, ментору, за стручне дискусије које су допринеле квалитету ових резултата, те за помоћ у изради саме тезе.*

*Аутор дугује безграничну захвалност др Драгани Ђорђевић, пре свега за велики труд који је уложила да помогне једном младом научнику да нађе свој пут, али и што ми је омогућила услове за истраживачки рад и израду ове докторске дисертације, као и за корисне савете при изради тезе и радова у оквиру ње.*

*Захваљујем се проф. Веселину Маслаку и проф. Александру Поповићу на стручним сугестијама и саветима, на пажљиво прочитаном тексту и примедбама које су допринеле побољшању квалитета рада.*

*Велики део квантно-хемијских прорачуна је урађен на кластеру Института за физику, те још једном користим прилику да се захвалим колегама на уступљеним компјутерским ресурсима. Такође, захвалност дугујем и њиховом некадашњем администратору Владимиру Славнићу за помоћ при коришћењу самог кластера.*

*Мом дугогодишњем цимеру Милану Дошенивићу и мом колеги Ђури Накаради дугујем неизмерну захвалност што су ми олакшали разумевање биомедицинског дела проблематике којом сам се бавио.*

*Мом пријатељу Александру Радичевићу се захваљујем за помоћ при обради слика, као и што већ четврт века непрестано верује у мене.*

*На крају велику захвалност дугујем својој породици, на даноноћној бризи, подршци и љубави.*

*Бранислав Станковић*

## Теоријско проучавање молекулских особина изомера нитродибензофурана, нитробензантрона, диметилнафталена и диметилантрацена и утврђивање њихове корелације са мутагеном активношћу и брзином биодеградације ових молекула

### Резиме

Полициклични ароматични угљоводоници, ПАУ (енгл. polycyclic aromatic hydrocarbons), представљају једне од најраспрострањенијих загађивача. Прерада и изливање нафте као и спаљивање органске материје и употреба фосилних горива представљају главне путеве којима ПАУ и њихови деривати доспевају у животну средину, где се путем хемијских реакција могу превести у окси-, нитро- и друге деривате. ПАУ су често мутагени и канцерогени, а неки од њих могу бити и тератогени. У литератури ипак постоји мало података о многим од ових молекула, међу којима су деривати нафталена, антрацена, дибензофурана и бензантрона. У овом раду приказани су резултати теоријског проучавања изомера нитродибензофурана (НДФ), динитродибензофурана (ДНДФ), нитробензантрона (НБА), диметилнафталена (ДМН) и диметилантрацена (ДМА).

Циљ теоријског истраживања који је спроведено у оквиру ове тезе је да се пронађу параметри који су у корелацији са мутагеном активношћу и брзином биодеградације поменутих молекула. Стога су *ab initio* и методе теорије функционала густине (енг. Density Functional Theory, DFT) искоришћене да се пронађу равнотежне геометрије, релативне енергије, вертикални јонизациони потенцијали, вертикални афинитети према електрону, диполни моменти, поларизабилности, Рамански и ИЦ спектри и друге релевантне молекулске особине изомера НДФ-а, ДНДФ-а, НБА-а, ДМН-а и ДМА-а, као и да се анализирају и квантификују неке од значајних веза код ових молекула.

Показано је да постоји линеарна корелација између мутагених активности НДФ-а добијених у тесту са *Salmonella*-ом *typhimurium* и параметара који су повезани са поларизабилношћу изомера НДФ-а (средња поларизабилност и анизотропија поларизабилности), као и са сумама по свим Раманским активностима. На основу вредности извода поларизабилности по одговарајућим

нормалним координатама и експериментално одређених директних мутагених активности пронађено је да код поједних изомера НДФ интермолекулске интеракције могу бити фаворизоване дуж вибрационе координате повезане са истежућим вибрацијама нитро-групе, што условљава високу мутагену активност тих изомера. EDA анализом веза између нитро-групе и остатка молекула показано је да је мутагена активност већа код оних изомера НДФ код којих су те везе слабије.

За изомере НБА-а пронађена је линеарна корелација између мутагене активности и суме по Раманским активностима, на основу чега су процењен тренд мутагене активности изомера НБА-а за које мутагене особине нису експериментално одређене. Показано је и да је ова величина већа и код оних изомера метилантрацена и диметилантрацена за које су тестови са сојевима *S. typhimurium* показали веће мутагене активности.

Како је за процес биодградације уз помоћ бактерија битна интеракција са активним местом ензима који разграђује, анализирани су конформационе деформабилности ароматичних прстенова изомера ДМН и ДМА. Показано је да енергија потребна за овакву деформацију код изомера ДМН и ДМА у опсегу 1,7 – 2,7 kcal/mol. Пронађена је линеарна корелација између средњих константи ригидности ароматичних прстенова ових изомера и релативних енергија стабилности. Један од закључака је и да се вредности величина повезаних са поларизабилношћу молекула повећавају са порастом броја метил-група везаних за  $\beta$ -угљенике, као и да се ове величине могу директно повезати са брзинама биодградације изомера диметилантрацена.

**Кључне речи:** полициклични ароматични угљоводоници, мутагене активности, биодградацибилност, бензантрон, дибензофуран, нафтаген, антрацен, теорија функционала густине, *ab initio*

**Научна област:** Хемија

**Ужа научна област:** хемија животне средине, теоријска хемија

**УДК:**

## **Title**

**Theoretical investigation of molecular properties of isomers of nitrodibenzofuran, nitrobenzantrone, dimethylnaphthalene and dimethylantracene and determination of their correlation with mutagenic activity and biodegradation rate of these molecules**

## **Abstract**

Polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs, are one of the most widespread class of the pollutants. Processing and spilling of the crude oil as well as the organic matter combustion and usage of the fossil fuels are major paths by which PAHs and their derivatives reach the environment where through chemical reactions can be converted into the oxy, nitro, and other derivatives. PAHs are often mutagens and carcinogens and some of them may be teratogenic. However, there is little data in the literature on many of these molecules among which are the derivatives of naphthalene, anthracene, dibenzofuran and benzantrone. In this thesis the results of a theoretical investigation of nitrodibenzofurans (NDFs), dinitrodibenzofurans (DNDFs), nitrobenzanthrones (NBAs), dimethylnaphthalenes (DMNs) and dimethylantracenes (DMAs) isomers are presented.

The aim of the theoretical research carried out within this thesis is to find the parameters correlated with the mutagenic activity and biodegradation rate of the investigated molecules. Therefore, *ab initio* and Density Functional Theory (DFT) methods are used in order to find equilibrium geometries, relative energies, vertical ionization potentials, vertical electron affinities, dipole moments, polarizabilities, Raman and IC spectra and other relevant molecular properties of the NDF, DNDF, NBA, DMN and DMA isomers, as well as to analyse and quantify the chemical bonds that are important for these molecules.

It has been established that there is a linear correlation between the mutagenic activities of NDFs obtained in the test with *Salmonella typhimurium* and the parameters associated with the polarizability of the NDF isomers (averaged polarizability and anisotropy of polarizability), as well as with the sums over all Raman activities. Based on the value of the derivative of polarizability with respect to corresponding normal coordinates and experimentally determined direct mutagenic activity, it has been shown

that for some of the NDF isomers, intermolecular interactions can be favoured along the vibrational coordinates associated with the stretching vibration of the nitro group, which causes the high mutagenic activity of these isomers. Employing the EDA analysis of the bonds between the nitro group and the rest of the molecule, it has been shown that the mutagenic activity is higher for those NDF isomers in which this bond is weaker.

A linear correlation between the mutagenic activity and the sum over Raman activities is revealed for the NBA isomers and based on that the trend in mutagenic activity of the NBA isomers, for which mutagenic properties were not experimentally determined, were estimated. It has been shown that this property is higher for those methylantracene and dimethylantracene isomers for which tests with *S. typhimurium* strains have showed greater mutagenic activity.

Since the interaction with the active site of enzymes is important part for the biodegradation process, the conformational deformability of the aromatic rings of the DMN and DMA isomers have been analysed. It has been shown that the energy required for this kind of deformation of the DMN and DMA isomers is in the range of 1.7-2.7 kcal/mol. A linear correlation between the averaged rigidity constants for the aromatic rings of these isomers and the relative energies was found. One of the conclusions is that the properties associated with the molecular polarizability increase with an increase in the number of methyl groups which are bonded to the  $\beta$ -carbon, and that these properties can be directly correlated with the biodegradation rates of the dimethylantracene isomers.

**Keywords:** polycyclic aromatic hydrocarbons, mutagenic activity, biodegradability, benzantrone, dibenzofuran, naphthalene, anthracene, density function theory, *ab initio*

**Scientific field:** Chemistry

**Field of research:** environmental chemistry, theoretical chemistry

**UDC:**



## Скраћенице

1,2-НДО – нафтаген 1,2-диоксигеназа

АПАУ – алкиловани полициклични ароматични угљоводоници

БА – бензантрон

ДМН – диметилнафтаген

ДАН – диаминонафтаген

ДХН – дихлорнафтаген

ДНДФ – динитродибензофуран

ДФ – дибензофуран

МА – метилантрацен

МН – метилнафтаген

НБА – нитробензантрон

НДФ – нитродибензофуран

НПАУ – нитро-деривати полицикличних ароматичних угљоводоника

ПАУ – полициклични ароматични угљоводоници

ПМП – принцип минималне поларизабилности

ПМТ – принцип минималне тврдоће

ТеМН – тетраметилнафтаген

ТМН – триметилнафтаген

ВLYP – функционал Бекеа, Лиа, Јанга и Пара

В3LYP – DFT функционал настао као комбинација Бекеовог В3 функционала измене и  
LYP корелационе функције

ВР86-D – DFT функционал који садржи Беке функционал измене, Пердју корелациону  
функцију и члан који описује дисперзионе интеракције

CC – метода интерагујућег кластера (енг. Coupled Cluster)

CCSD(T) – метода интерагујућег кластер са једноструким и двоструким ексцитацијама, троструке ексцитације су урачунате пертурбационом методом

CI – метода интеракција конфигурација (енг. Configuration Interaction)

DFT- теорија функционала густине (енг. Density Functional Theory)

EA – (вертикални) афинитет према електрону

EDA – Energy Decomposition Analysis

ETS - Extended Transition State

GEA – Gradient-Expansion Approximation

GGA – Generalized Gradient Approximation

GIAO – Gauge-Independent Atomic Orbitals или Gauge-Including Atomic Orbitals

HF – Хартри-Фокова метода (енг. Hartree-Fock)

IP – (вертикални) јонизациони потенцијал

$k_{avg}$  – средња константа ригидности прстенова

$k_b$  – нормализовани коефицијент биодеградације

LDA – апроксимација локалне густине (енг. Local-Density Approximation)

MP – Молер-Плесет пертурбациона теорија (енг. Møller-Plesset perturbation theory)

MP2 – Молер-Плесет пертурбациона теорија другог реда

NBO – Natural Bond Orbital

NICS – nucleus-independent chemical shift index

NICS(1) – NICS индекс израчунат на 1 Å од центра прстена

NICS(1)<sub>zz</sub> – zz компонента NICS(1) индекса

NOCV – Natural Orbitals for Chemical Valence

SCF – метода самоусаглашеног поља (енг. Self Consistent Field)

SOMO – полупопуњене молекулске орбитале (енг. singly occupied molecular orbital)

## Садржај

1. Увод	1
2. Општи део - Деривати полицикличних ароматичних угљоводоника као загађивачи	2
2.1 Полициклични ароматични угљоводоници	2
2.2 Алкиловани полициклични ароматични угљоводоници	5
2.2.1 <i>Нафтален и његови алкил-деривати</i>	5
2.2.2 <i>Антрацен и његови алкил-деривати</i>	6
2.3 Нитро-деривати полицикличних ароматичних угљоводоника	8
2.3.1 <i>Дибензофуран и његови деривати</i>	9
2.3.2 <i>Бензантрон и његови деривати</i>	10
2.4 Мутагена активност, одређивање и фактори	13
2.5 Бактеријска разградња полицикличних ароматичних угљоводоника и њихових деривата	15
2.5.1 <i>Разградња полицикличних ароматичних угљоводоника ензимом нафтален 1,2-диоксигеназом</i>	15
2.5.2 <i>Разградња дибензофурана и његових деривата помоћу <i>Sphingomonas</i> sp.</i>	18
3. Општи део-Квантно-хемијске методе	20
3.1 Решавање Шредингерове једначине	20
3.1.1 <i>Ab initio</i> методе	21
3.1.1.1 <i>Хартри-Фокова метода</i>	22
3.1.1.2 <i>Пертурбациона теорија</i>	23
3.1.1.3 <i>Метода интеракција конфигурација</i>	24
3.1.1.4 <i>Метода интерагујућег кластера</i>	24
3.1.2 <i>Теорија функционала густине</i>	25
3.2 Ограничене и неограничене методе	29
3.3 Базисни сетови	31
3.4 Оптимизација геометрије молекула	34

3.5	Анализа хемијске везе	35
3.5.1	<i>NOCV</i> метода	35
3.5.2	<i>ETS</i> метода	36
3.5.3	Комбиновање <i>NOCV</i> и <i>ETS</i> методе	37
3.5.4	Досадашња примена <i>NOCV</i> и <i>ETS</i> методе у литератури	38
3.6	Локална реактивност	41
3.7	NICS индекси	42
4.	Циљ рада	44
5.	Резултати и дискусија - <i>Ab initio</i> и DFT анализа молекулских особина изомера нитро-супституисаних дибензофурана и њихова мутагена активност	46
5.1	Рачунски метод	46
5.2	Резултати и дискусија	50
5.2.1	Анализа хемијских веза изомера нитродибензофурана	54
5.2.2	Диполни моменти, поларизабилности, спектроскопске особине и мутагена активност изомера нитродибензофурана	56
5.3	Закључак	64
6.	Резултати и дискусија - Молекулске особине изомера нитробензантрона и њихова мутагена активност	65
6.1	Рачунски метод	65
6.2	Резултати и дискусија	67
6.3	Закључак	83
7.	Резултати и дискусија - Стабилност, конформациона флексибилност ароматичних прстенова и опис веза коришћењем <i>ETS-NOCV</i> методе код супституисаних ( $\text{CH}_3$ -, $\text{Cl}$ -, $\text{NH}_2$ -) нафталена	85
7.1	Рачунски метод	85
7.2	Резултати и дискусија	87
7.2.1	Веза између конформационе деформабилности ароматичних прстенова и релативне стабилности изомера диметилнафталена	91
7.2.2	Опис веза коришћењем <i>EDA</i> и <i>ETS-NOCV</i> метода	95
7.3	Закључак	103
8.	Резултати и дискусија - Молекулске особине изомера диметилантрацена и брзина њихове биодеградације	105

8.1 Рачунски метод	105
8.2 Резултати и дискусија	107
8.2.1 <i>Релативна стабилност изомера и конформациона флексибилност ароматичних прстенова</i>	115
8.2.2 <i>Локална реактивност изомера ДМА и предвиђање тренда у брзини бактеријске деградације</i>	121
8.3 Закључак	132
9. Закључак	134
10. Литература	137
11. Додаци	148
11.1. Додатак 1: Корелације између логаритама мутагених активности и физичкохемијских параметара изомера нитробензантрона	148
11.1. Додатак 2: Рамански и ИЦ спектри изомера нитробензантрона за које мутагене активности нису експериментално одређене	152
11.3. Додатак 3: Конформациона анализа диметилнафталена	157
11.4. Додатак 4: Конформациона анализа тетраметилнафтакена, дихлорнафталена и диаминонафталена	167
11.5. Додатак 5: Конформациона анализа диметилантрацена	171
12. Објављени радови и саопштења који су проистекли из тезе	191
13. Биографија аутора	192

# 1. УВОД

Мутаген је физички или хемијски агенс који мења генетски материјал неког организма. Њиховим деловањем се фреквенција мутација повећава знатно изнад природне (уобичајене) фреквенције. С обзиром да мутације могу изазвати рак, неки мутагени су стога и канцерогени. Међу мутагеним супстанцама, као што су многи метали, јаки оксиданси, интеркалациони, деаминациони и алкилујући агенси, ароматични амини, алкалоиди, једињења брома (и сам бром), налазе се и полициклични ароматични угљоводоници (ПАУ).

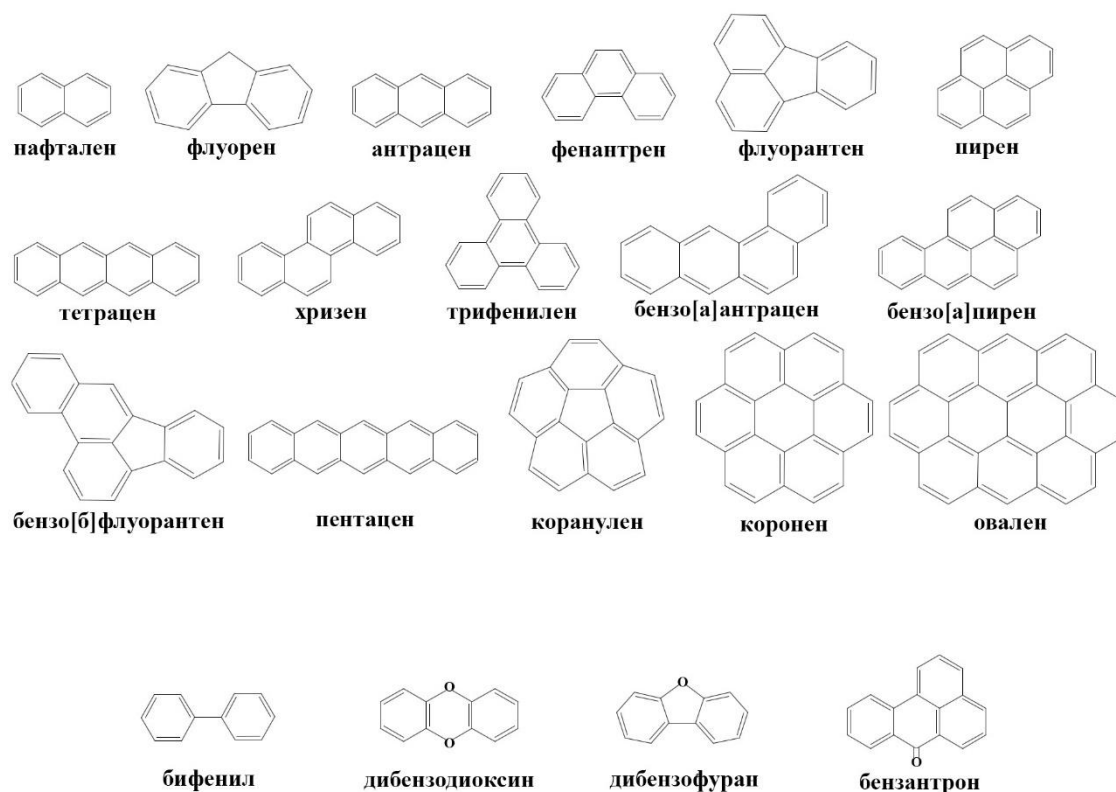
Испитивање мутагене ативности и биоразградње ПАУ-а са становишта квантно-хемијских израчунавања нарочито је интересантно јер омогућава да се потврде експериментални резултати, али и да се добију многе величине које је експериментално тешко добити. С обзиром да су експериментална испитивања временски обимна, теоријско испитивање представља економичнији, али често, услед немогућности изоловања конкретног молекула, и једини могући начин испитивања неких од молекула ПАУ-а. Осим тога, самим теоријским приступом избегава се директан рад са опасним супстанцама.

Циљ ове дисертације је да се изврши теоријско предвиђањем физичко-хемијских особина неких од молекула ПАУ-а, као и одређивање оних молекулских особина које су релевантне за испољавање њихових мутагених активности и биодеградибилност. Први део докторске дисертације односи се на проучавање различитих физичкохемијских особина изомера нитродибензофурана и нитродибензантрона, као и њихову повезаност са мутагеним активностима ових молекулских система. У другом делу проучаваће се стабилност, конформациона флексибилност, ароматичност, поларизабилност и друге молекулске особине изомера диметилнафталена и изомера диметилантрацена, као и њихов могући утицај на биодеградацију. У ту сврху биће коришћене савремене квантно-хемијске *ab initio* и методе теорије функционала густине (Density Functional Theory, DFT).

## 2. ОПШТИ ДЕО - ДЕРИВАТИ ПОЛИЦИКЛИЧНИХ АРОМАТИЧНИХ УГЉОВОДОНИКА КАО ЗАГАЂИВАЧИ

### 2.1. Полициклични ароматични угљоводоници

Полициклични ароматични угљоводоници представљају класу органских једињења чија структура укључује неколико ароматичних прстенова који могу бити различито распоређени (Слика 1), а као најједноставнији представник класе узима се нафтален. ПАУ су широко распрострањени загађивачи животне средине и стога је неопходно да се њихово присуство у животној средини стално прати.



Слика 1. Неки од полицикличних ароматичних угљоводоника и њихови деривати.

Полициклични ароматични угљоводоници, као и њихови окси-, нитро- и алкил-деривати, понекад се могу наћи и веома далеко од места њиховог

настанка [1]. Они потичу из многобројних извора, а главне групе чине: биолошки извори (биогени ПАУ), процеси непотпуног сагоревања (пирогени ПАУ) и процеси повезани са изливањем сирових и прерађених горива (петрогени ПАУ). Петрогени ПАУ су углавном они са 2 или 3 прстена, док се пирогенима углавном сматрају они са 4-6 ароматична прстена [2,3]. Ипак, порекло ПАУ-а у животној средини је најчешће повезано са непотпуним сагоревањем органске материје (сагоревање у фабричким постројењима, пожари итд). Све ово чини ПАУ-е једним од најраспрострањенијих загађивача животне средине.

Генерално говорећи полициклични ароматични угљоводоници су канцерогени и мутагени, а неки од њих могу бити и тератогени. Ризици по здравље људи повезани са ПАУ-има су широког опсега: од неуролошких дисфункција, хепатотоксичности, хематолошких промена, фотоосетљивости коже, плућних болести, атеросклерозе, кардиоваскуларних болести, па до мутација у људским ћелијама и канцера плућа, јетре, једњака, ждрела, мокраћне бешике, коже итд. [4]. Постоје студије које показују да се излагање високој концентрацији ПАУ-а код мајки у трудноћи и мале деце повезује са неуротоксичношћу која утиче на сазревање и развој можданих ћелија, а тиме и на психосоматске болести код новорођенчади и деце [5]. Знатан број студија указује на ризике по здравље животиња када су изложене ПАУ-има [6] и повећању броја животиња које су оболеле од рака у близини места у којима је дошло до изливања нафте у којој молекули ПАУ-а могу да чине и до 10% органске материје [7].

ПАУ који се састоје од два, три или четири прстена су у одређеној мери растворни води, док су у атмосфери углавном присутни у гасовитој фази. С друге стране, ПАУ веће моларне масе су нерастворни у води, а у атмосфери се јављају у виду солова, те је, због мање могућности да се разграде, њихова количина у животној средини у сталном порасту. На листи Америчке агенције за заштиту животне средине како примарни загађивачи наводе се 32 полициклична ароматична угљоводоника, међу којима су и нафтален и антрацен.

ПАУ су благо испарљиве супстанце које тешко ступају у хемијске реакције и стога више теже да се акумулирају него ли да се разграде [8]. Пошто су лиофилне (хидрофобне) природе, ПАУ се биоакумулирају у биолошким мембранама и ткивима богатим мастима. ПАУ мањих молекулских маса се могу унети у



организам преко дисајних путева, те се могу повезати са повећаном учесталошћу респираторних болести, нарочито астме и рака плућа [9,10]. С друге стране, храна припремљена димљењем или гриловањем на високим температурама (нарочито месо богато мастима) је непосредни извор пирогених ПАУ-а који се гомилају у органима за варење [11-15]. Због мале испарљивости и растворљивости у води, као и слабе реактивности, ПАУ присутни у води теже да се акумулирају у седиментима, што има дугорочан утицај на организме у бентосу [16-22]. Стога су ПАУ нађени у многим врстама које живе у води, као што су: алге, бескичмењаци (пре свега шкољке), рибе, делфини итд. [22-26]. Проблем представља и чињеница да планктонски организми врло лако упијају ПАУ-е, чиме су организми који се налазе на вишим ступњевима ланца исхране додатно погођени [27].

Показано је да индивидуални молекули ПАУ-а имају изванредан вид синергијског ефекта, те да чак и смесе једног мутагеног и неколико немутагених ПАУ-а могу бити мутагеније од самог мутагеног молекула [28]. Стога је неопходно проучавати начине на које се могу разградити, како мутагени, тако и немутагени молекули ПАУ-а.

Поред ПАУ-а у животној средини су присутна и једињена која су поред атома угљеника и водоника изграђена и од других атома. Једињења која садрже и атом(е) кисеоника (Слика 1) настају или хемијском оксидацијом или пак фотохемијским променама које се дешавају на молекулу неког ПАУ-а [29-31].

## 2.2. Алкиловани полициклични ароматични угљоводоници

Алкиловани полициклични ароматични угљоводоници (АПАУ) се могу наћи у угљу, тешким уљима и остацима добијеним из процеса прераде нафте. АПАУ су због своје термодинамичке нестабилности генерално петрогени [32,33] и чине 90% ПАУ-а присутних у сировим горивима [22,34]. АПАУ често могу бити канцерогенији него одговарајући неалкиловани ПАУ [35-42]. Осим тога, биоалкилација ПАУ-а се може десити *in vivo*, те се неканцерогени ПАУ могу превести у канцерогену форму [39,41,43,44]. С друге стране, АПАУ могу да остану непромењени у системима у којима се налазе дуже од ПАУ-а од којих су настали [17,22]. Истраживања на рибама су показала да АПАУ показују највећу токсичност у ранијим стадијумима живота риба, те да могу знатно утицати на развој ембриона [45,46]

### 2.2.1. Нафтален и његови алкил-деривати

Метилувани нафталени због своје токсичности [17,22] представљају интересантну класу органских једињења. Највише су заступљени у фосилним горивима [22,34] и моторним уљима високих перформанси [47,48].

Три изомера диметилнафталена (ДМН): 1,2-ДМН, 1,4-ДМН и 1,5-ДМН, се могу наћи само у дизел горивима, по чему се она и њихови продукти могу разликовати од бензинских горива и њихових продуката [49]. С друге стране, висока концентрација 1,7-ДМН и ретена је индикатор процеса сагоревања дрвећа [50]. Нафтален, 1-метилнафтален (1-МН), 2-метилнафтален (2-МН), 1,2-ДМН, 1,4-ДМН и 2,6-ДМН су нађени у папиру којим се обмотава храна [51], док су 1,5-ДМН, 2,3-ДМН и 2,6-ДМН идентификовани у средствима за кућну хигијену [52]. Диметилнафталени, као и остали алкил-деривати нафталена, су главни састојци пара који настају прерадом битумена, што је нарочито важно ако се узме у обзир да су паре настале у процесу производње асфалта генотоксичне [53].

Нафтален, 1-МН, 2-МН, 1,2-ДМН, 1,3-ДМН, 1,4-ДМН, 1,5-ДМН, 1,6-ДМН,

1,8-ДМН, 2,6-ДМН, 2,7-ДМН, као и неки од изомера триметилнафталена (ТМН) и тетраметилнафталена (ТеМН) су нађени на местима изливања нафте, као и у оближњим седиментима и тлу [22,48,49,54]. Оба метилнафталена, као и 1,2-ДМН, 1,6-ДМН и 2,6-ДМН су нађени у слатководним седиментима [25,55]. У зооплантонским организмима нађена је висока концентрација 1-МН-а, 2-МН-а, 1,2-ДМН-а, 1,3-ДМН-а, 1,4-ДМН-а, 1,5-ДМН-а, 1,6-ДМН-а, 1,8-ДМН-а, 2,6-ДМН-а и 2,3,5-ТМН-а [27]. Пронађено је да је нафтален најзаступљенији међу молекулима ПАУ-а који се могу наћи у корењу и лишћу биљака које расту у мангровама, као и седиментима оваквих мочвара [56].

Вондрачак (Vondráček) је са сарадницима испитивао токсичност метилованих нафталена, антрацена и фенантрена и повезао је са канцерогенезом у ћелијским линијама јетре пацова [57]. Они су закључили да успоравање међућелијске комуникације и смањена активност рецептора који регулишу метаболизам ароматичних једињења могу бити најзначајнији токсични ефекти ових молекула. Такође су закључили да поједини ПАУ, као што су неки метилантрацени (МА) и метилфенантрени, могу да играју улогу промотера тумора. У раду Канга (Kang) и сарадника показано је, на бази два различита теста, да су 1,2-ДМН, 1,4,5-ТМН, 2,3,5-ТМН и 2,4,5-ТМН мутагени [58].

### ***2.2.2. Антрацен и његови алкил-деривати***

За супституисане ПАУ-е са три прстена се сматра да значајно доприносе канцерогености минералних уља. Метилантрацени су пронађени у многим смешама које заостају у процесу сагоревања уља и угљева, као и у смолама каменог угља и одређеним фракцијама које се добијају дестилацијом нафте [22,34,59]. Познато је да се удео антрацена и осталих АПАУ-а у уљима за бензинске и дизел моторе повећава са пређеном километражом. Сјорген (Sjögren) је са сарадницима указао на постојање корелације између мутагених ефеката и удела ПАУ-а у дизел горивима, а нарочито пицена, фенантрена, 2-МА-а, 3-метилфенантрена и флуорантена [60]. Дувански дим је богат извор ПАУ-а, а као најзаступљенијим се издвајају антрацен, фенантрен и њихови деривати [61,62].

Антрацен и његови метил-деривати су идентификовани као загађивачи у већини истраживања поменутих у делу који се односи на нафтален и његове деривате, али и у многим другим. Антрацен је такође пронађен у седиментима река, естуара и мора [22,48,49], поред тога у седиментима мора нађени су и његови моно-, ди-, три- и тетра- метил-деривати [56,63]. Такође антрацен, 1-МА и 9-МА су нађени у зоопланктонским организмима који живе на површини мора [27]. У поменутом истраживању које је обухватило праћење концентрације ПАУ-а у мочварном подручју, тачније мангровским шумама, нађено је да је антрацен после нафталена молекул са највећом концентрацијом, како у седиментима тако и у биљкама које насељују овакве биоце [54]. Антрацен је пронађен у дезинфекционим средствима [52], док су антрацен, 2-МА и 9-МА пронађени у папиру којима се обмотава храна [51]. Антрацен, 1-МА, 9-МА и 2,3-ДМА су нађени међу молекулима који су адсорбују на честицама прашине [64]. Раније је утврђено да дермално, респираторно и дигестивно уношење честица прашине повећава ризик од обољења ендокриног система [65].

Истраживања мутагених активности метил-деривата антрацена помоћу сојева *Salmonella typhimurium* TA98 и TA100 показала су да су метилантрацени мутагени и да код пацова повећавају ризик за појаву тумора коже [66]. У овом експерименту Ла Воје (LaVoie) и сарадници су испитивали мутагеност 1-МА-а, 2-МА-а, 9-МА-а, 2,9-ДМА-а, 9,10-ДМА-а, 2,9,10-триметилантрацена и 2,3,9,10-тетраметилантрацена, а знатна мутагена активност и канцерогеност је запажена код изомера са метил-супституентима на угљеницима C9 и C10. Канг и сарадници су у поменутом раду такође показали да су 9,10-ДМА и 9-ДМА мутагени [58], док је мутагеност 9,10-ДМА-а потврђена у истраживању које је упоредно спроведено у девет независних лабораторија [67]. У прилог до сада реченом иде и податак да антрацен и 2-МА не инхибирају интерцелуларну комуникацију епиталних ћелија јетре пацова, док је деривати антрацена са метил-групама на угљеницима C9 и C10 реверзибилно инхибирају [68].

### 2.3. Нитро-деривати полицикличних ароматичних угљоводоника

Нитро-деривати полицикличних ароматичних угљоводоника (НПАУ), као свеприсутни загађивачи ваздуха, могу се наћи у атмосфери у форми испарења и аеросола. Од свих класа једињења којима је животна средина контаминирана, нитро-деривати полицикличних ароматичних угљоводоника се сматрају једним од најопаснијих, јер је много њих генотоксично или утиче на структуру различитих протеина (нпр. албумин или хемоглобин) [69]. До њиховог формирања долази како током непотпуног сагоревања органских једињења у цигаретама [61,62], моторним возилима [70-80], термоелектранама [81] и пећима за грејање домова на бази нееколошких горива [82], што је и примарни извор, тако и у реакцијама ПАУ-а са оксидима азота у ваздуху [79,83-89], што представља секундарни извор.

Канцерогена својства НПАУ су показана у експериментима на животињама [90], а мутагена својства у експериментима у којима су ћелије сисара биле изложене утицају НПАУ [97]. Према многим истраживањима, за ова једињења се сматра да су узрочници развоја рака плућа [92-94] и ћелијске смрти као што је апоптоза [95-97]. Велики број НПАУ-а је нађен у плућима непушача, што донекле указује на повећање ризика од рака плућа услед загађености животне средине [98].

Добро је познато да су НПАУ-и присутни у животној средини у нижим концентрацијама у поређењу са ПАУ-има од којих су настали. Ипак, њихове мутагене и канцерогене активности су, генерално говорећи, веће од оних код одговарајућих несупституисаних конгенера (у неким случајевима чак и до 100 000 пута) [99, 100]. Стога се чине велики напори да се разуме метаболичка активација НПАУ-а. На неколико примера је показано да се НПАУ активирају у ћелији редукцијом нитро-групе која иде до одговарајућег *N*-хидроксиариламина, који даље ствара или нитренијум-јон или пролази кроз неки вид естерификације, након чега се ствара адукт са ДНК [101]. С друге стране, сматра се да фотолиза игра значајну улогу у разградњи већине једињења са нитро-групом.

Један од структурних фактора који утичу на мутагеност НПАУ-а је планарност молекула и оријентација нитро-групе у односу на раван ароматичних

прстенова [102-105]. НПАУ са нитро-групом оријентисаном нормално (или скоро нормално) на раван прстена показују обично слабу мутагену активност. Фу (Fu) и сарадници су утврдили да смањена мутагеност НПАУ-а са нитро-групом нормалном на ароматични прстен може потицати од њихове немогућности да правилно попуне активно место ензима који их разграђује [103]. Мутагеност НПАУ-а се често повезује са величином O–N–C–C диедарског угла [103]. Устаљено је коришћење спектроскопских методе за одређивање оријентације нитро-супституената код НПАУ-а [103,104,106,107]. Када је нитро-група копланарна са ароматичним прстеном, у <sup>1</sup>H-NMR спектру, утицај нитро-групе на *ortho*-, *meta*-, *para*- и *peri*- протоне кроз ефекате заклањања је карактеристичан. Ипак, постоје случајеви где вредност мутагене активности одступа од овог правила [108]. У својој студији о изомерима нитробензантрона [109], Ончоке (Onchoke) је показао да овај критеријум није довољан за предвиђање мутагености нитробензантрона и да постоји само квалитативно слагање између експерименталних података и теоријски нађених вредности диедарских углова.

### 2.3.1. Дибензофуран и његови деривати

Дибензофуран (ДФ) је један од НПАУ-а који је пронађен у дуванском диму [61,62], ваздуху [110], подземним водама [111], гасовитим горивима [112,113], пепелу из фабричких димњака [114,115] и издувним гасовима из дизел мотора [116]. Висока концентрација ДФ-а је карактеристична за: 1) седименте у близини којих је поред цурења нафте дошло и до цурења гаса тј. тамо где се клатратни хидрати метана могу наћи у изобиљу [117] и 2) отпадне воде које остају након процеса обраде кокса [118-120]. С друге стране, за један од изомера нитродибензофурана (НДФ), 3-НДФ, показало се да је снажан бактеријски мутаген [120]. 3-НДФ је пронађен у грилованом месу [12] и ваздуху [59,122]. Многи НПАУ, а међу њима и 2-НДФ, се користе у индустријској хемији, за синтезу лекова, боја, пестицида итд. [123].

Показано је да ДФ ремети успостављање митохондријског потенцијала у ћелијама плућа. ДФ повећава број дисфункцијалних ћелија у којима се оксидативна

фосфорализација не одвија довољно ефикасно услед поремећаја у раду АТФ/АДП транслокатора, што даље доводи до покретања процеса аутофагије [124-126].

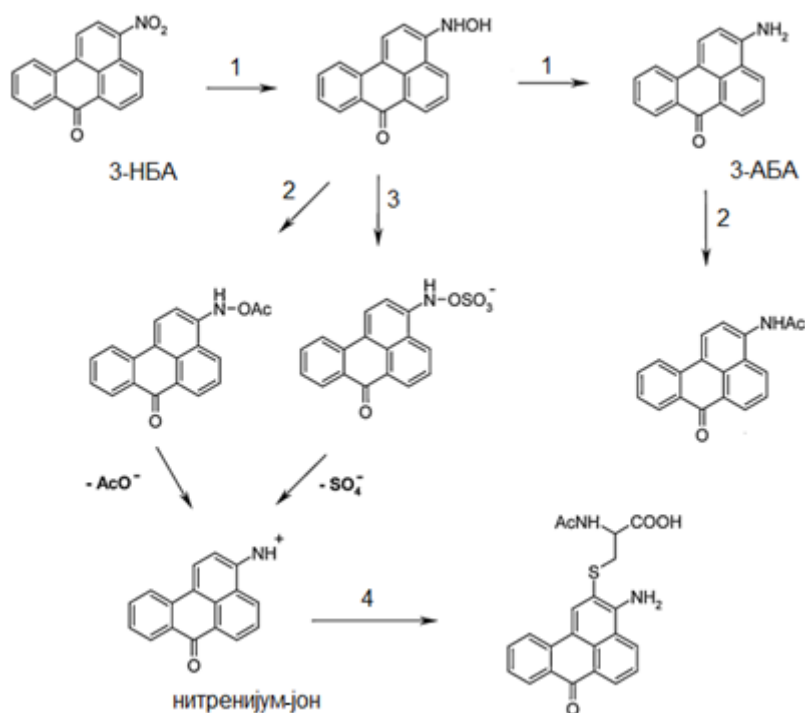
### 2.3.2. Бензантрон и његови деривати

Сам бензантрон је често идентификован као ПАУ са највећом концентрацијом у аеросоловима ваздуха како у урбаној [122], тако и у руралној средини [59], када је доминантан извор загађивања употреба угља или спаљивање биомасе. Ово је нарочито важно кад се има у виду да неки од изомера нитробензантрона (НБА) поседују знатну мутагеност.

По Ејмсовом (Ames) тесту 3-НБА је један од најјачих мутагена, те стога изазива рак плућа, јетре и бубрега код пацова, док је за људе потенцијално канцероген [127-130]. 3-НБА је изолован из издувних гасова дизел мотора и честица ваздуха [127,131] из кога касније путем падавина доспева у реке и мора [131,132], као и земљиште и седименте [134]. У једној од студија ово једињење је, поред три изомера динитропирена, идентификовано као доминантан мутаген који се може наћи у седиментима река [135] и земљишту [136]. Поред овога, 3-НБА је у релативно високој концентрацији присутан и у диму и пепелу насталим сагоревањем биомасе [137]. Један од метаболита мутагене активације 3-НБА-а, 3-аминобензантрон (3-АБА), пронађен је у урину рудара, што показује да излагање испарењима дизел горива може имати последице по здравље људи [128]. Арлт (Artl) је показао да више хуманих ензима могу активирати 3-НБА и његове метаболите *in vitro*, чиме је омогуно грађење адукта са ДНК [129]. Према Светској агенцији за истраживање канцера 3-НБА је сврстан у 2Б групу канцерогених супстанци, тј. у групу супстанци за које се верује да могу изазвати ову болест код човека [138].

Последњих година публикован је велики број истраживања која су посвећена разумевању метаболизма и ефеката које 3-НБА има на ДНК. Почетна истраживања су показала да се мутагена активација 3-НБА одвија слично као и активација било ког нитро-деривата полицикличног ароматичног угљоводоника, тј. да је почетни корак редуција нитро-групе (слика 2) [139-141]. У првом кораку 3-НБА се током метаболизма редукује до 3-(хидроксиамино) бензантрона, који се

примарно даље редукује до 3-АБА, мада може доћи и до ацетиловања (ступањ 2) или сулфоновања (ступањ 3), након чега током дисоцијације долази до стварања нитренијум-јона. Нитренијум-јон даље може ући у метаболизам ензима јетре, али и направити адукт са ДНК. Утврђено је да метаболити 3-НБА-а стварају такве мутације да се унутар ДНК гуанин током репликације често замењује цитозиним, мада су и друге измене у ланцу ДНК могуће [142]. Проблем представља и чињеница да су адукти 3-НБА-а са ДНК до те мере велики да блокирају рад ДНК-полимераза [143].



Слика 2. Биотрансформација 3-НБА до уринарних метаболита пронађених у пацовима *in vivo*[152]<sup>1</sup>.

У атмосфери знатно више молекула 2-НБА-а настаје из бензантрона и оксида азота него што је то случај са 3-НБА-ом [144]. С друге стране, 2-НБА показује знатно мању мутагену активност (2-3 реда величине) [151]. Арлт је са сарадницима испитивао ДНК адукте ова два изомера и закључио да 2-НБА гради адукте само у релативно високим дозама [146,147]. Иако је 2-НБА мање

<sup>1</sup>Ензими који катализују реакције: 1) NAD(P)H:хинон оксидоредуктаза, 2) N-ацетилтрансфераза, 3) сулфотрансфераза и 4) глутатион/глутатион S-трансфераза и путеви меркаптуринске киселине



генотоксичан, он је липофилнији од 3-НБА, те стога спорије пролази кроз метаболизам јединке која га унесе у организам.

Иако су 2-НБА и 3-НБА доминантни загађивачи животне средине када су у питању изомери нитрбензантрона, и остали изомери су у њој присутни. Тако су, на пример, осим 2-НБА и 3-НБА, пронађени међу честицама ваздуха и изомери 1-НБА, 9-НБА, 10-НБА и 11-НБА [148].

Мутагена активност 1-НБА-а, 2-НБА-а, 3-НБА-а, 9-НБА-а и 11-НБА-а је изучавана помоћу сојева *Salmonella typhimurium*: TA98, TA100, YG1021 и YG1024 [151]. Показано је да неки изомери скоро да нису мутагени, док неки поседују веома високу мутагеност. Рејнисон (Reynisson) и сарадници су указали на то да стабилност нитренијум-јона може да игра важну улогу у мутагеној активацији изомера НБА-а, те да мутагеност расте са стабилношћу овог јона [149]. Они су показали да постоји линеарна корелација између енергије нитренијум-јона и логаритма мутагене активности изомера НБА-а. Њихово мишљење је да разлог за ово може лежати у чињеници да уколико је стабилност нитренијум-јона већа, његово време живота је дуже, те стога може лакше дифундовати на извесна растојања у ћелији и лакше интераговати са ДНК и изазивати мутације [150]. С друге стране, Стиборова (Stiborová) и сарадници су упоређивали ефикасност хуманих ензимских система и хуманих примарних хепатоцита да активирају изомере 2-НБА-а и 3-НБА-а ка формирању ДНА адукта [151]. Према резултатима те студије постоји инхибиција стварања 3-НБА–ДНА адукта од стране 2-НБА. Истакли су да релативна стабилност нитренијум-јона може утицати на разлике у мутагеној активности, мада резултати ранијих студија [146] указују да у ћелијама сисара, комбинација физичкохемијских и ензимских особина може утицати на разлику и генотоксичности између 2-НБА и 3-НБА. Линхарт (Linhart) је са сарадницима испитивао метаболизам 2-НБА и закључио да је један од метаболита 2-АБА и да се сам процес мутагене активације овог изомера одвија посредством других ензима у односу на метаболизам 3-НБА [152].

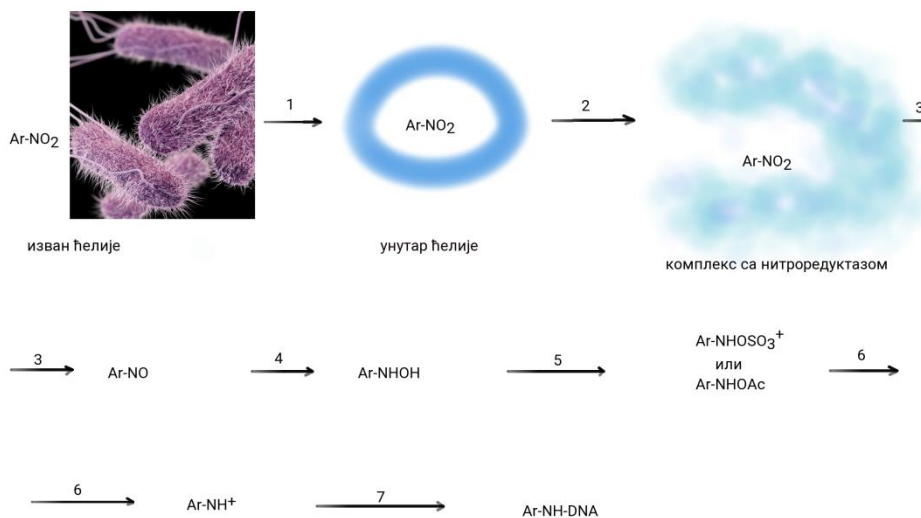
## 2.4. Мутагена активност, одређивање и фактори

Проучавање мутагености било би најбоље изводити на животињама, међутим, то изискује како велике трошкове, тако и експерименте који дуго трају. Тестове мутагености могуће је вршити и на биљкама, квасцима, ћелијским културама, као и бактеријама, међу којима се углавном користе *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* и *Bacillus subtilis*. Последњих година учестало је да се мутагена активност одређује и на основу мере у којој мутагени инхибирају раст алга као што је *Raphidocelis subcapitata* [58].

Највећи број хемијских мутагена откривен је захваљујући Ејмсовом тесту [153], који је јефтин и лак за извођење у односу на друге методе. Овде се користе мутирани сојеви *S. typhimurium* који не могу синтетисати хистидин који им је с друге стране неопходан за раст. Сама метода се огледа у томе да ли и у којој мери испитивана супстанца може произвести мутације које би сојевима бактерије омогућиле синтезу хистидина. С обзиром да је сојевима враћена способност синтезе хистидина, овако добијени мутирани организми се називају ревертантима. Линеарност криве одговора система у функцији концентрације мутагене супстанце је утврђена у широком опсегу концентрација, стога се мутагеност по Ејмсовом тесту изражава обично у ревертантима по молу (rev/mol). Екстракт јетре пацова (тзв. S9 смеса) се често додаје у испитиваним система како би се симулирали ефекти метаболизма сисара [154], пошто нека једињења сама по себи нису мутагена, али њихови метаболити јесу. Релативно скоро [155] пронађена је метода која омогућује производњу екстракта јетре човека у количинама довољним за комерцијалну употребу.

О факторима који утичу на мутагену активност дискутовали су још Ванс (Vance) и сарадници [156]. Они су предложили механизам мутагенезе нитроароматичних молекула сличан оном на слици 3. Први корак у механизму мутагене активности представља пенетрацију молекула у ћелију (1), затим долази до дифузије до активног места (2), а након тога до везивања за активно место нитроредуктазе (3). Затим следи редукција нитроарена до хидроксиламина преко нитрозоарен интермедијера (3,4). Аминовање ДНА од стране хидроксиламина може да се догоди преко ацетиловање или сулфоновање хидроксиламина (5), након

чега у оба случаја долази до формирања нитренијум-јона (6) и његовог везивања за ДНА (7). Сваки од ових корака зависи од електронских и хидрофобних ефеката. Очекује се да хидрофобни ефекти утичу на пенетрацију мутагена кроз ћелију, али и на дифузију мутагена кроз ћелију. О значају хидрофобних интеракција у активацији мутагености дискутовано је и у студији Дебната (Debnath) и сарадника [157]. Оно што је посебно важно за резултате који су представљени у овом раду је корак који се односи на везивање мутагена за активно место ензима на кога знатан утицај имају интермолекулске интеракције. Стога је од нарочите важности одређивање оних молекулских особина молекула загађивача које су битне за остваривање интермолекулских интеракција у активном месту ензима. У недавно објављеном ревијском чланку [158] указано је да се већина података о НПАУ односи на мерења на честицама у ваздуху, а постоји између осталог велика потреба за подацима у гасној фази и воденој средини.



**Слика 3.** Механизам мутагенезе нитро-ароматичних једињења, Ar-NO<sub>2</sub>, према шеми коју су предложили Ванс и сарадници [156]<sup>2</sup>

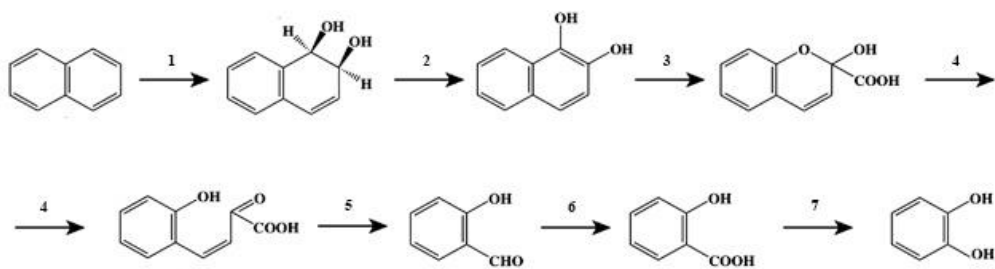
<sup>2</sup> Микрофотографија за шему је преузета са <https://phil.cdc.gov/> ( *Salmonella typhymurium*; Photo ID: 16877; Content Provider: CDC/ James Archer; Photo Credit: U.S. Centers for Disease Control and Prevention - Medical Illustrator

## 2.5. Разградња полицикличних ароматичних угљоводоника и њихових деривата

Разградња ПАУ-а помоћу бактерија је најзначајнији вид разградње ПАУ-а, а може се вршити и помоћу гљива и алги. Брзина деградације ПАУ-а зависи од услова који владају у околној средини, броја и типова микроорганизама, природе и хемијске структуре једињења које се разграђује и многих других фактора. Мада је сам процес биоремедијације доста проучаван, о променама у структури микроба током ње се мало зна. Такође, иако је разградња ПАУ-а малих моларних маса доста проучавана, постоји мало података о деградацији помоћу микроба када су у питању ПАУ великих моларних маса [159]. Биодеградацију убрзава проветравање, додаток хранљивих супстанци и биоагментација. Сам процес није могућ уколико не постоји приступачан извор азота и фосфора за микроорганизме или уколико влажност, температура и проток кисеоника нису задовољавајући [160].

### 2.5.1. Разградња полицикличних ароматичних угљоводоника ензимом нафтален 1,2-диоксигеназом

Ензим нафтален 1,2-диоксигеназа (1,2-НДО) делује тако што електрофилним нападом врши хидроксилацију ароматичних прстенова, при чему се два атома кисеоника уграђују у супстрат, док се у наставку реакције супституисани *cis*-1,2-дихидроксициклохексадиен конвертује у супституисани бензенгликол помоћу *cis*-диол дехидрогеназе. Комплетан механизам метаболизма нафталена до катехола приказан је на слици 4. Откривен је велики број диоксигеназа ароматичних прстенова и за све је карактеристично постојање гвожђа у активном месту, при чему оно није у форми сличној оној у хему.



Слика 4. Механизам разградње нафталена до катехола<sup>3</sup>.

Каупи (Каурри) и сарадници су први пречистили 1,2-НДО-у и извршили њену структурну карактеризацију [161]. Тиме је пронађена прва тродимензионална структура 1,2-НДО-е која има активно место Рискеовог (Rieske) типа. Овакве диоксигеназе се састоје од две компоненте, прве у којој се обавља трансфер електрона и друге која врши хидроксилацију. Компонента у којој се врши трансфер електрона се састоји од FAD редуктазе, по структури флавопротеина, и феродоксина са два [2Fe-2S] Рискеова кластера. С друге стране, компонента која обавља саму хидроксилацију у бактеријама као што је *Pseudomonas* је  $\alpha\beta\beta\beta$  хексамер. За сваку  $\alpha$  компоненту карактеристичан је један Рискеов домен сличан структури Рискеовог протеина из bc1 комплекса цитохрома митохондрија говеђег срца и један каталитички домен који у себи садржи гвожђе координисано са два His, једним Asp и једним молекулом воде.

Већина студија о биодеградацији ПАУ била је приређивана у тлу и седиментима или у посебно засејаним ареалима. Међутим, у таквим условима, осим биодегардације различити физички и хемијски процеси могу имати утицаја на брзину биодегардације. Да би неко једињење било доступно за биодеградацију, оно мора бити десорбовано из седимената или извучено из неводене течне фазе. То значи да се опажени трендови биодегрдације у присуству више фаза не односе само на биодеградацију, већ и на разне друге процесе који дозвољавају одређеном једињењу да постане доступно за биодеградацију. Како услови који ограничавају биодоступност зависе од низа физичкохемијских карактеристика система,

<sup>3</sup>Ензими који каталишу реакције: 1) нафтален 1,2-диоксигеназа, 2) *cis*-1,2-дихидро-1,2-дихидрокси нафтален диоксигеназа, 3) 1,2-дихидрокси нафтален диоксигеназа, 4) 2-хидрокси хромен-2-карбоксилатна изомераза, 5) *trans*-*o*-хидроксибензилиденпитуват хидратаза-алдоза, 6) салицилалдехид дехидрогеназа и 7) салицилат 1-монооксигеназа.

експерименти таквог типа не могу да дају информацију о односу биодеградације и структуре самог молекула која је независна од параметара система. Да би се пронашао прави однос структура молекула-биодеградибилност, неопходно је раздвојити биодеградацију од физичких и хемијских процеса који је ограничавају. Једна од ретких студија која базира на лабораторијској биодеградацији је студија коју су спреле Вамер (Wammer) и Петерс (Peters) на аеробним ПАУ разлагачима узимајући у обзир широк опсег ПАУ молекула како несупституисаних тако и алкилованих [162]. Оне су на основу величине активног места 1,2-НДО-е извршиле процену лимита за величину супстрата који ступа у интеракцију са ензимом. Како је дубина шупљине активног места  $\sim 6 \text{ \AA}$ , ширина  $\sim 8 \text{ \AA}$  а дужина  $\sim 10 \text{ \AA}$ , закључиле су да би дебљина ПАУ-а требало да представља најмањи проблем, тј. да не би требало да буде ограничавајући фактор, пошто су већина молекула ПАУ-а које су они уврстили у истраживање планарни или не одступају знатно од планарности. Као што су Вамер и Петерс [162] истакле, ширина молекула, који се треба разградити НДО-ом, је димензија коју је најтеже дискутовати. Разлог за ово је тај што је једина меродавна ширина на позицији где реакција почиње. У случају да се молекул ПАУ-а мора налазити комплетно унутар шупљине активног места да би реакција почела, ограничавајући фактор би свакако могла да буде дужина ( $12 \text{ \AA}$ ). Стога су Вамер и Петерс [162] закључиле да 1,2-НДО највероватније не може да трансформише молекул који садржи више од четири прстена. Услов о броју прстенова који не треба да премашује четири, задовољен је код нафталена и антрацена који су супституисани метил-групама, али код неких изомера дужина молекула може да премашује  $12 \text{ \AA}$ , као што ће касније у раду бити изложено. Међутим, уочено је да ароматични прстенови антрацена поседују извесну конформациону флексибилност [163]. Ово је такође случај и са молекулом нафталена [163], као и са његовим метил-супституентима [164,165]. Теоријски прорачуни су показали да изомери ТМН-а могу из равнотежне планарне прећи у непланарну конформацију (у којој се један од торзионих углова промени за  $20^\circ$ ) уколико се уложи енергија не већа од  $2,5 \text{ kcal/mol}$ . За неке изомере ова енергија је чак мања и од  $1,6 \text{ kcal/mol}$ , што указује да ови молекули могу лако променити своју конформацију као резултат интермолекулских интеракција. Када се посматра низ од нафталена према метилнафталенима и од метилнафталена према

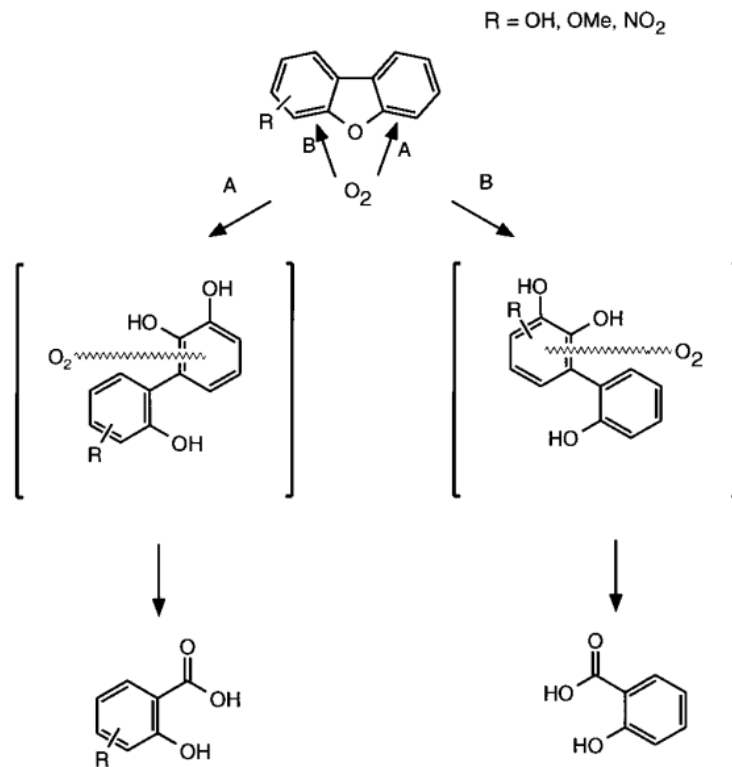
триметилнафталенима, примећује се да константа ригидности ароматичних прстенова,  $k$ , опада, а расте угао деформације ароматичних прстенова који одговара енергији деформације од 1 kcal/mol,  $\phi_{1\text{kcal/mol}}$ , [165]. Стога се може очекивати да се дужина молекула који се овде испитују може променити тако да они могу ући у шупљину активног места.

Вармер и Петерс [162] су утврдиле на примеру 22 ПАУ-а да је реакција са 1,2-НДО-ом региоселективна и стереоспецифична. Јерина (Jerina) и сарадници [166] су проучавали реакцију антрацена и ензима 1,2-НДО-е код бактерија и сисара. Они су утврдили да је продукт ових реакција *cis*-1,2-дихидрокси-дихидроантрацен.

### **2.5.2. Разградња дибензофурана и његових деривата помоћу *Sphingomonas* sp.**

Када говоримо о бактеријској деградацији дибензофурана, као типичног диарил-етра, један од кључних ступњева у овом процесу је диоксигенолитичко цепање етарске везе [167-169]. Овај процес може започети уградњом молекуског кисеоника и у ову сврху се могу користити како грам-негативне бактерије, од којих је нарочито битна *Sphingomonas* sp. [167,170,172], тако и грам-позитивне бактерије [168,169,173].

Хармс (Harms) и сарадници су анализирали региоселективност почетка процеса деградације моносупституисаних дибензофурана уз коришћење соја НН69 бактерије *Sphingomonas* sp. [174]. Они су показали да процес (слика 5) може почети како на супституисаном (када је финални продукт једна од нитросалицилних киселина), тако и на несупституисаном ароматичном прстену (када је финални метаболит салицилна киселина). Такође, они су закључили да диоксигенолитички напад не мора да показује значајну региоселективност и да не постоје докази о систематском утицају електронских и стерних особина супституента на овај процес.



Слика 5. Могући путеви биодградације монoсупституисаних дибензофурана помоћу *Sphingomonass sp.* НН69 [174].

Ши (Shi) и сарадници су испитивали кометаболичку дeградацију карбазола, дибензотиофена и дибензофурана уз помоћ различитих бактерија, при чему су као примарни метаболити коришћени нафтаден, флоуарен и бифенил [175-177]. Они су такође идентификовали салицилну киселину као завршни метаболит.



### 3. ОПШТИ ДЕО - КВАНТНО-ХЕМИЈСКЕ МЕТОДЕ

Као што је већ речено испитивање мутагених активности и биоразградње загађивача је са теоријског гледишта интересантно из више разлога. С једне стране, на овај начин се могу потврдити експериментални резултати, али се могу добити и многе немерљиве или тешко мерљиве величине. С друге стране, експериментална испитивања мутагене активности и биоразградње ПАУ-а су временски обимна, па теоријско испитивање представља економичнији, али у многим случајевима (услед немогућности изоловања конкретног молекула) и једини могући начин испитивања. На крају, у конкретном случају, самим теоријским приступом избегава се директан рад са опасним супстанцама. Имајући све ово у виду, у тексту који следи, биће приказане неке од највише коришћених квантно-хемијских метода, као и све методе које су коришћене у овој тези.

#### 3.1. Решавање Шредингерове једначине

Једно од основних начела на којима се заснива квантна хемија је да се све информације о систему од интереса садрже у таласној функцији која га описује,  $\Psi$ . Временски независна Шредингерова (Schrödinger) једначина, која је овде од интереса, се може написати у облику:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (1)$$

при чему је  $\hat{H}$  нерелативистички хамилтонијан система, а  $E$  укупна енергија система који је представљен таласном функцијом  $\Psi$ . Сама таласна функција зависи од координата електрона и језгара, док се Хамилтонијан система од  $M$  електрона и  $P$  језгара може представити у следећој (скраћеној) нотацији:

$$\hat{H}(r, R) = \hat{T}_e(r) + \hat{T}_N(R) + \hat{V}_{N-e}(r, R) + \hat{V}_{e-e}(r) + \hat{V}_{N-N}(R) \quad (2)$$

Прва два члана представљају операторе кинетичке енергије електрона и језгара, трећи члан описује привлачење електрона и језгара, четврти члан представља

одбијање електрона, а последњи члан описује одбијање језгара. Оператори су представљени као функције  $r$  и/или  $R$  који означавају векторе положаја електрона и језгара, редом. Једна од најчешће примењиваних апроксимација за решавање једначине 2 је Борн-Опенхајмерова (Born-Oppenheimer) апроксимација која се заснива на чињеници да се језгра крећу много спорије од електрона. Стога се расподела електрона у молекулу, при одређеном положају језгара, може рачунати као да се електрони крећу у пољу језгара чији су положаји фиксирани. Ова апроксимација омогућава да се једначина 2 раздвоји на електронску:

$$\hat{H}_e(r, R)\Psi_e(r, R) = E_e(R)\Psi_e(r, R) \quad (3)$$

и језгарну Шредингерову једначину:

$$\left(\hat{T}_N(R) + E_e(R)\right)\Psi_N = E\Psi_N \quad (4)$$

Електронска Шредингерова једначина се решава за фиксиране положаје језгара, при чему се добија електронска енергија система,  $E_e(R)$ , која у општем случају зависи од више променљивих и представља површину потенцијалне енергије. Квантно-хемијске методе се за решавање електронске Шредингерове једначине могу се поделити на *ab initio* и оне у оквиру теорије функционала густине (енг. Density Functional Theory, DFT). У тексту који следи биће укратко објашњене *ab initio* и DFT методе које се највише користе и оне које су употребљене у оквиру тезе.

### 3.1.1. *Ab initio* методе

*Ab initio* методе су апроксимативне квантно-хемијске методе за решавање Шредингерове једначине. Код њих се апроксимације односе на поједностављивање таласне функције, тј. на коришћење једноставних математичких функција за описивање таласне функције. Полазна основа *ab initio* метода јесте Хартри-Фокова (енг. Hartree-Fock, HF) метода.

### *3.1.1.1. Хартри-Фокова метода*

Хартри-Фокова метода припада класи варијационих метода са пробном функцијом која се састоји од Слејтерове (Slater) детерминанте. Вредности параметара од којих пробна функција зависи оптимизују се како би енергија система имала минималну вредност. У оквиру Хартри-Фокове методе интеракција два електрона се не третира експлицитно. Кретање једног електрона се посматра у усредњеном пољу које образују остали електрони при чему се више-електронски проблем своди на низ спрегнутих једно-електронских проблема. Сам систем диференцијалних једначина се решава итеративно, тј. од полазних орбитала формирају се једно-електронски (Фокови) оператори и решавају својствени проблеми. Затим се својствене функције упоређују са полазним функцијама и уколико је разлика већа од унапред дефинисане вредности, тада се од нових својствених вредности граде нови оператори, решавају се њихови својствени проблеми и упоређују са претходним функцијама. Поступак се понавља све док разлика својствених функција не буде довољно мала и познат је под називом метода самоусаглашеног поља (енг. Self Consistent Field, SCF). С обзиром да је употребљен варијациони метод, израчуната вредност енергије основног електронског стања је једнака егзактној вредности или је већа од ње. У пракси је увек већа од егзактне вредности, а што је базисни сет функција већих димензија, то је добијена вредност енергије ближа стварној вредности. Чињеница да је једна Слејтерова детерминанта изабрана као таласна функција представља недостатак Хартри-Фокове методе. Иако је на изваначин начин интеракција електрона узета у обзир преко интеграла измене, који корелише електроне са истом спином, корелација електрона није адекватно описана методом, што води електронској енергији која се разликује од егзактног решења. Стога су смишљене нове методе како би се овај недостатак што боље кориговао [178].

### 3.1.1.2. Пертурбациона теорија

Пертурбациона теорија (енг. Many Body Perturbation Theory, МВРТ) заснива се на пертурбационом рачуну и помоћу ње се може систематски приближавати егзактном решењу Шредингерове једначине ред по ред, при чему је нулти члан у развоју енергије решење добијено Хартри-Фоковом методом. Хамилтонијан система се раздваја на два дела: непертурбовани део (хамилтонијан нултог реда,  $\hat{H}_0$ ) и оператор пертурбације ( $\hat{H}$ ):

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \lambda \hat{H}' \quad (5)$$

где је  $\lambda$  параметар који дефинише јачину пертурбације и има вредности између 0 и 1. У процесу решавања пертурбација се постепено додаје непертурбованом хамилтонијану док се не достигне егзактно решење ( $\lambda=1$ ). Конвергенција је утолико бржа уколико је пертурбација мања у односу на непертурбовани хамилтонијан. Најчешће се користи Молер-Плесет пертурбациона теорија (енг. Møller–Plesset perturbation theory, МР) код које непертурбовани хамилтонијан представља збир Фокових оператора. Таласна функција се приказује преко Хартри-Фокове таласне функције ( $\Psi_{HF}$ ):

$$\Psi_{MP} = \Psi_{HF} + \lambda \Psi^{(1)} + \lambda^2 \Psi^{(2)} + \dots \quad (6)$$

где су  $\Psi^{(i)}$  корекције  $i$ -тог реда. У зависности од броја корекционих чланова  $\Psi^{(i)}$  који се узимају у обзир могу се применити методи другог реда (МР2), трећег реда (МР3), четвртог реда (МР4), итд. Како се у МР методи не употребљава варијациони метод, добијена вредност енергије може бити и нижа од егзактне. Корекције виших редова (МР5 итд.) се обично не користе у пракси, јер су компјутерски захтевне.

### **3.1.1.3. Метода интеракција конфигурација**

Метода интеракција конфигурација (енг. Configuration Interaction, CI) представља методу код које се таласна функција састоји од линеарне комбинације више Слејтерових детерминанти, при чему се коефицијенти развоја одређују варијационо. Први корак је генерисање молекулских орбитала помоћу SCF процедуре. Различите конфигурације се генеришу узимајући као основу Слејтерову детерминанту и оне се комбинују да би се формирала CI таласна функција. Молекулске орбитале при том остају непромењене, односно идентичне са Хартри-Фоковим орбиталама, а оптимизују се коефицијенти испред детерминанти. У зависности од броја електрона који су ексцитовани у односу на референтну конфигурацију, разликујемо следеће методе: једноструке ексцитације, CIS (S од single), двоструке ексцитације, CID (D од double), једноструке и двоструке ексцитације, CISD, једноструке, двоструке и троструке ексцитације, CISDT (T од triple), једноструке, двоструке, троструке и четвороструке ексцитације, CISDTQ (Q од quadruple). Када би се узеле у обзир све могуће интеракције, добила би се потпуна интеракција конфигурација. Уколико би могао да се узме бесконачно велики базисни сет, онда би таласна функција представљала егзактну таласну функцију. CIS метода се обично не користи, јер она не коригује енергија добијену HF методом. С друге стране, троструке и четвороструке ексцитације захтевају много рачунарске меморије, па се користе само код малих система када је потребно добити веома прецизне резултате.

### **3.1.1.4. Метода интерагујућег кластера**

Метода интерагујућег кластера (енг. Coupled Cluster, CC) се сматра за једну од најпрецизнијих метода у квантној хемији. Слично методи интеракције конфигурација, у CC методи се таласна функција представља као сума у којој је прво референтна детерминанта, потом детерминанте које описују једноструке ексцитације у односу на њу, затим оне које описују двоструке ексцитације итд. За разлику од CI методе код које је таласна функција представљена као линеарна

комбинација функција, у СС методи се уводи кластер оператор,  $T$ , који деловањем на Хартри-Фокову детерминанту генерише детерминанте одређених ексцитација:

$$\Psi_{CC} = e^{\sum i\tau_i} \Psi_{HF} \quad (7)$$

На овај начин се HF детерминанти додају све вишеструке ексцитације. СС рачун је изузетно захтеван и примењује се код малих система. У најједноставнијем случају у обзир су узете једноструке и двоструке ексцитације када се метода обележава као CCSD.

### 3.1.2. Теорија функционала густине

Теорија функционала густине је један од најпопуларнијих квантно-механичких приступа проучавању материје и као таква нашла је примену у многим гранама природних наука. DFT методе су брже, али релативно мање прецизне методе у односу на *ab initio* методе. Два кључна принципа на којима се заснива DFT су Хоенберг-Конова (Hohenberg-Kohn) теорема и Кон-Шамове (Kohn-Sham) једначине.

Док се код *ab initio* метода приступ Шредингеровој једначини базира на добијању одговарајуће таласне функције из које се могу добити све потребне информације о систему, код DFT метода, познавање функције густине наелектрисања основног електронског стања омогућава да се израчуна таласна функција основног стања и да се даље добију све потребне информације о систему (Хоенберг-Конова теорема). Стога се таласна функција посматра као функционал (тј. функција функције) густине наелектрисања, и као таква може се искористити за добијање енергије система при чему важи тзв. друга Хоенберг-Конова теорема:

$$E[n_0] \leq E[n'] \quad (8)$$

где је  $n_0$  густина наелектрисања основног електронског нивоа, а  $n'$  било која друга густина наелектрисања. Другим речима, варијациони принцип важи. Ипак, тражење минимума функционала најчешће није најефикаснији начин примене DFT метода. Уместо тога најчешће се користи приступ Кона и Шама где се електронска густина

изражава преко линеарне комбинације атомских орбитала, а ефекти међуелектронских интеракција се укључују кроз функционал који узима у обзир електронску измену и одговарајућу корелацију која постоји,  $E_{xc}[n]$ , (од енг. exchange-correlation functional). Тако се функционал који описује кинетичку енергију,  $T[n]$ , раставља на члан који репрезентује енергију неинтерагујућих честица,  $T_s[n]$ , (од single-particle) и део који се односи на енергију међусобне корелације,  $T_c[n]$ , (од correlation). Функционал који описује енергију интеракције између електрона раздваја се на део који описује кулоновску интеракцију,  $U_H[n]$ , (од Hartree) и део који описује енергију размене између електрона услед Паулијевог (Pauli) принципа,  $U_X[n]$ , (од exchange). С друге стране функционал који описује интеракцију електрона са језгрима,  $V[n]$ , остаје засебан. Стога се укупни функционал који описује електронску енергију може представити као:

$$E[n] = T[n] + U[n] + V[n] = T_s[n] + U_H[n] + E_{xc}[n] + V[n] \quad (9)$$

где је

$$E_{xc}[n] = T_c[n] + U_X[n] \quad (10)$$

Сам израз за  $E_{xc}[n]$  је веома комплексан и уколико би се и могао потпуно прецизно израчунати, DFT метод би, сходно утрошеном времену, имао малу употребну вредност. Стога се за рачунање  $E_{xc}[n]$  употребљавају различите апроксимације, а добра страна је та да овај члан најмање доприноси укупној енергији.

Само решавање Кон-Шамових једначина слично је оном код Хартри-Фокових. Тако се прво узме нека почетна функција густине наелектрисања, затим се за њу израчуна одговарајући потенцијал како би се решиле једно-електронске Шредингерове једначине и из њих добиле таласне функције које се даље користе за рачунање нове густине наелектрисања. За одређивање која је итерација последња могу се користити више критеријума конвергенција (по енергији, густини наелектрисања, али и другим величинама). Такође могу се користити различити алгоритми за убрзавање конвергенције како би се она добила после свега пар десетина итерација.

Као једна од олакшица за рачунање  $E_{xc}[n]$  може се увести апроксимација локалне густине (енг. Local-Density Approximation, LDA) при којој се систем посматра подељен у инфинитезимално мале делове такве да су густина наелектрисања и потенцијал  $v(r_i)$  константни унутар њих [179]. Мада је овде лако израчунати енергију измене, проблем настаје код рачунања корелационе енергије. Знатно олакшање пружиле су модерне (квантне) Монте Карло симулације [180]. Мада су се овакви функционали показали релативно добро у физици чврстог стања, код хемијских система показале су недовољну тачност у прорачунима.

Како је код реалних система густина наелектрисања просторно нехомогена функција, као прва од поправки LDA функционала уводе се апроксимације које проширују функционал корекцијама кроз различите градијенте (GEA од енг. Gradient-Expansion Approximation) [181]. Другим речима, у израз за функционал улазе различити чланови који садржи одговарајуће градијенте, тј.  $\nabla n(r)$ ,  $\nabla n(r)^2$ ,  $\nabla n^2(r)$ , ... Ова три члана често не доводе до побољшања вредности израчунатих величина, понекад их чак и погоршавају, а остале корекције се тешко израчунавају, па се и ретко користе. Знатно побољшање добија се коришћењем чланова у функционалима које садрже генералне функције густине наелектрисања и њеног градијента, то су тзв. GGA функционали (од енг. General-Gradient Approximation) [182]. Суштински коришћење оваквих функционала у квантној хемији заснива се на употреби фитованих параметара који су одређени за одговарајуће класе молекула. Најзначајнији од њих је BLYP функционал који се састоји из функционала измене који је увео Беке [183] и корелационе функције коју су дали Ли, Јанг и Пар (Lee, Yang, Parr) [184]. Поред BLYP у квантној хемији се од GGA функционала често користи и BP86 који користи Беке (Becke) функционал измене и Пердју (Perdew) корелациону функцију [185]. Генерално речено GGA функционали поуздано описују многе видове хемијских веза.

Као још један од начина да се надограде GGA функционали појавили су се meta-GGA функционали код којих  $E_{xc}$  зависи од густине наелектрисања, градијентата густине наелектрисања и још су функције густине кинетичке енергије. Овде се издваја TPSS функционал [186]. Ови функционали су се за сада јако добро показали, али нису још увек у потпуности испитани.



Један од најпопуларнијих функционала је B3LYP, који је настао као комбинација поменуте корелационе функције Лија, Јанга и Пара и Бекеовог трипараметарског хибридног функционала B3 [187]. За хибридне функционале карактеристично је се састоје од линеарне комбинације Хартри-Фоковог и неколико DFT функционала измене, мада су генерално и друге комбинације могуће. Овакви функционали захтевају одређену дозу искуства (јер се удели у линеарној комбинацији морају одредити) и оптимизацију за сваку класу молекула понаособ. Другим речима, параметри оваквих функционала су подешени тако да минимизирају грешке у одређивању особина (класа) молекула за које су подешавања и извршена, те свака примена која иде ван овога може давати погрешне резултате. Ипак, B3LYP се показао као најбољи функционал за широку примену у квантној хемији, нарочито када су у питању органски молекули.

Још један од типова су функционали који осим поменутих величина у обзир узимају и понашање густине нелектрисања у другим тачкама простора. Међу њима се издвајају ADA (од енг. Average-Density Approximation) и WDA (од енг. Weighted-Density Approximation) [188]. Овакви функционали троше знатно више процесорског времена, па се, и поред веће прецизности, примењују само код малих система. Такође ту су и функционали који осим попуњених за описивање молекула узимају у обзир и виртуалне орбитале. Тренутно се доста ради на томе да се умањи процесорско време потребно за рад са оваквим функционалима. Овде се истиче B2PLYP функционал који садржи Гримеову (Grimme) верзију репараметризованог B3 функцијала и део у коме се врши MP2 израчунавање [189]. Мада B2PLYP метода често даје боље резултате од B3LYP и MP2, због потребног процесорског времена најчешће се користи да се прецизније израчуна енергија или нека друга особина молекула са геометријом одређеном неком другом методом.

## 3.2. Ограничене и неограничене методе

Системи са отвореним љускама (у нашем случају катјони и ањони) се могу проучавати на два начина: неограниченом и ограниченом методом. Код неограничене методе сваком електрону се додељује посебна просторна орбитала. Другим речима, чак и кад су два електрона спарена, они се описују различитим просторним орбиталама. На тај начин се формирају два сета орбитала: један за електроне са спином алфа и други сет за електроне са спином бета. Ова два сета орбитала користе исти базисни сет функција, али са различитим коефицијентима у развоју молекулских орбитала. Предност неограничене методе је та што се такви рачуни могу ефикасно извршити. Недостатак овог приступа је то што таласна функција система није више својствена функција оператора укупног спина, што доводи до извесне грешке. Ова грешка се назива спинска контаминација, а као резултат добијамо таласну функцију код које је присутно мешање спинских стања. Ефекат спинске контаминације на енергију може да буде различит. Понекад енергија може да буде нижа због веће варијационе слободе, али је често вредност енергије већа јер таласној функцији доприносе побуђена електронска стања више енергије од оног које се одређује. Спинска контаминација поред тога што утиче на енергију електронских стања, може да утиче на оптимизовану геометрију система, популациону анализу и знатно утиче на спинску густину. У коликој мери је присутна спинска контаминација може да се процени на основу тога колико очекивана вредност оператора укупног спина  $\langle S^2 \rangle$  одступа од вредности  $S(S+1)$  при чему  $S$  има бројну вредност  $n/2$  ( $n$  је број неспарених електрона). Програми који користе неограничену методу често укључују корак спинске анихилације, при чему се отклања велики проценат спинске контаминације из таласне функције. Овим кораком се спинска контаминација не уклања, већ само минимизује.

Када се на системе са отвореним љускама примењује ограничена метода, онда се користе исте просторне орбитале за спарене електроне, а одвојене за неспарене. Предност ове методе је да не долази до спинске контаминације. Међутим, потребно је утрошити додатно рачунарско време на рачунање како једноструко попуњених и двоструко попуњених орбитала, тако и на интеракцију

између електрона који их попуњавају. Овом методом се не могу поуздано предвидети спинске густине. Такође, ова метода није од користи за извесне примене као на пример за израчунавање EPR спектра. Када се користе квантно-хемијске методе које адекватно описују корелацију електрона, резултати који се добијају коришћењем неограничене и ограничене методе су упоредиви.

### 3.3. Базисни сетови

Базисни сет чине функције које се користе за представљање атомских орбитала, чијом се линеарном комбинацијом добијају молекулске орбитале. За израчунавање молекулских орбитала генерално постоје две класе функција за представљање атомских орбитала: орбитале Слејтеровог типа и орбитале Гаусовог (Gauss) типа. Општи облик Слејтерове орбитале је:

$$\psi_{\text{Slejter}}(\xi, r) = Nx^a y^b z^c e^{-\xi r} \quad (11)$$

где је  $N$  константа нормирања,  $\xi$  је константа позната као експонент орбитале, а цели бројеви  $a$ ,  $b$  и  $c$  су такви да збир  $a+b+c$  износи 0, 1, 2, 3, те се тиме описују орбитале  $s$ ,  $p$ ,  $d$ ,  $f$  типа, редом. Недостатак Слејтерових орбитала огледа се у отежаном рачунању дво-електронских интеграла у процесу решавања Шредингерове једначине. По Општој теореме Гаусових производа производ две Гаусове функције центриране на језгрима А и В представља функцију центрирану на линији која спаја поменута језгра [190]. Ово омогућава лакше (брже и ефикасније) решавање дво-електронских интеграла. С друге стране, недостатак функција Гаусовог типа је тај што оне лошије репрезентују молекулске орбитале у односу на функције Слејтеровог типа. Да би се превазишли недостаци функција Гаусовог типа, погодно је заменити их линеарном комбинацијом функција Гаусовог типа [191]:

$$\psi_{\text{kon}} = \sum_{k=1}^M d_k g_k(\xi_k, r) \quad (12)$$

при чему је Гаусова функција облика:

$$g(\xi, r) = Nx^a y^b z^c e^{-\xi r^2} \quad (13)$$

Овако апроксимирана Слејтцова орбитала се назива контрахована орбитала.

У већини квантно-хемијских програма новијег датума, користе се управо контраховане орбитале. Коефицијенти уз Гаусове функције којима се описује нека

орбитала,  $d_{ki}$ , као и одговарајући експонент орбитала Гаусових функција,  $\zeta_{ki}$ , су фиксирани вредности (за одређени атом). Ове две вредности си добијене неком од методама варијационог рачуна и могу се наћи у одговарајућој литератури [192].

Атомске орбитале су дефинисане за изоловане атоме, стога при грађењу молекула неопходно је омогућити промену њиховог облика и величине. Величина се најлакше коригује представљањем неке атомске орбитале линеарном комбинацијом две, три или четири контраховане орбитале са различитим експонентима орбитала:

$$\psi = \sum_{k=1}^M d_k \psi_{k, \text{kon}} \quad (14)$$

Коефицијенти који иду уз Слејтерове орбитале морају се оптимизовати у току сваког рачуна, јер се разликују код сваког молекула. Два најкоришћенија базисна скупа су Поплови (Pople) и Данингов (Dunning) базисни скуп.

Поплов базисни скуп узима да су највеће промене на орбиталама које описују валентне електроне, док за унутрашње електроне имају практично непромењен облик. Ово је довело до конструкције базисног скупа подељене валентности (енг. split-valence basis set) код кога се унутрашњи електрони описују једном контрахованом функцијом, а валентни са више њих. Пример је често коришћени базисни скуп 6-311G, где се унутрашњи електрони описују контрахованом функцијом коју чине шест Гаусових функција, а валентни са три контраховане функције, где прву чине три, а друге две једна Гаусова функција. Код Попловог базисног скупа можемо кориговати и облик орбитале. То се постиже додавањем у базисни сет свакој од валентних орбитала неколико таласних функција већег броја  $l$  (поларизационе функције). Тако се на пример код базисног скупа 6-311G(d,p)  $s$  орбиталама придружују  $p$  орбитале, док се  $p$  орбиталама додају орбитале  $d$  типа. Промена величине орбитала се обезбеђује помоћу дифузних функција, где се орбиталама неког типа додају орбитале истог типа са мањим вредностима експонента. Додавање дифузних функција неком Попловом базисном скупу се означава плусом, нпр. 6-311+G(d,p). Дифузне функције су нарочито битне код описивања анјона, молекула се изузетно електронегативним атомима, као и система код којих се јављају нековалентне интеракције. У последњем случају

неопходно је коришћење и дифузних и поларизационих функција како би се квалитетно описале интеракције.

С друге стране, Данигов базисни скуп омогућава и евентуално боље описивање унутрашњих електрона. Ипак, главна (битнија) разлика овог и претходно описаног базисног скупа је у одговарајућој методи варијационог рачуна који се користи за оптимизацију орбитале. Док се код Попловог скупа користи HF метода, којом се нужно не добијају и оптималне вредности коефицијента, Данингов базисни скуп у ту сврху користи CISD методу. Овако оптимизоване орбитале дају таласну функцију и енергију молекула са знатно већом тачношћу, која код мањих молекула може бити и већа него она која нам експериментална мерења дају. Ознака ових базисних скупова је  $cc-pVXZ$ , где је “cc” скраћеница за корелационо конзистентни (енг. correlation consistent), што значи да са порастом контрахованих функција резултати конвергирају ка некој вредности која се назива граница комплетног базисног скупа. Ознака “p” означава да су валентним електронима додате поларизационе функције, док X (D/T/Q/5/6) представља број контрахованих Гаусових функција (2/3/4/5/6). За разлику од поларизационих функција које су укључене у дефиницију корелационо конзистентних базисних скупова, дифузне функције се морају одвојено спецификовати. Ово се постиже додавањем префикса aug (нпр. aug-cc-pVTZ). Тиме се свакој орбитали са одређеном вредношћу орбиталног квантног броја додаје по једна дифузна функција.

### 3.4. Оптимизација геометрије молекула

Структурно-енергијски проблеми престављају полазну тачку за решавање многих питања у хемији. Молекул тежи да заузме ону структуру која представља минимум на хипер-површине потенцијалне енергије. Да би се дошло до те структуре минималне енергије или равнотежне структуре тј. да би се извршила оптимизација геометрије молекула, неопходно је рачунање енергије и њених извода. Минимум је пронађен када су све својствене вредности Хесијана позитивне. Уколико постоји  $n$  негативних својствених вредности, тада је реч о превојној тачки  $n$ -тог реда, док прелазном стању одговара Хесијан који има једну негативну својствану вредност. Свака својствена вредност Хесијана може се повезати са неким видом кретања. Пошто су шест степени слободе (пет у случају линеарних молекула) повезани са транслационим и ротационим кретањем и пошто су њихове својствене вредности блиске нули, уобичајено је посматрање таласних бројева (фреквенција вибрација). Другим речима, како су таласни бројеви сразмерни коренима одговарајућих својствених вредности Хесијана, геометрија која одговара минимуму је оптимизована када су све вибрације окарактерисане реалним вредностима таласних бројева. Понекад се јавља потреба за парцијалном оптимизацијом, тј. оптимизацијом са ограничењима вредности појединих унутрашњих координата. Поједине унутрашње координате (дужина веза, величина углова између веза или диједарски углови) се одржавају константним, док је осталим координатама дозвољено да се мењају.

### 3.5. Анализа хемијске везе

До данас је предложено много начина на које би се могла анализирати хемијска веза. Сваки од њих се базира на засебном аспекту. Једна од метода описује хемијску везу преко прерасподеле наелектрисања услед спаривања електрона приликом формирања молекула од атома тј. фрагмената<sup>4</sup>. Код друге групе метода фокус је на декомпозицији енергије везе на различите доприносе<sup>5</sup>, док трећа категорија пружа опис хемијске везе кроз ред везе и друге сличне величине<sup>6</sup>.

#### 3.5.1. *NOCV метода*

Једна од неколико метода која спаја концепте реда везе, орбитала и прерасподеле наелектрисања са променом густине наелектрисања је NOCV метода [193-196] (од енг. Natural Orbitals for Chemical Valence). У овој методи се за описивање формирања везе између два фрагмента у молекулу користе својствене функције матрице промене густине наелектрисања. С друге стране, одговарајуће својствене вредности се могу искористити као мера валенце и промене густине наелектрисања, која је опет повезана са формирањем везе. Недостатак ове методе је то што не пружа информацију о енергији формирања везе. Овај проблем је решен комбиновањем NOCV и ETS (од енг. Extended Transition State) метода од стране Митораја (Mitoraj), Михалака (Michalak) и Зиглера (Ziegler) [197] чиме је створен компактан модел за анализу хемијске везе.

---

<sup>4</sup> Овој групи припадају методе које користе величине као што су Лапласијан електронске густине, промена густине наелектрисања, популационе схеме итд. Неке од метода су: BOO (од енг. Bond Order Orbitals), NBO (од енг. Natural Bond Orbitals), AIM (од енг. Atoms In Molecules), ELF (од енг. Electron Localization Function), и CDA (од енг. Charge Decomposition Analysis).

<sup>5</sup> Овде се издвајају: Китаура-Морокумин метод, ETS (од енг. Extended Transition State), BLW-ED (од енг. Block Localized Wave Function Energy Decomposition), њему доста сличан ALMO-EDA метод (од енг. Absolutely Localized Molecular Orbitals Energy Decomposition Analysis), као и NEDA (од енг. Natural Energy Decomposition Analysis), схеме деконпозиције енергије и на самом крају SAPT схема (од енг. Symmetry Adapted Perturbation Theory).

<sup>6</sup> Овој групи примадају методе засноване на радовима Паулинга (Pauling), Виберга (Wiberg), Југа (Jug), Мајера (Mayer), Циословског (Ciosłowski), као и Налевајског, Костера и Мрозка (Nalewajski, Köster, Mrozek).



### 3.5.2. ETS метода

Код ETS методе посматра се формирање молекула АВ из два фрагмената са геометријама  $A^0$  и  $B^0$ . Енергија формирања везе се може дати као  $\Delta E_{AB} = E_{AB} - E_A^0 - E_B^0$ , где су  $E_{AB}$ ,  $E_A^0$  и  $E_B^0$  енергије АВ,  $A^0$  и  $B^0$ , редом. У самој методи ова енергија се раставља на неколико компонената које имају физички смисао, при чему се свака компонента добија у једном од корака:

$$\Delta E_{AB} = \Delta E_{prep} + \Delta E_{elstat} + \Delta E_{Pauli} + \Delta E_{orb} \quad (15)$$

У првом кораку два фрагмента се из својих равнотежних геометрија ( $A^0$  и  $B^0$ ) пребацују у геометрије које имају у равнотежној геометрији молекула АВ (А и В). Ова енергија се често назива енергијом препарације и означава са  $\Delta E_{prep}$ .

У другом кораку фрагменти се из стања у коме су бесконачно удаљени доводе на позицију у којој се налазе у самом молекулу. Енергија која одговара овом кораку једнака је збиру енергије електростатичке интеракције између два фрагмента,  $\Delta E_{elstat}$ , и енергије измене и корелације електрона,  $\Delta E_{XC}^0$ .

Како производ таласних функција фрагмената А и В нарушава Паулијев принцип искључења, у трећем делу ETS методе овај производ таласних функција се антисиметризује и нормира. Овим се умањује електронска густина у делу простора који се приписује хемијској вези, тј. добија део енергетског члана који описује одбијање између фрагмената. Када се овом члану дода  $\Delta E_{XC}^0$  добија се  $\Delta E_{Pauli}$ , тј. члан који указује на силе одбијања услед Паулијевог принципа искључења. Уобичајено је да се збир  $\Delta E_{elstat}$  и  $\Delta E_{Pauli}$  обележава са  $\Delta E_{steric}$ , што представља енергију стерних интеракција.

У последњем, четвртном, кораку се дозвољава мешање заузетих и непопуњених орбитала (како унутар једног фрагмента, тако и међу фрагментима). На овај начин молекулске орбитале добијају своју финалну форму и на крају се добија енергија орбиталне интеракције,  $\Delta E_{orb}$ . Једна од предности ETS методе је и да вредности које се добијају њеном применом не зависе знатно од изабраног функционала и базисног скупа.

### 3.5.3. Комбиновање NOCV и ETS методе

Код NOCV методе промена густине наелектрисања,  $\Delta\rho^{\text{orb}}$ , услед формирања везе у којој учествује  $N$  електрона се описује помоћу скупа (попуњених и виртуелних) ортонормираних спин орбитала (једначина 16). Прецизније речено, она се изражава као сума доприноса који потичу од парова комплементарних орбитала,  $\psi_{-k}$  и  $\psi_k$ , тј. орбитала које имају исту апсолутну вредност (а супротан знак) својствене вредности. Сваки пар оваквих орбитала дефинише један од могућих видова трансфера наелектрисања између фрагмената [193-196], док својствена вредност,  $v_k$ , означава удео електронске густине која пређе из орбитале са негативном својственом вредношћу у ону са позитивном:

$$\Delta\rho^{\text{orb}}(r) = \sum_{k=1}^{N/2} \Delta\rho_k(r) = \sum_{k=1}^{N/2} v_k \left[ -\psi_{-k}^2(r) + \psi_k^2(r) \right] \quad (16)$$

Истовремена декомпозиција и наелектрисања и енергије омогућила је спајање NOCV и ETS у NOCV-ETS методу. Као последица тога  $\Delta E_{\text{orb}}$  члан се даље може раставити у доприносе који потичу од различитих иредуцибилних репрезентација групе симетрије тачке молекула. Као један од најзначајнијих примера, уколико молекул има хоризонталну раван симетрије,  $\Delta E_{\text{orb}}$  се може поделити на члан који потиче од  $\sigma$  ( $\Delta E_{\sigma}$ ) и  $\pi$  ( $\Delta E_{\pi}$ ) орбитала.

У овој методи, тј. у програму ADF који је направљен за њену примену, користе се базисни сетови који се састоје од специјално конструисаних Слејтерових орбитала којима су придодате поларизационе функције. Овакви базисни скупови су се показали добрим код израчунавања енергија веза у молекулима. Програм ADF нуди шест базисних скупова за уобичајена израчунавања: SZ (једна Слејтерова функција), DZ (две Слејтерове функција), DZP (DZ базисни скуп и још поларизациона функција за валентне електроне), TZP (две Слејтерове функције за унутрашње електроне, три за валентне и још једна поларизациона функција), TZ2P (TZP базисни скуп осим што се валентним електронима додају две поларизационе функције) и QZ4P (три Слејтерове функције за унутрашње електроне, четири за валентне и још четири поларизационих функција).

### 3.5.4. Досадашња примена NOCV и ETS методе у литератури

У једном од радова у коме је NOCV-ETS уведена Миторај, Михалак и Зиглер [197] су анализирали неколико типова молекула. Као један од примера они су одабрали молекуле типа  $H_3X-XH_3$ , где  $X$  може бити  $C$ ,  $Si$ ,  $Ge$  или  $Sn$ . Анализом приказане везе они су утврдили да се  $\Delta E_{orb}$  састоји од два енергетски значајна дела: интеракције  $\sigma$ -орбитала (која је означена са  $\Delta E_{\sigma}$ ) и члана повезаног са смањењем електронске густине у делу  $X-H$  веза, што су означили као  $\Delta E_{\pi}$ . Двострука веза је у овом раду анализирана на примеру етена и његовог аналога  $Ge_2H_4$ . У оба случаја анализа је показала да је  $\sigma$ -веза јача од  $\pi$ -везе три до четири пута. Трострука веза је анализирана на примерима  $CH_3C\equiv CCH_3$  и  $CH_3Ge\equiv GeCH_3$ , при чему су нађене две  $\pi$ -везе једнаке јачине која износи око трећину  $\sigma$ -везе. Од осталих резултата згодно је напоменути да су Миторај, Михалак и Зиглер показали да се NOCV-ETS може користити и за анализу везе између металних центара (у њиховом случају  $Cr_2$ ,  $Mo_2$ , и  $W_2$ , као и у ањону  $[Cl_4CrCrCl_4]^{4-}$ ), двоструке везе унутар комплекса  $(CO)_5Cr=XH_2$  (где  $X$  може бити  $C$ ,  $Si$ ,  $Ge$  или  $Sn$ ) и водоничних веза између аденина и тимина.

Миторај и Михалак су анализирали средњу једноструку везу код коњугованим диена (*trans*-1,3-бутадиен, 1,3-бутадиен-1,1,4,4-карбоксилну киселину, 1,3,5,7-октатетраен и 11-*cis*-ретинал). Они су уочили да она има у себи известан удео  $\pi$ -везе, који у овом низу расте од 7,5% до 14% [196].

Миторај је са сарадницима даље испитивао димере и тримере оксалне киселине повезане водоничном везом [198]. Они су потврдили да се водонична веза може поделити на два дела. Први је “ $\sigma$ -интеракција”, у којој кисеоник једног мономера донира електронску густину неспареног електронског пара празној невезивној орбитали хидроксилне групе другог мономера, док је други “ $\pi$ -интеракција” између два мономера. Овиме је потврђено да је ово систем са водоничном везом која је појачана резонанцом.

Ова метода је коришћена и за анализу бројних система са халогеном везом. Утврђено је да је због мањка електронске густине са спољње стране атома халогена веза претежно електростатичког карактера што је до тада и било познато, али и да ковалентна интеракција има око трећину удела. Према њиховим резултатима

халогена веза се може објаснити како међусобним трансфером густине наелектрисања између халогеног атома и Луисове (Lewis) базе, тако и преласком електронског пара Луисове базе у антивезивну  $\sigma$  орбиталу везе угљеника и халогеног атома [199,200]. Такође показано је да и је интеракција између  $\text{CF}_4$  и  $\text{NH}_3$  одбојног карактера, тј. да веза не постоји.

Суреш (Suresh) и Френкинг (Frenking) [201] су утврдили постојање везе између метала и угљеника дуж дијагонале четворочланог прстена код шест металоциклобутадиена. Капел (Cappel) је са сарадницима [202] први испитивао стабилизацију услед ефеката коњугације и хиперкоњугације и то на примеру диена и диена. Један од главних закључака овог истражива је да је стабилизација С-Н и С-С веза услед хиперкоњугације два пута мања него услед коњугације, као и да она у нешто већој мери стабилише С-С везу.

Фернандез (Fernández) и Френкинг су у низу радова даље испитивали ова два вида стабилизације. У једном од својих радова они су применили ETS метод на: хомологу серију полиена која иде од *trans*-1,3-бутадиена до (свих) *trans*-1,3,5,7,9-декапентаена, 2-бутин, деривате етана, пропена, етина, 2-пропенала и ацеталдехида, као и на одговарајућа једињења у којима је један од атома угљеника замењен атомом силицијума. Овиме је показано да је  $\Delta E_\pi$  поуздана мера коњугације и хиперкоњугације [203]. Они су даље помоћу ETS методе испитивали јачину хемијских веза у ароматичним угљоводоницима и хетероцикличним једињењима, као и допринос који у томе има коњугација [204]. Овиме је потврђено да је  $\Delta E_\pi$  мера процене овог доприноса у ароматичним, хомоароматичним, хомоантиароматичним и антиароматичним једињењима. С друге стране, захваљујући овом, степен ароматичности је процењен и на бројним неорганским, органским и органометалним једињењима [205]. Фернандез и Френкинг [206] су показале и да је  $\Delta E_\pi$  (као мера хиперкоњугације) директно пропорционална промени дужине веза у карбокатјону која је настала услед измене угљеника на  $\beta$ -положајима другим атомина из исте групе ПСЕ. Код супституисаних цијаноетинилетена [207] нађена је корелација између  $\Delta E_\pi$  и хемијских помераја (тј. електрохемијских потенцијала).

Фернандез и Френкинг [208] су такође показали да постоји корелација између Хеметових константи,  $\sigma_m$  и  $\sigma_p$ , [209] и јачине  $\pi$ -коњугације. Овиме је утврђено да иако ове две величине указују у којој мери супституенти у *meta*- и *para*-

положају ароматног прстена бензил-катјона (тј. анјона) интерагују са реакционим местом, главни утицај супституената који имају електрони у  $\pi$  орбиталама се огледа управо у коњугацији. Такође показано је да је корелација између  $\Delta E_{\pi}$  и побољшаних Хемет-Браунових константи [210, 211] још већа у односу на претходно поменуто.

### 3.6. Локална реактивност

Локална реактивност молекула се може изразити преко Фукуијеве (Fukui) функције, која описује електронску густину у НОМО/LUMO орбиталама као резултат промене укупног броја електрона [212]. Како током већине реакција долази до промене у електронској густини, Фукуијева функција се може користити да се предвиде места потенцијалних електрофилних и нуклеофилних напада. За лоцирање места на којима може доћи до нуклеофилног напада рачуна се  $f^+$  Фукуијева функција, која у својој интегралној форми представља промену електронске густине у некој тачки услед додатка једног електрона. Фукуијева функција  $f^-$  се, с друге стране, користи за лоцирање места електрофилног напада и представља промену електронске густине услед напуштања једног електрона. До саме реакције долази на месту на коме је вредност Фукуијеве функције највећа. Вредности Фукуијевих функција се могу одредити на више начина [213], а један од њих подразумева коришћење популационе анализе. Мане овог поступка су да добијене вредности могу бити: 1) негативне, што компликује интерпретацију резултата и 2) зависне од употребљеног базисног сета. Ипак, када се популациона анализа не може избећи, често се употребљава NBO анализа (енг. Natural Bond Orbital). Овиме се могу добити Фукуијеве функције за електрофилни и нуклеофулан напад на атому  $k$ :

$$f_k^- = q_k(N) - q_k(N-1) \quad (17)$$

$$f_k^+ = q_k(N+1) - q_k(N) \quad (18)$$

при чему су  $q_k(N)$ ,  $q_k(N-1)$  и  $q_k(N+1)$  NBO популације на атому  $k$  у молекулу са  $N$  електрона и у јонима тог молекула који има  $N-1$ , тј.  $N+1$  електрона, редом. Такође, може се израчунати и тзв. двоструки дескриптор реактивности:

$$\Delta f_k(r) = f_k^+(r) - f_k^-(r) \quad (19)$$

за који важи да је на местима погодним за нуклеофилан напад  $\Delta f_k > 0$  и супротно, да се електрофилни напад врши на местима за које је  $\Delta f_k < 0$ .

### 3.7. NICS индекси

Константа магнетског заклањања неког молекула који се налази у спољном магнетном пољу може се теоријски мерити величинама који се називају NICS (од енг. nuclear-independent chemical shift) индекси. Да би се ово урадило таласне функције се морају калибрисати како би биле својствене функције Хамилтонијана који укључије инеракцију молекула са магнетним пољем. Најчешће се користи GIAO метода (од енг. gauge-independent atomic orbitals или gauge-including atomic orbitals) или у слободном преводу метода “независно калибрисаних атомских орбитала”. Код ове методе се, како и само име каже калибришу атомске орбитале [214]. Осим GIAO методе постоје и сличне методе који користе калибрисане таласне функције, нпр. IGLO (од енг. individual gauge for localized orbitals) [215] и LORG (од енг. localized orbitals/local origin) [216], али и низ метода који рачунају магнетско заклањање у оквиру AIM методе [217-219].

Сам GIAO метод постаје популаран након што су га Дичфилд (Ditchfield) [220] и Хамека (Hameka) [221] прилагодили *ab initio* прорачунима. С друге стране, Волински (Wolinski), Пулај (Pulay) и Хинтон (Hinton) [222] су учинили метод ефикаснијим за велике молекуле. До данас је овај метод прилагођен тако да се може користити у комбинацији са свим популарнијим *ab initio* и DFT методама [223].

Шлејер (Schleyer) је са сарадницама [224] први предложио коришћење NICS индекса као дескриптора ароматичности. По овој методи, што је NICS индекс неког молекула негативнији то је и његова ароматичност већа. С друге стране, за неароматична једињења вредности индекса су блиске нули, док су код антиароматичних једињења ове вредности позитивне.

Као добри показали су се NICS(1) индекси, код којих се заклањање рачуна  $1\text{Å}$  изнад центра масе прстена. У том случају утицај  $\sigma$  и невезивних електрона, као и струје наелектрисања локалне природе се готово могу занемарити. Другим речима, утицај  $\pi$  електрона је најдоминантнији на висини од  $1\text{Å}$ , те је стога ово добра мера ароматичности [225]. Уколико се у обзир узме само  $zz$  компонента NICS тензора на висини  $1\text{Å}$  изнад центра масе прстена (NICS(1) $_{zz}$  индекс) процена ароматичности постаје још тачнија.

Главна мана NICS индекса је та што зависе од величине прстен и његовог састава [226-228], но како се овде рачуна само ароматичност бензенових прстенова унутар ПАУ-ова, ова ограничења не представљају проблем, те се прстенови могу упоређивати по ароматичности. Такође треба нагласити да уколико се врши упоређивање ароматичности два једињења помоћу NICS индекса онда се они морају рачунати при истом нивоу теорије [229].



## 4. ЦИЉ РАДА

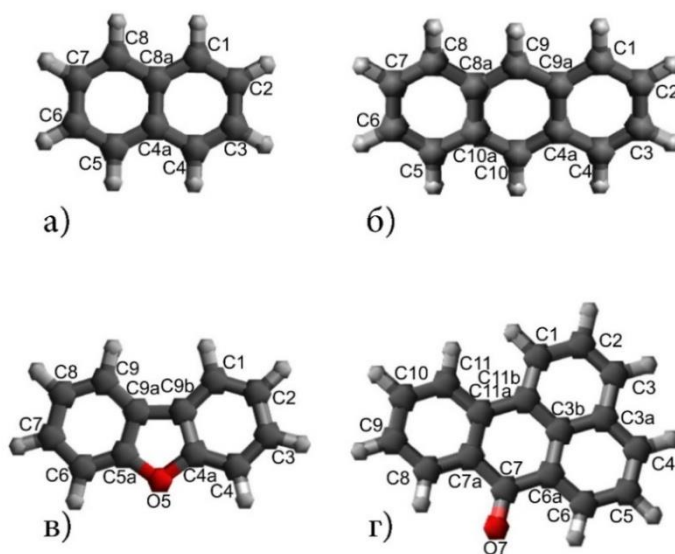
Циљ овог рада је анализирање физичкохемијских особина деривата нафталена, антрацена, дибензофурана и бензантрона (слика б) коришћењем квантно-хемијских метода, како због њихове идентификације тако и због разумевања њихове интеракције са ензимима у биолошким системима. Загађивачи који су обухваћени овим истраживањем су нитро-супституисани дибензофурани (1-НДФ, 2-НДФ, 3-НДФ, 4-НДФ, 1,8-ДНДФ, 2,7-ДНДФ, 2,8-ДНДФ) [230], изомери нитробензантрона (1-НБА, 2-НБА, 3-НБА, 4-НБА, 5-НБА, 6-НБА, 8-НБА, 9-НБА, 10-НБА и 11-НБА) [231], изомери диметилнафталена (1,2-ДМН, 1,3-ДМН, 1,4-ДМН, 1,5-ДМН, 1,6-ДМН, 1,7-ДМН, 1,8-ДМН, 2,3-ДМН, 2,6-ДМН и 2,7-ДМН) и други супституисани ( $\text{CH}_3$ -,  $\text{Cl}$ -,  $\text{NH}_2$ -) нафталени [232] и изомери диметилантрацена (1,2-ДМА, 1,3-ДМА, 1,4-ДМА, 1,5-ДМА, 1,6-ДМА, 1,7-ДМА, 1,8-ДМА, 1,9-ДМА, 1,10-ДМА, 2,3-ДМА, 2,6-ДМА, 2,7-ДМА, 2,9-ДМА, 2,10-ДМА и 9,10-ДМА) [233,234]. Студија је подељена у три дела.

Први део је посвећен испитивању следећих карактеристика нитро-супституисаних дибензофурана (1-НДФ, 2-НДФ, 3-НДФ, 4-НДФ, 1,8-ДНДФ, 2,7-ДНДФ, 2,8-ДНДФ) и изомера нитробензантрона (1-НБА, 2-НБА, 3-НБА, 4-НБА, 5-НБА, 6-НБА, 8-НБА, 9-НБА, 10-НБА и 11-НБА): структурни параметри, стабилност, вредности  $IP$ ,  $EA$ ,  $\mu$ ,  $\alpha$  и особине инфрацрвених и Раманских спектра, као и утврђивању њихове повезаности са мутагеним активностима које су експериментално одређене у сојевима *S. typhimurium*. Како су редукција нитро-групе и цепање старске везе битни кораци у реакцији мутагене активације/биоразградње изомера НДФ-а, биће урађена анализа кључних веза, тј. веза између нитро-групе и молекула дибензофурана и везе између кисеоника и остатка прстена фурана.

У другом делу рада биће испитани стабилност изомера диметилнафталена (1,2-ДМН, 1,3-ДМН, 1,4-ДМН, 1,5-ДМН, 1,6-ДМН, 1,7-ДМН, 1,8-ДМН, 2,3-ДМН, 2,6-ДМН и 2,7-ДМН), конформациона деформабилност њихових ароматичних прстенова (рачунање енергије коју је потребно уложити да би се прстенови одређеног молекула деформисали тако да молекул уђе у активно место

1,2-НДО-е) и анализа ароматичности молекула. Карактеристике веза у оквиру ароматичних прстенова као и веза између метил-групе и прстенова биће испитиване ETS методом и ETS-NOCV методом. Испитивање стабилности изомера, флексибилности ароматичних прстенова и карактеристике везивања биће проширено и на поједине изомере триметилнафталена и тетраметилнафталена као и на изомере дихлорнафталена и диаминонафталена.

У трећем делу рада биће анализирани структурни параметри равнотежних геометрија изомера диметилантрацена (1,2-ДМА, 1,3-ДМА, 1,4-ДМА, 1,5-ДМА, 1,6-ДМА, 1,7-ДМА, 1,8-ДМА, 1,9-ДМА, 1,10-ДМА, 2,3-ДМА, 2,6-ДМА, 2,7-ДМА, 2,9-ДМА, 2,10-ДМА и 9,10-ДМА), стабилност, вредности  $IP$ ,  $EA$ ,  $\mu$  и  $\alpha$  и вредности Фукуиових функција. Биће испитана и конформациона деформабилност ароматичних прстенова изомера и њихова ароматичност. Резултати рачуна пружиће предвиђање тренда у биодеградибилности испитиваних изомера.



Слика 6. Обележавање атома: а) нафталена, б) антрацена, в) дибензофурана и г) бензатрона.

## 5. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА - *AB INITIO* И DFT АНАЛИЗА МОЛЕКУЛСКИХ ОСОБИНА ИЗОМЕРА НИТРО-СУПСТИТУИСАНИХ ДИБЕНЗОФУРАНА

### 5.1 Рачунски метод

Равнотежне геометрије молекула дибензофурана и изомера НДФ-а и ДНДФ-а оптимизоване су В3LYP методом [183,184] и 6-311+G(2df,p) базисним скупом. Потпуне оптимизације геометрије извршене су у оквиру групе симетрије тачке  $C_1$ . Међу израчунатим фреквенцијама није нађена ниједна са имагинарном вредношћу, тако да се може са сигурношћу рећи да све структуре представљају минимуме на површини потенцијалне енергије. Релативне електронске енергије изомера НДФ-а и ДНДФ-а израчунате су на В3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије. Како би се утврдио утицај прецизности метода на вредности релативне електронске енергије изомера НДФ-а, урађена су израчунавња енергија и на CCSD(T)/aug-cc-pVDZ нивоу теорије користећи В3LYP/6-311+G(2df,p) оптимизоване геометрије. Енергије основног вибрационог стања добијене су при В3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије уз апроксимацију хармонијских вибрација, за температуру од 298 K и притисак од 1 atm. Како би се умањио утицај апроксимација које су коришћене приликом израчунавања (величина базисног сета, третман електронске корелације, занемаривање анхармоничности итд.), за корекцију енергије основног вибрационог стања искоришћена је вредност 0,9889 [235] као фактор скалирања. Коришћени ниво теорије се показао као један од врло поузданих за одређивање таласних бројева вибрација на широком скупу молекула [235].

Вертикални јонизациони потенцијал ( $IP$ ) и вертикални афинитет према електрону ( $EA$ ) молекула дибензофурана и изомера НДФ-а и ДНДФ-а израчунати су према формулама:

$$IP = E_{kation} - E_{neutral} \quad (20)$$

$$EA = E_{neutral} - E_{anjon} \quad (21)$$

где су  $E_{\text{katjon}}$ ,  $E_{\text{anjon}}$ , и  $E_{\text{neutral}}$  енергије катјона, анјона и неутралног молекула, редом. Коришћен је B3LYP/6-311++G(2d,2p) ниво теорије. Добијене вредности  $IP$  за дибензофуран су у складу са онима које постоје у литератури.

$E_{\text{katjon}}$ ,  $E_{\text{anjon}}$ , и  $E_{\text{neutral}}$  су израчунате коришћењем оптимизоване геометрије основног стања одговарајућих молекула. Енергије основних електронских стања катјона и анјона су рачунате коришћењем неограничене (unrestricted) B3LYP методе (UB3LYP), док су енергије основних стања неутрала рачунате коришћењем B3LYP функционала. Израчунате вредности  $\langle S^2 \rangle$  се не разликују од егзактне  $S(S+1)$  вредности за више од 0,06%, па је спинска контаминација прихватљиво ниска. На основу вредности  $IP$ -а и  $EA$  израчунате су вредности хемијске трврдоће,  $\eta$ , и индекса електрофилности,  $\kappa$ :

$$\eta = (IP - EA) / 2 \quad (22)$$

$$\kappa = \frac{\chi^2}{2\eta} \quad (23)$$

при чему је  $\chi$  електронегативност изражена релацијом:

$$\chi = (IP + EA) / 2 \quad (24)$$

Поларизабилности, Раманске активности и интензитети вибрационих модова у ИЦ спектрима молекула дибензофурана и изомера НДФ-а и ДНДФ-а израчунати су при B3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије. Како би се проверио утицај базисног скупа, поларизабилности изомера НДФ-а су такође израчунаване и при B3LYP/aug-cc-pVDZ нивоу теорије.

Из тензора статичке дипол поларизабилности добијене су вредности електронског доприноса средњој поларизабилности,  $\langle \alpha \rangle$ , и електронског доприноса анизотропији поларизабилности,  $\Delta\alpha$ , [236]:

$$\langle \alpha \rangle = (\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz}) / 3 \quad (25)$$

$$\Delta\alpha = \left\{ \left[ (\alpha_{xx} - \alpha_{yy})^2 + (\alpha_{xx} - \alpha_{zz})^2 + (\alpha_{yy} - \alpha_{zz})^2 + 6(\alpha_{xy}^2 + \alpha_{xz}^2 + \alpha_{yz}^2) \right] / 2 \right\}^{1/2} \quad (26)$$

Раманска активност неког прелаза се може изразити на следећи начин [237]:

$$A = (45(\alpha')^2 + 7(\gamma')^2) / 45 \quad (27)$$

при чему су:

$$\alpha' = (\alpha'_{xx} + \alpha'_{yy} + \alpha'_{zz}) / 3 \quad (28)$$

и

$$(\gamma')^2 = [(\alpha'_{xx} - \alpha'_{yy})^2 + (\alpha'_{xx} - \alpha'_{zz})^2 + (\alpha'_{yy} - \alpha'_{zz})^2 + 6((\alpha'_{xx})^2 + (\alpha'_{yy})^2 + (\alpha'_{zz})^2)] / 3 \quad (29)$$

изражени преко  $\alpha'_{pq}$ , тј. извод компоненте поларизабилности  $\alpha_{pq}$  по нормалној координати. Како би се испитао значај вибрационог мода који укључује симетричне истежуће вибрације N-O веза и истежућу вибрацију C-N везе на мутагену активност, параметри  $\alpha'$  и  $\gamma'$  ове вибрације су израчунати за све изомере НДФ-а.

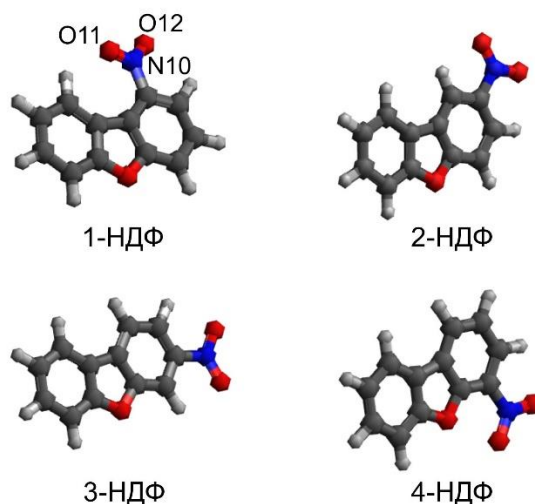
Диполни моменти молекула дибензофурана и изомера НДФ-а и ДНДФ-а израчунати су при В3LYP/сс-pVTZ нивоу теорије. У радовима у којим су упоређиване теоријске и експерименталне вредности диполних момената, показано је да В3LYP и В2PLYP функционали могу да дају вредности упоредиве са прецизнијим методама попут MP2 или CCSD [238,239]. Због величине молекула овде је одабран В3LYP функционал. С друге стране, у истим радовима је показано да Данингови базисни скупови дају боље резултате од Поплових, као и да сс-pVTZ базисни скуп даје задовољавајуће добре резултате.

Из прегледа литературе [196-211] може се видети да је ВР86 један од најчешће коришћених функционала за анализу хемијских веза. Стога је за EDA и ETS-NOCV анализе веза изомера НДФ-а употребљена верзија овог функционала која садржи члан који описује дисперзионе интеракције (тзв. ВР86-D метод [240]). Као базисни скуп коришћен је TZ2P. У случајевима када су фрагменти подељени тако да чине системе са отвореним љускама (веза између нитро-групе и остатка молекула), релативистички ефекти су били урачунати кроз ZORA апроксимацију [241].

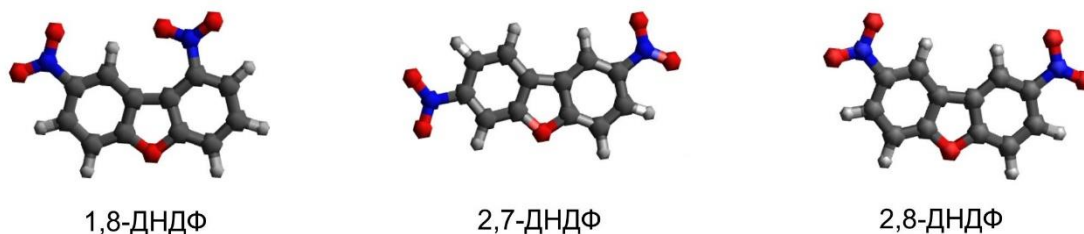
Израчунавања равнотежних геометрија молекула дибензофурана и изомера НДФ-а и ДНДФ-а, као и величина које им одговарају урађена су уз коришћење програмског пакета Gaussian 09 [242] и 03 [243]. Програмски пакет Molpro [244] употребљен је да би се добиле CCSD(T) енергије. За анализу вибрација искоришћен је Avogadro програм [245], док су EDA и ETS-NOCV анализе урађена помоћу ADF 2014 програмског пакета [246,247].

## 5.2. Резултати и дискусија

Као што је претходно речено, структурне особине су често коришћене за предвиђање мутагености НПАУ-а. Међу њима се посебно истиче оријентација нитро-групе у односу на ароматични прстен за који је везана. Иако су изомери НДФ-а у релативно великој мери присутни у животној средини и иако су неки од њих (као и изомера ДНДФ-а) релативно јаки мутагени, има мало података о њиховим молекулским особинама. У овом раду је представљено прво теоријско испитивање ових изомера.



Слика 7. Оптимизоване геометрије изомера НДФ-а при V3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије и нумерисање атома нитро-групе код 1-НДФ-а.



Слика 8. Оптимизоване геометрије испитиваних изомера ДНДФ-а при V3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије.

Резултати оптимизације геометрије показују да се 2-НДФ, 3-НДФ и 4-НДФ, као и 1,8-ДНДФ, 2,7-ДНДФ и 2,8-ДНДФ могу окарактерисати планарном равнотежном геометријом прстенова (слике 7 и 8). Добијени структурни параметри показују да је 1-НДФ једини изомер који показују одступање од планарности. За изомер 1-НДФ је и раније утврђено [248] да се нитро-група налази ван равни прстенова. Узрок овог одступања може лежати у тежњи да се минимизирају стерне интеракције између нитро-групе и водоника везаног за угљеников атом C9. Код 1-НДФ копланарност ароматичних прстена је благо нарушена. Диедарски угао C9a-C9b-C1-C2 је  $2,2^\circ$ . За изомер 1-НДФ је карактеристично да нитро-група није у равни прстенова: диедарски угао C9a-C9b-C1-N10 износи  $3,0^\circ$ , док су углови C9b-C1-N10-O11 и C2-C1-N10-O12 једнаки и износе  $15,6^\circ$ . Треба напоменути да је 1-НДФ једини изомер нитродибензофурана који не показује знатну мутагеност у тесту са *S. typhimurium* TA100 (табела 1). Сви остали испитивани изомери, 2-НДФ, 3-НДФ, 4-НДФ, као и 1,8-ДНДФ, 1,7-ДНДФ, и 2,8-ДНДФ, се карактеришу копланарношћу нитро-групе са равни прстенова.

Релативне електронске енергије изомера НДФ-а и ДНДФ-а приказане су у табели 1. При оба коришћена нивоа теорије редослед стабилности изомера нитродибензофурана је 2-НДФ > 3-НДФ > 1-НДФ > 4-НДФ. Увођењем корекције за енергију основног вибрационог стања распоред од најстабилнијег до најмање стабилног изомера се не мења (табела 1). Од свих изомера нитродибензофурана 2-НДФ је најстабилнији, док је 4-НДФ најмање стабилан изомер са око 5 kcal/mol већом енергијом. 4-НДФ се карактерише блиским растојањем између кисеоника у прстену фурана (O5) и кисеоника нитро-групе што може да буде разлог за најмању стабилност овог изомера. Растојање између два поменута кисеоника у молекулу 4-НДФ је  $2,7\text{\AA}$ . У табели 1 се може видети да, од изомера ДНДФ-а који се овде разматрају, 2,8-ДНДФ и 1,8-ДНДФ показују подједнаку стабилност. Другим речима 2,7-ДНДФ је најмање стабилан, а разлика његове и енергије друга два изомера износи око 0,47 kcal/mol. Међутим, упоређујући релативне енергије ових изомера и експериментално одређене мутагене активности, уочава се да не постоји корелација између стабилности и мутагености.



**Табела 1.** Молекулске особине изомера нитродибензофурана и динитродибензофурана и њихове мутагене активности: релативне електронске енергије ( $\Delta E$ ) рачунате при В3LYP/6-311+G(2df,p) и CCSD(T)/aug-cc-pVDZ нивоу теорије, релативне енергије ( $\Delta E_{EV}$ ) кориговане енергијом нултог вибрационог нивоа<sup>a</sup> у kcal/mol, рачунате при В3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије, први вертикални јонизациони потенцијал ( $IP$ ), афинитет према електрону ( $EA$ ), хемијска тврдоћа ( $\eta$ ) и индекс електрофилности ( $\kappa$ ) рачунати при В3LYP/6-311+G(2d,2p) у eV; средња поларизабилност ( $\langle \alpha \rangle$ ) и анизотропија поларизабилности ( $\Delta \alpha$ ) добијене при В3LYP/6-311+G(2df,p) и В3LYP/aug-cc-pVDZ нивоу теорије у атомским јединицама; диполни момент ( $\mu$ ) у D рачунат уз помоћ В3LYP/cc-pVTZ нивоа теорије; сума ИЦ интензитета ( $\Sigma I_{IR}$ ) у D/( $\text{\AA}^2$  a.u.) и Раманских активности ( $\Sigma A_{Raman}$ ) у  $\text{\AA}^4/\text{a.u.}$  рачунате при В3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије; мутагене активности добијене у тесту са *S. typhimurium* TA98 без S9 екстракта у rev/nmol.

Изомер	$\Delta E^c$	$\Delta E^e$	$\Delta E_{EV}^c$	$IP$	$EA$	$\eta$	$\kappa$	$\langle \alpha \rangle^d$	$\langle \alpha \rangle^b$	$\Delta \alpha^c$	$\Delta \alpha^b$	$\mu$	$\Sigma I_{IR}$	$\Sigma A_{Raman}$	Мутагена активност
1-НДФ	3,35	1,75	3,40	8,60	1,21	3,70	3,25	166,41	172,01	143,17	148,65	3,74	1326	2668	2 <sup>c</sup>
2-НДФ	0,00	0,00	0,00	8,59	0,90	3,83	2,94	168,05	173,39	159,34	163,07	5,00	1554	2546	152 <sup>c</sup>
3-НДФ	0,62	0,60	0,57	8,63	1,26	3,68	3,32	172,83	178,39	177,77	182,52	5,78	1633	4766	440 <sup>c</sup>
4-НДФ	5,63	4,76	5,56	8,71	1,11	3,80	3,17	166,29	171,57	146,05	148,97	5,47	1417	2331	59 <sup>c</sup>
1,8-ДНДФ	0,01		0,04	9,19	1,66	3,76	3,91	186,63		170,67		7,72	2135	2666	
2,7-ДНДФ	0,51		0,47	9,18	1,81	3,68	4,10	193,74		206,16		1,40	2490	4584	889 <sup>c</sup> 98* 32 <sup>3</sup> 542 <sup>u</sup>
2,8-ДНДФ	0,00		0,00	9,31	1,64	3,84	3,90	189,08		184,09		5,50	2409	2714	901 <sup>c</sup> 40* 20 <sup>3</sup> 239 <sup>u</sup>
ДФ				8,17	-0,18										
				(8,09 <sup>c</sup> )											
				(8,22 <sup>u</sup> )											

<sup>a</sup> скалирајући фактор 0,9889 је коришћен за корекцију [240]

<sup>b</sup> В3LYP/6-311+G(2df,p) ниво теорије

<sup>c</sup> CCSD(T)/aug-cc-pVDZ ниво теорије

<sup>d</sup> експериментална вредност преузета из [250].

<sup>e</sup> експериментална вредност преузета из [251]

<sup>f</sup> В3LYP/aug-cc-pVDZ ниво теорије

<sup>g</sup> мутагена активност у *S. typhimurium* TA98 без S9 екстракта [253]

<sup>h</sup> мутагена активност у *S. typhimurium* TA100 без S9 екстракта [253]

<sup>i</sup> мутагена активност у *S. typhimurium* TA98NR без S9 екстракта [253]

<sup>u</sup> мутагена активност у *S. typhimurium* TA98/1,8-DNP<sub>6</sub> без S9 екстракта [253]

Оксидо-редукциони процеси су важни за разумевање механизма мутагене активности. Тако је код НПАУ-а редукција нитро-групе важна за разумевање механизма мутагенезе [249] и формирања комплекса између нитроредуктазе и молекула НПАУ-а. Стога су израчунате вредности  $EA$  и  $IP$  изомера НДФ-а и ДНДФ-а при B3LYP/6-311++G(2d,2p) нивоу теорије (табела 1). У овој табели дате су вредности  $IP$ -а и  $EA$  и за молекул ДФ. Израчуната вредност јонизационог потенцијала ДФ-а износи 8,17 eV и релативно се добро слаже са две експериментално оређене вредности које се могу пронаћи у литератури: 8,09 eV [250] и 8,22 eV [251]. Претраживањем радова нису нађени експериментални подаци о вредностима  $IP$ -а и  $EA$  за изомере НДФ-а и ДНДФ-а. Како се иде од 2-НДФ-а до 4-НДФ-а, увођење једне нитро-групе молекулу ДФ-а повећава вредност  $IP$ -а за 0,42 – 0,54 eV. С друге стране увођење друге нитро-групе неком од изомера НДФ-а повећава вредност  $IP$ -а за 0,59 – 0,72 eV (табела 1). Вредност  $EA$  се повећава знатно више: 1,08 – 1,44 eV (прва нитро-група) и 0,45 – 0,91 eV (друга нитро-група).

Вредности хемијске тврдоће,  $\eta$ , изомера НДФ-а и ДНДФ-а се такође могу видети у табели 1. Како је хемијска тврдоћа један од параметара којим се може дефинисати стабилност и реактивност молекула [252], потражена је корелација између хемијске тврдоће и експериментално нађених мутагености [253]. 2-НДФ, као најстабилнији изомер, има највећу вредност  $\eta$ , што је у складу са принципом о максималној тврдоћи (ПМТ). Међутим, када се погледају вредности мутагене активности, уочава се да  $\eta$  није добар индикатор мутагености проучаваних изомера. Овде је згодно напоменути да у литератури постоје још примера изомера и конформера органских једињења, код којих ПМТ није задовољен [254-258].

Индекс електрофилности,  $\kappa$ , се такође користи код предвиђања биолошке активности [259] и токсичности [260,261] једињења. Испитана је веза између овог параметра и мутагености изомера НДФ. Вредности  $\kappa$  изомера НДФ-а и ДНДФ-а су приказане у табели 1. Може се видети да  $\kappa$  није поуздан дескриптор мутагености (као ни стабилности) изомера НДФ-а.

Као закључак до сада изложеног произилази да уобичајено коришћени дескриптори,  $\eta$  и  $\kappa$ , не могу дати увид у мутагеност изомера НДФ-а. Стога је потребно потражити нове дескрипторе мутагености ових изомера.

### 5.2.1. Анализа хемијских веза изомера нитродибензофурана

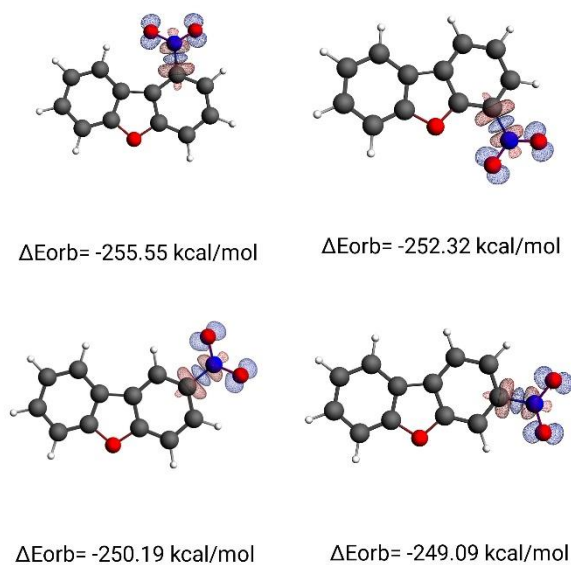
Веза између нитро-групе и остатка молекула, као и везе између кисеоника и угљеника у средњем прстену изомера НДФ-а анализирани су помоћу EDA и ETS-NOCV метода (табела 2, слике 9 и 10). Фрагменти у првом случају су: нитро-група (фрагмент А) и остатак молекула (фрагмент Б). Интерагујући фрагменти су системи са отвореним љускама. У другом случају фрагменти су: кисеоник из централног прстена (фрагмент А) и остатак молекула нитродибензофурана (фрагмент Б). Фрагменти су у овом случају системи са затвореним љускама.

Из табеле 2 и са слика 9 и 10 се може видети да орбитална интеракција,  $\Delta E_{orb}$ , за оба случаја фрагментације опада у низу 1-НДФ > 4-НДФ > 2-НДФ > 3-НДФ, што је и редослед по коме расте експериментално нађена директна мутагена активност у тесту са *S. typhimurium* TA98. Члан орбиталне интеракције је највећи код 1-НДФ, изомера са најмањом вредношћу мутагене активности, док је код 3-НДФ, изомера са највећом мутагеном активношћу,  $\Delta E_{orb}$  има најмању вредност. У табели 2 приказане су и дужине разматраних веза. Може се видети да су везе краће што су вредности  $\Delta E_{orb}$  веће. Из резултата EDA и ETS-NOCV анализа може се закључити да је мутагена активност већа код изомера код којих је веза између нитро-групе и остатка молекула слабија. Ове промене вредности  $\Delta E_{orb}$  могу имати импликације на цепање одговарајућих веза у реакцијама у које ступају ови изомери.

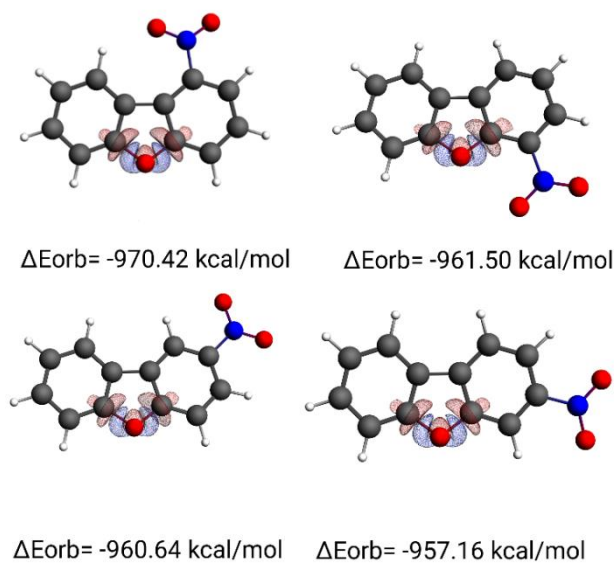
**Табела 2.** Резултати EDA анализе C-N и O-C веза изомера НДФ-а при BP86-D/TZ2P. Енергије су дате у kcal/mol, а дужине C-N ( $d_{C-N}$ ) и O-C ( $d_{O-C1}$  и  $d_{O-C2}$ ) веза и средња дужина O-C веза ( $d_{(O-C)av}$ ) у Å.

	веза између нитро-групе и остатка молекула						$d_{C-N}$		
	$\Delta E_{Pauli}$	$\Delta E_{elstat}$	$\Delta E_{steric}^a$	$\Delta E_{orb}$	$\Delta E_{disp}$	$\Delta E_{int}$			
1-НДФ	352,9	-172,2	180,7	-255,6	-4,3	-79,1	1,468		
2-НДФ	340,2	-168,1	172,2	-250,2	-2,9	-80,9	1,471		
3-НДФ	338,4	-166,4	171,9	-249,1	-2,8	-80,0	1,472		
4-НДФ	344,5	-166,0	178,5	-252,3	-3,0	-76,9	1,465		
	везе између кисеоника и остатка прстена фурана						$d_{O-C1}$	$d_{O-C2}$	$d_{(O-C)av}$
	$\Delta E_{Pauli}$	$\Delta E_{elstat}$	$\Delta E_{steric}$	$\Delta E_{orb}$	$\Delta E_{disp}$	$\Delta E_{int}$			
1-НДФ	1144,5	-412,6	731,9	-970,4	-1,4	-239,9	1,363	1,370	1,366
2-НДФ	1128,2	-408,3	719,9	-960,6	-1,3	-242,1	1,363	1,379	1,371
3-НДФ	1124,1	-406,5	717,6	-957,2	-1,3	-240,9	1,370	1,374	1,372
4-НДФ	1128,5	-405,0	723,0	-961,5	-1,7	-240,2	1,357	1,377	1,367

<sup>a</sup> Укупна енергија стерног одбијања  $\Delta E_{steric} = \Delta E_{Pauli} + \Delta E_{elstat}$



**Слика 9.** Површине деформационе електронске густине ( $\Delta\rho$ ) које описују настајање везе између нитро-групе и остатка молекула дибензофурана код изомера НДФ-а при ВР86-D нивоу теорије. Приказане су и одговарајуће енергије добијене ETS-NOCV анализом. (Наелектрисање прелази из црвених у плаве регионе. Површине приказују промену од  $\pm 0.008$  а.у.)



**Слика 10.** Површине деформационе електронске густине ( $\Delta\rho$ ) које описују настајање везе између кисеоника и остатка прстена фурана код изомера НДФ-а при ВР86-D/TZ2P нивоу теорије. Приказане су и одговарајуће енергије добијене ETS-NOCV анализом. (Наелектрисање прелази из црвених у плаве регионе. Контуре приказују промену од  $\pm 0.01$  а.у.)

Како јачина веза између кисеоника и остатка прстена фурана опада од најмутагенијег ка најмање мутагеном изомеру, водоничне везе које се остварују преко овог кисеоника могу имати извесног утицаја. Додатна EDA анализа која укључује потенцијални ензим могла би да да више информација о способности сваког од тих изомера да се уклопи у активно место ензима са својом нитро-групом као и способности кисеоника централног прстена да остварује водоничне везе са аминокиселинским остацима из активног места.

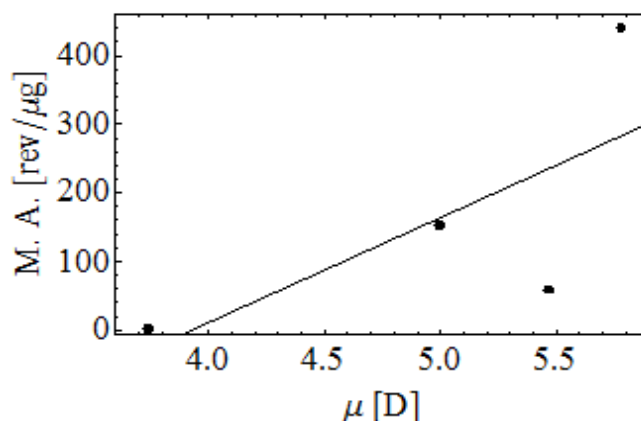
### ***5.2.2. Диполни моменти, поларизабилности, спектроскопске особине и мутагена активност изомера нитродибензофурана***

Истраживања су показала да перманентне и индуковане електронске особине (диполни момент, квадруполни момент и електронске (хипер)поларизабилности и др.) могу играти битну улогу у интермолекулским интеракцијама између ензима и супстрата и тиме одредити афинитет ка везивању у ензим-супстрат комплексу [262-273]. То упућује да је потребно тражити везу између ових величина и мутагених активности испитиваних изомера. Поред поменутих величина, Крафорд (Crawford) је извео правила о суми по интегралним интензитетима свих вибрационих трака, која се могу применити, како на инфрацрвене, тако и на Раманске спектре [274]. Кинг (King) и сарадници су показали да се за суме по интегралним интензитетима употребом Декартовог (Descartes) координатног система добијају врло једноставни изрази који зависе од атомских маса, параметара ефективног наелектривања и диполних момената, а независни су од геометрије молекула [275,276]. Примена интензитета добијених из инфрацрвених спектра и Раманских спектра дата је у радовима Зербија (Zerbi) и сарадника [277,278]. Показано је да се сума по ИЦ интензитетима или Раманским интензитетима по свим вибрационим модовима може применити на истраживања различитих система [279-285].

Релација између суме интегралних интензитета инфрацрвеног спектра и ефективних параметара наелектривања је истакнута од стране Кинга и сарадника [275]. Такође, показано је да упоређивање теоријских и експерименталних сума, пре него вредности индивидуалних интензитета,

елиминише грешке које настају од преклапања трака спектра [286]. Биохемијска активност једног молекула тесно је повезана са вибрационим особинама [287,288], те се саме интермолекулске интеракције комплекса ензим-супстрат неких од загађивача животне средине могу објаснити карактеристикама ИЦ и Раманског спектра [268,269,271-273]. Као посебно битни резултати истичу се радови Алпаронеа (Alparone) и Либранда (Librando) у којима је нађена линеарна корелација између сума интензитета пикова ИЦ спектра ( $\Sigma I_{IR}$ ), тј. Раманских активности ( $\Sigma A_{Raman}$ ), по свим вибрационим модовима изомера нитрофенантрена и нитроантрацена и њихових мутагених активности добијених помоћу теста који користи *S. Typhimurium* TA98 [271-273]. Како  $\Sigma I_{IR}$  и  $\Sigma A_{Raman}$  зависе од промене диполног момента и поларизабилности, редом, у односу на нормалне координате, оне се могу користити као корисне алтернативе при описивању електронских особина уместо уобичајено коришћених дескриптора,  $\mu$  и  $\langle \alpha \rangle$ .

Уколико погледамо вредности диполних момената (табела 1), видимо да је, захваљујући нитро-групи/групама и етарској групи, већина изомера НДФ-а и ДНДФ-а поларна, док су неки од њих чак и веома поларни. Од свих изомера НДФ-а само 1-НДФ има значајно мању вредност диполног момента ( $\mu=3,74$  D) у односу на друге изомере. Код овог изомера вектори диполних момената нитро- и етарске групе су супротно усмерени. Међу испитиваним изомерима ДНДФ-а, 2,7-ДНДФ има малу вредност диполног момента (1,40 D). Овде су две нитро-групе на супротној страни дуж молекулске осе и скоро анулирају појединачне утицаје које имају на диполни моменат. Редоследи изомера НДФ-а и ДНДФ-а поређаних по порасту вредности диполних момената су: 1-НДФ < 2-НДФ < 4-НДФ < 3-НДФ и 2,7-ДНДФ < 2,8-ДНДФ < 1,8-ДНДФ. Иако најмање мутаген изомер динитродибензофурана, 1-НДФ има најмањи диполни момент, док супротно важи за најмутагенији 3-НДФ, не постоји задовољавајућа корелација између мутагености и диполног момента (слика 11). Чињеница да диполни моменти изомера НДФ-а нису у доброј корелацији са њиховим мутагеностима указује да електростатичке интеракције могу бити од мање важности када је у питању интеракција НДФ–нитроредуктаза.

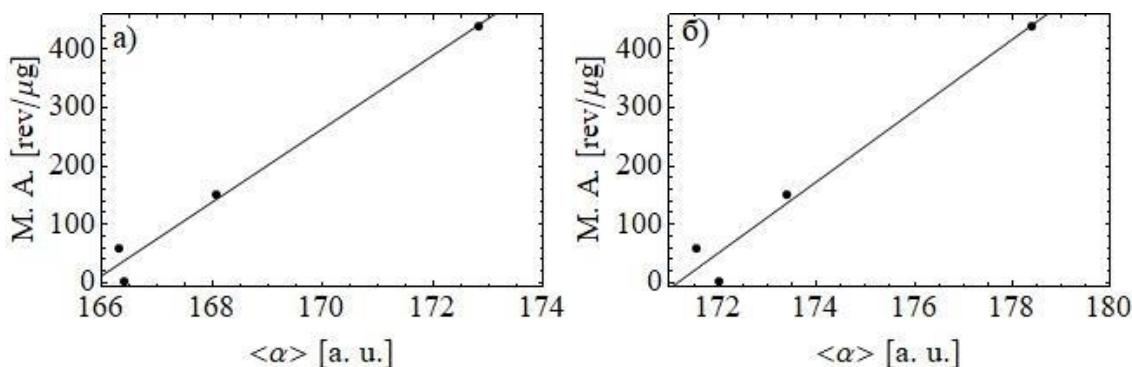


**Слика 11.** Зависност мутагених активности изомера НДФ-а добијених у тесту са *S. typhimurium* TA98-S9 од  $\mu$  израчунатих при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије (коэффициент корелације,  $R=0,86$ ).

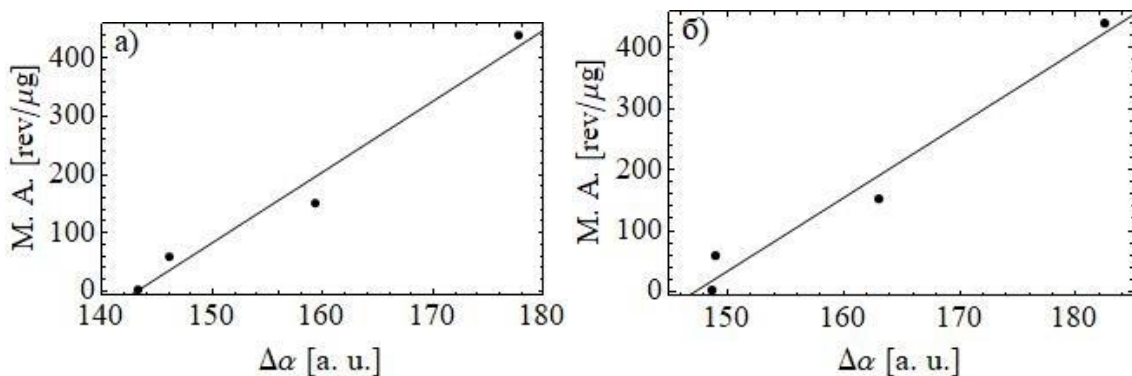
У табели 1, заједно са осталим параметрима, приказане су и вредности  $\langle \alpha \rangle$  и  $\Delta \alpha$  свих изомера НДФ-а и изомера ДНДФ-а који су овде узети у разматрање. Вредности  $\langle \alpha \rangle$  зависе од позиције нитро-супституента везаног за прстенове дибензофурана и према прорачунима добијеним при B3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије опадају по следећем редоследу: 3-НДФ > 2-НДФ > 1-НДФ  $\approx$  4-НДФ и 2,7-ДНДФ > 2,8-ДНДФ > 1,8-ДНДФ. Како би се проверила тачност прорачуна, вредности  $\langle \alpha \rangle$  изомера НДФ-а су израчунате при B3LYP/6-311+G(2df,p) и B3LYP/aug-cc-pVDZ нивоима теорије. Из табеле 1 се може видети да су вредности  $\langle \alpha \rangle$  добијене коришћењем aug-cc-pVDZ базисног скупа веће од оних добијених коришћењем 6-311+G(2df,p) за око пар процената, што не мења редослед по којем се ова величина мења код изомера НДФ-а. Два стабилнија изомера, 2-НДФ и 3-НДФ показују веће вредности поларизабилности, него два мање стабилна, 1-НДФ и 4-НДФ. Ово је у супротности са принципом минималне поларизабилности (ПМП) по коме молекули теже стању минималне поларизабилности [289]. Оваква одступања су такође нађена и у другим системима са  $\pi$ -коњугацијом [255,258,290]. Као и у случају  $\langle \alpha \rangle$ , вредности  $\Delta \alpha$  добијене коришћењем B3LYP/aug-cc-pVDZ нивоа теорије су нешто веће од оних добијених на B3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије.

Може се видети да су вредности  $\langle \alpha \rangle$  и  $\Delta \alpha$  веће за изомере НДФ-а и ДНДФ-а који имају супституенте дуж дуже осе молекула. Ово је у складу са истраживањем Гуа (Gu) и сарадника који су показали да код полихлорованих

добензофурана постоји линеарна зависност између анизотропије полари-забилности и латерарне компоненте тензора поларизабилности [291]. Такође, као што је већ речено, запажено је да су изомери НПАУ-а са нитро-групом везаном дуж дуже осе молекула мутагенији у тесту са *S. typhimurium* TA98 од изомера са нитро-групом постављеном дуж краће осе [103]. Како ни изомери НДФ-а и ДНДФ-а не показују одступања од овога (табела 1), основано је тражити везу између поларизабилности и мутагености ових изомера.



**Слика 12.** Зависност мутагених активности изомера НДФ-а добијених у тесту са *S. typhimurium* TA98-S9 од  $\langle \alpha \rangle$  израчунатих при B3LYP/6-311+G(2df,p) (а) и B3LYP/aug-cc-pVDZ (б) нивоу теорије. (кофицијент корелације, R=0,99).



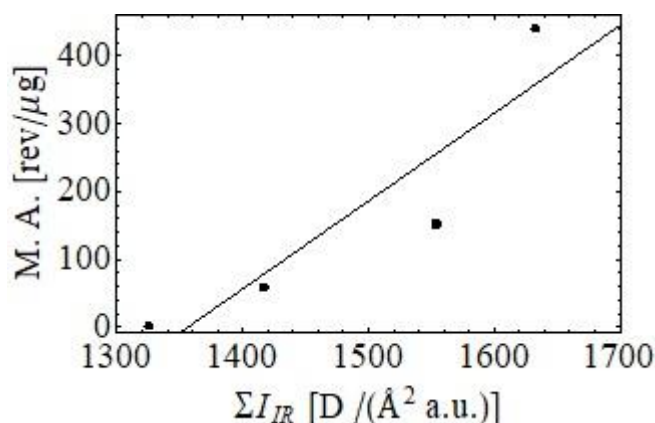
**Слика 13.** Зависност мутагених активности изомера НДФ-а добијених у тесту са *S. typhimurium* TA98-S9 од  $\Delta \alpha$  израчунатих при B3LYP/6-311+G(2df,p) (а) и B3LYP/aug-cc-pVDZ (б) нивоу теорије. (кофицијент корелације, R=0,99).

Линеарна корелација између  $\langle \alpha \rangle$  и вредности мутагених активности добијених у тесту са *S. typhimurium* TA98 приказана је на слици 12, док је корелација између  $\Delta \alpha$  и вредности мутагених активности дата на слици 13. За обе корелације добијен је висок корелациони коефицијент, R=0,99, како при

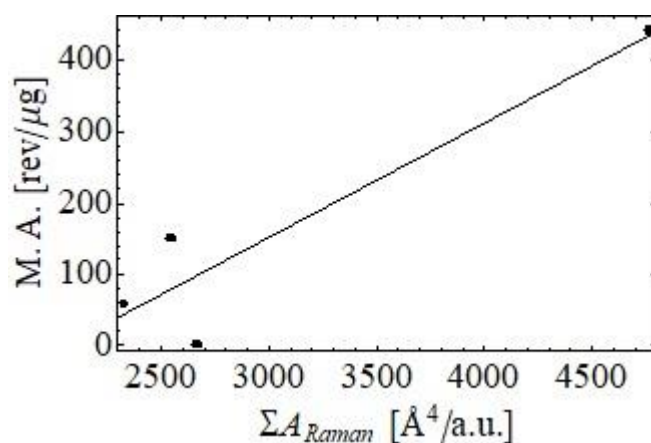


B3LYP/6-311+G(2df,p), тако и при B3LYP/aug-cc-pVDZ нивоу теорије. За изомере ДНДФ-а подаци о мутагеној активности постоје само за два изомера, 2,7-ДНДФ и 2,8 ДНДФ (табела 1). Изомер 2,7ДНДФ показује веће вредности  $\langle\alpha\rangle$ ,  $\Delta\alpha$  и  $\Sigma A_{Raman}$  у односу на 2,8-ДНДФ, што је у складу са већим вредностима директне мутагене активности овог изомера у сојевима ТА100, ТА98NR и ТА98/1,8-DNP6. За изомер 1,8-ДНДФ за који не постоје експериментални подаци о мутагеној активности, а који има мању вредност поларизабилности у односу на 2,7-ДНДФ и 2,8-ДНДФ, може се очекивати мања мутагена активност. На основу добијених резултата може се претпоставити да изомери НДФ-а и ДНДФ-а интерагују са активним местом нитроредуктазе највећим делом поларизационим и интеракцијама дисперзионог типа, те су ове интеракције од посебне важности за стварање комплекса ензим–супстрат.

Вредности  $\Sigma I_{IR}$  и  $\Sigma A_{Raman}$  изомера НДФ-а и ДНДФ-а, израчунате при B3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије, приказане су у табели 1. Вредности  $\Sigma I_{IR}$  изомера НДФ-а и ДНДФ-а расту по следећим редоследима: 1-НДФ < 4-НДФ < < 2-НДФ < 3-НДФ и 1,8-ДНДФ < 2,8-ДНДФ  $\approx$  2,7-ДНДФ, док се распоред по сумама Раманских активности разликује од оног по  $\Sigma I_{IR}$  код изомера НДФ-а: 4-НДФ < 2-НДФ < 1-НДФ < 3-НДФ. Везе између директних мутагених активности нађених у тесту са *S. typhimurium* ТА98 и  $\Sigma I_{IR}$ , тј.  $\Sigma A_{Raman}$  приказане су на сликама 14 и 15, редом. Обе зависности имају задовољавајуће добар корелациони коефицијент, при чему је R веће за суме Раманских активности, 0,93 у поређењу са 0,90 (колико износи за  $\Sigma I_{IR}$ ). С друге стране, како су Раманске активности функције извода компоненти тензора електронске поларизабилности по нормалним координатама, оне се могу користити као алтернатива  $\langle\alpha\rangle$  у описивању електронских особина. То упућује на закључак да што се наелектрисање лакше прерасподељује код неког од изомера НДФ, тај изомер се лакше прилагођава активном месту ензима који врши његову мутагену активацију, па је и мутагеност тог изомера већа.



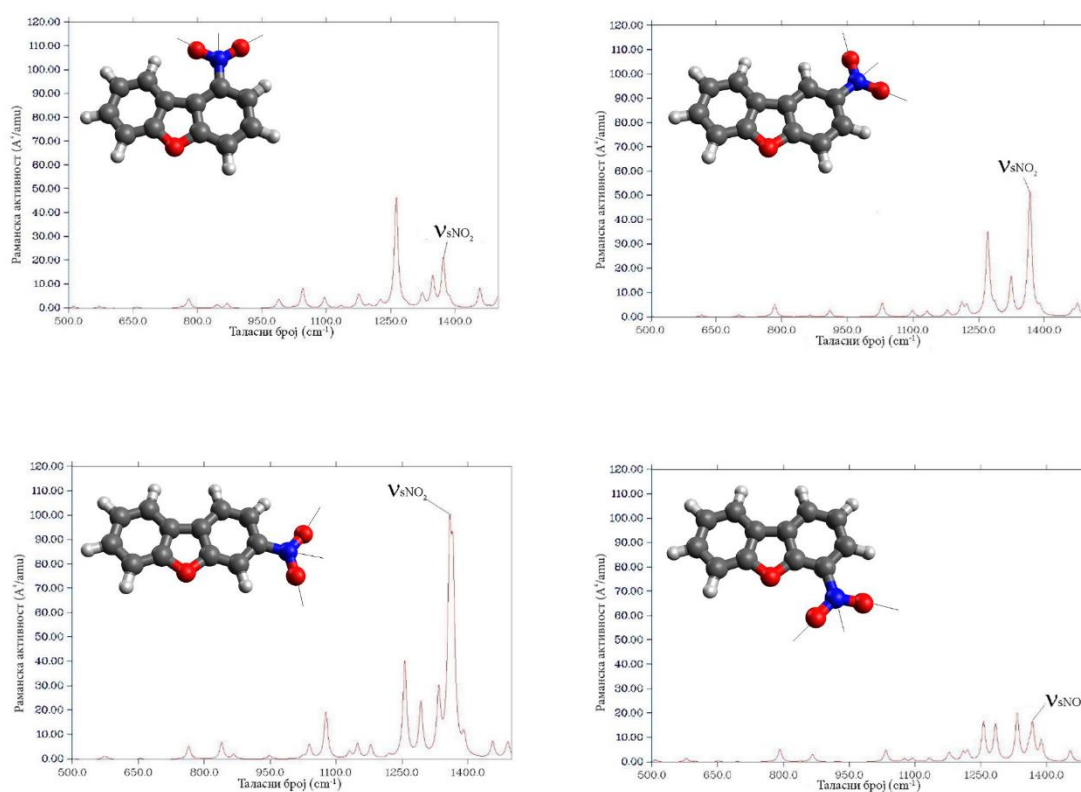
**Слика 14** Зависност мутагених активности изомера НДФ-а добијених у тесту са *S. typhimurium* TA98-S9 од  $\Sigma I_{IR}$  израчунатих при B3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије. (кофицијент корелације, R=0,90).



**Слика 15.** Зависност мутагених активности изомера НДФ-а добијених у тесту са *S. typhimurium* TA98-S9 од  $\Sigma A_{Raman}$  израчунатих при B3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије. (кофицијент корелације, R=0,93).

Имајући у виду да се вредности  $\Sigma A_{Raman}$  добро корелирају са мутагеном активношћу изомера НДФ-а, може се претпоставити да би разлике у спектрима ових изомера могле дати дубљи увид у њихову мутагену активацију. Стога су Рамански спектри изомера НДФ-а теоријски израчунати при апроксимацији хармонијских вибрација (слика 16). Може се видети да се у Раманском спектару 3-НДФ-а најинтензивнији пик из опсега 500-1500  $\text{cm}^{-1}$  јавља на 1351  $\text{cm}^{-1}$ . Анализом вибрационих модова установљено је да овом вибрационом прелазу одговара симетрично истезање N-O веза, те је овај мод обележен као  $\nu_{SN_2}$ . Треба нагласити да ову вибрацију прати и знатно истезање C-N везе. Код осталих изомера  $\nu_{SN_2}$

вибрација је такође Рамански активна и налази се на приближно истом таласном броју, тј. на  $1354 \text{ cm}^{-1}$  код 1-НДФ-а, на  $1352 \text{ cm}^{-1}$  код 2-НДФ-а и на  $1353 \text{ cm}^{-1}$  код 4-НДФ-а. Како се иде од 1-НДФ-а (најмање мутагеног изомера) до 3-НДФ-а (најмутагенијег изомера), интензитет поменутог прелаза у Раманском спектру се повећава за око 270% (код 1-НДФ-а интензитет овог пика је  $164.9 \text{ \AA}^4/\text{a.u.}$ , а код 3-НДФ-а је  $618,2 \text{ \AA}^4/\text{a.u.}$ ). Вредности извода поларизабилности код 1-НДФ-а,  $\alpha'$  и  $\gamma'$  (једначине 28 и 29), за  $\nu_{\text{SNO}_2}$  вибрациони мод износе  $0,61 \text{ \AA}^2/\text{a.u.}^{1/2}$  и  $3,48 \text{ \AA}^2/\text{a.u.}^{1/2}$ , редом. Код 3-НДФ-а ове вредности су видно веће ( $\alpha' = -2,30 \text{ \AA}^2/\text{a.u.}^{1/2}$  и  $\gamma' = 6,67 \text{ \AA}^2/\text{a.u.}^{1/2}$ ). Вредности ова два параметра су израчунате и за остала два изомера. За 2-НДФ-а они износе  $\alpha' = -2,02 \text{ \AA}^2/\text{a.u.}^{1/2}$  и  $\gamma' = 6,27 \text{ \AA}^2/\text{a.u.}^{1/2}$ , док код 4-НДФ-а узимају вредности  $\alpha' = 0,80 \text{ \AA}^2/\text{a.u.}^{1/2}$  и  $\gamma' = 4,81 \text{ \AA}^2/\text{a.u.}^{1/2}$ . Може се видети да је распоред изомера НДФ-а по коме се (апсолутне) вредности параметара  $\alpha'$  и  $\gamma'$  вибрационог мода  $\nu_{\text{SNO}_2}$  повећавају: 1-НДФ < 4-НДФ < 2-НДФ < 3-НДФ. Другим речима, овај распоред прати повећање мутагене активности добијене помоћу ТА98-S9 теста. Стога можемо рећи да се величина промене поларизабилности настала услед истезања N-O веза и C-N везе може директно повезати са мутагеном активношћу, тј. са јачином интермолекулских интеракција између ензима и изомера НДФ-а у ензим-супстрат комплексу. Све ово још једном потврђује да индуктивне и дисперзионе интеракције имају велику важност за различите механизме мутагене активације изомера НДФ-а.



**Слика 16.** Рамански спектри израчунати при V3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије у опсегу  $500\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$  за: 1-НДФ (горе лево), 2-НДФ (горе десно), 3-НДФ (доле лево) и 4-НДФ (доле десно). (Нормални мод  $v_{5NO_2}$  је истакнут. Таласни бројеви су скалирани корекционим факором 0.9686 [235]. Полуширина на поливисини је намештена на  $10\text{ cm}^{-1}$ ).

### 5.3. Закључак

У оквиру овог дела рада анализиране су молекулске особине изомера НДФ и ДНДФ у циљу одређивања њихове корелације са експериментално одређеним мутагеним активностима. Од свих изомера НДФ-а једино је за 1-НДФ пронађено да се нитро-група не налази у равни прстена за који је везана, као и да геометрија прстенова одступа у извесној мери од планарности. Уобичајено коришћени дескриптори мутагености  $IP$ ,  $EA$ ,  $\eta$  и  $\kappa$ , нису у корелацији са експериментално пронађеном мутагеном активношћу у тесту са *S. typhimurium* TA98 - S9, што указује да оксидо-редукционе реакције нису пресудне за мутагену активацију изомера НДФ.

Анализа везе између нитро-групе и остатка молекула, као и веза између кисеоника и угљеника у средњем прстену код изомера НДФ помоћу EDA и ETS-NOCV метода показала је да је мутагена активност већа код изомера код којих су ове везе слабије. Ово указује да ове везе имају важну улогу у процесу мутагене активације. Веће вредности поларизабилности, анизотропије поларизабилности и суме Раманских активности по свим вибрационим модовима нађене су код изомера код којих је нитро-група оријентисана дуж најдуже молекулске осе. Врло добра корелација је нађена између ових величина и експериментално одређених директних мутагених активности са корелационим коефицијентима  $R=0.99$ ,  $R=0.99$  и  $R=0.93$ , редом. Вредности поларизабилности за 2,7-ДНДФ и 2,8-ДНДФ су у сагласности са одређеним директним мутагеним активностима у сојевима TA100, TA98NR и TA98/1,8-DNP<sub>6</sub>. Редослед изомера НДФ у односу на растуће вредности извода поларизабилности  $\alpha'$  и  $\gamma'$  у односу на нормалну координату повезану са  $\nu_{sNO_2}$  вибрационим модом (1-НДФ < 4-НДФ < 2-НДФ < 3-НДФ) у потпуности следи редослед ових изомера у односу на растуће вредности директних мутагених активности TA98 што показује да су интермолекулске интеракције фаворизоване дуж ове координате у процесу мутагене активације. Постојање јасне корелације између параметра повезаних са прерасподелом наелектрисања и мутагене активности указује да су поларизационе и дисперзионе интеракције одговорне за разлике у мутагеној активности испитиваних изомера.

## 6. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА - МОЛЕКУЛСКЕ ОСОБИНЕ ИЗОМЕРА НИТРОБЕНЗАНТРОНА И ЊИХОВА МУТЕ- ГЕНА АКТИВНОСТ

### 6.1. Рачунски метод

Равнотежне геометрије молекула БА-а и изомера НБА-а оптимизоване су при V3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије. Додатне оптимизације су урађене и на V3LYP/6-311++G(df,pd) и V3LYP/aug-cc-pVDZ нивоима да би се провериле равнотежне вредности углова и дужина веза. Оптимизације су биле потпуне и извршене су у оквиру групе симетрије тачке  $C_1$ . Међу израчунатим фреквенцијама није нађена ниједна са имагинарном вредношћу што потврђује да добијене структуре одговарају минимумима на површини потенцијалне енергије. Релативне енергије изомера НБА-а израчунате су при V3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије. Корекције за енергије основног вибрационог стања урађене су при апроксимацији хармонијских вибрација, а за температуру од 298 K и притисак од 1 atm. Овако добијене вибрационе енергије су скалиране фактором 0,9764 [292]. Вредности  $IP$ -а и  $EA$  молекула БА-а и изомера НБА-а израчунати су на V3LYP/6-311+G(2d,2p) нивоу. Израчунате вредности  $\langle S^2 \rangle$  се не разликују од егзактне  $S(S+1)$  вредности за више од 0,01%, те се може рећи да је спинска контаминација прихватљиво ниска. Поларизабилности, анизотропије поларизабилности, Раманске активности и интензитети вибрационих модова у ИЦ спектрима БА-а и изомера НБА-а израчунати су коришћењем V3LYP/6-311+G(2df,p) нивоа теорије. Утицај величине базисног сета и утицај дифузних функција на вредност израчунате Раманске активности испитани су коришћењем и V3LYP/6-311++G(df,pd) нивоа теорије. За молекул БА-а и изомере НБА-а израчунате су и вредности  $\langle \alpha \rangle$  и  $\Delta\alpha$ . Вредности диполних момената су, као и претходно, рачунате при V3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије.

Оптимизација равнотежних геометрија као и одређивања наведених молекулских особина изведени су коришћењем програмског пакета Gaussian

09 [242] и 03 [243]. Асигнација најинтензивнијих трака вибрационих спектра изомера НБА-а је извршена помоћу програма Avogadro [245].

## 6.2. Резултати и дискусија

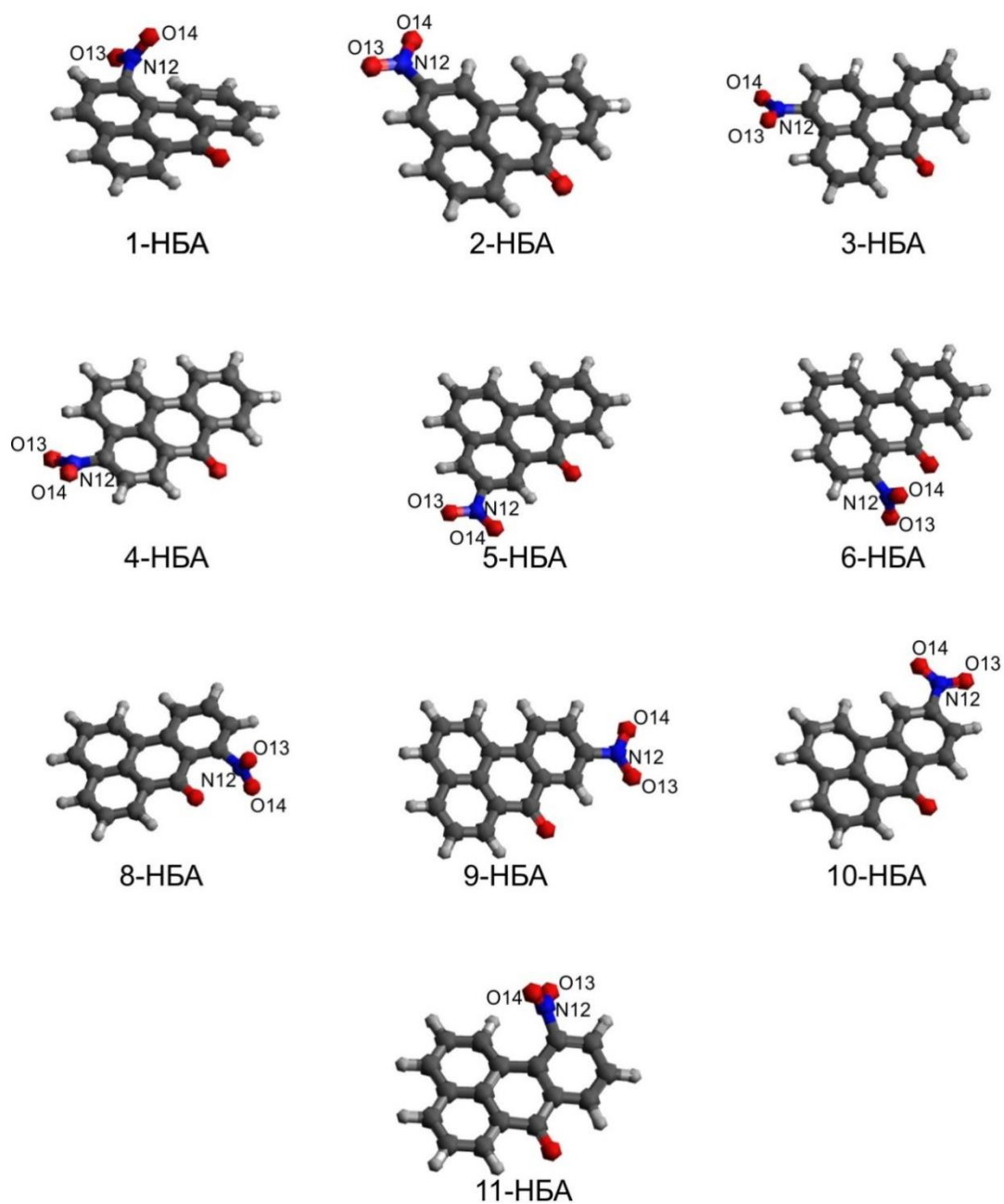
Равнотежене геометрије изомера НБА-а добијене при ВЗLYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије су приказане на слици 17. Како се оријентација нитро-групе у односу на раван ароматичних прстенова често доводи у вези са мутагеношћу НПАУ-а, као и у случају изомера НДФ-а и ДНДФ-а, овде су измерене вредности добијених диедарских углова С-С-Н-О које изомери НБА-а имају у равнотежној геометрији:

C2-C1-N13-O14 = 60,88°	C11b-C1-N13-O15 = 60,84°	1-НБА
C3-C2-N13-O14 = 0,00°	C1-C2-N13-O15 = 0,00°	2-НБА
C3a-C3-N13-O14 = 33,30°	C2-C3-N13-O15 = 32,12°	3-НБА
C3a-C4-N13-O14 = 39,72°	C5-C4-N13-O15 = 38,37°	4-НБА
C4-C5-N13-O14 = 0,00°	C6-C5-N13-O15 = 0,00°	5-НБА
C5-C6-N13-O14 = 87,08°	C6a-C6-N13-O15 = 92,92°	6-НБА
C9-C18-N13-O14 = 87,17°	C7a-C8-N13-O15 = 92,82°	8-НБА
C8-C9-N13-O14 = 0,00°	C10-C9-N13-O15 = 0,00°	9-НБА
C9-C10-N13-O14 = 0,00°	C11-C10-N13-O15 = 0,00°	10-НБА
C10-C11-N13-O14 = 61,07°	C11a-C11-N13-O15 = 59,26°	11-НБА

Од свих изомера НБА-а само 1-НБА и 11-НБА показују непланарност ароматичних прстенова. Код ова два изомера већи број С-С-С-С диедарских углова има вредност изнад 10° (слика 17). Уколико би се посматрали само подаци о структури, могло би се очекивати да 1-НБА и 11-НБА, као и 3-НБА, 4-НБА, 6-НБА и 8-НБА нису мутагени или показују слабу мутагеност, а да 2-НБА, 5-НБА, 9-НБА и 10-НБА могу имати високу мутагеност. Међутим, Ончоке [109] је на примеру изомера НБА-а показао да С-С-Н-О диедарски углови нису довољно поуздан критеријум за предвиђање мутагености НПАУ-а. Вредности диедарских углова које су добијене у овом раду су у сагласности са оним које је представио Ончоке, (разликују се од одговарајућих које је Ончоке добио за мање од 2°) па исти закључак проистиче и из овог истраживања. Наиме, смањење мутагене активности са повећањем диедарских углова је само квалитативно и код свих тестова који су



урађени са бактеријом *S. typhimurium* (табела 3) знатно одступање од тренда постоји у случају 2-НБА-а и 3-НБА-а.



Слика 17. Оптимизоване геометрије изомера НБА-а при В3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије.

**Табела 3.** Мутагене активности изомера НБА-а (у  $\text{gev/nmol}$ ) добијене у тестовима у којима су коришћени различити сојеви *S. typhimurium* са (+) и без (-) S9 смеше. Све вредности су преузете из [145]

	TA98	TA98NR	TA98/1,8DNP <sub>6</sub>	YG1021	YG1024	TA100	TA98	YG1021	YG1024	TA100
	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
1-НБА	5560	5230	4780	8480	19830	4590	39	16	20	5
2-НБА	160	8	160	1820	3060	390	153	204	203	59
3-НБА	208400	150200	52330	128900	6292000	29790	1114	3332	18570	112
9-НБА	84870	27490	21530	26100	490400	3270	1010	6849	5610	202
11-НБА	6	3	2	10	46	6	/	/	/	/

**Табела 4.** Молекулске особине изомера нитробензантрона: релативне електронске енергије ( $\Delta E$ ), апсолутне ( $E_{\text{EV}}$ ) и релативне енергије ( $\Delta E_{\text{EV}}$ ) кориговане енергијом основног вибрационог стања<sup>a</sup> у  $\text{kcal/mol}$ , рачунате при B3LYP/сс-pVTZ нивоу теорије; први вертикални јонизациони потенцијал ( $IP$ ) и афинитет према електрону ( $EA$ ) у  $\text{eV}$ , рачунати при B3LYP/6-311++G(2d,2p) нивоу теорије; диполни момент ( $\mu$ ) у D, рачунат уз помоћ B3LYP/сс-pVTZ нивоа теорије; средња поларизабилност ( $\langle \alpha \rangle$ ) и анизотропија поларизабилности ( $\Delta \alpha$ ) у атомским јединицама, добијене при B3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије; сума ИЦ интензитета ( $\Sigma I_{\text{IR}}$ ) у  $\text{D}/(\text{\AA}^2 \text{ a.u.})$  и Раманских активности ( $\Sigma A_{\text{Raman}}$ ) у  $\text{\AA}^4/\text{a.u.}$ , рачунате при B3LYP/6-311+G(2df,p) и B3LYP/6-311+G(df,pd) нивоима теорије.

Изомер	$\Delta E$	$E_{\text{EV}}$	$\Delta E_{\text{EV}}$	$IP$	$EA$	$\mu$	$\Delta \alpha$	$\langle \alpha \rangle$	$\Sigma I_{\text{IR}}^{\text{b}}$	$\Sigma A_{\text{Raman}}^{\text{b}}$	$\Sigma A_{\text{Raman}}^{\text{c}}$
1-НБА	0,458	5,826	0,455	8,18	1,80	3,22	175,34	228,46	1480	3757	3837
2-НБА	0,000	5,828	0,000	8,23	1,88	1,71	201,46	233,25	1848	4081	4159
3-НБА	0,206	5,834	0,212	8,24	2,00	3,69	214,08	236,69	1926	6580	6694
4-НБА	0,243	5,832	0,247	8,15	2,01	4,78	206,14	232,74	1734	4653	4725
5-НБА	0,047	5,825	0,045	8,19	1,83	7,50	208,20	233,63	1799	4108	4182
6-НБА	0,424	5,814	0,411	8,10	1,66	7,42	174,93	229,40	1524	3579	3722
8-НБА	0,429	5,814	0,415	8,06	1,61	7,66	180,33	229,26	1559	3781	3822
9-НБА	0,011	5,832	0,014	8,19	1,86	8,28	224,89	237,83	2057	6303	6456
10-НБА	0,015	5,831	0,018	8,14	1,95	5,64	210,67	233,53	1838	4165	4235
11-НБА	0,445	5,825	0,442	8,08	1,63	3,14	176,58	227,19	1511	3551	3609
БА				7,74	1,22	3,66	179,59	211,15	1056		
				(8,00 <sup>b</sup> )							

<sup>a</sup> скалирајући фактор 0,9764 је коришћен за корекцију [292]

<sup>b</sup> експериментална вредност преузета из [293].

<sup>c</sup> B3LYP/6-311+G(2df,p) ниво теорије

<sup>d</sup> B3LYP/6-311+G(df,pd) ниво теорије

Релативне електронске енергије изомера НБА-а приказане су у табели 4, где су приказане и релативне енергије ових изомера у случају када се енергије коригују за енергију основног вибрационог стања. Редослед изомера по растућим енергијама је у оба случаја исти: 2-НБА < 9-НБА < 10-НБА < 5-НБА < 3-НБА < 4-НБА < 6-НБА < 8-НБА < 11-НБА < 1-НБА. 2-НБА је најстабилнији изомер, док су 1-НБА

и 11-НБА најмање стабилни и имају за 0,458eV и 0,445 eV вишу енергију, редом. Као што је већ речено, ово су и једина два изомера у којима ароматични прстенови нису планарни. Код оба изомера нитро-група се налази изван равни прстена за који је везана, што може бити последица стерних сметњи услед велике електронске густине у региону између угљеника C1 и C11. Нешто мало стабилнији су 6-НБА и 8-НБА код којих је нитро-група близу кисеоника везаног за C7, што може бити узрок постављању равни нитро-групе нормално на раван бензенових прстена. Мања стабилност 3-НБА-а и 4-НБА-а у односу на 2-НБА, 9-НБА, 10-НБА, 5-НБА је такође оправдана када се има у виду да су код ова два изомера атоми кисеоника нитро-група на знатно мањем растојању од околних бензенових прстенова.

Вредности  $IP$ -а и  $EA$  молекула БА и изомера НБА-а су израчунате при 6-311++G(2d, 2p) нивоу теорије (табела 4). За молекул БА је добијена вредност  $IP$ -а од 7,73eV, што је у складу са експериментално нађеном вредношћу од 8,00 eV [293]. У тренутку писања ове тезе у литератури нису нађени подаци о експериментално добијеним вредностима  $IP$ -а и  $EA$  изомера НБА-а. Вредности  $IP$ -а које су добијене у оквиру овог истраживања расту по следећем редоследу: БА < 8-НБА < 11-НБА < 6-НБА < 10-НБА < 4-НБА < 1-НБА < 5-НБА  $\approx$  9-НБА < 2-НБА < 3-НБА, док вредности  $EA$  расту по нешто измењеном редоследу: БА < 8-НБА < 11-НБА < 6-НБА < 1-НБА < 5-НБА < 9-НБА < 2-НБА < 10-НБА < 3-НБА < 4-НБА. Ончоке [109] је теоријски израчунао вредности ове две величине за: 1-НБА, 2-НБА, 3-НБА, 9-НБА, 10-НБА и 11-НБА, користећи ВЗLYP/6-311+G(d,p) и ВЗLYP/6-31+G(d) ниво теорије. Треба истаћи да иако је Ончоке користио мање базисне скупове, разлике између тих и овде добијених вредности  $IP$ -а и  $EA$  су реда величине процента. Додавање нитро-групе у молекул бензантрона повећава вредност  $IP$ -а за 0,32 – 0,50 eV. Како је разлика између највеће и најмање вредности  $IP$ -а изомера НБА-а 0,18 eV, може се закључити да се ове вредности не разликују знатно, те се за оксидитивне механизме мутагенезе изомера НБА-а може рећи да су слични. С друге стране, увођење нитро-групе у молекул БА повећава вредност  $EA$  за 0,39 – 0,78 eV, одакле видимо да се вредности  $EA$  изомера НБА-а знатно више разликују међу собом. Треба напоменути да је једна од највећих вредности  $EA$  добијена за најмутагенији изомер, 3-НБА (2,00 eV). С друге стране, 11-НБА, као најмање мутагенен изомер, има и најмању

вредност  $EA$  (1,63eV). Ипак, 2-НБА и 9-НБА имају готово једнаке вредности  $EA$  (1,88eV и 1,86eV, редом) иако је 9-НБА знатно мутагенији од 2-НБА (84870 rev/nmol на према 160 rev/nmol, ако узмемо као пример тест са *S. typhimurium* TA98) [145]. На основу добијених резултата може се закључити да редукција нитро-групе није једини фактор који одређује у којој мери је неки од изомера НБА-а јак мутаген у тестовима са сојевима *S. typhimurium*. Стога је, као и у случају изомера НДФ-а, потребно проучити друге дескрипторе мутагености, те ће се у даљем тексту испитати корелација између мутагених активности изомера НБА-а измерених у тестовима са различитим сојевима *S. typhimurium* (табела 3) и неких од молекулских особина ових једињења.

На основу вредности диполног момента изомери НБА-а се могу окарактерисати као поларни, а неки од њих и као високо поларни (табела 4). Тако на пример 5-НБА, 6-НБА, 8-НБА и 9-НБА имају вредност  $\mu$  од: 7,50D, 7,42D, 7,66D и 8,28D, редом. Велике вредности  $\mu$  ових изомера се могу оправдати чињеницом да је код њих нитро-група на истој страни молекула на којој је и кето-група. С друге стране, 2-НБА, код кога се нитро-група налази насупрот кето-групе, има најмању вредност диполног момента (1,71D).

**Табела 5.** Коефицијенти корелације између логаритама мутагених активности добијених у различитим тестовима изведеним са сојевима *S. typhimurium* са (+) и без (-) S9 смеше и  $\mu$  израчунатих при В3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије.

TA98	TA98NR	TA98/1,8DNP <sub>6</sub>	YG1021	YG1024	TA100	TA98	YG1021	YG1024	TA100
-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
0,92	0,80	0,83	0,86	0,89	0,86	0,96	0,90	0,92	0,93

Редослед изомера НБА-а по растућој вредности  $\mu$  је: 2-НБА < 11-НБА < < 1-НБА < 3-НБА < 4-НБА < 10-НБА < 6-НБА < 5-НБА < 8-НБА < 9-НБА. Исти редослед је, за изомере НБА-а које је испитивао, добио и Ончоке у свом раду [109]. Како се мутагена активност различитих изомера НБА-а креће у оквиру више редова величина разматрана је зависност логаритма мутагене активности изомера НБА-а од  $\mu$  за различите сојеве *S. typhimurium* (табела 5, слика 1 у Додатку 1). Мутагена активност није у задовољавајућој корелацији са диполним моментом за сојеве за које постоје експериментални подаци. Другим речима, као у случају изомера НДФ-а, и овде електростатичке интеракције могу да буду од мање важности за

стабилизацију комплекса између молекула НБА-а и ензима бактерије који врши његову мутагену активацију.

Израчунате вредности статичке поларизабилности и анизотропије поларизабилности изомера НБА-а при  $V3LYP/6-311+G(2df,p)$  нивоу теорије дате су у табели 4. Вредност  $\langle\alpha\rangle$  се повећава дуж низа изомера НБА-а по следећем редоследу: 11-НБА < 1-НБА < 8-НБА  $\approx$  6-НБА < 4-НБА < 2-НБА  $\approx$  10-НБА  $\approx$  5-НБА < 3-НБА < 9-НБА. Највеће вредности  $\langle\alpha\rangle$  имају 9-НБА и 3-НБА, код којих су нађене и највеће вредности мутагених активности, док се најмања вредност  $\langle\alpha\rangle$  може повезати са изомером који има најмању мутагену активност, тј. 11-НБА-ом. У табели 6 приказани су коефицијенти корелације за зависност логаритма мутагене активности изомера НБА-а од  $\langle\alpha\rangle$  за различите сојеве *S. typhimurium*. Може се приметити да мутагена активност сојева која се односи на додавање S9 смеше (тј. њен природни логаритам) је у веома доброј корелацији са  $\langle\alpha\rangle$  (слика 2 у Додатку 1). Најбоља корелација је пронађена код TA100 соја, код кога је  $R=0,99$ .

**Табела 6.** Коефицијенти корелације између логаритама мутагених активности добијених у различитим тестовима изведеним са сојевима *S. typhimurium* са (+) и без (-) S9 смеше и  $\langle\alpha\rangle$  израчунатих при  $V3LYP/6-311+G(2df,p)$  нивоу теорије.

TA98	TA98NR	TA98/1,8DNP <sub>6</sub>	YG1021	YG1024	TA100	TA98	YG1021	YG1024	TA100
-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
0,49	0,82	0,90	0,92	0,95	0,91	0,99	0,99	0,99	0,99

Вредност  $\Delta\alpha$  се повећава дуж низа изомера НБА-а по следећем редоследу: 6-НБА  $\approx$  1-НБА < 11-НБА < 8-НБА < 2-НБА < 4-НБА < 5-НБА < 10-НБА < 3-НБА < 9-НБА. Може се видети да највећу вредност  $\Delta\alpha$  имају најмутагенији изомери, 9-НБА и 3-НБА, док мање мутагени изомери, 1-НБА, 2-НБА, и 11-НБА, имају мање вредности овог параметра. Коефицијенти корелација зависности логаритма мутагене активности изомера НБА-а од  $\Delta\alpha$  за различите сојеве *S. typhimurium* приказани су у табели 7 и на слици 3 у Додатку 1. Као и у случају вредности  $\langle\alpha\rangle$ , мутагена активност у присуству S9 смеше је у доброј корелацији са  $\Delta\alpha$  за сојеве *S. typhimurium*. Најбоље слагање пронађено је код TA100 соја, код кога је  $R=0,99$ . Стога, као и у случају изомера НДФ-а, јачине индуктивних и дисперзионих интеракција молекула НБА-а са ензимом бактерије *S. typhimurium*

детерминишу разлике у мутагеној активности изомера НБА-а (барем када је у питању мутагена активација која се одвија уз додатак S9 смеше).

**Табела 7.** Коefицијенти корелације између логаритама мутагених активности добијених у различитим тестовима изведеним са сојевима *S. typhimurium* са (+) и без (-) S9 смеше и  $\Delta a$  израчунатих при V3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије.

TA98	TA98NR	TA98/1,8DNP <sub>6</sub>	YG1021	YG1024	TA100	TA98	YG1021	YG1024	TA100
-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
0,54	0,80	0,87	0,90	0,93	0,90	0,99	0,98	0,99	0,99

Вредности  $\Sigma I_{IR}$  изомера НБА-а, израчунатих при V3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије, приказани су у табели 4. Може се видети да је редослед изомера НБА-а дуж кога овај параметар расте: 1-НБА < 11-НБА < 6-НБА < 8-НБА < 4-НБА < 5-НБА < 10-НБА < 2-НБА < 3-НБА < 9-НБА. Као и у случају параметара повезаних са поларизабилношћу, пораст вредности  $\Sigma I_{IR}$  добро прати пораст мутагености изомера НБА-а уколико се мутагена активација одвија у присуству S9 смеше (табела 8). Најбоље слагање између логаритма мутагене активности и сојевима *S. typhimurium* и  $\Sigma I_{IR}$  пронађено је код TA100 соја, код кога је R=0,99.

**Табела 8.** Коefицијенти корелације између логаритама мутагених активности добијених у различитим тестовима изведеним са сојевима *S. typhimurium* са (+) и без (-) S9 смеше и  $\Sigma I_{IR}$  израчунатих при V3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије.

TA98	TA98NR	TA98/1,8DNP <sub>6</sub>	YG1021	YG1024	TA100	TA98	YG1021	YG1024	TA100
-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
0,52	0,77	0,86	0,89	0,92	0,89	0,99	0,99	0,97	0,99

У табели 4 дате су суме Раманских интензитета изомера НБА-а по свим нормалним модовима израчунате при V3LYP/6-311+G(2df,p) и V3LYP/6-311+G(df,pd) нивоу теорије. Редослед изомера НБА-а по растућим вредностима  $\Sigma A_{Raman}$  израчунате при V3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије је: 11-НБА < 6-НБА < 1-НБА < 8-НБА < 2-НБА < 5-НБА < 10-НБА < 4-НБА < 9-НБА < 3-НБА, док се при V3LYP/6-311+G(df,pd) нивоу теорије међа само распоред 1-НБА-а и 8-НБА-а. Може се видети да изомер са највећом мутагеном активношћу (3-НБА) има и највећу вредност  $\Sigma A_{Raman}$ , док изомер са најмањом мутагеном активношћу (11-НБА) поседује и најмању вредност  $\Sigma A_{Raman}$ . Разлика вредности  $\Sigma A_{Raman}$  за 3-НБА-а и 11-НБА-а представља 85% вредности  $\Sigma A_{Raman}$  коју има 3-НБА, док је

мутагена активност 3-НБА неколико редова величине већа од оне коју има 11-НБА. Може се закључити да се изомери НБА-а могу најлакше разликовати на основу разлика у вредностима  $\Sigma A_{Raman}$ , као и да ће се мутагене активности изомера за које не постоје експериментални подаци најбоље моћи проценити на основу вредности  $\Sigma A_{Raman}$ . У табели 9 приказане су вредности коефицијената корелација између  $\Sigma A_{Raman}$  добијених при ВЗЛР/6-311+G(2df,p) и ВЗЛР/6-311+G(df,p) нивима теорије и логаритама мутагених активности изомера НБА-а добијених у тестовима са различитим сојевима *S. typhimurium* (са и без S9 смеше). Може се видети да између  $\Sigma A_{Raman}$  и логаритма мутагених активности изомера НБА-а постоји знатно боља корелација него када су у питању до сада разматране величине које карактеришу ове изомере (слике 5 и 6 у Додатку 1).

**Табела 9.** Коефицијенти корелације између логаритама мутагених активности добијених у различитим тестовима изведеним са сојевима *S. typhimurium* са (+) и без (-) S9 смеше и  $\Sigma A_{Raman}$  израчунатим при ВЗЛР функционалну и 6-311+G(2df,p), тј. 6-311+G(df,p) базисном скупу.

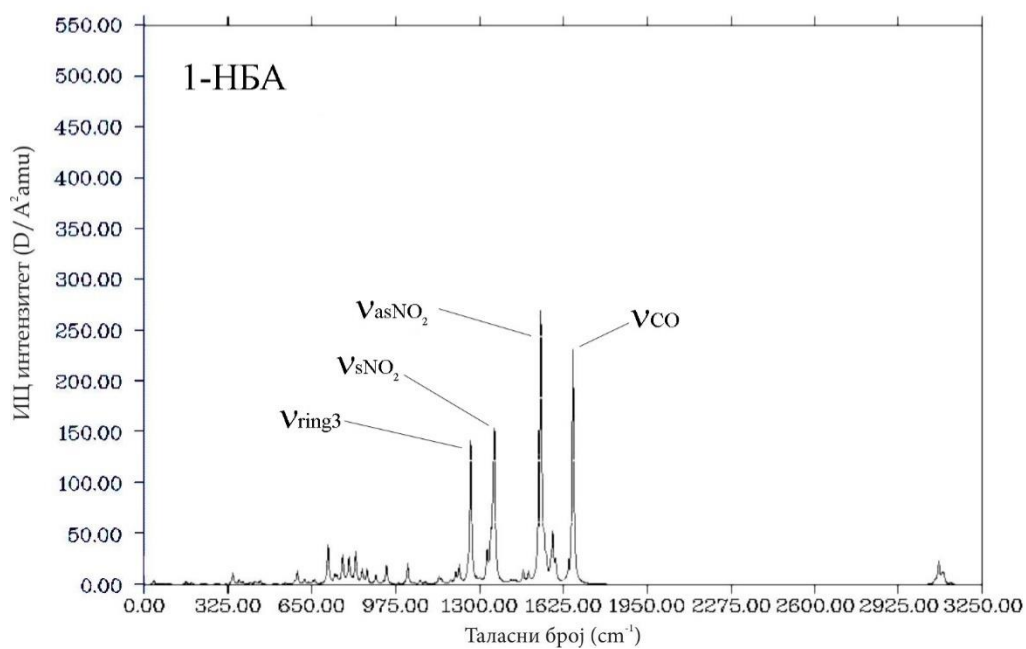
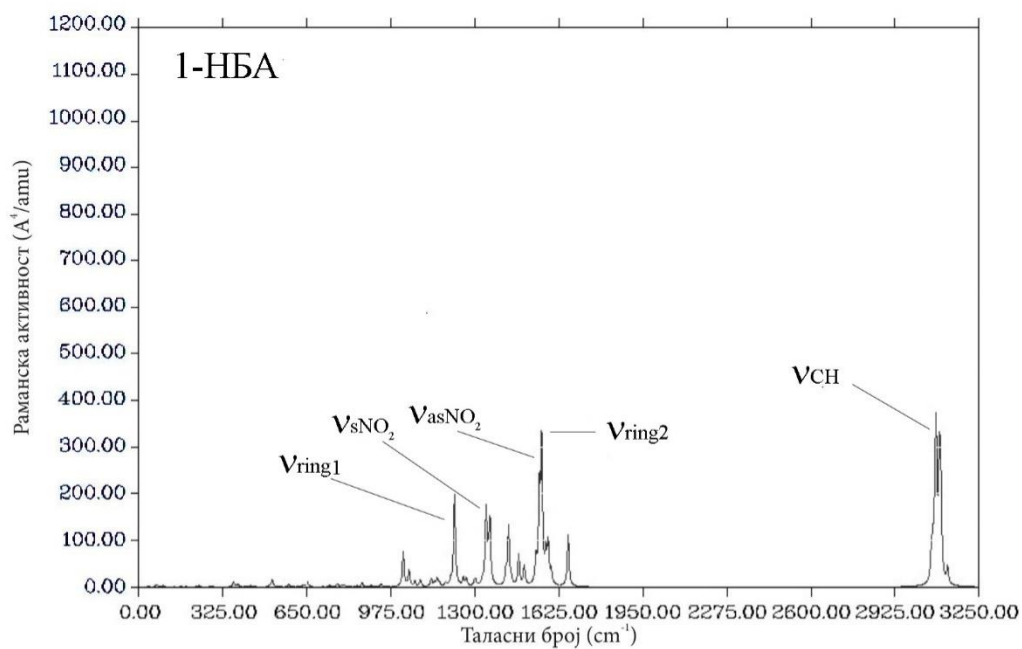
	TA98	TA98NR	TA98/1,8DNP <sub>6</sub>	YG1021	YG1024	TA100	TA98	YG1021	YG1024	TA100
	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
6-311+G(2df,p)	0,97	0,95	0,96	0,96	0,99	0,96	1,00	0,99	0,99	0,98
6-311+G(df,pd)	0,97	0,94	0,96	0,96	0,99	0,96	1,00	0,99	0,99	0,98

Мада величина базисног скупа утиче на вредност  $\Sigma A_{Raman}$  (табела 4), коефицијент корелације између  $\Sigma A_{Raman}$  и логаритма мутагених активности се не мења знатно са променом базисног сета. Како Раманске активности зависе од извода компоненти електронске поларизабилности, добра корелација са мутагеним активностима потврђује да индуктивне и дисперзионе интеракције могу имати битну улогу у механизму мутагене активације изомера НБА-а. На бази спектроскопских особина може се рећи да је за очекивати да ће се вредности мутагених активности 6-НБА-а и 8-НБА-а у сојевима *S. typhimurium* наћи између вредности 11-НБА-а и 2-НБА-а, док би вредности мутагене активности 4-НБА-а, 5-НБА-а и 10-НБА-а требало се нађу између вредности 2-НБА-а и 9-НБА-а.

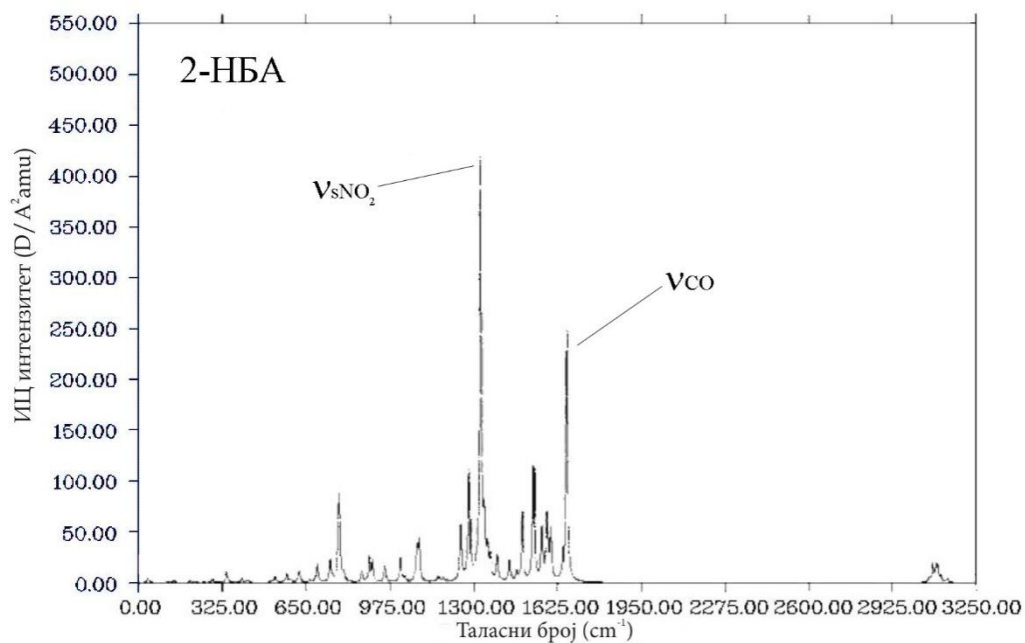
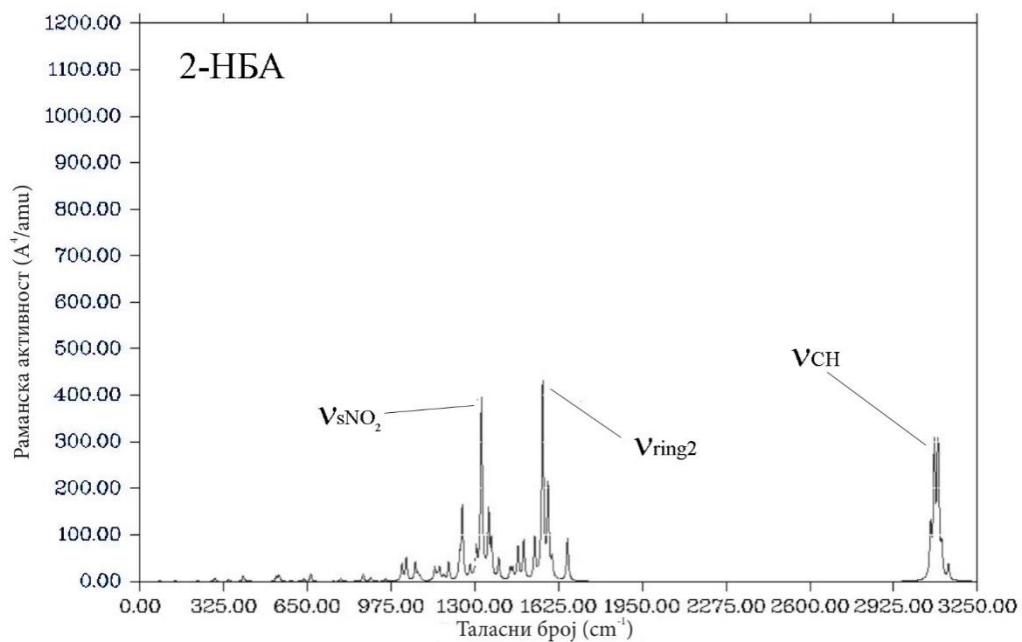
Пошто су суме по Раманским активностима у доброј корелацији са мутагеним активностима изомера НБА-а, израчунати су њихови Рамански спектри (слике 18-22, слике 1-5 у Додатку 2). Како би се додатно уочиле разлике између

изомера НБА-а и како би се добили додатни подаци о њиховој мутагеној активацији, израчунати су и инфрацрвени спектри (слике 18-22, слике 1-5 у Додатку 2). Извршена је и асигнација најинтензивнијих трака у Раманским и ИЦ спектрима изомера НБА-а. Примећује се да најинтензивнији прелази одговарају  $\nu_{sNO_2}$  вибрацији; затим асиметричној вибрацији N-O веза,  $\nu_{asNO_2}$  (при којој не долази до истезања C-N везе); истежућим вибрацијама C-N веза,  $\nu_{CN}$ ; и вибрацијама у којима долази до истезања и деформисања C-C и C-H веза, тј.  $\nu_{ring1}$ ,  $\nu_{ring2}$  и  $\nu_{ring3}$ . Вибрације  $\nu_{ring1}$ ,  $\nu_{ring2}$  и  $\nu_{ring3}$  молекула молекула бензантрона могу се видети на слици 23.

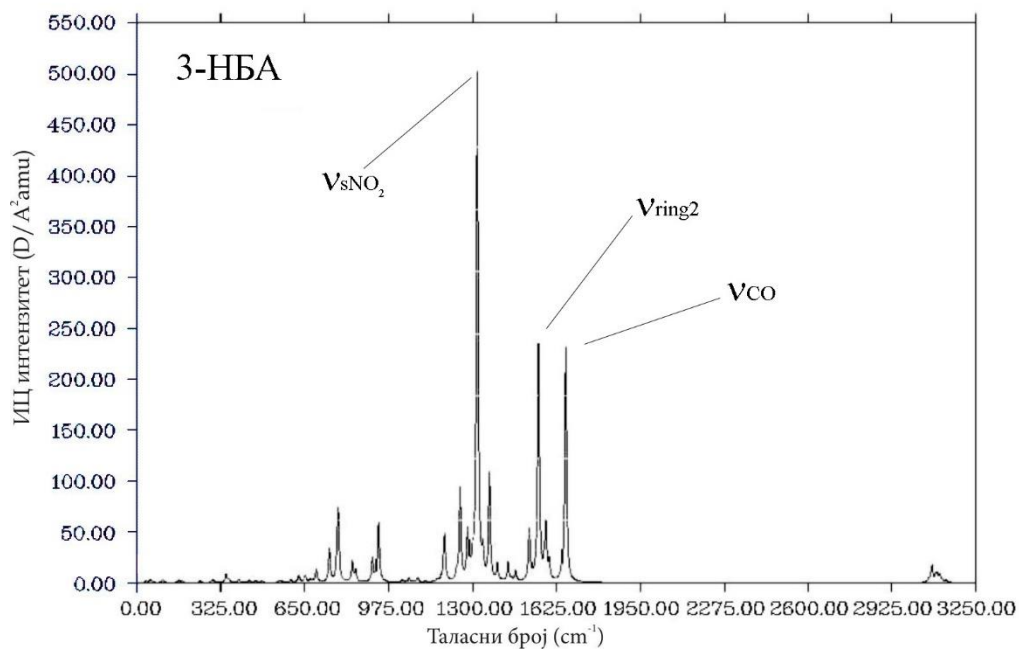
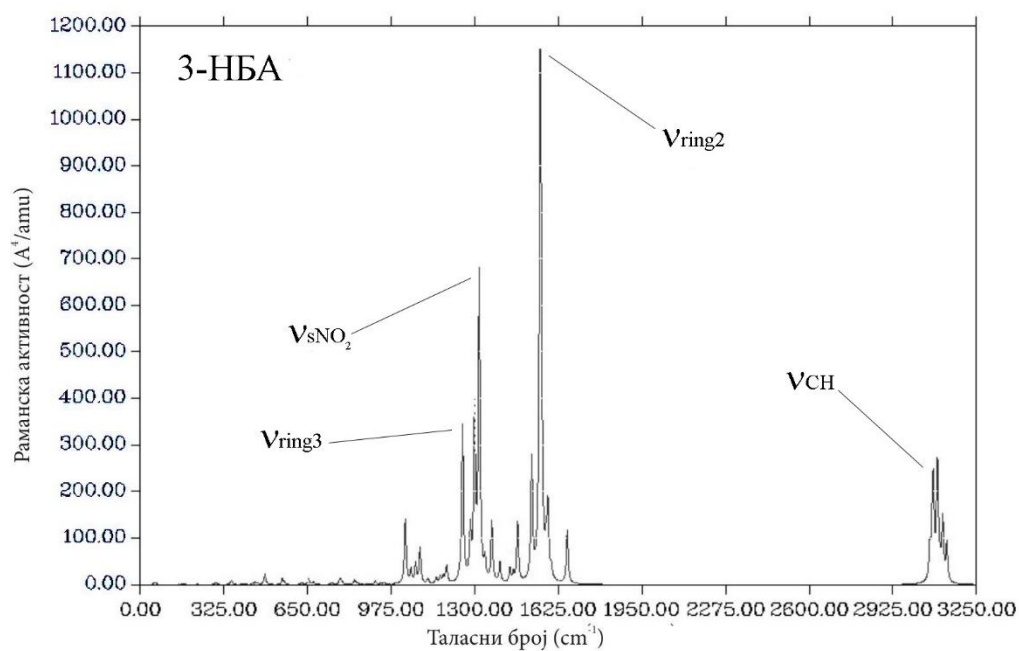




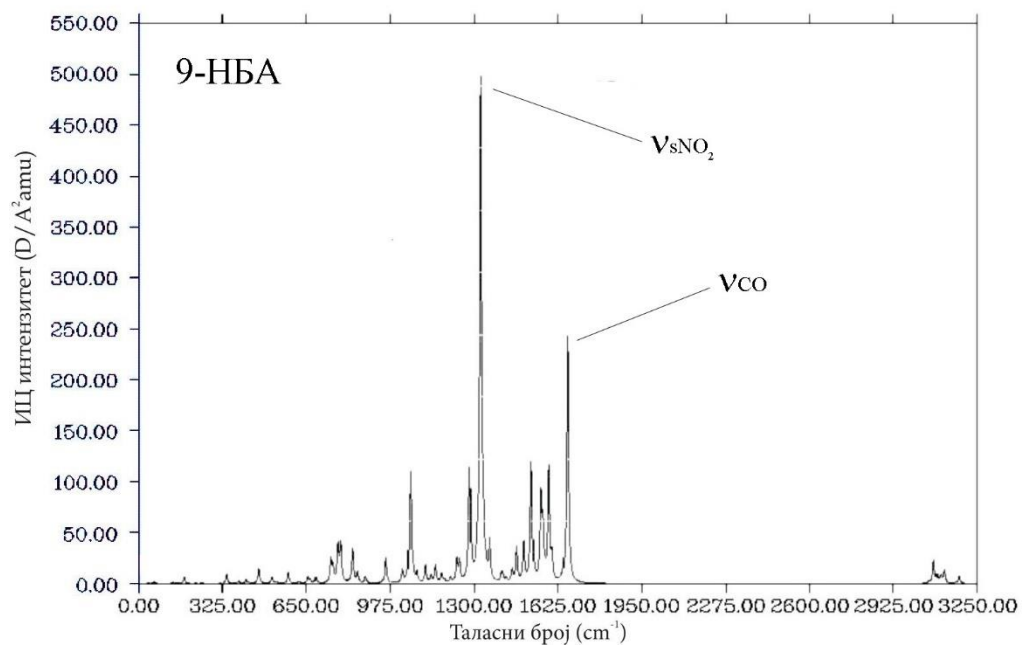
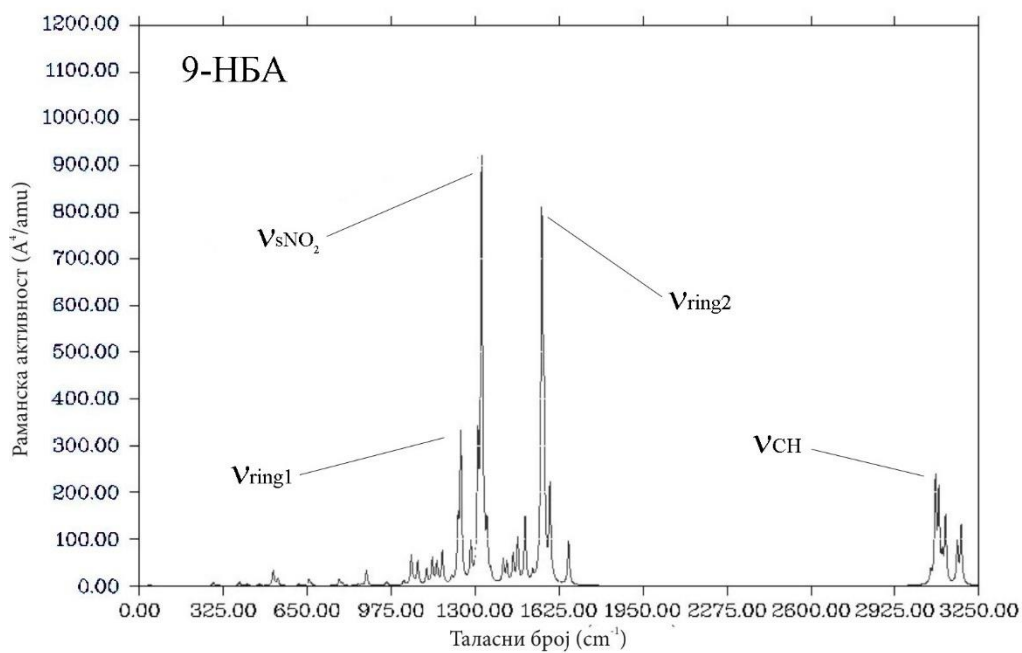
**Слика 18.** Рамански (горе) и ИЦ (доле) спектар 1-НБА-а израчунати при  $B3LYP/6-311+G(2df,p)$  нивоу теорије и у опсегу  $0-3250\text{ cm}^{-1}$ . Најзначајнији нормални модови су истакнути стрелицом. Таласни бројеви су скалирани корекционим фактором  $0,9686$  преузетим из [235]. Полуширина на полувисини је  $10\text{ cm}^{-1}$ .



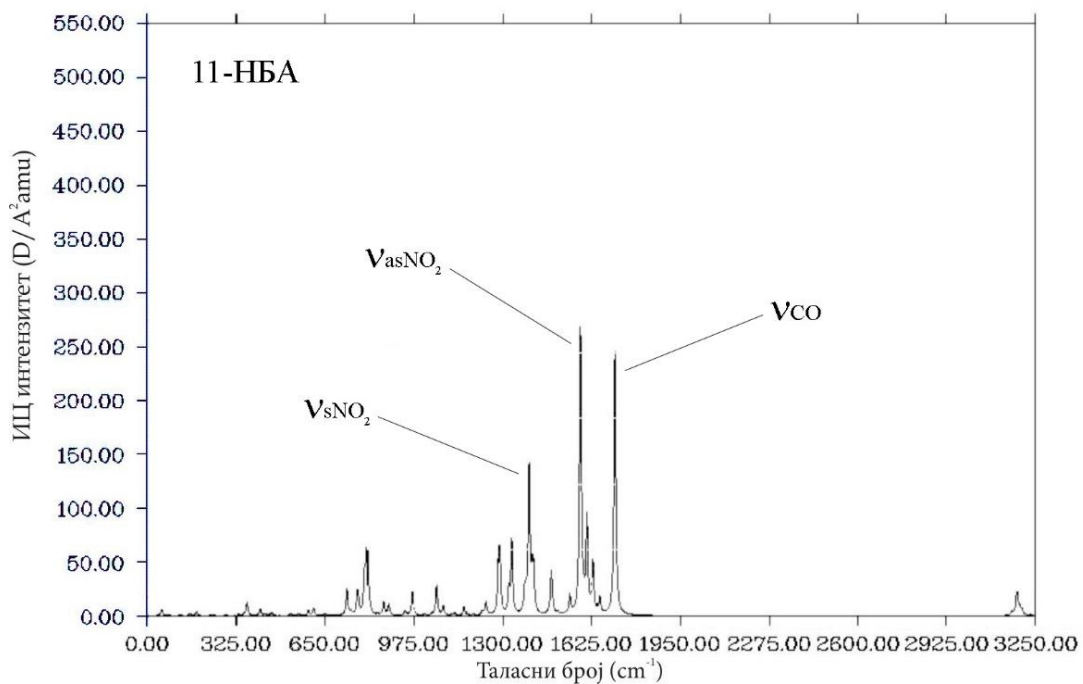
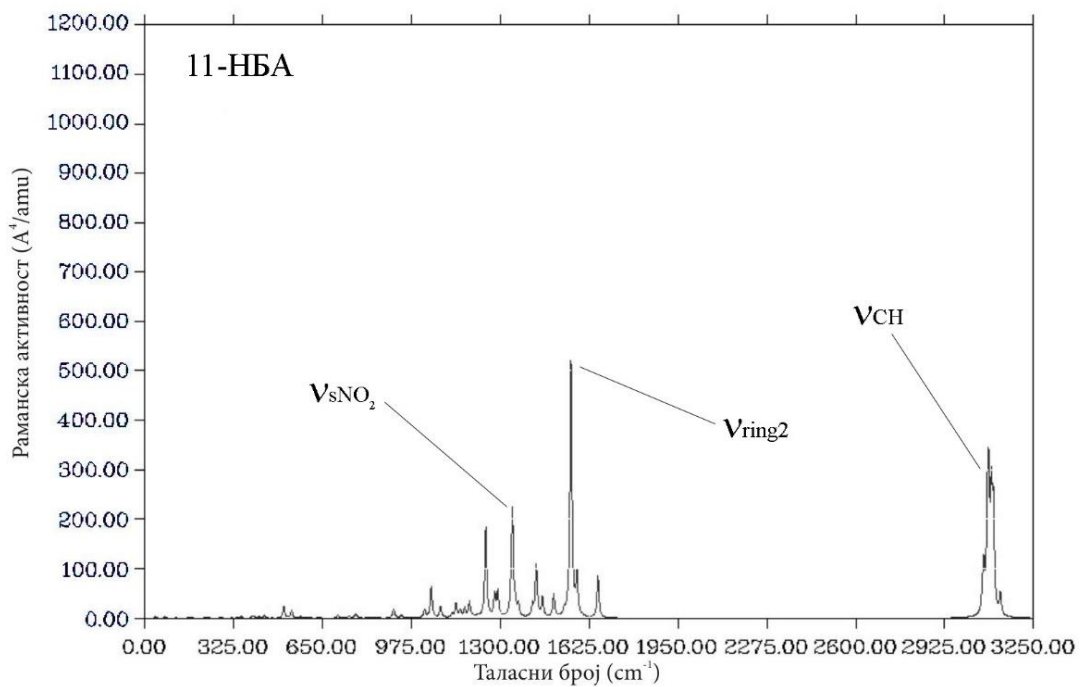
**Слика 19.** Рамански (горе) и ИЦ (доле) спектар 2-НБА-а израчунати при V3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије и у опсегу 0–3250  $\text{cm}^{-1}$ . Најзначајнији нормални модови су истакнути стрелицом. Таласни бројеви су скалирани корекционим фактором 0,9686 преузетим из [235]. Полуширина на полувисини је 10  $\text{cm}^{-1}$ .



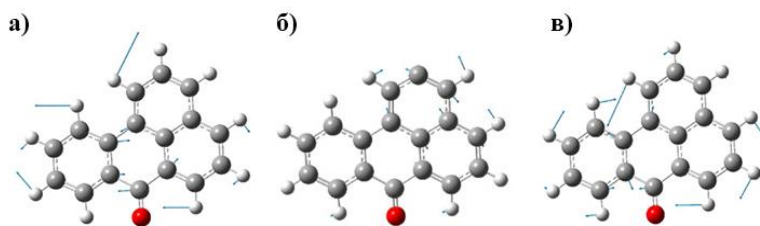
**Слика 20.** Рамански (горе) и ИЦ (доле) спектар 3-НБА-а израчунати при V3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије и у опсегу 0–3250  $\text{cm}^{-1}$ . Најзначајнији нормални модови су истакнути стрелицом. Таласни бројеви су скалирани корекционим фактором 0,9686 преузетим из [235]. Полуширина на полувисини је 10  $\text{cm}^{-1}$ .



**Слика 21.** Рамански (горе) и ИЦ (доле) спектар 9-НБА-а израчунати при ВЗLYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије и у опсегу 0–3250  $\text{cm}^{-1}$ . Најзначајнији нормални модови су истакнути стрелицом. Таласни бројеви су скалирани корекционим фактором 0,9686 преузетим из [235]. Полуширина на полувисини је 10  $\text{cm}^{-1}$ .



**Слика 22.** Рамански (горе) и ИЦ (доле) спектар 11-НБА-а израчунати при ВЗЛУР/6-311+G(2df,p) нивоу теорије и у опсегу  $0-3250\text{ cm}^{-1}$ . Најзначајнији нормални модови су истакнути стрелицом. Таласни бројеви су скалирани корекционим фактором 0,9686 преузетим из [235]. Полуширина на полувисини је  $10\text{ cm}^{-1}$ .



Слика 23. Вибрације  $\nu_{ring1}$  (а),  $\nu_{ring2}$  (б) и  $\nu_{ring3}$  (в) молекула бензантрона.

Са слика 19, 20 и 21 се види да постоји сличност између вибрационих спектра 2-НБА-а, 3-НБА-а и 9-НБА-а, тј. изомера са планарном геометријом прстенова за које су познате мутагене активности. У ИЦ спектрима 2-НБА-а, 3-НБА-а и 9-НБА-а најинтензивнија трака одговара  $\nu_{sNO_2}$  вибрацији и, уколико се искористи фактор скалирања 0.9686 [235], налази се на:  $1325\text{ cm}^{-1}$ ,  $1317\text{ cm}^{-1}$  и  $1324\text{ cm}^{-1}$ , редом. Може се видети да интензитет овог пика расте у низу од 2-НБА-а до 3-НБА-а:  $431\text{ km mol}^{-1}$  (2-НБА) <  $504\text{ km mol}^{-1}$  (9-НБА) <  $513\text{ km mol}^{-1}$  (3-НБА), тј. по истом редоследу по коме расте и мутагена активност ових изомера. У Раманском спектру ових изомера два најинтензивнија пика потичу од  $\nu_{sNO_2}$  и  $\nu_{ring2}$  вибрација. Код 3-НБА-а најинтензивнији пик ( $1140\text{ \AA}^4\text{ amu}^{-1}$ ) потиче од  $\nu_{ring2}$  вибрације и налази се на  $1555\text{ cm}^{-1}$ . Код 9-НБА-а ова вибрација је на  $1558\text{ cm}^{-1}$  и има мању Раманску активност,  $918\text{ \AA}^4\text{ amu}^{-1}$ . Од ова три изомера, 2-НБА поседује најмању Раманску активност  $\nu_{ring2}$  вибрације ( $528\text{ \AA}^4\text{ amu}^{-1}$ ), при чему се она јавља у спектру овог изомера на  $1563\text{ cm}^{-1}$ . С друге стране, као што се из Раманског спектра 9-НБА-а види, код овог изомера најинтензивнија трака је она која припада  $\nu_{sNO_2}$  вибрацији. За разлику од 9-НБА-а, код 2-НБА-а и 3-НБА-а најинтензивнија вибрација је  $\nu_{ring2}$ .

Спектри два изомера за које су мутагености експериментално познате, а код којих ароматични прстенови нису планарни, 1-НБА и 11-НБА, се знатно разликују (слике 18 и 22) од спектра 2-НБА-а, 3-НБА-а и 9-НБА-а. Најинтензивнији пик у ИЦ спектру ова два изомера ( $\nu_{asNO_2}$ ) налази се на  $1535\text{ cm}^{-1}$  (1-НБА, слика 18), тј.  $1536\text{ cm}^{-1}$  (11-НБА, слика 22). Оба ова изомера се карактеришу тиме што њихови прстенови нису планарни и нитро-група није у равни прстена за који је везана (слика 15). Рамански спектри ова два изомера се знатно разликују међу собом.

Код 1-НБА-а (слика 18) се јављају два спојена интензивна прелаза, поменути прелаз на  $1550\text{ cm}^{-1}$  и  $\nu_{ring2}$  на  $1560\text{ cm}^{-1}$ . С друге стране, код 11-НБА-а (слика 22) од изражених интензивних прелаза јавља се само онај на  $1560\text{ cm}^{-1}$  који потиче од  $\nu_{ring2}$  док прелаз који одговара вибрационом моду истезања N-O веза није изражен. Непостојање у Раманском спектру јаким прелазима који укључују истезање C-N и N-O веза, као и непланаран распоред система ароматичних прстенова и нитро-групе, може утицати на формирање комплекса између нитроредуктазе и 11-НБА-а и даље на редукцију нитро-групе. Стога се може очекивати да је редукција нитро-групе код овог изомера отежана, што може бити разлог за ниску мутагену активност 11-НБА-а у тестовима са *S. typhimurium*. За разлику од 11-НБА, експериментално одређене мутагене активности 1-НБА-а су знатно веће (табела 3). Такође, може се приметити да у Раманским спектрима 6-НБА-а (слика 3 у Додатку 2) и 8-НБА-а (слика 4 у Додатку 2) не постоје јаки прелазима који укључују истезање C-N и N-O веза, што у складу са овде изложеном претпоставком може значити да се код ових изомера може очекивати мања мутагена активност.

Генерално гледано положај нитро-групе има највећи утицај на изглед спектра у региону  $1000\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ , те се он може користити за разликовање изомера НБА-а. Могу се очекивати знатне разлике у вредностима промена диполних момената и електронских поларизабилности до којих долази током истежућих вибрација C-N и N-O веза, што опет може имати утицаја на јачину интермолекуларне интеракције нитроредуктаза – изомер НБА-а. Потребно је нагласити да механизам редукције нитро-групе, као и просторна геометрија изомера игра битну улогу у мутагеној активацији ових изомера. Такође, треба напоменути да иако је у овде дата само асигнација најинтензивнијих трака ИЦ и Раманског спектра, ово представља прве резултате који се тичу вибрационих спектра изомера НБА-а. У недавно објављеном раду Ончокеа и сарадника објавила је детаљнија асигнација експериментално и теоријски добијених ИЦ и Раманских спектра бензантрона и 2-НБА-а, за које су добили доста добро слагање [294].

### 6.3. Закључак

Анализом равнотежних геометрија утврђено је да се код 1-НБА-а и 11-НБА-а јавља како непланарност ароматичних прстенова тако и непланарност нитро-групе и прстена за који је везана. С друге стране, нитро-група није планарна са равни прстенова код 3-НБА-а, 4-НБА-а, 6-НБА-а и 8-НБА-а. Слаба мутагеност коју показују 1-НБА-а и 11-НБА-а би могла бити последица неадекватног уклапања у активно место ензима који врши његову мутагену активацију. Потврђена је раније позната чињеница да код изомера нитробензантрона не постоји јасна веза између величине диедарских углова и мутагене активности. Редослед стабилности према растућој релативној енергији изомера је: 2-НБА < 9-НБА < 10-НБА < 5-НБА < < 3-НБА < 4-НБА < 6-НБА < 8-НБА < 11-НБА < 1-НБА. Као и у случају изомера НДФ-а, показано је да се стабилност изомера НБА-а не може повезати са њиховом мутагеношћу.

Постоје мале разлике између вредности  $IP$ -а изомера НБА-а, па је закључено да оксидитивни процеси нису у корелацији са мутагеном активношћу изомера НБА-а. Мада се изомери НБА-а знатно више разликују међу собом по вредностима  $EA$ , ова величина није у корелацији са мутагеним активностима у сојевима *S. typhimurium* TA98, што указује да редукција нитро-групе није ступањ који детерминише мутагену активацију у тестовима са овом бактеријом.

Пронађени редослед изомера НБА-а по растућој вредности  $\mu$  је у складу са оним који се може наћи у литератури [109]. Као и у случају изомера НДФ-а, вредности  $\mu$  не прате добро пораст мутагених активности изомера НБА-а, па електростатичке интеракције могу да буду од мање важности за стабилизацију ензим – супстрат комплекса који настаје при мутагеној активацији.

Установљено је да постоји врло добра корелација између параметра  $\langle a \rangle$ ,  $\Delta\alpha$  и  $\Sigma A_{Raman}$  и логаритма мутагене активности у тестовима са одређеним сојевима *S. typhimurium*. Пронађено је да се, код свих параметра, најбоља корелација јавља код TA100 соја. С друге стране,  $\Sigma A_{Raman}$  је параметар који се генерално најбоље корелише са мутагеном активношћу у свим разматраним сојевима. Може се закључити да индуктивне и дисперзионе интеракције могу имати битну улогу у механизму мутагене активације изомера НБА-а. Код изомера 11-НБА који је



изузетно ниске мутагене активности не постоји изражен пик у Раманском спектру који укључује истежуће вибрације N-O и C-N веза. Ово може бити индикатор који упућује на ниску мутагену активност појединих изомера НБА-а. Такође, утврђене су карактеристике вибрационих спектра у региону  $1000\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$  на основу којих се изомери НБА-а могу разликовати. На основу добијених резултата може се предвидети тренд у испољавању мутагене активности изомера за које нема података. Тако би мутагене активности 6-НБА-а и 8-НБА-а у сојевима *S. typhimurium* могле да буду између вредности мутагених активности изомера 11-НБА-а и 2-НБА-а, а вредности 4-НБА-а, 5-НБА-а и 10-НБА-а између вредности 2-НБА-а и 9-НБА-а.

## 7. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА - СТАБИЛНОСТ, КОНФОРМАЦИОНА ФЛЕКСИБИЛНОСТ АРОМАТИЧНИХ ПРСТЕНОВА И ОПИС ВЕЗА КОРИШЋЕЊЕМ ETS-NOSV МЕТОДЕ КОД СУПСТИТУИСАНИХ (CH<sub>3</sub>-, Cl-, NH<sub>2</sub>-) НАФТАЛЕНА

### 7.1. Рачунски метод

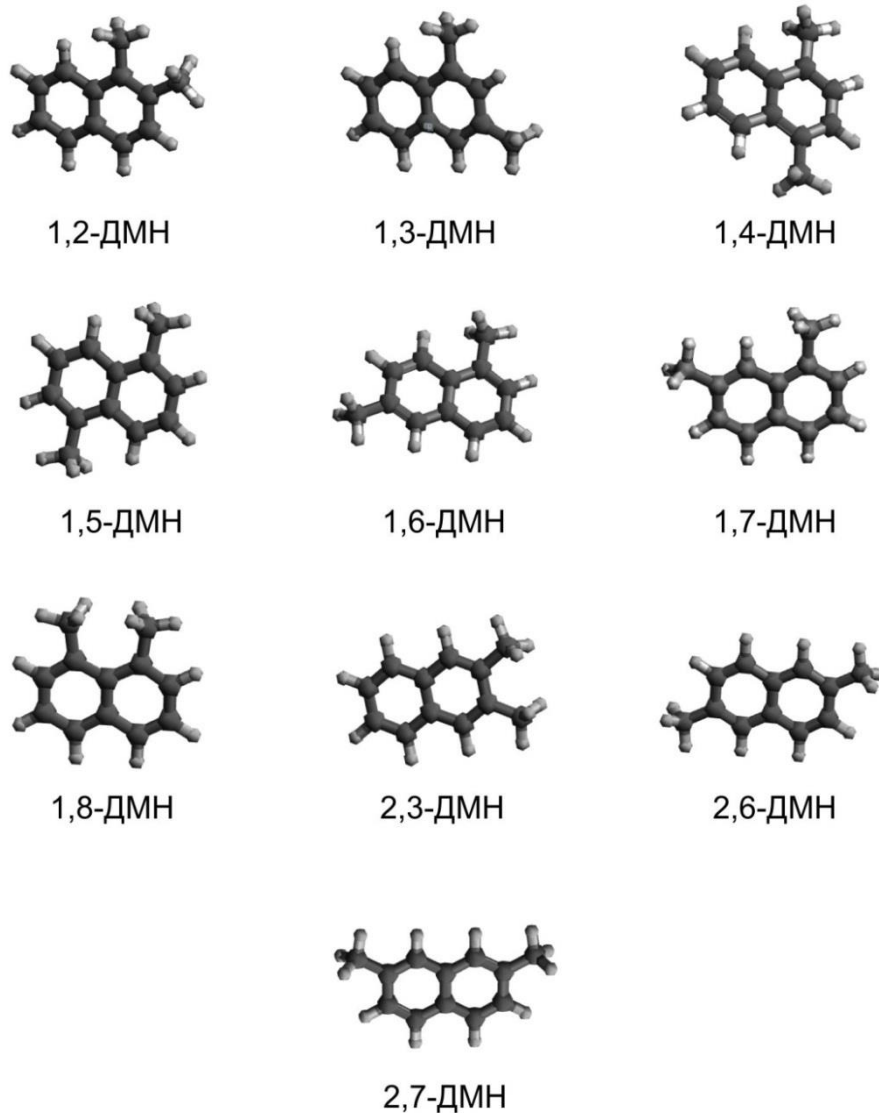
Равнотежне геометрије свих супституисаних нафталена оптимизоване су при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије. Оптимизације геометрије су урађене без претпоставке о симетрији молекула. Међу израчунатим фреквенцијама није нађена ниједна са имагинарном вредношћу тј. све добијене структуре одговарају минимумима на површини потенцијалне енергије. Енергије молекула нафталена и његових деривата одређене су при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије. Фактор скалирања 0,9764 [292] искоришћен је за корекције за нулту вредност вибрационе енергије. Релативне енергије изомера ДМН су додатно израчунате и при CCSD(T)/aug-cc-pVDZ нивоу теорије на оптимизованим геометријама које су добијене B3LYP/cc-pVTZ нивоом теорије. Ароматичности прстенова супституисаних нафталена израчунате су помоћу два NICS индекса, NICS(1) и NICS(1)<sub>zz</sub>, за шта је искоришћен GIAO/6-311+G(d,3dp) ниво теорије. Израчунавање константе ригидности прстенова урађено је по методи коју су увели Шишкин (Shishkin) и сарадници [295,296]. Према овој методи, диедарски угао између веза једног прстена,  $\phi$ , се фиксира у интервалу 0-20° са кораком 5° и врши се парцијална оптимизација, након чега се тражи енергија деформације (у односу на равнотежну геометрију),  $E_{\text{def}}(\phi)$ . Овако добијене енергије се користе да би се методом најмањих квадрата нашле вредности константе ригидности,  $k$ , и параметра  $b$ , таквих да важи  $E_{\text{def}}(\phi) = b + k\phi^2$ . У оквири прстена се разматрају сви диедарски углови. На крају се, за све прстенове унутар једињења, узима најмања вредности  $k$  и рачуна средња вредност ових константи. Овако добијена вредност се назива средња константа ригидности,  $k_{\text{avg}}$ . Шишкин је са сарадницима показао да DFT методе дају мање

вредности константа ригидности у односу на експерименталне резултате, као и да MP4 и CC методе дају приближно исте резултате као и MP2 метода [296]. У случају нафталена и фенантрена добијена су добра слагања између експерименталних резултата и оних добијених при MP2/cc-pVDZ нивоу теорије [297]. Стога је и овом раду коришћен овај ниво теорије. За изомере ТМН-а је показано да се конформациона флексибилност скоро не мења уколико се молекула посматра у води као поларној средини [165]. Као и у случају изомера НДФ-а, анализа веза између метил-групе и остатка молекула ДМН-а и анализа веза између супституисаних нафталена урађена је EDA и ETS-NOCV методама помоћу BP86 функционала уз урачунавање дисперзионе корекције (BP86-D) и BLYP функционала, у оба случаја уз коришћење базисног сета TZ2P. Сам BLYP функционал је у литератури употребљен за анализу везе у молекулима антрацена и фенантрена [298]. Релативистички ефекти су, као и раније, били урачунати кроз ZORA апроксимацију.

Одређивање равнотежних геометрија и анализа флексибилности свих испитиваних деривата нафталена урађени су коришћењем програмског пакета Gaussian 09 [242] и 03 [243]. CCSD(T) енергије добијене су уз помоћ програмског пакета Molpro [244]. EDA и ETS-NOCV анализе урађене су уз помоћ ADF 2014 програмског пакета [246,247]. Површине деформационе густине добијене су уз помоћ ADF-GUI графичког инхтерфејса.

## 7.2. Резултати и дискусија

Равнотежне геометрије изомера ДМН-а добијене на B3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије приказане су на слици 24. Сви изомери ДМН се карактеришу копланарном геометријом ароматичних прстенова.



Слика 24. Оптимизоване геометрије изомера ДМН-а при B3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије.

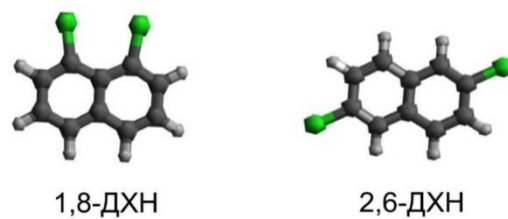
**Табела 10.** Релативне енергије (у kcal/mol) кориговане за енергију основног вибрационог нивоа ( $\Delta E_{EV}$ ) различитих деривата нафталена израчунате при B3LYP/6-311+G(2df,p) и CCSD(T)/aug-cc-pVDZ (вредности у заградама) нивоу теорије (у kcal/mol)<sup>a</sup>.

2,7-ДМН	2,6-ДМН	2,3-ДМН	1,3-ДМН	1,6-ДМН	1,7-ДМН	1,4-ДМН	1,5-ДМН	1,2-ДМН	1,8-ДМН
0,00	0,05	1,01	1,17	1,19	1,22	2,58	2,64	3,82	9,14
(0,13)	(0,17)	(0,00)	(0,05)	(0,17)	(0,15)	(0,36)	(0,33)	(1,75)	(5,87)
2,3,6,7-ТеМН	1,3,5,7-ТеМН	1,4,5,8-ТеМН		2,6-ДХН	1,8-ДХН		2,6-ДАН	1,8-ДАН	
0,00	0,54	18,33		0,00	10,46		0,00	1,79	

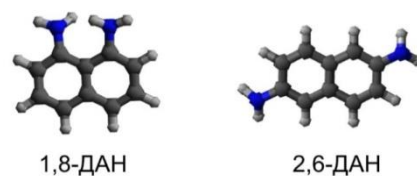
<sup>a</sup> За корекцију вибрационих енергија коришћен је скалирајући фактор 0,9764 [292]



**Слика 25.** Оптимизоване геометрије 1,3,5,7-ТеМН-а, 1,4,5,8-ТеМН-а и 2,3,6,7-ТеМН-а при B3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије.



Слика 26. Оптимизоване геометрије 1,8-ДХН-а и 2,6-ДХН-а при V3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије.



Слика 27. Оптимизоване геометрије 1,8-ДАН и 2,6-ДАН при V3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије.

Табела 11. Нормализоване константе брзина деградације, у  $(\text{mg/L})^{-1} (\text{h})^{-1}$  (преузете из [162]) и средње поларизабилност, у а.у. (преузете из [254]) за изомере диметилнафталена.

	1,2-ДМН	1,3-ДМН	1,4-ДМН	1,5-ДМН	1,6-ДМН	1,7-ДМН	1,8-ДМН	2,3-ДМН	2,6-ДМН	2,7-ДМН
$k_b$	0,10	0,12	0,055	0,065	0,12	/	0,033	/	0,20	0,36
$\langle \alpha \rangle^a$	142,39	143,30	141,49	141,59	143,36	143,21	140,61	144,30	145,62	145,55
$\langle \alpha \rangle^b$	198,40	199,19	197,56	197,82	199,04	199,18	197,27	200,32	200,69	200,74

<sup>a</sup> вредности израчунате за вакуум (кофицијент корелације R= 0,99)

<sup>b</sup> вредности израчунате за водене растворе (кофицијент корелације R= 0,99)

Релативне електронске енергије изомера ДМН-а израчунате и кориговане на енергију основног вибрационог нивоа приказане су у табели 10. При ВЗLYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије стабилност изомера опада по следећем редоследу: 2,7-ДМН  $\approx$  2,6-ДМН > 2,3-ДМН > 1,3-ДМН  $\approx$  1,6-ДМН  $\approx$  1,7- ДМН > > 1,4-ДМН  $\approx$  1,5-ДМН > 1,2-ДМН > 1,8-ДМН. Са смањењем броја метил-група које се налазе на  $\beta$ -позицијама смањује се и стабилност молекула. Овде је згодно напоменути да су Либрандо и Алпароне у једном од својих радова добили идентичан редослед стабилности изомера ДМН-а при свим нивоима теорије при којима су вршили испитивања, тј. ВЗLYP/6-311+G(d,p), HF/6-31G(d,p), MP2/6-311+G(d,p) и ВЗLYP/6-31G(d,p) [254]. С друге стране овде је при CCSD(T)/aug-cc-pVDZ нивоу теорије добијен нешто другачији распоред: 2,3-ДМН  $\approx$  1,3-ДМН > 2,7-ДМА  $\approx$  1,7-ДМА  $\approx$  1,6-ДМА  $\approx$  2,6-ДМА > 1,5-ДМА  $\approx$   $\approx$  1,4-ДМА > 1,2-ДМА > 1,8-ДМА. Независно од примењеног нивоа теорије, може се видети да 1,8-ДМА показује драстично мању стабилност у односу на остале изомере, што се може објаснити великим стерним сметњама узмеђу двеју блиских метил-група. Једино код овог изомера запажено је знатно одступање угла између метил-групе и равни прстена за који је везана, угао C<sub>метил</sub>-C1-C8a (тј. C<sub>метил</sub>-C8-C8a) износи 124,8°.

Равнотежне геометрије изомера 1,4,5,8-ТеМН-а, 1,3,5,7-ТеМН-а и 2,3,6,7-ТеМН-а приказане су на слици 25, равнотежне геометрије изомера 1,8-ДХН-а и 2,6-ДХН-а на слици 26, док су за изомере 1,8-ДАН-а и 2,6-ДАН-а равнотежне геометрије приказане на слици 27. Из табеле 10 се може видети да су распореди ових изомера по опадајућој стабилности следећи: 2,3,6,7-ТеМН > > 1,3,5,7-ТеМН > 1,4,5,8-ТеМН; 2,6-ДХН > 1,8-ДХН; 2,6-ДАН > 1,8-ДАН, тј. да и у овим случајевима поред стерних сметњи као последице близине два супституента, на стабилност утиче и положај самих супституената, те да су изомери стабилнији уколико су супституенти у  $\beta$ -положају.

Либрандо и Алпароне [254] су теоријски израчунали вредности *IP*-а и *EA* свих изомера ДМН-а и указали да ове две величине немају значајан утицај на разлике у брзинама биодеградације ових молекула. Стога, *IP*-и и *EA* изомера ДМН-а овде нису били предмет разматрања.

Вамер и Петерс [162] су испитивале брзину разградње 22 ПАУ-а (табела 11), и показале да је дубина шупљине активног места ензима 1,2-НДО-е  $\sim 6$  Å, ширина  $\sim 8$  Å, а дужина  $\sim 10$  Å. Као један од закључака оне су истакле да се сви изомери ДМН-а могу разградити помоћу овог ензима. У поменутом раду утврђено је и да је брзина разградње обрнуто пропорционална усредњеној ширини молекула ПАУ-а, тј. да је брзина разградње неког изомера већа уколико је већи број његових супституената на  $\beta$ -положајима. Касније су Либрандо и Алпароне показали да су брзине деградације у одличној корелацији са  $\langle \alpha \rangle$  [254] (табела 11).

### ***7.2.1. Веза између конформационе деформабилности ароматичних прстенова и релативне стабилности изомера диметилнафталена***

При уласку у активно место ензима сам молекул ПАУ се у извесној мери деформише, те његове димензије могу донекле превазилазити димензије активног места. Шишкин је са сарадницима показао да ароматични прстенови нафталена, антрацена и фенантрена поседују велику конформационалну деформабилност [163]. Показано је да и код изомера ТМН-а постоји велики утицај супституената на конформационалне карактеристике ароматичних прстенова нафталена [165]. Стога је овде извршена анализа конформационе деформабилности изомера ДМН-а (табела 12 и Додатак 3). Из табеле 12 се може видети да ароматични прстенови изомера ДМН-а такође показују високу флексибилност промене конформације. Повећање енергије изомера ДМН-а које прати промену геометрије прстенова из равнотежне (планарне) у ону у којој је један од диедарских углова  $20^\circ$  је у интервалу од 1,7 – 2,5 kcal/mol (Додатак 3). Из табеле 12 се може видети и да је за постизање (енергетски) најповољније овакве конформације потребно уложити енергију између 1,7 и 2,4 kcal/mol, али и да се ова енергија генерално смањује са повећањем броја метил-група на  $\alpha$ -позицијама.



**Табела 12.** За изомере ДМН-а приказани су: равнотежне дужина централне С-С везе,  $d(\text{C-C})$ , у  $\text{\AA}$ , израчунате при В3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије; два диедарска угла по којима се прстенови најлакше деформишу ( $\phi$ ); енергије деформације потребне да се  $\phi$  повећају за  $0^\circ$ ,  $5^\circ$ ,  $10^\circ$ ,  $15^\circ$  и  $20^\circ$ ,  $E_{\text{def}}$ , у kcal/mol; средње константе ригидности прстенова ( $k_{\text{avg}}$ ), у kcal/(mol ( $^\circ$ )<sup>2</sup>), израчунате при MP2/cc-pVDZ нивоу теорије; NICS индекси прстенова у ppm, израчунати коришћењем GIAO/311+G(d,p) нивоа теорије.

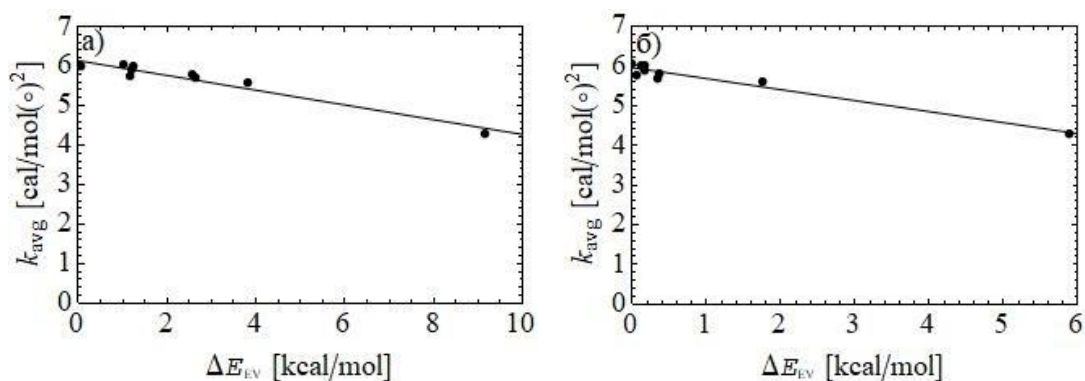
Молекул	$d(\text{C-C})$	диедарски угао	$E_{\text{def}}$					$k_{\text{avg}}$	NICS(1)	NICS(1) <sub>zz</sub>
			$0^\circ$	$5^\circ$	$10^\circ$	$15^\circ$	$20^\circ$			
2,7-ДМН	1,424	C4a-C8a-C1-C2	0,00	0,12	0,53	1,27	2,40	0,0060	-10,02	-27,17
		C7-C8-C8a-C4a	0,00	0,12	0,53	1,27	2,40	0,0060	-10,02	-27,17
2,6-ДМН	1,424	C4a-C8a-C1-C2	0,00	0,12	0,52	1,26	2,39	0,0060	-10,06	-27,23
		C8a-C4a-C5-C6	0,00	0,12	0,52	1,26	2,39	0,0060	-10,06	-27,23
2,3-ДМН	1,424	C3-C4-C4a-C8a	0,00	0,11	0,51	1,24	2,36	0,0059	-10,18	-27,46
		C8-C8a-C4a-C5	0,00	0,12	0,53	1,30	2,48	0,0062	-10,38	-28,40
1,3-ДМН	1,427	C8a-C4a-C4-C3	0,00	0,12	0,51	1,24	2,35	0,0055	-10,04	-26,00
		C8a-C4a-C5-C6	0,00	0,12	0,54	1,30	2,39	0,0060	-10,64	-28,57
1,6-ДМН	1,427	C4-C4a-C8a-C1	0,00	0,11	0,49	1,22	2,35	0,0059	-10,27	-27,08
		C8a-C4a-C5-C6	0,00	0,12	0,51	1,24	2,33	0,0059	-10,34	-27,48
1,7-ДМН	1,427	C4-C4a-C8a-C1	0,00	0,11	0,49	1,22	2,35	0,0059	-10,24	-27,17
		C7-C8-C8a-C4a	0,00	0,11	0,50	1,23	2,34	0,0061	-10,21	-27,45
1,4-ДМН	1,432	C4-C4a-C8a-C1	0,00	0,09	0,43	1,12	2,18	0,0055	-9,77	-25,87
		C8-C8a-C4a-C5	0,00	0,10	0,48	1,22	2,36	0,0061	-10,75	-28,95
1,5-ДМН	1,432	C4-C4a-C8a-C1	0,00	0,10	0,47	1,18	2,28	0,0057	-10,37	-27,36
		C8-C8a-C4a-C5	0,00	0,10	0,47	1,18	2,28	0,0057	-10,37	-27,36
1,2-ДМН	1,428	C4a-C8a-C1-C2	0,00	0,09	0,42	1,06	2,06	0,0052	-10,49	-26,83
		C8-C8a-C4a-C5	0,00	0,11	0,50	1,24	2,37	0,0060	-10,59	-28,37
1,8-ДМН	1,440	C4-C4a-C8a-C1	0,00	0,08	0,34	0,87	1,73	0,0043	-10,12	-27,31
		C8-C8a-C4a-C5	0,00	0,08	0,35	0,87	1,73	0,0043	-10,12	-27,31

Да би се испитао утицај супституената на деформабилност прстенова нафталена, извршена је и конформациона анализа изомера ТеМН-а, ДХН-а и ДАН-а (табела 13 и Додатак 4). Увођење додатних метил-група, као ни замена метил-група амино- (тј. електрон-донорским) групама не мења значајно флексибилност прстенова. С друге стране, увођење атома хлора (тј. акцептора електрона) знатно се снижава константе ригидности прстенова нафталена (табела 13). Такође, може се видети и да је конформациона деформабилност већа код изомера ТеМН-а, ДХН-а и ДАН-а који имају више супституената на  $\alpha$ -позицији.

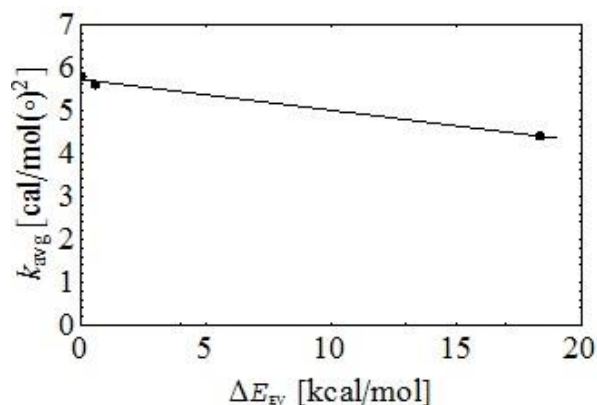
**Табела 13.** За супституисане нафталене приказани су: равнотежне дужине централне С-С везе,  $d(\text{C-C})$ , у  $\text{\AA}$ , израчунате при В3LYP/сс-pVTZ нивоу теорије; релативне енергије кориговане на основну вибрациону енергију,  $\Delta E_{\text{EV}}$ , и израчунате на В3LYP/сс-pVTZ нивоу теорије (у kcal/mol); два диедарска угла по којима се прстенови најлакше деформишу ( $\phi$ ); енергије деформације потребне да се  $\phi$ , повећају за  $0^\circ$ ,  $5^\circ$ ,  $10^\circ$ ,  $15^\circ$  и  $20^\circ$  ( $E_{\text{def}}$ ), у kcal/mol; средње константе ригидности прстенова ( $k_{\text{avg}}$ ), у kcal/(mol  $^\circ$ )<sup>2</sup>, израчунате при MP2/сс-pVDZ нивоу теорије.

молекул	$d(\text{C-C})$	$\Delta E_{\text{EV}}$	диедарски угао	$E_{\text{def}}$					$k_{\text{avg}}$
				$0^\circ$	$5^\circ$	$10^\circ$	$15^\circ$	$20^\circ$	
2,3,6,7-ТеМН	1,420	0.00	C4a-C8a-C1-C2	0,00	0,11	0,49	1,21	2,32	0,0058
1,3,5,7-ТеМН	1,427	0.54	C4-C4a-C1-C2	0,00	0,09	0,45	1,16	2,26	0,0056
1,4,5,8-ТеМН	1,463	18.33	C4a-C8a-C1-C2	0,00	0,08	0,38	0,99	1,94	0,0044
2,6-ДХН	1,427	0.00	C8a-C1-C2-C3	0,00	0,01	0,05	0,13	0,24	0,0006
1,8-ДХН	1,445	10.46	C4a-C8a-C1-C2	0,00	0,01	0,03	0,08	0,16	0,0004
2,6-ДАН	1,426	0.00	C8a-C1-C2-C3	0,00	0,09	0,46	1,15	2,24	0,0055
1,8-ДАН	1,435	1.79	C4a-C8a-C1-C2	0,00	0,09	0,43	1,12	2,18	0,0053

Између средњих константи ригидности прстенова и релативних енергија стабилности изомера ДМН-а (добијених како при В3LYP/сс-pVTZ, тако и при CCSD(T)/aug-сс-pVDZ нивоу теорије) пронађена је линеарна зависност са великим корелационим коефицијентом,  $R=0,99$  (слика 28). Стога се може рећи да је код изомера ДМН-а флексибилност ароматичних прстенова повезана са стабилношћу молекула. Оваква зависност је нађена и за изомере ТМН-а [165], као и за три изомера ТеМН-а која су овде проучавана (слика 29).

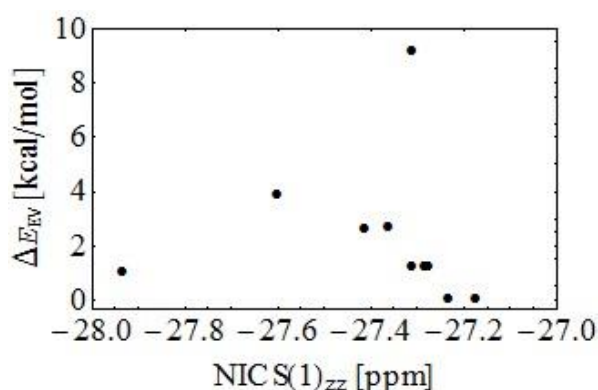


**Слика 28.** Зависност  $k_{\text{avg}}$ , израчунатих при MP2/сс-pVDZ нивоу теорије, од  $\Delta E_{\text{EV}}$ , израчунатих при В3LYP/сс-pVTZ (а) и CCSD(T)/aug-сс-pVDZ (б), за изомере ДМН-а ( $R=0,99$ ).



Слика 29. Зависност  $k_{avg}$ , израчунатих при MP2/cc-pVDZ нивоу теорије, од  $\Delta E_{EV}$ , израчунатих при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије, за изомере ТМН-а ( $R=0,99$ ).

Сходно пронађеној корелацији између стабилности и конформационе деформабилности изомера ДМН-а, а у циљу испитивања повезаности ароматичности прстенова и стабилности, израчунати су NICS индекси ових молекула (табела 12). Може се видети да присуство две метил-групе не мења знатно степен ароматичности нафталенових прстенова. Код свих десет изомера ДМН-а вредности NICS индекса су негативне, одакле можемо закључити да су они, као и нафтален, ароматични. На слици 30 приказана је  $\Delta E_{EV}$  у функцији од средње вредности NICS(1)<sub>zz</sub> индекса за оба прстена. Слично изомерима ТМН-а [165], релативна стабилност изомера ДМН-а није у корелацији са ароматичношћу која је добијена помоћу NICS индекса.



Слика 30. Зависност  $\Delta E_{EV}$  израчунатих при B3LYP/cc-pVTZ од средњег NICS (1)<sub>zz</sub> индекса израчунатод из помоћ GIAO методе и B3LYP/6-311+G(d,p) нивоа теорије за изомере ДМН.

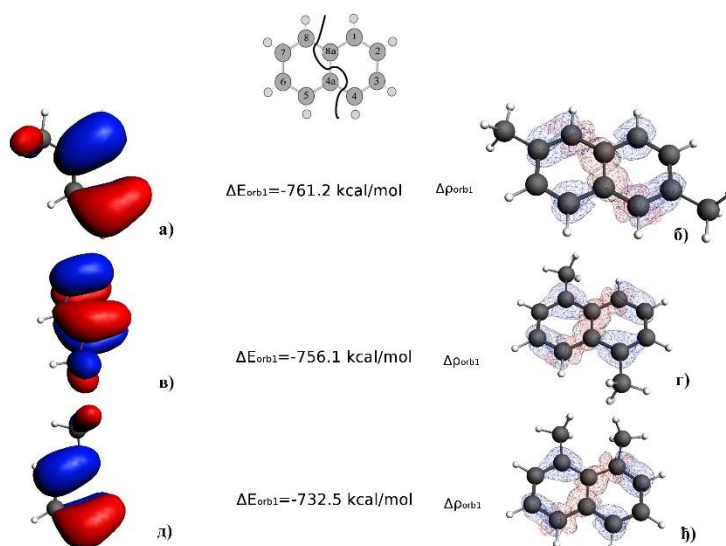
### 7.2.2. *Опис веза коришћењем EDA и ETS-NOCV метода*

Како би се добио дубљи увид у разлике између изомера ДМН-а, као и изомера ТМН-а, ТеМН-а, ДХН-а и ДАН-а, тј. како би се утврдило које интеракције су значајне за различите стабилности и брзине биодеградације изомера, урађена је карактеризација веза ових молекула помоћу EDA и ETS-NOCV метода. Прво је анализирано формирање 1,5-ДМН-а, 1,8-ДМН-а, 2,6-ДМН-а и свих овде разматраних изомера ТМН-а, ТеМН-а, ДАН-а и ДХН-а при коме ароматични прстенови нафталена настају из два геометријски идентична фрагмента различитих спинова,  $A^{\alpha\alpha\alpha}$  и  $A^{\beta\beta\beta}$ . Другим речима, разматрано је формирање молекула стварањем веза C4–C4a, C4a–C8a и C8a–C8. Резултати ове EDA анализе приказани су у табели 14. Јачина интеракције између два поменуто радикала се повећава по редоследу 1,8-ДМН < 1,5-ДМН < 2,6-ДМН; 1,4,5-ТМН < 2,4,5-ТМН < 1,2,6-ТМН < 1,3,5,7-ТеМН < 1,4,6-ТМН < 1,3,5-ТМН < 2,3,5-ТМН < 2,3,6-ТМН; 1,4,5,8-ТеМН < 2,3,6,7-ТеМН; 1,8-ДХН < 2,6- ДХН и 1,8-ДАН < 2,6- ДАН и проузрокована је у највећој мери променама у орбиталној интеракцији, која је око два пута већи од електростатичке интеракције.

Интеракција између два фрагмента,  $A^{\alpha\alpha\alpha}$  и  $A^{\beta\beta\beta}$ , се може раздвојити на три  $\sigma$  и једну  $\pi$  везу. Полазећи од анализе стабилности фенантрена и антрацена дате у раду Поатера (Poater) и сарадника [298], урађена је анализа полупопуњених молекулских орбитала (SOMO, од “singly occupied molecular orbital”) фрагмената. Најважније SOMO орбитале радикала А од којих се формирају 1,5-ДМН-а, 1,8-ДМН-а и 2,6-ДМН-а приказане су на слици 31. Резултати анализе показују да је највиша попуњена молекулска орбитала (НОМО) целокупног система  $\pi$ , тј.  $\pi + \pi$ , везивна орбитала. Стабилност ове орбитале се повећава по редоследу 2,6-ДМН > 1,5-ДМН > 1,8-ДМН, тј. прати редослед стабилности изомера.

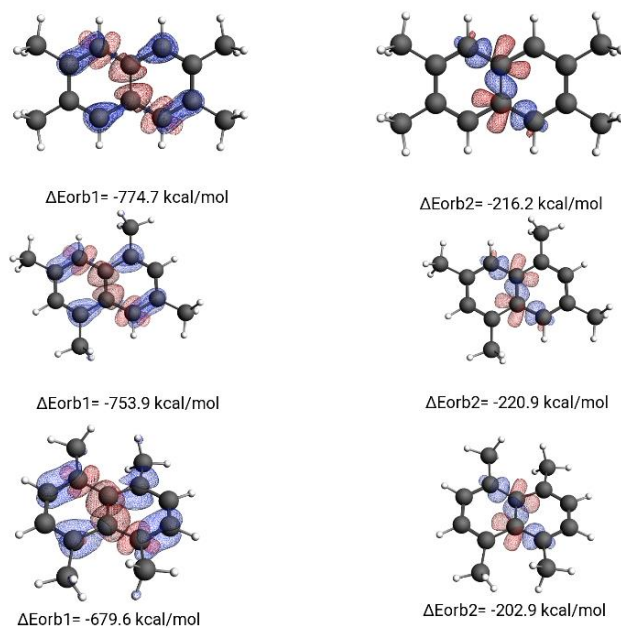
**Табела 14.** Анализа везе између два фрагмена А код изомера диметилнафталена, триметилнафталена, тетраметилнафталена, дихлорнафталена и диаминонафталена при BLYP/TZ2P теорији. Вредности енергија су у kcal/mol.

	2,6-ДМН	1,5-ДМН	1,8-ДМН	2,3,6-ТМН	2,3,5-ТМН	1,3,5-ТМН
$\Delta E_{\text{int}}$	-486,8	-480,4	-475,2	-486,0	-483,1	-478,0
$\Delta E_{\text{Pauli}}$	1501,7	1496,2	1459,2	1509,0	1506,9	1500,7
$\Delta E_{\text{elstat}}$	-685,9	-681,8	-672,3	-686,1	-684,5	-683,0
$\Delta E_{\text{steric}}$	815,8	814,5	786,4	822,9	822,4	817,7
$\Delta E_{\text{orb}}$	-1302,6	-1294,8	-1261,6	-1308,9	-1305,5	-1295,8
	1,4,6-ТМН	1,2,6-ТМН	2,4,5-ТМН	1,4,5-ТМН	2,3,6,7- ТеМН	1,3,5,7- ТеМН
$\Delta E_{\text{int}}$	-475,7	-477,5	-472,8	-467,0	-486,2	-475,7
$\Delta E_{\text{Pauli}}$	1493,4	1493,2	1464,0	1447,2	1519,3	1506,3
$\Delta E_{\text{elstat}}$	-684,9	-687,9	-674,3	-671,4	-688,3	-684,7
$\Delta E_{\text{steric}}$	808,5	805,3	789,8	775,7	831,1	821,6
$\Delta E_{\text{orb}}$	-1284,2	-1282,8	-1262,6	-1242,8	-1317,3	-1297,4
	1,4,5,8- ТеМН	2,6-ДХН	1,8-ДХН	2,6-ДАН	1,8-ДАН	
$\Delta E_{\text{int}}$	-455,8	-477,0	-454,7	-460,1	-449,7	
$\Delta E_{\text{Pauli}}$	1403,1	1480,2	1440,2	1477,7	1460,9	
$\Delta E_{\text{elstat}}$	-656,4	-678,2	-644,0	-675,5	-672,6	
$\Delta E_{\text{steric}}$	746,7	802,0	796,2	802,2	788,4	
$\Delta E_{\text{orb}}$	-1202,5	-1279,00	-1250,9	-1262,3	-1238,1	

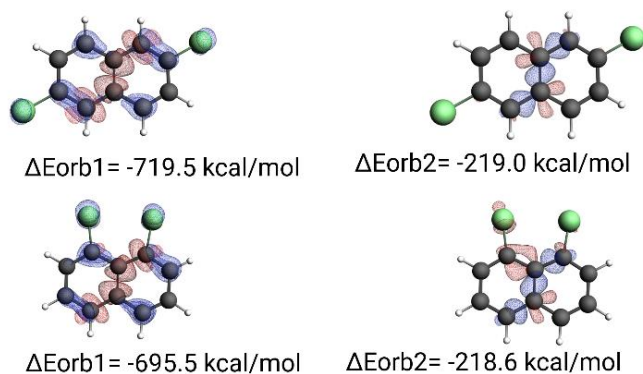


**Слика 31.** 3D репрезентација  $\pi$  SOMO орбитала фрагмента А код: 2,6-ДМН-а ( а ), 1,5-ДМН-а ( в ) и 1,8-ДМН-а ( д ) добијених при BLYP/TZ2P нивоу теорије, контуре доминантног канала деформационе густине,  $\Delta\rho_1$ , код 2,6-ДМН-а ( б ), 1,5-ДМН-а ( г ) и 1,8-ДМН-а ( ђ ) и одговарајући енергетски доприноси,  $\Delta E_{\text{orb1}}$ . (Наслектрисање прелази из црвених у плаве регионе. Контуре приказују промену од  $\pm 0.005$  a.u.).

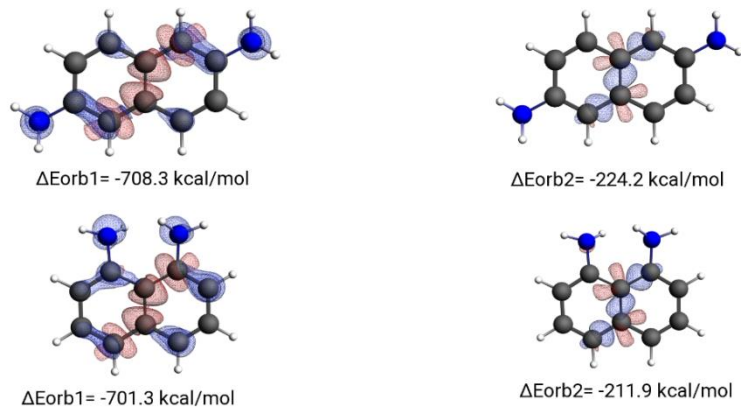
За изомере ДМН-а, ТеМН-а, ДХН-а и ДАН-а ETS-NOCV анализом су издвојена два канала дуж којих долази до знатне промене електронске густине при формирању молекула из два фрагмента (слике 31-35). Главни канал промене електронске густине,  $\Delta\rho_1$ , је повезан са донарањем електрона из  $\sigma$  орбитале централне С-С везе  $\pi$  молекулским орбиталама на везама код спољашњих (нецентралних) угљеникових атома (на пример С1-С2 и С5-С6 у 2,6-ДМН). Енергетски члан који је повезан са  $\Delta\rho_1$  је дат уз сваки од  $\Delta\rho_1$  канала на сликама 31-34. Може се закључити да ове енергије опадају по редоследу који је у складу са повећањем релативне енергије изомера, тј. 2,6-ДМН > 1,5-ДМН > 1,8-ДМН; 2,3,6-ТМН > 2,3,5-ТМН > 1,3,5-ТМН > 1,4,6-ТМН > 1,2,6-ТМН > 2,4,5-ТМН > 1,4,5-ТМН; 2,3,6,7-ТеМН > 1,3,5,7-ТеМН > 1,4,5,8-ТеМН; 2,6-ДХН > 1,8-ДХН; 2,6-ДАН > 1,8-ДАН. Повећање јачине  $\pi$  везе одражава се и у скраћивању дужина одговарајућих С-С веза између централних угљеникових атома (табеле 12 и 13). Код 2,6-ДМН-а дужина ове везе износи 1.424 Å, код 1,5-ДМН-а 1.432 Å, док је код 1,8-ДМН-а веза знатно дужа (1.440 Å). Сличан тренд се јавља и код изомера других молекула. С друге стране, на сликама 32-35 се може видети да други по величини канал прерасподеле електронске густине,  $\Delta\rho_2$ , потиче од донације наелектрисања  $\sigma_A$  орбитале  $\sigma_S$  орбитали, где  $\sigma_S$  и  $\sigma_A$ , означавају симетричну и антисиметричну орбиталу, редом, при чему у молекулу нафталена до стварања везе долази у случају комбинација  $\sigma_S + \sigma_S$  и  $\sigma_A + \sigma_A$  (слике 31-35).



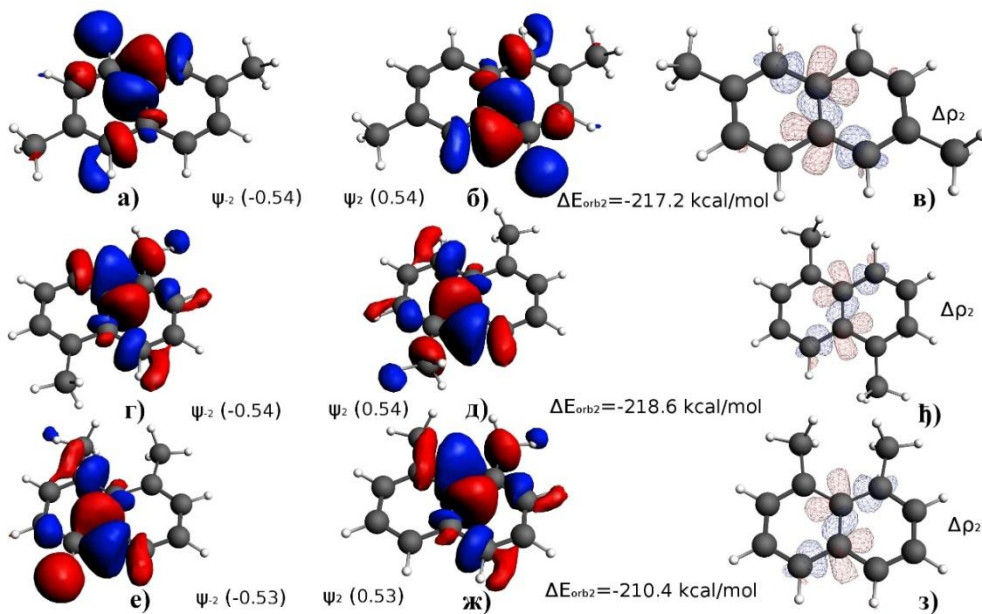
**Слика 32.** Канали промене електронске густине  $\Delta\rho_1$  и  $\Delta\rho_2$  при настајању веза између прстенова и одговарајуће орбиталне енергије,  $\Delta E_{orb1}$  и  $\Delta E_{orb2}$  за 2,3,6,7-ТеМН, 1,3,5,7-ТеМН и 1,4,5,8-ТеМН при BLYP/TZ2P нивоу теорије. (Наелектрисање прелази из црвених у плаве регионе. Контуре приказују промену од  $\pm 0.006$  а.у.)



**Слика 33.** Канали промене електронске густине  $\Delta\rho_1$  и  $\Delta\rho_2$  при настајању веза између прстенова и одговарајуће орбиталне енергије,  $\Delta E_{orb1}$  и  $\Delta E_{orb2}$  за 2,6-ДХН и 1,8-ДХН при BLYP/TZ2P нивоу теорије. (Наелектрисање прелази из црвених у плаве регионе. Контуре приказују промену од  $\pm 0.006$  а.у.)



**Слика 34.** Канали промене електронске густине  $\Delta\rho_1$  и  $\Delta\rho_2$  при настајању веза између прстенова и одговарајуће орбиталне енергије,  $\Delta E_{orb1}$  и  $\Delta E_{orb2}$  за 2,6-ДАН и 1,8-ДАН при BLYP/TZ2P нивоу теорије (Наелектрисање прелази из црвених у плаве регионе. Контуре приказују промену од  $\pm 0.006$  а.у.)

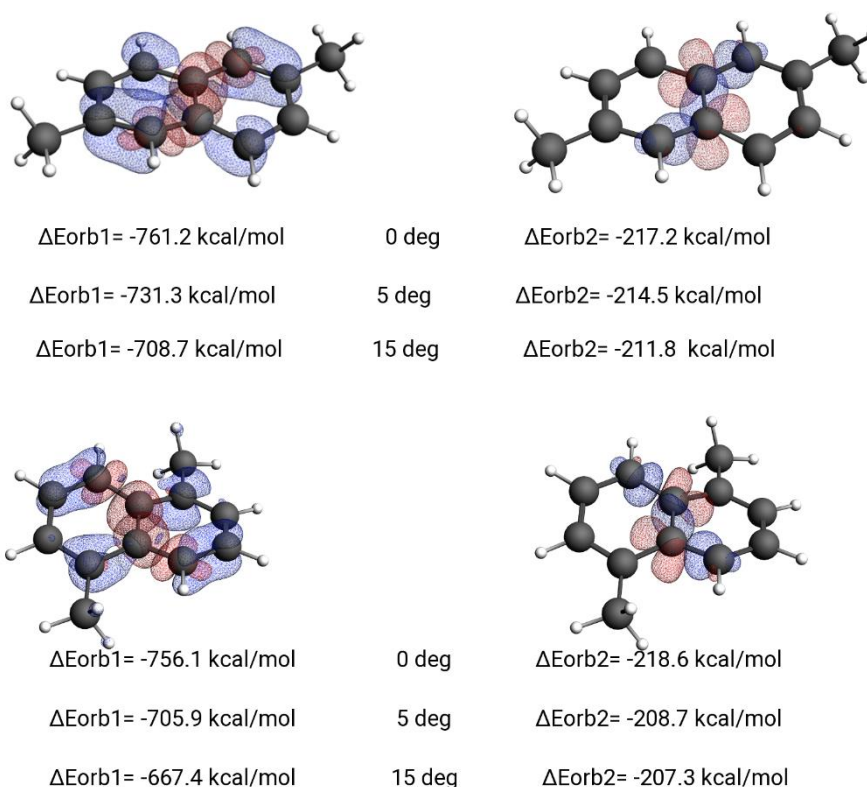


**Слика 35.** Пар NOCV орбитала  $\psi_{-2}$  /  $\psi_2$  код настајања веза између прстенова са својственим вредностима датим у заградама за 2,6-ДМН ( а ) и б ), 1,5-ДМН ( г ) и д ) и 1,8-ДМН ( е ) и ж ), контуре промене електронске густине,  $\Delta\rho_2$ , и одговарајући енергетски чланови,  $\Delta E_{orb2}$ , за: 2,6-ДМН ( в ), 1,5-ДМН ( њ ) и 1,8-ДМН ( з ) добијени при BLYP/TZ2P нивоу теорије. (Наелектрисање прелази из црвених у плаве регионе. Контуре приказују промену од  $\pm 0.006$  а.у.)

Како током разградње неког од изомера ДМН-а долази да промене његове конформације, ETS-NOCV анализа за изомере 2,6-ДМН-а и 1,5-ДМН-а урађена је



при конформацијама у којима је мењан најфлексибилнији диедарски угао. На слици 36 приказане су промене орбиталне енергије два поменута изомера које одговарају каналима  $\Delta E_{orb1}$  и  $\Delta E_{orb2}$  при неколико вредности диедарских углова. Такође, на овој слици, дат је и приказ контура промена густина наелектрисања при формирању поменута два изомера са деформационим углом од  $15^\circ$ . Добијени резултати указују да се са променом вредности диедарског угла орбитална енергија централне  $\sigma$  C-C везе мења мало у поређењу са орбиталном енергијом  $\pi$  веза.



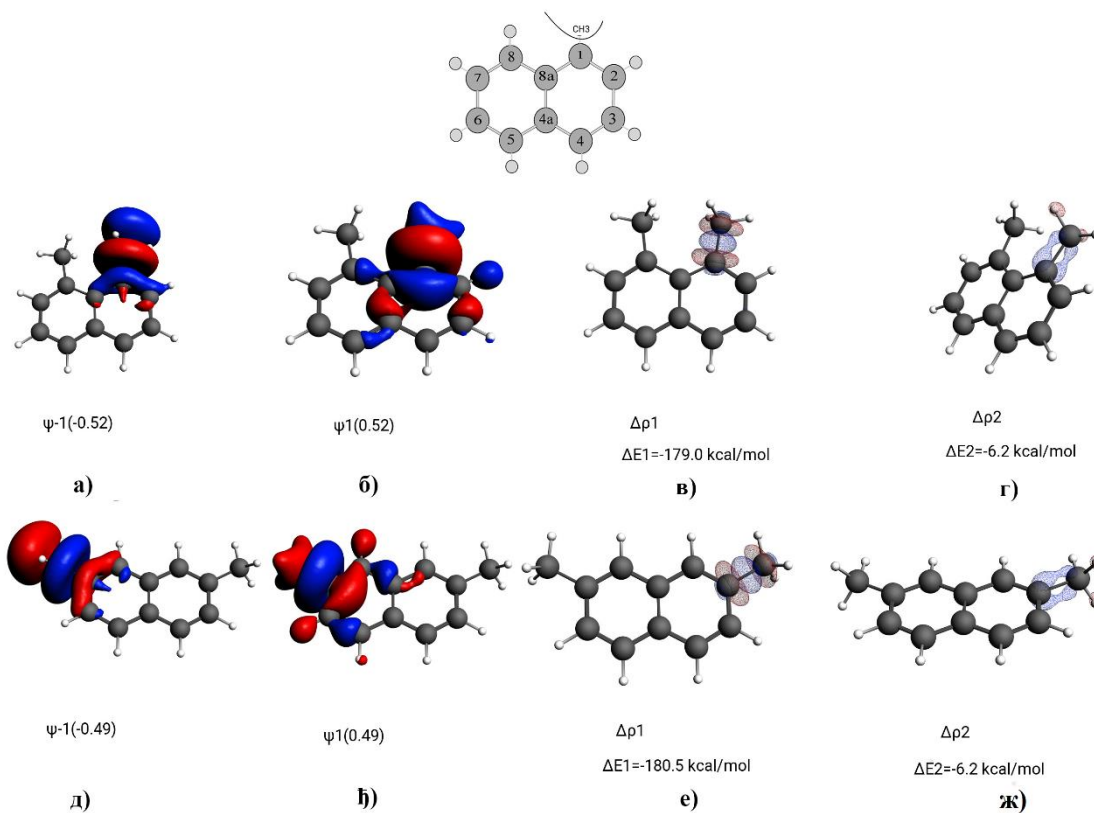
**Слика 36.** Орбиталне енергија  $\Delta E_{orb1}$  and  $\Delta E_{orb2}$  настајања веза између прстенова за молекуле 2,6-ДМН-а и 1,5-ДМН-а при угловима  $0^\circ$ ,  $5^\circ$  и  $15^\circ$ . (Наелектрисање прелази из црвених у плаве регионе. Контуре приказују промену од  $\pm 0.005$  а.у.)

Веза између метил-групе и ароматичног језгра ДМН-а такође је анализирана EDA и ETS-NOCV методама (табела 15). Код свих изомера ову везу чини већим делом орбитална ( $\Delta E_{orb} \sim 57\%$ ), а мањим делом електростатичка интеракција ( $\Delta E_{elstat} \sim 43\%$ ). На слици 37 приказани су доминантни канали члана  $\Delta E_{orb}$  за изомере са најнижом и највишом релативном енергијом, тј. 2,7-ДМН и 1,8-ДМН, редом. Као што се може видети први пар NOCV орбитала одговара C-C  $\sigma$  вези између угљеника

метил-групе и угљеника бензеновог прстена за који је он везан. Одговарајућа енергија повезана са овим чланом се не разликује много и износи  $\Delta E_{orb1} = -180,5$  kcal/mol и  $\Delta E_{orb1} = -179,0$  kcal/mol за 2,7-ДМН и 1,8-ДМН, редом. Са слике 37 се може видети и да следећи по величини енергетски члан интеракције  $\Delta E_{orb}$  одговара хиперкоњугацији. Стабилизациона енергија хиперкоњугације је знатно мања у односу на енергију  $\sigma$  везе и износи  $\Delta E_{orb2} = -6.2$  kcal/mol за оба изомера. Одавде можемо закључити да оба канала,  $\Delta\rho_1$  и  $\Delta\rho_2$ , имају практично исти утицај на стабилизацију разматраног система метил-група – остатак молекула ДМН-а, тј. да се орбитална интеракција не мења значајно од изомера до изомера. С друге стране, имајући у виду резултате приказане у табели 15, можемо видети да се  $\Delta E_{Pauli}$  повећава знатно више него остали енергетски чланови када се иде дуж низа од 2,7-ДМН-а до 1,8-ДМН-а. Стога ово представља члан који у великој мери детерминише јачину одбојних интеракција код изомера ДМН-а, а тиме и стабилност.

**Табела 15.** Резултати EDA анализе за изомере ДМН-а добијени при BP86/TZ2P нивоу теорије. Енергије су дате у kcal/mol. (Код симетричних молекула приказани су резултати само за једну метил-групу)

	2,7-ДМН	2,6-ДМН	2,3-ДМН	1,3-ДМН	1,6-ДМН	1,7-ДМН	1,4-ДМН	1,5-ДМН	1,2-ДМН	1,8-ДМН
$\Delta E_{int}$	-121,0	-121,0	-121,6	-121,54	-121,6	-121,6	-121,8	-121,5	-121,6	-118,6
$\Delta E_{Pauli}$	233,4	233,1	236,1	237,8	237,0	236,9	236,2	236,7	238,5	239,7
$\Delta E_{elstat}$	-152,1	-152,0	-153,7	-154,3	-154,0	-154,1	-153,7	-153,9	-155,1	-153,3
$\Delta E_{steric}$	81,3	81,1	82,3	83,5	83,0	82,9	82,4	82,8	83,4	86,4
$\Delta E_{orb}$	-199,1	-199,0	-199,6	-200,7	-200,3	-200,1	-199,8	-200,0	-199,5	-199,2
$\Delta E_{int}$				-120,9	-121,1	-121,0			-120,5	
$\Delta E_{Pauli}$				234,0	232,9	233,9			233,7	
$\Delta E_{elstat}$				-152,3	-151,8	-152,3			-152,4	
$\Delta E_{steric}$				81,8	81,1	81,5			81,3	
$\Delta E_{orb}$				-199,5	-199,0	-199,2			-197,4	



**Слика 37.** Пар NОCV орбитала  $\psi_{-1}/\psi_1$  код настајања везе метил-група – остатак молекула за 1,8-ДМН ( а) и б) ), и 2,6-ДМН ( д) и е) ) и одговарајуће својствене вредности у заградама. Контуре промене густине наелектрисања  $\Delta\rho_1$  (при промени од  $\pm 0.03$  а.у.) са одговарајућим стабилизационим енергијама  $\Delta E_{orb1}$  за 1,8-ДМН ( в) ), и 2,6-ДМН ( е) ). Контуре промене густине наелектрисања  $\Delta\rho_2$  (при промени од  $\pm 0.03$  а.у.) са одговарајућим стабилизационим енергијама  $\Delta E_{orb2}$  за 1,8-ДМН ( г) ) и 2,6-ДМН ( ж) ) (Резултати су добијени при ВР86(Д)/TZ2Р нивоу теорије. Наелектрисање прелази из црвених у плаве регионе.).

### 7.3. Закључак

Ароматични прстенови изомера ДМН-а конформационо су високо флексибилни. За промену једног од диедарских углова за  $20^\circ$  потребно је уложити енергију од  $1,7 - 2,5 \text{ kcal/mol}$ . Најфлексибилније прстенове има 1,8-ДМН. Од испитиваних једињења са супституената ( $\text{CH}_3$ -,  $\text{Cl}$ -,  $\text{NH}_2$ -) утврђено је да су код изомера који су супституисани хлором константе ригидности прстенова знатно ниже у односу на одговарајуће константе код изомера са  $\text{CH}_3$ - и  $\text{NH}_2$ - групама. Пронађена је линеарна корелација између средњих константи ригидности прстенова и релативних енергија стабилности изомера ДМН-а и разматраних изомера ТеМН-а. Већој конформационој флексибилности ароматичних прстенова одговара већа релативна енергија изомера. Показано је да присуство две метил-групе не мења знатно степен ароматичности нафталенових прстенова изражен коришћењем NICS параметара. Чињеница да изомери метилнафталена поседују знатну конформациону деформабилност значајна је са становишта разумевања везивања ових изомера за активно место ензима који катализује диоксигенацију ових изомера, као што је нпр. 1,2-НДО-а, а што може бити пресудно за процес биодеградације сојевима бактерија.

EDA и ETS-NOCV методама урађена је анализа формирања веза у дериватима нафталена стварањем веза  $\text{C4-C4a}$ ,  $\text{C4a-C8a}$  и  $\text{C8a-C8}$ . Утврђено је да на стабилност ових веза у највећој мери утиче орбитална интеракција. Показано је да је НОМО орбитала целокупног система  $\pi$ , тачније  $\pi + \pi$ , везивна орбитала и да стабилност ове орбитале прати редослед стабилности изомера. Главни канал промене електронске густине при формирању ове везе је пренос наелектрисања  $\sigma$  орбитале централне  $\text{C-C}$  везе околним  $\pi$  молекулским орбиталама. Енергетски допринос које прати ову промену прати редослед стабилности одговарајућих изомера. Други по величини канал прерасподеле електронске густине потиче од донације наелектрисања асиметричне  $\sigma_A$  симетричној  $\sigma_S$  орбитали. Утврђено је да се са променом вредности диедарског угла орбитална енергија централне  $\sigma$   $\text{C-C}$  везе мења мало у поређењу са орбиталном енергијом  $\pi$  веза.

Показано је да је веза између једне од метил-група и остатка молекула ДМН има већи удео орбиталне него електростатичке интеракције. Доминантан члан

прерасподеле електронске густине представља стварање  $\sigma$  везе, док је други по величини члан хиперкоњугација. Оба канала подједнако стабилишу систем метил-група – остатак молекула ДМН-а код свих изомера. Показано је и да  $\Delta E_{\text{Pauli}}$  представља члан који детерминише јачину одбојних интеракција код изомера ДМН-а, а тиме и стабилост ових изомера.

## 8. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА - МОЛЕКУЛСКЕ ОСОБИНЕ ИЗОМЕРА ДИМЕТИЛАНТРАЦЕНА И БРЗИНА ЊИХОВЕ БИОДЕГРАДАЦИЈЕ

### 8.1. Рачунски метод

Равнотежне структуре за молекулу антрацена и изомере ДМА-а оптимизоване су В3LYP методом и 6-311+G(2df,p) базисни скупом. Оптимизације су урађене без претпоставке о геометрији. Све вредности израчунатих фреквенција биле су реалне тј. лоцирани су минимуми на површини потенцијлане енергије. Релативне енергије изомера ДМА-а израчунате су при В3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије. За корекцију нултих вибрационих енергија искоришћен је фактор скалирања 0,9889. Вредности  $IP$ -а и  $EA$  молекула антрацена и изомера ДМА-а израчунати су на В3LYP/6-311++G(2d,2p) нивоу теорије. Израчунате вредности  $\langle S^2 \rangle$  се не разликују од егзактне  $S(S+1)$  вредности за више од 0,01%, те се може рећи да је спинска контаминација прихватљиво ниска. На основу вредности  $IP$ -а и  $EA$  израчунате су вредности хемијске трврдоће,  $\eta$  (једначина 22). Поларизабилност молекула и Раманске активности молекула антрацена и изомера израчунате су при В3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије. Из тензора поларизабилности израчунате су вредности  $\langle \alpha \rangle$  и  $\Delta \alpha$  (једначине 25 и 26). Вредности диполних момената израчунате су при В3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије. Ароматичност прстенова изомера ДМА-а добијена је на основу вредности NICS(1) и NICS(1)<sub>zz</sub> индекса који су израчунати при GIAO/6-311+G(d,p) нивоу теорије. На примеру изомера ТМН-а показано је да поменути базисни скуп за израчунавање ароматичности даје резултате који се не разликују много од оних добијених употребом знатно већег базисног скупа [165]. Израчунавање константе ригидности ароматичних прстенова,  $k_{avg}$ , урађено је по методи коју су увели Шишкин и сарадници [295,296]. Фукуијеве функције и дуални дескриптор,  $\Delta f_k$ , (једначина 19) израчунати су за изомере ДМА-а и ДМН-а. Коришћен је В3LYP/cc-pVTZ ниво теорије за који је у литератури показано да даје добре резултате [299]. Израчунавања везана за одређивање равнотежних геометрија молекула и величина које им одговарају, као и анализа флексибилности,

урађени су уз коришћење програмског пакета Gaussian 09 [242] и 03 [243]. Израчунавање Фукуијевих функција и њихов графички приказ, као и цртање спектра извршено је уз помоћ програма Multiwfn 2.5 [300].

## 8.2. Резултати и дискусија

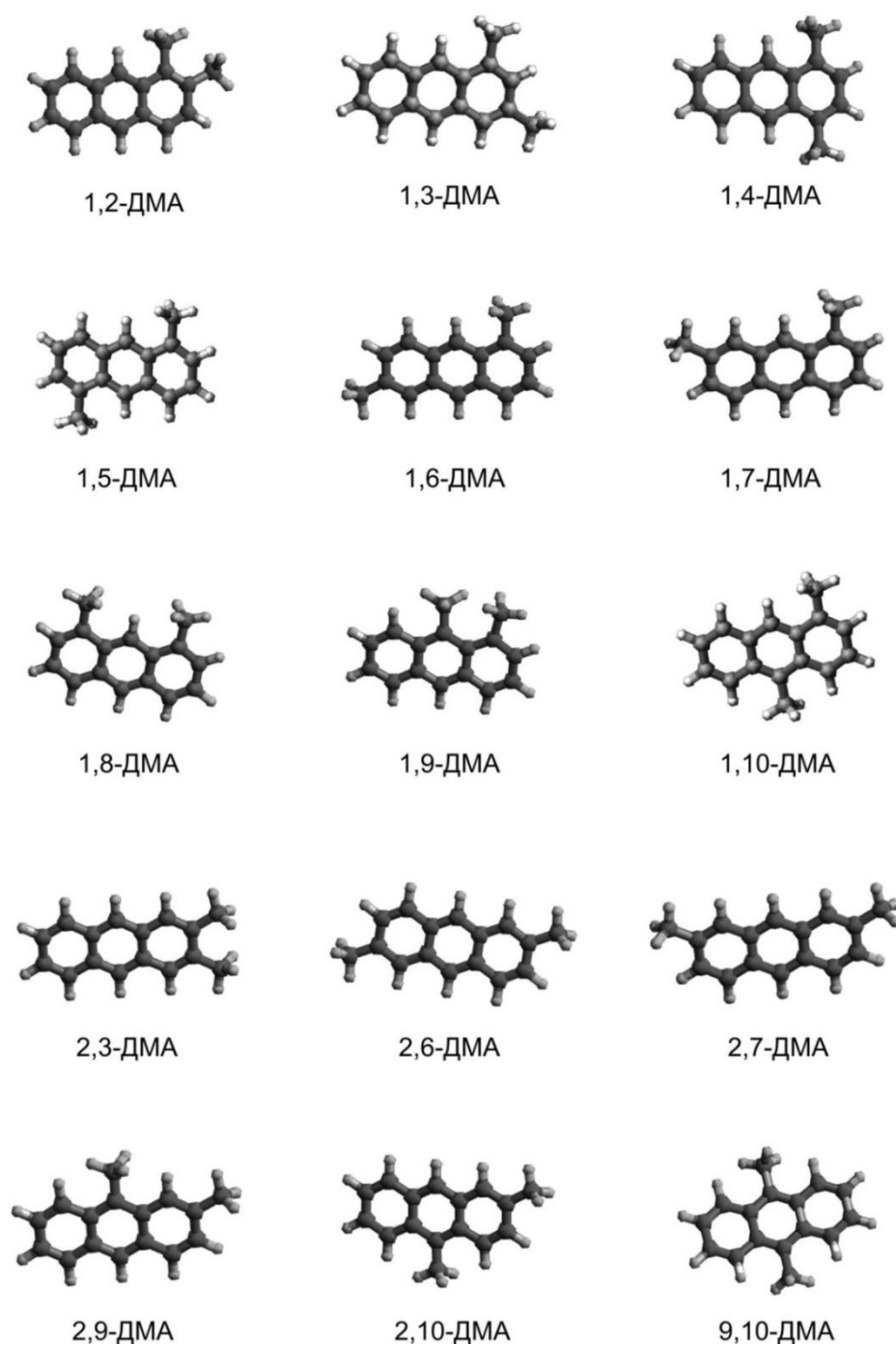
Резултати оптимизације геометрије изомера ДМА-а показују да, осим 1,9-ДМА-а и 9,10-ДМА-а, сви изомери имају планарну равнотежну геометрију ароматичних прстенова (слика 38). Изомер који показује највеће одступање од планарности је 1,9-ДМА. Метил-група везана за атом угљеника C1 лежи изнад равни прстенова код овог изомера, а диедарски угао  $C_{\text{метил}}\text{-C1-C9a-C9}$  износи  $10.5^\circ$ . С друге стране, метил-група везана за атом угљеника C9 лежи испод равни прстенова, а диедарски угао  $C_{\text{метил}}\text{-C9-C9a-C1}$  је  $13.8^\circ$ . Такође, код 1,9-ДМА-а угао  $C_{\text{метил}}\text{-C9-C9a}$  је услед стерних сметњи већи за око  $3^\circ$  у односу на углове између метил-групе и равни прстенова код других изомера.

Резултати оптимизације показују да је најстабилнија структура основног стања 9,10-ДМА-а *cis*-конформер код кога је један од диедарских углова између C-H везе метил-групе и угљеникових атома ароматичног прстена,  $H_{\text{метил}}\text{-C}_{\text{метил}}\text{-C9-C9a} = 78^\circ$  (слика 39). Пронађена геометрија је у сагласности са оном која је дата у раду Степаненка (Stepanenko) и сарадника [301]. Код овог изомера копланарност ароматичних прстенова антрацена је благо пертурбована, тј. диедарски углови C1-C11-C9-C13 и C8-C13-C9-C11 износе око  $176^\circ$ . У литератури нису нађени радови који се баве детаљније како структуром, тако ни теоријским предвиђањем мутагене активности и брзине биодеградације изомера ДМА-а. Стога је овде представљено прво детаљније истраживање ових изомера.

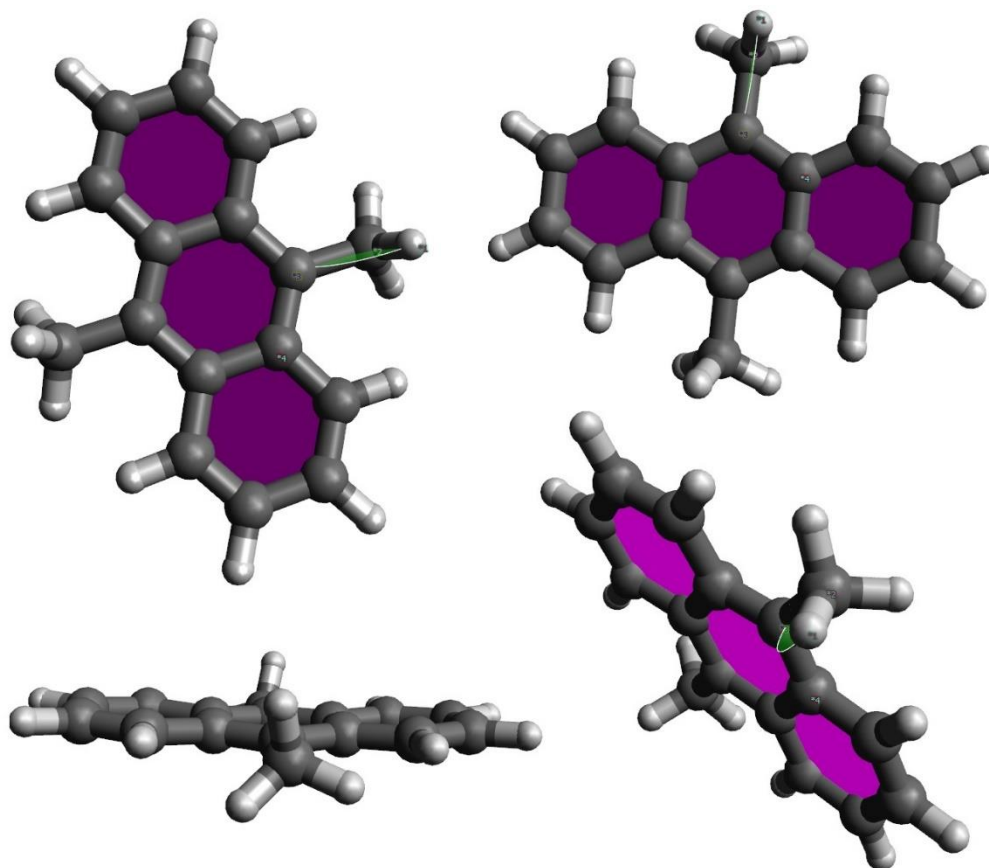
Релативне електронске енергије изомера ДМА-а, приказане су у табели 16. При B3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије стабилност изомера расте по следећем редоследу: 2,7-ДМА  $\approx$  2,6-ДМА > 1,3-ДМА > 1,6-ДМА  $\approx$  1,7-ДМА  $\approx$  2,3-ДМА > > 1,5-ДМА > 1,8-ДМА > 1,4-ДМА > 1,2-ДМА > 2,10-ДМА > 2,9-ДМА > 1,10-ДМА > > 9,10-ДМА > 1,9-ДМА. Како се изомер 1,9-ДМА-а карактерише двома блиским метил-групама (што је узрок стерних сметњи), релативна енергија овог изомера је највиша. С друге стране, мања стабилност изомера са метил-супституентима на *meso*- и  $\alpha$ -позицијама би се могла објаснити стерним смењама између метил-групе и суседних прстенова. Додавање енергија основног вибрационог стања електронским енергијама снижава релативну енергију свих изомера осим 2,6-ДМА-а и то за 0,1 – 0,8 kcal/mol. Сам редослед по стабилности остаје



непромењен. Другим речима, 2,7-ДМА и 1,9-ДМА и након корекције остају најстабилнији и најмање стабилан изомер ДМА-а, редом, при чему је енергетска разлика између ова два изомера 13,94 kcal/mol.



Слика 38. Оптимизоване геометрије изомера ДМА-а при B3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије.



Слика 39. 9,10-ДМА приказан у више пројекција. Означени су равни које заклапају диједарски угао  $78^\circ$ , као и одговарајући атоми који дефинишу ове равни.

Вредности *IP*-а и *EA* изомера ДМА-а израчунате при В3LYP/6-311++G(2d,2p) нивоу теорије представљене су у табели 16. Како би се вредности ова два параметра могла упоредити са одговарајућим за молекулу антрацена, вредности *IP*-а и *EA* антрацена израчунате при истом нивоу теорије су дате у табели 16 такође. Израчуната вредност *IP*-а антрацена при В3LYP/6-311++G(2d,2p) нивоу теорије износи 7,15 eV [302] и релативно се добро слаже са вредношћу добијеном при CCSD(T)/cc-pVDZ нивоу теорије, 7,19 eV [303], као и експериментално нађеном вредношћу, 7,439 eV [304]. Вредност *EA*, 0,48 eV [302], такође показује добро слагање са вредностима које се могу наћи у литератури 0,46 eV [305] и 0,53 eV [306]. Претраживањем литературе нису нађени експериментални подаци о вредностима *IP*-а и *EA* за изомере ДМА-а. На основу слагања вредности које су добијене при В3LYP/6-311++G(2d,2p) нивоу теорије и осталих, како експерименталних тако и теоријских вредности за *IP*-а и *EA* молекула антрацена, може се очекивати да ће овај ниво теорије давати добре резултате и за изомере ДМА-а.

**Табела 16.** Релативне електронске енергије ( $\Delta E$ ) и релативне енергије кориговане енергијом нултог вибрационог нивоа ( $\Delta E_{EV}$ )<sup>a</sup> у kcal/mol, израчунате при B3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије; први вертикални јонизациони потенцијал ( $IP$ ), афинитет према електрону ( $EA$ ) и хемијска тврдоћа ( $\eta$ ) у eV, израчунати при B3LYP/6-311++G(2d,2p) нивоу теорије; диполни моменти ( $\mu$ ) у D, израчунати при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије; средња поларизабилност ( $\langle \alpha \rangle$ ), анизотропија поларизабилности ( $\Delta \alpha$ ) и  $\alpha_{yy}$  компонента тензора поларизабилности у атомским јединицама (а.у.) израчунате при B3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије; мутагене активности добијене у тесту са *S. typhimurium* TA100 у rev/ $\mu$ g.

Изомер	$\Delta E$	$\Delta E_{EV}$	$IP$	$EA$	$\eta$	$\mu$	$\langle \alpha \rangle$	$\Delta \alpha$	$\alpha_{yy}$	$\Sigma_{Raman}$	TA100
1,2-ДМА	3,65	3,98	6,92	0,44	3,24	0,76	208,83	200,37	330,17	3742	
1,3-ДМА	0,89	1,14	6,94	0,40	3,27	0,65	209,96	200,90	331,95	4018	
1,4-ДМА	2,02	2,55	6,96	0,46	3,25	0,14	206,24	180,52	309,12	3570	
1,5-ДМА	1,85	2,35	6,96	0,46	3,25	0,00	206,21	182,14	308,73	3547	
1,6-ДМА	0,93	1,19	6,94	0,40	3,27	0,53	210,20	202,89	332,87	4031	
1,7-ДМА	0,94	1,19	6,94	0,40	3,27	0,62	210,10	201,75	332,84	4069	
1,8-ДМА	1,93	2,43	6,97	0,47	3,25	0,62	205,75	181,09	309,73	3472	
1,9-ДМА	13,12	13,94	6,86	0,47	3,19	0,63	205,60	180,89	309,25	3457	
1,10-ДМА	5,55	6,05	6,91	0,48	3,21	0,12	205,81	179,57	306,84	3493	
2,3-ДМА	0,95	1,20	6,91	0,37	3,27	1,09	212,69	220,16	350,86	4341	
2,6-ДМА	0,03	0,02	6,91	0,34	3,28	0,00	214,41	226,37	357,05	4701	
2,7-ДМА	0,00	0,00	6,92	0,34	3,29	0,16	214,43	225,09	356,49	4626	
2,9-ДМА	4,45	4,66	6,88	0,42	3,23	0,72	209,46	200,90	331,61	3693	187* (29 <sup>3</sup> )
2,10-ДМА	4,37	4,57	6,89	0,42	3,23	0,64	209,64	199,85	330,25	3946	
9,10-ДМА	9,57	10,06	6,85	0,51	3,17	0,07	205,60	177,63	305,90	3517	122* (21 <sup>3</sup> )
1-МА							192,99 <sup>b</sup>	180,86 <sup>b</sup>	300,15	3194	1,6*
2-МА							197,05 <sup>b</sup>	203,05 <sup>b</sup>	323,64	3724	10* (5,0 <sup>3</sup> )
Антрацен			7,15 <sup>b</sup> (7,19 <sup>a</sup> ) (7,439 <sup>d</sup> )	0,48 <sup>b</sup> (0,46 <sup>a</sup> ) (0,53 <sup>b</sup> )		0,00	171,15 <sup>b</sup> (171,42 <sup>c</sup> )	187,76 <sup>b</sup>			

<sup>a</sup> фактор скалирања 0,9889 је искоришћен за корекцију [235]

<sup>b</sup> теоријска вредност добијена при B3LYP/6-311++G(2d,2p) нивоу теорије [302]

<sup>c</sup> теоријска вредност добијена при CCSD(T)/cc-pVDZ нивоу теорије [303]

<sup>d</sup> експериментална вредност преузета из [304]

<sup>e</sup> теоријска вредност преузета из [305]

<sup>f</sup> експериментална вредност преузета из [306]

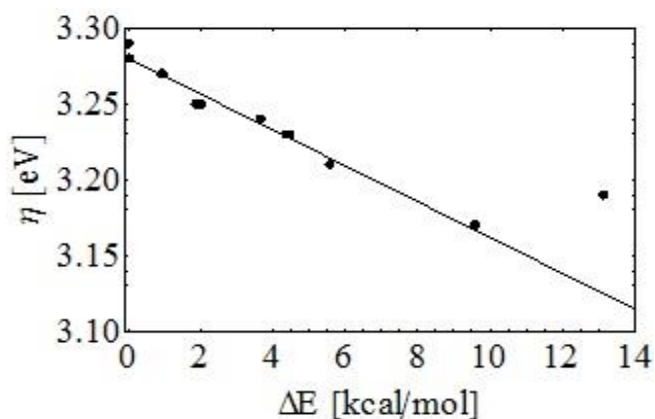
<sup>g</sup> експериментална вредност преузета из [309, 310]

\* мутагена активност у *S. typhimurium* TA100 са S9 екстрактом [312]

<sup>3</sup> мутагена активност у *S. typhimurium* TA100 са S9 екстрактом [313]

Увођењем две метил-групе у молекулу антрацена вредност  $IP$ -а се снижава за 0,18 – 0,30 eV. С друге стране вредност  $EA$  се знатно мање мења увођењем две метил-групе. Код 9,10-ДМА-а вредност  $EA$  се повећава за 0,03 eV у односу на антрацен, док се код осталих изомера вредности смањује за не више од 0,14 eV, колико поменуто смањење износи код 2,7-ДМА. Како су разлике између највише и најниже вредности  $IP$ -а и  $EA$  изомера ДМА-а 0,12 eV и 0,17 eV, редом, може се закључити да се вредности  $IP$ -а и  $EA$  изомера ДМА-а не разликују много.

На основу вредности  $\eta$  (табела 16) може се закључити да је у случају изомера ДМА-а принцип минималне тврдоће (ПМТ) задовољен [252]. Штавише, са слике 40, која приказује зависност  $\eta$  од  $\Delta E$ , се може видети да између ова два параметра постоји линеарна корелација, од које једино одступа 2,9-ДМА. Ипак саме разлике у вредностима  $\eta$  су мале, па тако два најстабилнија изомера, 2,7-ДМА и 2,6-ДМА, имају вредности: 3,29 eV и 3,28 eV, редом, а два најмање стабилна изомера 1,9-ДМА и 9,10-ДМА: 3,19 eV и 3,17 eV, редом. Другим речима, на основу вредности хемијске тврдоће може се закључити да је реактивност изомера ДМА-а приближно иста. Имајући ово у виду, као и мале разлике у вредностима  $IP$  и  $EA$  изомера ДМА-а, може се очекивати да оксидо-редукциони механизми не играју битну улогу у мутагеној активацији (тј. разградњи) ових једињења.



Слика 40. Зависност хемијске тврдоће од релативне електронске енергије изомера ДМА-а

Као и у случају мутагених активности, истраживања су показала да перманентне и индуковане електронске особине могу играти битну улогу у интермолекулским интеракцијама између ензима који врши биоразградњу и самог молекула који се разграђује. Тако су на пример Либрандо и Алпароне [254]

утврдили да постоји одлична линеарна корелација између вредности  $\Delta\alpha$  изомера ДМН-а (са изузетком 2,7-ДМН) и вредности нормализованих коефицијента биодеградације,  $k_b$ , помоћу 1,2-НДО-е. С друге стране, вредности  $\Sigma A_{Raman}$  су коришћене за предвиђање брзина биодеградације неких од изомера диметилнафталена [307] и нитроазафенантрена [308]. Сви ови резултати су у великој мери очекивани ако се има у виду да се активно место 1,2-НДО-е састоји углавном од хидрофобних остатака аминокиселина. Наиме, регион канала који је близу гвожђа у активном месту ензима састављен је примарно од хидрофобних аминокиселинских остатака (Val, Leu, Ile, Ala), што говори у прилог чињенице да ензим 1,2-NDO “преферира” хидрофобне супstrate. Вероватна улога ових хидрофобних аминокиселинских остатака је да позиционирају супстрат непосредно пре ензимске реакције.

Вредности диполних момената изомера ДМА-а израчунате су при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије (табела 16). На основу вредности диполних момената можемо рећи да се изомери ДМА-а могу окарактерисати као неполярни или благо поларни. Највећи диполни момент имају изомери код којих се две метил-групе налазе једна близу друге, 1,2-ДМА (0,76 D) и 2,3-ДМА (1,09 D). Сам редослед изомера ДМА-а поређаних по растућој вредности  $\mu$  је следећи: 2,6-ДМА  $\approx$  1,5-ДМА < 9,10-ДМА  $\approx$  1,10-ДМА  $\approx$  1,4-ДМА  $\approx$  2,7-ДМА < 1,6-ДМА < < 1,7-ДМА  $\approx$  1,8-ДМА  $\approx$  1,9-ДМА  $\approx$  2,10-ДМА  $\approx$  1,3-ДМА < 2,9-ДМА < 1,2-ДМА < < 2,3-ДМА.

Вредности  $\langle\alpha\rangle$  и  $\Delta\alpha$  свих изомера ДМА-а израчунате су при B3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије и приказане су у табели 16. У овој табели приказани су и вредности  $\langle\alpha\rangle$  и  $\Delta\alpha$  молекула антрацена израчунатих при истом нивоу теорије [302], као и експериментално нађена вредност  $\langle\alpha\rangle$  [309,310]. Може се видети да се теоријска и експериментална вредност  $\langle\alpha\rangle$  молекула антрацена скоро и не разликују, што имплицира да би B3LYP/6-311+G(2df,p) као ниво теорије био довољно прецизан и за рачунање вредности  $\langle\alpha\rangle$  и  $\Delta\alpha$  изомера ДМА-а. Такође у табели 16 дате су и вредности компоненте тензора поларизабилности дуж у-осе,  $\alpha_{yy}$ , тј. осе по којој су изомери ДМА-а постављени по дужини.

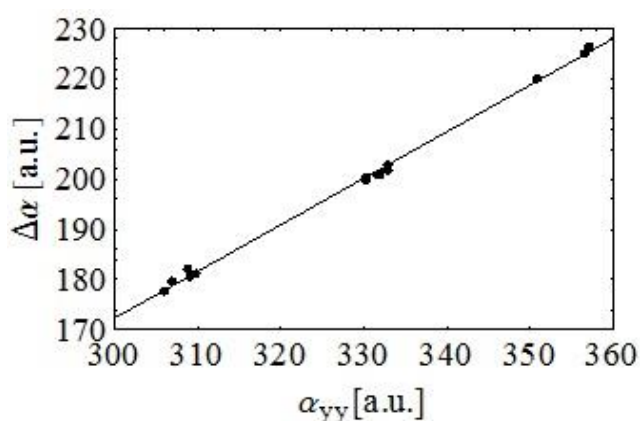
Вредности  $\langle\alpha\rangle$  изомера ДМА-а опадају по следећем редоследу: 2,7-ДМА  $\approx$   $\approx$  2,6-ДМА > 2,3-ДМА > 1,6-ДМА  $\approx$  1,7-ДМА > 1,3-ДМА > 2,10-ДМА  $\approx$

$\approx 2,9\text{-DMA} \gg 1,2\text{-DMA} > 1,4\text{-DMA} \approx 1,5\text{-DMA} > 1,10\text{-DMA} \approx 1,8\text{-DMA} \approx 1,9\text{-DMA} \approx 9,10\text{-DMA}$ . Из овога се може видети да вредности  $\langle \alpha \rangle$  зависе од позиције метил-супституента, те да највеће вредности поларизабилности имају  $\beta,\beta\text{-DMA}$  изомери, док су најнижим вредностима окарактерисани изомери са метил-групама на *meso*- и  $\alpha$ -позицијама, тј.  $\alpha,\alpha\text{-DMA}$ ,  $\alpha,m\text{-DMA}$  и  $m,m\text{-DMA}$  изомери.

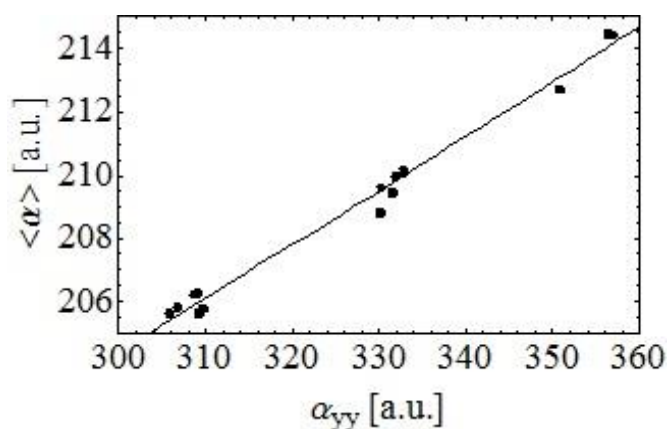
Најстабилнији изомери,  $2,7\text{-DMA}$  и  $2,6\text{-DMA}$ , показују највеће поларизабилности, док су најмање стабилни,  $9,10\text{-DMA}$  и  $1,9\text{-DMA}$ , најмање поларизабилни. Ово је у супротности са ПМП-и, а разлог, као и у претходним случајевима, може лежати у томе што је допринос вредностима поларизабилности који потиче од  $\pi$ -коњугације већи од оног који има ефекат термодинамиче стабилности. Поменути правилност у понашању се свакако назире, тј. поларизабилност опада дуж низа изомера DMA-а по следећем правилу:  $\beta,\beta\text{-DMA} > \alpha,\beta\text{-DMA} > \beta,m\text{-DMA} > \alpha,\alpha\text{-DMA} > \alpha,m\text{-DMA} > m,m\text{-DMA}$ . Треба напоменути да је овакво понашање уочено и код изомера DMH-а и TMH-а, код којих ПМП не важи, и  $\langle \alpha \rangle$  расте са повећањем броја метил-група на  $\beta$ -положајима [165,307,311].

С обзиром да су разлике између вредности  $\alpha_{yy}$  и  $\Delta\alpha$  изомера DMH-а веће од адекватних разлика у вредности  $\langle \alpha \rangle$ , Алпароне [273] је анализирао изомере DMH-а основу вредности  $\alpha_{yy}$  и  $\Delta\alpha$ . Из табеле 16 се може видети да исто важи и за изомере DMA-а. Код изомера DMA-а најмања вредност  $\alpha_{yy}$  је нађена код  $9,10\text{-DMA}$ , који има обе метил-групе на *meso*-позицијама, затим следе  $\alpha,m$ - и  $\alpha,\alpha$ -изомери код којих је вредност  $\alpha_{yy}$  такође релативно ниска. С друге стране, највећу вредност имају изомери код којих су обе метил-групе на  $\beta$ -позицијама, тј.  $2,3\text{-DMA}$ ,  $2,6\text{-DMA}$  и  $2,7\text{-DMA}$ . Сам распоред по растућој вредности  $\alpha_{yy}$  је:  $9,10\text{-DMA} < 1,10\text{-DMA} < 1,4\text{-DMA} \approx 1,9\text{-DMA} < 1,8\text{-DMA} < 1,5\text{-DMA} < 2,10\text{-DMA} \approx 1,2\text{-DMA} \approx 2,9\text{-DMA} \approx 1,3\text{-DMA} < 1,7\text{-DMA} \approx 1,6\text{-DMA} < 2,3\text{-DMA} < 2,7\text{-DMA} \approx 2,6\text{-DMA}$ . Што се вредности  $\Delta\alpha$  тиче, распоред је донекле промењен:  $9,10\text{-DMA} < 1,10\text{-DMA} < 1,5\text{-DMA} < 1,4\text{-DMA} \approx 1,9\text{-DMA} \approx 1,8\text{-DMA} < 1,2\text{-DMA} \approx 2,10\text{-DMA} < 2,9\text{-DMA} \approx 1,3\text{-DMA} < 1,7\text{-DMA} \approx 1,6\text{-DMA} < 2,3\text{-DMA} < 2,7\text{-DMA} < 2,6\text{-DMA}$ . Ово је такође у сагласности са оним што је већ познато за изомере DMH-а [311] и TMH-а [165,307,311] код којих се вредности  $\alpha_{yy}$  и  $\Delta\alpha$  повећавају са бројем метил-група везаних за  $\beta$ -угљенике, а смањују са бројем метил-група везаних за  $\alpha$ -угљенике.

Гу и сарадници су показали да за полихлороване дибензофуране постоји линеарна зависност између  $\alpha_{yy}$  и  $\Delta\alpha$  [291]. Резултати показују да и за изомере ДМА-а постоји линеарна зависност између  $\alpha_{yy}$  и  $\Delta\alpha$  (слика 41) и између  $\alpha_{yy}$  и  $\langle\alpha\rangle$  (слика 42). Како између вредности  $\alpha_{yy}$ ,  $\Delta\alpha$  и  $\langle\alpha\rangle$  постоје линеарне колерације и како се за различите изомере ДМА-а  $\alpha_{yy}$  и  $\Delta\alpha$  мењају дуж већег интервала својих вредности, у односу на  $\langle\alpha\rangle$ , може се претпоставити да би оне боље описивале утицај промена особина изомера ДМА-а повезаних са поларизабилношћу током процеса мутагене активације и биодеградације.



Слика 41. Зависност  $\Delta\alpha$  од  $\alpha_{yy}$  за изомере ДМА-а. Вредности оба параметра су израчуната при ВЗLYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије (кофицијент корелације R=0,99).



Слика 42. Зависност  $\langle\alpha\rangle$  од  $\alpha_{yy}$  за изомере ДМА-а. Вредности оба параметра су израчуната при ВЗLYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије (кофицијент корелације R=0,99).

С друге стране, као што се може видети из табеле 16, мутагене активности су експериментално нађене за врло мали број метилованих антрацена [312, 313].

Ипак, на основу ових података (тј. да је 2-МА мутагенији од 1-МА-а и да је 2,9-ДМА мутагенији од 9,10-ДМА-а), могла би се очекивати да изомери који имају веће вредности параметара повезаних са поларизабилношћу ( $\langle\alpha\rangle$  и  $\Delta\alpha$ ) показују већу мутагену активност у тесту са *S. typhimurium* TA100.

Као што је већ речено, мутагене активности различитих изомера могу се код појединих једињења повезати са сумама  $\Sigma I_{IR}$  и  $\Sigma A_{Raman}$ . Овде су за 1-МА, 2-МА и све изомере ДМА-а, сходно малим вредностима диполних момената, израчунате само вредности  $\Sigma A_{Raman}$  (табела 16). При В3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије распоред изомера ДМА-а по растућој вредности  $\Sigma A_{Raman}$  је: 1,9-ДМА < 1,8-ДМА < < 1,10-ДМА < 9,10-ДМА < 1,5-ДМА < 1,4-ДМА < 2,9-ДМА < 1,2-ДМА < < 2,10-ДМА < 1,3-ДМА < 1,6-ДМА < 1,7-ДМА < 2,3-ДМА < 2,7-ДМА < 2,6-ДМА. Другим речима, вредности  $\Sigma A_{Raman}$  такође, као и вредности  $\alpha_{yy}$ ,  $\Delta\alpha$  и  $\langle\alpha\rangle$ , расту са повећањем броја метил-група на  $\beta$ -позицијама. Такође, вредност  $\Sigma A_{Raman}$  је већа за 2-МА него за 1-МА. Имајући ово у виду, као и чињеницу да се поменуте четири величине код изомера ДМА-а мењају по приближно истом редоследу, може се претпоставити да су  $\beta,\beta$ -изомери ДМА-а најмутагенији, а да су  $\alpha,m$ - и  $m,m$ - најмање мутагени. Резултати представљени у овом делу могу бити од помоћи за будуће експерименталне студије о мутагености изомера ДМА-а.

### **8.2.1. Релативна стабилност изомера диметилантрацена и конформациона флексибилност ароматичних прстенова**

У циљу разумевања процеса биодеградације ових изомера помоћу бактеријских ензима потребно је осврнути се и на анализу димензија активног места ензима нафтален 1,2-диоксигеназе. Како већина изомера ДМА-а поседује планарну равнотежну геометрију прстенова, дебљина молекула ДМА-а не представља проблем јер не прелази 4,4 Å. Дужина изомера ДМА-а са метил-групама на  $\alpha$ - и *meso*-позицијама није већа од дужине шупљине активног места ензима 1,2-НДО-е. С друге стране, већ дужина 2-МА-а премашује дужину шупљине за око 0,5Å. Стога, сви изомери ДМА-а који немају метил-групу на  $\beta$ -положају (тј. 1,4-ДМА, 1,5-ДМА, 1,8-ДМА, 1,9-ДМА, 1,10-ДМА и 9,10-ДМА) могу стати по дужини унутар шупљине активног места, док они изомери који имају



једну метил-групу везану за  $\beta$ -угљеник (тј. 1,2-ДМА, 1,3-ДМА, 1,6-ДМА, 1,7-ДМА, 2,9-ДМА и 2,10-ДМА), као и они са две метил-групе на тим позицијама (2,3-ДМА, 2,6-ДМА и 2,7-ДМА), то могу само ако при томе промене конформацију. Када је у питању ширина изомера ДМА, она код *m,m*-  $\alpha,m$ - и  $\alpha,\alpha$ -изомера износи око 9,3Å, што превазилази ширину активног места ензима 1,2-НДО-е. Међутим, толико отприлике износи и ширина  $\alpha,\alpha$ -изомера ДМН-а (1,4-ДМН-а и 1,5-ДМН-а), за које је показано да се могу разградити ензимом 1,2-НДО-е (иако спорије од већине осталих изомера) [162]. Стога се може очекивати да се сви планарни изомери ДМА могу разградити поменутиим ензимом. С друге стране, у литератури постоје подаци да је 9,10-ДМА-*trans*-1,2-дихидродиол нађен као продукт метаболизма 9,10-ДМА-а [314].

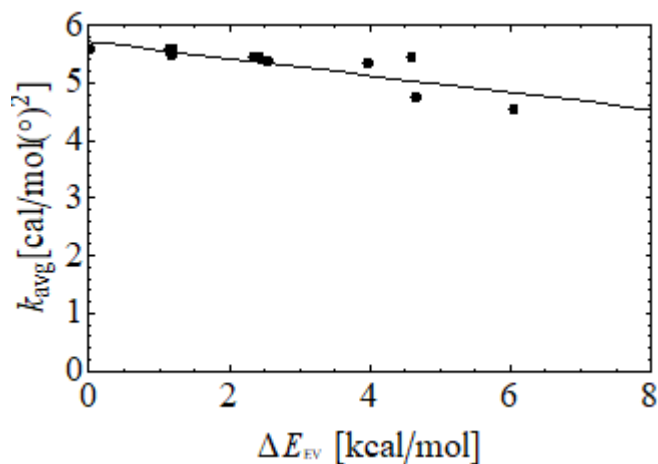
Како би се боље испитала могућност биодеградације изомера ДМА-а, испитана је њихова конформациона флексибилност (табела 17 и Додатак 5). Као и у случају изомера ДМН-а, прстенови свих изомера ДМА-а такође показују високу конформациону флексибилност. Енергија која прати промену геометрије прстенова из равнотежне у ону у којој је један од диедарских углова  $20^\circ$  се креће у интервалу 1,7 – 3,2 kcal/mol (Додатак 5). Из табеле 17 се може видети да је за промену конформације по најфлексибилнијем диедарском углу потребно уложити енергију између 1,7 и 2,7 kcal/mol (зависно од изомера ДМА-а). Као и у случају изомера ДМН-а, изомери са већим бројем метил-група на  $\alpha$ -позицијама се генерално лакше деформишу. У табели 17 и Додатку 5 недостају резултати анализе за 1,9-ДМА и 9,10-ДМА. Код ових изомера се равнотежне геометрије добијене ВЗЛР и МР2 методом разликују, те се не могу анализирати на исти начин као и остали изомери. С друге стране, као што је већ речено, познато је да се 9,10-ДМА може разградити 1,2-НДО-ом.

**Табела 17.** Изомери диметилантрацена: два диедарска угла по којима се одговарајући изомери најлакше деформишу ( $\phi$ ); енергије деформације потребне да се одговарајући  $\phi$  повећају за  $0^\circ$ ,  $5^\circ$ ,  $10^\circ$ ,  $15^\circ$ -и  $20^\circ$  ( $E_{\text{def}}$ ) у kcal/mol; средње константе ригидности прстенова ( $k_{\text{avg}}$ ), у kcal/(mol ( $^\circ$ )<sup>2</sup>), израчунате при MP2/cc-pVDZ нивоу теорије; NICS(1)<sub>zz</sub> индекси бочних прстенова, у ppm, израчунати коришћењем GIAO методе и B3LYP/6-311+G(d,p) нивоа теорије; и некалиране фреквенције два мода ниских фреквенција, cm<sup>-1</sup>, израчунате при B3LYP/6-311++G(2df,p) нивоу теорије. За изомере метилантрацена и молекул антрацена приказани су само NICS(1)<sub>zz</sub> индекси бочних прстенова и фреквенције два мода ниских фреквенција. (NICS(1)<sub>zz</sub> су дати по истоме редоследу као и код изомера диметилантрацена. Коришћене су исте методе и нивои теорије.

молекул	диедарски угао	$E_{\text{def}}$					$k_{\text{avg}}$	NICS(1) <sub>zz</sub>	$\nu_t$	$\nu_b$
		$0^\circ$	$5^\circ$	$10^\circ$	$15^\circ$	$20^\circ$				
1,2-ДМА	C4a-C9a-C1-C2	0,00	0,08	0,38	0,98	1,93	0,0048	-23,86		
	C8a-C9-C9a-C4a	0,00	0,08	0,41	1,08	2,13	0,0054		85	68
	C8-C8a-C10a-C5	0,00	0,10	0,48	1,20	2,38	0,0058	-25,52		
1,4-ДМА	C4-C4a-C9a-C1	0,00	0,06	0,36	1,00	2,00	0,0050	-22,67		
	C8a-C9-C9a-C4a	0,00	0,07	0,39	1,05	2,10	0,0053		84	91
	C8-C8a-C10a-C5	0,00	0,10	0,47	1,20	2,31	0,0058	-25,85		
1,5-ДМА	C4-C4a-C9a-C1	0,00	0,09	0,43	1,09	2,17	0,0055	-24,89		
	C9a-C4a-C10-C10a	0,00	0,08	0,41	1,08	2,13	0,0054		69	91
	C8-C8a-C10a-C5	0,00	0,09	0,43	1,09	2,17	0,0055	-24,85		
1,6-ДМА	C4-C4a-C9a-C1	0,00	0,13	0,55	1,28	2,38	0,0059	-24,36		
	C9a-C4a-C10-C10a	0,00	0,09	0,43	1,12	2,18	0,0055		90	67
	C8a-C10a-C5-C6	0,00	0,11	0,47	1,17	2,24	0,0056	-24,45		
1,7-ДМА	C4-C4a-C9a-C1	0,00	0,09	0,43	1,11	2,17	0,0055	-24,24		
	C7-C8-C8a-C4a	0,00	0,11	0,50	1,23	2,34	0,0061		90	69
	C10a-C8a-C9a-C9a	0,00	0,11	0,43	1,10	2,17	0,0056	-24,45		
1,8-ДМА	C4-C4a-C9a-C1	0,00	0,08	0,43	1,11	2,17	0,0055	-24,33		
	C8a-C9-C9a-C4a	0,00	0,07	0,39	1,06	2,11	0,0053		69	91
	C8-C8a-C10a-C5	0,00	0,08	0,42	0,11	2,17	0,0053	-24,33		
1,10-ДМА	C4-C4a-C9a-C1	0,00	0,02	0,38	1,06	2,08	0,0053	-24,35		
	C8a-C9-C9a-C4a	0,00	0,01	0,29	0,85	1,79	0,0046		83	110
	C8-C8a-C10a-C5	0,00	0,04	0,33	0,92	1,89	0,0047	-25,36		
2,3-ДМА	C4-C4a-C9a-C1	0,00	0,10	0,46	1,14	2,20	0,0055	-24,58		
	C8a-C9-C9a-C4a	0,00	0,09	0,44	1,13	2,21	0,0055		84	68
	C8-C8a-C10a-C5	0,00	0,11	0,49	1,21	2,33	0,0058	-25,54		
2,6-ДМА	C4a-C9a-C1-C2	0,00	0,11	0,48	1,18	2,24	0,0056	-24,45		
	C4a-C10-C10a-C8a	0,00	0,10	0,45	1,15	2,23	0,0056		105	56
	C8a-C10a-C5-C6	0,00	0,11	0,48	1,18	2,24	0,0056	-24,36		
2,7-ДМА	C7-C8-C8a-C10a	0,00	0,11	0,48	1,18	2,25	0,0056	-24,39		
	C4a-C9a-C1-C2	0,00	0,11	0,48	1,18	2,25	0,0056		92	63
	C8-C8a-C10a-C5	0,00	0,10	0,45	1,14	2,22	0,0056	-24,37		

молекул	диедарски угао	$E_{def}$					$k_{avg}$	NICS(1) <sub>zz</sub>	$\nu_t$	$\nu_b$
		0°	5°	10°	15°	20°				
2,9-ДМА	C4a-C9a-C1-C2	0,00	0,03	0,33	0,92	1,88	0,0048	-24,48		
	C8a-C9-C9a-C4a	0,00	0,02	0,31	0,90	1,85	0,0047		102	87
	C8-C8a-C10a-C5	0,00	0,04	0,33	0,93	1,89	0,0048	-25,23		
2,10-ДМА	C4-C4a-C9a-C1	0,00	0,01	0,29	0,89	1,85	0,0047	-24,55		
	C9a-C4a-C10-C10a	0,00	0,13	0,59	1,44	2,71	0,0068		105	78
1-МА	C8-C8a-C10a-C5	0,00	0,01	0,31	0,92	1,88	0,0048	-25,27		
								-24,40		
2-МА								-25,82	91	91
								-24,45		
Антрацен								-25,76	110	71
								-25,94		
								-25,94	121	91

Потражена је релација између средњих константа ригидности прстенова изомера ДМА-а и релативних енергија стабилности (слика 43). Може се видети да је релативна стабилност изомера ДМА-а, као и у случају изомера ДМН-а, у корелацији са конформационом деформабилношћу.



Слика 43. Зависност  $k_{avg}$ , израчунатих при MP2/cc-pVDZ нивоу теорије, од  $\Delta E_{EV}$ , израчунатих при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије, за изомере ДМА-а ( $R=0,99$ ).

Како се ради о једињењима која поседују прстенове, израчунати су и NICS индекси (табела 17). Пошто је познато је да NICS индекси приказују већу ароматичност средњег прстена антрацена него што је то случај са осталим параметрима који описују ову величину [163, 315], у табели 17 су приказане само вредности NICS индекса бочних прстенова антрацена. Такође, у овој табели се, поред вредности NICS индекса изомера ДМА-а, могу наћи и вредности изомера

МА-а и молекула антрацена. Антрацен, 1-МА, 2-МА и сви изомери ДМА-и имају негативне вредности  $NICS(1)_{zz}$  индекса, што указује на постојање дијамагнетских струја у прстеновима, тј. на постојање ароматичности. Овде приказани резултати показују да се ароматичност битно не мења увођењем метил-група молекулу антрацена. Такође, може се видети да су код 1-МА-а и 2-МА-а вредности  $NICS(1)_{zz}$  индекса прстенова на којима се налазе метил-групе мање (по апсолотној вредности) од вредности индекса несупституисаних прстенова и прстенова молекула антрацена. Код изомера ДМА-а ова појава је још израженија због присуства две метил-групе. Овде је такође важно напоменути да смањење вредности  $NICS(1)_{zz}$  индекса веће код изомера са две метил-групе које се налазе на  $\alpha$ -позицијама једног прстена, него код изомера код кога су метил-групе на  $\beta$ -позицијама. Тако за 1,4-ДМА вредности  $NICS(1)_{zz}$  индекса износи  $-22,7$  ppm, док је код 2,3-ДМА-а вредност овог параметра  $-24,6$  ppm. Као што се да очекивати,  $NICS(1)_{zz}$  индекси прстенова 1,2-ДМА-а и 1,3-ДМА-а, тј. изомера са једном групом на  $\alpha$ - и једном на  $\beta$ -позицији истог прстена, се по вредностима налазе између оних за претходно поменуте изомере.

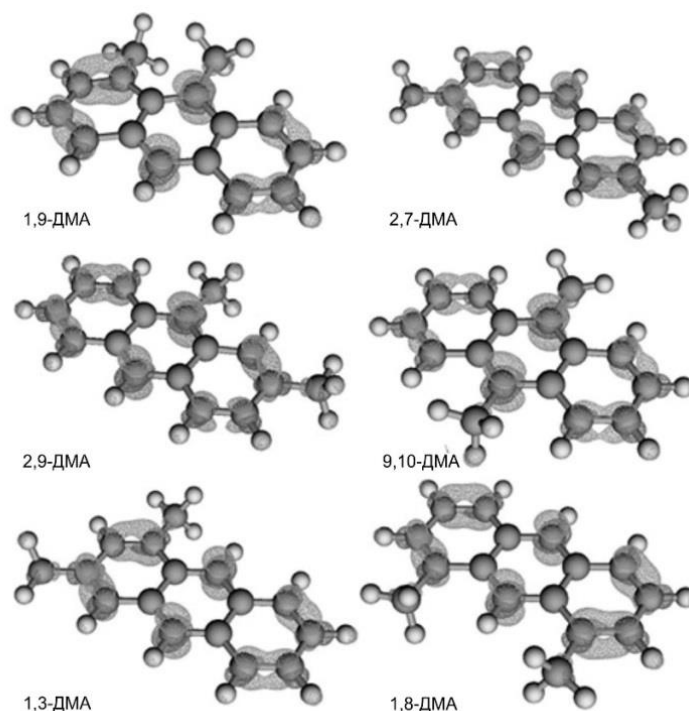
Постојање вибрационих модова испод  $200\text{ cm}^{-1}$  може се користити као показатељ конформационе флексибилности молекула [316]. Молекул антрацена (као и молекули нафталена) је окарактерисан двама деформационим вибрацијама код којих се углови између прстенова мењају. Ове фреквенције су у доброј корелацији са енергијама потребним за деформацију прстенова. При једној од ове две вибрације,  $\nu_1$ , долази до торзије прстенова, док се код друге,  $\nu_2$ , прстенови приближавају и удаљавају једни од других слично кретању крила лептира (b од енг. butterfly).

Анализом вибрационих модова изомера МА-а и ДМА-а уочено је да се и код њих јављају два поменута вибрациона мода. Из табеле 17 се може видети да изомери МА-а имају мању вредност најниже фреквенције вибрације него молекул антрацена, док исто важи и за изомере ДМА-а и изомере МА-а од којих су настали додавањем једне метил-групе. Резултати приказани овде, као и у [163], показују да у молекулу антрацена  $\nu_2$  има нижу фреквенцију него  $\nu_1$ . Ово је такође случај и код 1-МА-а, 2-МА-а и већине изомера ДМА-а. Из табеле 17 се може видети да је од овога одступају само изомери код којих су обе метил-групе на  $\alpha$ -положајима

(1,4-ДМА, 1,5-ДМА и 1,8-ДМА) или код којих је пак једна метил-група на  $\alpha$ -положају, а друга на *meso*-положају (1,9-ДМА и 1,10-ДМА). Смањење фреквенције вибрације са најнижом фреквенцијом (тј. најнижом енергијом) указује на повећање конформационалне деформабилности додавањем метил-група, те и ови параметри указују да се може очекивати да се изомери ДМА-а могу деформисати тако да стану у активно место ензима.

## 8.2.2. Локална реактивност изомера ДМА и предвиђање тренда у брзини бактеријске деградације

На слици 44 дат је графички приказ Фукуијеве функције  $f^*(r)$  изачунате за шест изомера ДМА-а: 1,3-ДМА (један од  $\alpha,\beta$ -изомера), 1,8-ДМА (један од  $\alpha,\alpha$ -изомера), 1,9-ДМА (један од  $\alpha,m$ -изомера), 2,7-ДМА (један од  $\beta,\beta$ -изомера), 2,9-ДМА (један од  $\beta,m$ -изомера) и 9,10-ДМА ( $m,m$ -изомер). Може се видети да су најпозитивнији делови ове функције локализовани на C1-C2, C3-C4, C5-C6 и C7-C8 везама, као и на *meso*-позицијама (C9 и C10). Другим речима, резултати показују да су области које су подложне електрофилном нападу исте за различите типове изомера ( $\alpha,\alpha$ -,  $\alpha,\beta$ -,  $\alpha,m$ -,  $\beta,\beta$ -,  $\beta,m$ - и  $m,m$ -ДМА).



Слика 44. Фукуијеве функције  $f^*(r)$  за 1,9-ДМА, 2,7-ДМА, 2,9-ДМА, 9,10-ДМА, 1,3-ДМА и 1,8-ДМА рачунате при В3LYP/сс-рVTZ нивоу теорије. Коришћена контуре полазују вредност од 0,0033 а.у.

Како би се испитала места електрофилног напада битна за механизам биодеградације и мутагене активације изомера ДМА-а и ДМН-а, израчунате су вредности кондензованог дуалног дескриптора за се атоме ових молекула (табеле 18-42). Редослед изомера ДМА-а по најнегативнијој вредности кондензованог дуалног дескриптора је: 1,5-ДМА  $\approx$  1,8-ДМА < 1,6-ДМА  $\approx$  2,6-ДМА < 2,3-ДМА  $\approx$   $\approx$  1,7-ДМА < 1,10-ДМА  $\approx$  2,3-ДМА  $\approx$  1,2-ДМА < 2,7-ДМА  $\approx$  1,4-ДМА < 1,3-ДМА  $\approx$   $\approx$  2,10-ДМА < 1,9-ДМА < 9,10-ДМА, а по најпозитивнијој вредности: 1,8-ДМА  $\approx$   $\approx$  1,5-ДМА  $\approx$  2,9-ДМА  $\approx$  2,10-ДМА < 1,10-ДМА < 2,7-ДМА  $\approx$  1,6-ДМА < < 2,3-ДМА  $\approx$  1,7-ДМА  $\approx$  2,6-ДМА < 1,2-ДМА < 1,4-ДМА < 9,10-ДМА  $\approx$  1,3-ДМА < < 1,9-ДМА. С друге стране, за изомере ДМН-а најнегативнија и најпозитивнија вредности кондензованог дуалног дескриптора расту по следећим редоследима: 1,8-ДМН < 1,5-ДМН < 2,6-ДМН < 2,3-ДМН < 1,7-ДМН < 2,7-ДМН < 1,6-ДМН < 1,2-ДМН < 1,4-ДМН < 1,3-ДМН и 1,4-ДМН < 1,5-ДМН  $\approx$  2,7-ДМН  $\approx$  2,3-ДМН < < 1,6-ДМН  $\approx$  1,8-ДМН < 1,7-ДМН  $\approx$  1,3-ДМН  $\approx$  1,2-ДМН < 2,6-ДМН. Може се видети и да је за све молекуле, осим за 1,9-ДМА и 2,6-ДМН, најнегативнија вредност  $\Delta f_k$  по апсолутној вредности већа од најпозитивније вредности  $\Delta f_k$ , одакле се може закључити да су изомери ДМА-а и ДМН-а подложнији електрофилном него нуклеофилном нападу. Из табела 18-42 се може видети да је вредност  $\Delta f_k$  за угљенике на  $\alpha$  позицијама, како код изомера ДМА-а, тако и код изомера ДМН-а, углавном негативна. Такође се може видети и да је ова вредност негативнија уколико је прстен на коме се налази овај угљеник супституисан. С друге стране вредност  $\Delta f_k$  за угљенике на  $\beta$ -позицијама могу бити и позитивне и негативне, угљеници који су заједнички за два прстена имају позитивне вредности, док су вредности  $\Delta f_k$  угљеника на *meso*-позицијама изомера ДМА-а негативне. Угљеници метил-група углавном показују ниске вредности кондензованог дуалног дескриптора, са изузетком појединих метил-група везаних за  $\alpha$ -угљенике изомера ДМА-а, који узимају нешто негативније вредности.

**Табела 18.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 1,2-ДМА-а рачунати при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије.

1,2-ДМА	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k$ (r)
C1	-0,012	0,030	-0,036	-0,019
C2	-0,014	0,018	-0,042	-0,004
C3	-0,125	-0,083	-0,173	0,006
C4	-0,121	-0,068	-0,160	-0,015
C4a	-0,012	-0,014	-0,020	0,011
C5	-0,117	-0,075	-0,153	-0,007
C6	-0,123	-0,078	-0,167	0,000
C7	-0,122	-0,078	-0,170	0,004
C8	-0,118	-0,076	-0,153	-0,007
C8a	-0,006	-0,003	-0,014	0,006
C9	-0,112	-0,040	-0,170	-0,016
C9a	-0,010	-0,008	-0,020	0,009
C10	-0,107	-0,036	-0,168	-0,011
C10a	-0,009	-0,006	-0,016	0,004
Сметил1 <sup>a</sup>	-0,244	-0,249	-0,236	-0,003
Сметил2 <sup>a</sup>	-0,244	-0,248	-0,239	-0,001

<sup>a</sup> Сметил1 – угљеник метил-групе везане за C1, Сметил2 – угљеник метил-групе везане за C2

**Табела 19.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 1,3-ДМА-а рачунати при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије.

1,3-ДМА	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k$ (r)
C1	-0,010	0,026	-0,032	-0,012
C2	-0,124	-0,085	-0,170	0,007
C3	-0,011	0,023	-0,040	-0,005
C4	-0,126	-0,069	-0,159	-0,022
C4a	-0,010	-0,007	-0,020	0,008
C5	-0,118	-0,074	-0,155	-0,007
C6	-0,122	-0,080	-0,168	0,004
C7	-0,122	-0,076	-0,169	0,000
C8	-0,118	-0,076	-0,155	-0,006
C8a	-0,007	-0,004	-0,014	0,004
C9	-0,110	-0,037	-0,170	-0,012
C9a	-0,009	-0,010	-0,021	0,013
C10	-0,110	-0,035	-0,167	-0,015
C10a	-0,008	-0,007	-0,015	0,006
Сметил1 <sup>a</sup>	-0,244	-0,247	-0,236	-0,004
Сметил3 <sup>a</sup>	-0,242	-0,244	-0,240	-0,001

<sup>a</sup> Сметил1 – угљеник метил-групе везане за C1, Сметил3 – угљеник метил-групе везане за C3

**Табела 20.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 1,4-ДМА-а рачунати при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије.

1,4-ДМА	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k$ (r)
C1	-0,014	0,026	-0,033	-0,020
C2	-0,124	-0,077	-0,170	-0,001
C3	-0,124	-0,077	-0,170	-0,001
C4	-0,014	0,026	-0,033	-0,020
C4a	-0,009	-0,009	-0,021	0,012
C5	-0,118	-0,076	-0,153	-0,005
C6	-0,122	-0,078	-0,168	0,003
C7	-0,122	-0,078	-0,168	0,003
C8	-0,118	-0,076	-0,153	-0,005
C8a	-0,007	-0,003	-0,014	0,005
C9	-0,109	-0,038	-0,170	-0,010
C9a	-0,009	-0,009	-0,021	0,012
C10	-0,109	-0,038	-0,170	-0,010
C10a	-0,007	-0,003	-0,014	0,005
Сметил1 <sup>a</sup>	-0,244	-0,248	-0,235	-0,004
Сметил4 <sup>a</sup>	-0,244	-0,248	-0,235	-0,004

<sup>a</sup> Сметил1 – угљеник метил-групе везане за C1, Сметил4 – угљеник метил-групе везане за C4



**Табела 21.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 1,5-ДМА-а рачунати при В3LYP/сс-pVTZ нивоу теорије.

1,5-ДМА	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k$ (r)
C1	-0,009	0,025	-0,030	-0,013
C2	-0,125	-0,082	-0,168	0,000
C3	-0,121	-0,073	-0,171	0,001
C4	-0,123	-0,075	-0,157	-0,014
C4a	-0,008	-0,007	-0,018	0,008
C5	-0,009	0,025	-0,030	-0,013
C6	-0,125	-0,082	-0,168	0,000
C7	-0,121	-0,073	-0,171	0,001
C8	-0,123	-0,075	-0,157	-0,014
C8a	-0,008	-0,007	-0,018	0,008
C9	-0,109	-0,037	-0,170	-0,011
C9a	-0,007	-0,005	-0,017	0,008
C10	-0,109	-0,037	-0,170	-0,011
C10a	-0,007	-0,005	-0,017	0,008
Сметил1 <sup>a</sup>	-0,244	-0,248	-0,236	-0,004
Сметил5 <sup>a</sup>	-0,244	-0,248	-0,236	-0,004

<sup>a</sup> Сметил1 – угљеник метил-групе везане за C1, Сметил5 – угљеник метил-групе везане за C5

**Табела 22.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 1,6-ДМА-а рачунати при В3LYP/сс-pVTZ нивоу теорије.

1,6-ДМА	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k$ (r)
C1	-0,010	0,025	-0,031	-0,013
C2	-0,125	-0,080	-0,169	-0,002
C3	-0,122	-0,075	-0,171	0,003
C4	-0,123	-0,073	-0,158	-0,015
C4a	-0,010	-0,010	-0,018	0,009
C5	-0,120	-0,071	-0,156	-0,014
C6	-0,011	0,019	-0,037	-0,004
C7	-0,122	-0,081	-0,170	0,008
C8	-0,117	-0,073	-0,155	-0,006
C8a	-0,008	-0,008	-0,017	0,009
C9	-0,110	-0,037	-0,170	-0,012
C9a	-0,008	-0,007	-0,017	0,008
C10	-0,110	-0,035	-0,169	-0,015
C10a	-0,007	-0,004	-0,016	0,005
Сметил1 <sup>a</sup>	-0,244	-0,248	-0,236	-0,004
Сметил6 <sup>a</sup>	-0,243	-0,245	-0,240	-0,001

<sup>a</sup> Сметил1 – угљеник метил-групе везане за C1, Сметил6 – угљеник метил-групе везане за C6

**Табела 23.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 1,7-ДМА-а рачунати при В3LYP/сс-pVTZ нивоу теорије.

1,7-ДМА	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k$ (r)
C1	-0,010	0,025	-0,031	-0,014
C2	-0,125	-0,082	-0,169	0,003
C3	-0,122	-0,073	-0,170	-0,001
C4	-0,123	-0,073	-0,158	-0,014
C4a	-0,011	-0,010	-0,019	0,007
C5	-0,117	-0,072	-0,155	-0,006
C6	-0,122	-0,082	-0,169	0,008
C7	-0,011	0,020	-0,039	-0,004
C8	-0,121	-0,073	-0,156	-0,013
C8a	-0,006	-0,001	-0,015	0,005
C9	-0,111	-0,036	-0,171	-0,016
C9a	-0,007	-0,006	-0,017	0,010
Ca10	-0,108	-0,036	-0,169	-0,010
Ca10a	-0,010	-0,010	-0,018	0,009
Сметил1 <sup>a</sup>	-0,244	-0,248	-0,236	-0,003
Сметил7 <sup>a</sup>	-0,243	-0,245	-0,240	-0,001

<sup>a</sup> Сметил1 – угљеник метил-групе везане за C1, Сметил7 – угљеник метил-групе везане за C7

**Табела 24.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 1,8-ДМА-а рачунати при В3LYP/сс-pVTZ нивоу теорије.

1,8-ДМА	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k$ (r)
C1	-0,010	0,023	-0,030	-0,013
C2	-0,124	-0,081	-0,169	0,001
C3	-0,121	-0,075	-0,169	0,001
C4	-0,122	-0,073	-0,157	-0,014
C4a	-0,010	-0,010	-0,018	0,008
C5	-0,122	-0,073	-0,157	-0,014
C6	-0,121	-0,075	-0,169	0,001
C7	-0,124	-0,081	-0,169	0,001
C8	-0,010	0,023	-0,030	-0,013
C8a	-0,006	-0,003	-0,016	0,008
C9	-0,109	-0,036	-0,170	-0,013
C9a	-0,006	-0,003	-0,016	0,008
C10	-0,107	-0,036	-0,168	-0,010
C10a	-0,010	-0,010	-0,018	0,008
Сметил1 <sup>a</sup>	-0,244	-0,248	-0,235	-0,004
Сметил8 <sup>a</sup>	-0,244	-0,248	-0,235	-0,004

<sup>a</sup> Сметил1 – угљеник метил-групе везане за C1, Сметил8 – угљеник метил-групе везане за C8

**Табела 25.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 1,9-ДМА-а рачунати при В3LYP/сс-pVTZ нивоу теорије.

1,9-ДМА	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k$ (r)
C1	-0,004	0,029	-0,013	-0,024
C2	-0,137	-0,080	-0,235	0,040
C3	-0,102	-0,020	-0,162	-0,022
C4	-0,136	-0,092	-0,182	0,003
C4a	-0,015	-0,017	-0,006	-0,009
C5	-0,108	-0,073	-0,132	-0,001
C6	-0,128	-0,075	-0,178	-0,003
C7	-0,144	-0,087	-0,209	0,008
C8	-0,114	-0,058	-0,141	-0,030
C8a	-0,012	-0,015	-0,032	0,024
C9	-0,003	0,060	-0,051	-0,015
C9a	-0,003	0,008	-0,021	0,006
C10	-0,117	-0,032	-0,178	-0,025
C10a	0,002	-0,004	0,008	0,000
Сметил1 <sup>a</sup>	-0,243	-0,247	-0,238	-0,001
Сметил9 <sup>a</sup>	-0,245	-0,256	-0,23	-0,003

<sup>a</sup> Сметил1 – угљеник метил-групе везане за C1, Сметил9 – угљеник метил-групе везане за C9

**Табела 26.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 1,10-ДМА-а рачунати при В3LYP/сс-pVTZ нивоу теорије.

1,10-ДМА	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k$ (r)
C1	-0,008	0,024	-0,030	-0,009
C2	-0,125	-0,083	-0,167	0,000
C3	-0,119	-0,070	-0,170	0,002
C4	-0,125	-0,080	-0,160	-0,011
C4a	-0,013	-0,010	-0,023	0,006
C5	-0,121	-0,078	-0,156	-0,007
C6	-0,120	-0,076	-0,167	0,002
C7	-0,122	-0,077	-0,169	0,001
C8	-0,118	-0,076	-0,153	-0,007
C8a	-0,009	-0,007	-0,018	0,006
C9	-0,115	-0,038	-0,172	-0,019
C9a	-0,010	-0,008	-0,020	0,008
C10	0,000	0,061	-0,045	-0,015
C10a	-0,006	-0,002	-0,016	0,005
Сметил1 <sup>a</sup>	-0,246	-0,251	-0,237	-0,004
Сметил10 <sup>a</sup>	-0,244	-0,248	-0,236	-0,003

<sup>a</sup> Сметил1 – угљеник метил-групе везане за C1, Сметил10 – угљеник метил-групе везане за C10

**Табела 27.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 2,3-ДМА-а рачунати при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије.

2,3-ДМА	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k (r)$
C1	-0,122	-0,071	-0,156	-0,014
C2	-0,012	0,016	-0,041	0,001
C3	-0,012	0,016	-0,041	0,001
C4	-0,122	-0,071	-0,156	-0,014
C4a	-0,009	-0,008	-0,020	0,010
C5	-0,119	-0,074	-0,156	-0,007
C6	-0,123	-0,078	-0,170	0,002
C7	-0,123	-0,078	-0,170	0,002
C8	-0,119	-0,074	-0,156	-0,007
C8a	-0,008	-0,008	-0,015	0,006
C9	-0,110	-0,034	-0,170	-0,016
C9a	-0,009	-0,008	-0,019	0,010
C10	-0,110	-0,034	-0,170	-0,016
C10a	-0,008	-0,008	-0,015	0,006
Сметил <sup>2</sup> <sup>a</sup>	-0,242	-0,244	-0,238	-0,002
Сметил <sup>3</sup> <sup>a</sup>	-0,242	-0,244	-0,238	-0,002

<sup>a</sup> Сметил<sup>2</sup> – угљеник метил-групе везане за C2, Сметил<sup>3</sup> – угљеник метил-групе везане за C3

**Табела 28.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 2,6-ДМА-а рачунати при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије.

2,6-ДМА	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k (r)$
C1	-0,121	-0,071	-0,158	-0,014
C2	-0,011	0,019	-0,039	-0,002
C3	-0,123	-0,081	-0,170	0,006
C4	-0,117	-0,072	-0,157	-0,006
C4a	-0,010	-0,011	-0,018	0,010
C5	-0,117	-0,072	-0,157	-0,006
C6	-0,123	-0,080	-0,170	0,006
C7	-0,011	0,019	-0,039	-0,002
C8	-0,121	-0,070	-0,158	-0,014
C8a	-0,007	-0,005	-0,016	0,007
C9	-0,112	-0,033	-0,171	-0,015
C9a	-0,007	-0,005	-0,016	0,007
C10	-0,110	-0,035	-0,167	-0,015
C10a	-0,010	-0,011	-0,018	0,009
Сметил <sup>2</sup> <sup>a</sup>	-0,243	-0,245	-0,240	-0,001
Сметил <sup>6</sup> <sup>a</sup>	-0,243	-0,245	-0,240	-0,001

<sup>a</sup> Сметил<sup>2</sup> – угљеник метил-групе везане за C2, Сметил<sup>6</sup> – угљеник метил-групе везане за C6

**Табела 29.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 2,7-ДМА-а рачунати при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије.

2,7-ДМА	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k (r)$
C1	-0,121	-0,071	-0,158	-0,014
C2	-0,011	0,019	-0,039	-0,002
C3	-0,123	-0,081	-0,170	0,006
C4	-0,117	-0,072	-0,157	-0,006
C4a	-0,010	-0,011	-0,018	0,009
C5	-0,117	-0,072	-0,157	-0,006
C6	-0,123	-0,080	-0,170	0,006
C7	-0,011	0,019	-0,039	-0,002
C8	-0,121	-0,070	-0,158	-0,014
C8a	-0,007	-0,005	-0,016	0,007
C9	-0,112	-0,033	-0,171	-0,020
C9a	-0,007	-0,005	-0,016	0,007
Ca10	-0,110	-0,035	-0,167	-0,012
Ca10a	-0,010	-0,011	-0,018	0,009
Сметил <sup>2</sup> <sup>a</sup>	-0,243	-0,245	-0,240	-0,001
Сметил <sup>7</sup> <sup>a</sup>	-0,243	-0,245	-0,240	-0,001

<sup>a</sup> Сметил<sup>2</sup> – угљеник метил-групе везане за C2, Сметил<sup>7</sup> – угљеник метил-групе везане за C7

**Табела 30.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 2,9-ДМА-а рачунати при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије.

2,9-ДМА	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k$ (r)
C1	-0.115	-0.073	-0.156	-0.002
C2	-0.122	-0.083	-0.168	0.007
C3	-0.009	0.023	-0.037	-0.003
C4	-0.122	-0.077	-0.158	-0.010
C4a	-0.011	-0.004	-0.020	0.003
C5	-0.121	-0.078	-0.158	-0.007
C6	-0.120	-0.076	-0.169	0.004
C7	-0.123	-0.076	-0.169	-0.001
C8	-0.118	-0.074	-0.154	-0.007
C8a	-0.012	-0.010	-0.019	0.005
C9	-0.113	-0.037	-0.172	-0.018
C9a	-0.012	-0.013	-0.021	0.008
C10	-0.002	0.061	-0.046	-0.019
C10a	-0.006	-0.002	-0.016	0.006
C <sub>метил2</sub> <sup>a</sup>	-0.245	-0.251	-0.236	-0.004
C <sub>метил9</sub> <sup>a</sup>	-0.243	-0.245	-0.240	-0.001

<sup>a</sup> C<sub>метил2</sub> – угљеник метил-групе везане за C2, C<sub>метил9</sub> – угљеник метил-групе везане за C9

**Табела 31.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 2,10-ДМА-а рачунати при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије.

2,10-ДМА	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k$ (r)
C1	-0.120	-0.072	-0.156	-0.010
C2	-0.011	0.018	-0.037	-0.004
C3	-0.119	-0.077	-0.169	0.009
C4	-0.120	-0.078	-0.158	-0.003
C4a	-0.014	-0.012	-0.023	0.007
C5	-0.121	-0.078	-0.157	-0.007
C6	-0.121	-0.074	-0.168	-0.001
C7	-0.122	-0.078	-0.169	0.003
C8	-0.118	-0.074	-0.154	-0.008
C8a	-0.011	-0.011	-0.019	0.007
C9	-0.115	-0.036	-0.172	-0.022
C9a	-0.010	-0.007	-0.019	0.005
C10	-0.000	0.061	-0.045	-0.016
C10a	-0.007	-0.001	-0.016	0.004
C <sub>метил2</sub> <sup>a</sup>	-0.242	-0.244	-0.239	-0.001
C <sub>метил10</sub> <sup>a</sup>	-0.246	-0.250	-0.236	-0.004

<sup>a</sup> C<sub>метил1</sub> – угљеник метил-групе везане за C1, C<sub>метил10</sub> – угљеник метил-групе везане за C10

**Табела 32.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 9,10-ДМА-а рачунати при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије.

9,10-ДМА	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k$ (r)
C1	-0.107	-0.065	-0.110	-0.040
C2	-0.134	-0.074	-0.202	0.007
C3	-0.132	-0.065	-0.205	0.006
C4	-0.112	-0.068	-0.11	-0.046
C4a	-0.015	-0.01	-0.033	0.013
C5	-0.107	-0.064	-0.12	-0.03
C6	-0.134	-0.073	-0.202	0.007
C7	-0.133	-0.066	-0.206	0.006
C8	-0.111	-0.068	-0.119	-0.037
C8a	-0.015	-0.01	-0.033	0.013
C9	-0.006	0.058	-0.053	-0.018
C9a	-0.012	-0.006	-0.03	0.012
C10	-0.006	0.057	-0.052	-0.018
C10a	-0.012	-0.006	-0.030	0.013
C <sub>метил9</sub> <sup>a</sup>	-0.248	-0.248	-0.243	-0.003
C <sub>метил10</sub> <sup>a</sup>	-0.248	-0.248	-0.243	-0.003

<sup>a</sup> C<sub>метил9</sub> – угљеник метил-групе везане за C9, C<sub>метил10</sub> – угљеник метил-групе везане за C10

**Табела 33.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 1,2-ДМН-а рачунати при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије.

1,2-ДМН	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k$ (r)
C1	-0.011	0.063	-0.05	-0.034
C2	-0.015	0.027	-0.048	-0.009
C3	-0.126	-0.084	-0.182	0.014
C4	-0.121	-0.033	-0.181	-0.027
C4a	-0.013	-0.023	-0.012	0.009
C5	-0.116	-0.049	-0.174	-0.010
C6	-0.124	-0.069	-0.174	-0.006
C7	-0.120	-0.072	-0.178	0.010
C8	-0.121	-0.052	-0.176	-0.014
C8a	-0.010	-0.017	-0.013	0.010
Сметил1 <sup>a</sup>	-0.244	-0.249	-0.233	-0.006
Сметил2 <sup>a</sup>	-0.244	-0.249	-0.238	-0.002

<sup>a</sup> Сметил1 – угљеник метил-групе везане за C1, Сметил2 – угљеник метил-групе везане за C9

**Табела 34.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 1,3-ДМН-а рачунати при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије.

1,3-ДМН	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k$ (r)
C1	-0.009	0.053	-0.048	-0.023
C2	-0.13	-0.084	-0.181	0.014
C3	-0.011	0.031	-0.046	-0.008
C4	-0.12	-0.03	-0.181	-0.039
C4a	-0.010	-0.018	-0.010	0.009
C5	-0.120	-0.047	-0.177	-0.011
C6	-0.123	-0.079	-0.176	0.010
C7	-0.123	-0.062	-0.178	-0.005
C8	-0.12	-0.051	-0.178	-0.009
C8a	-0.010	-0.015	-0.011	0.007
Сметил1 <sup>a</sup>	-0.244	-0.250	-0.232	-0.008
Сметил3 <sup>a</sup>	-0.242	-0.245	-0.238	-0.001

<sup>a</sup> Сметил1 – угљеник метил-групе везане за C1, Сметил3 – угљеник метил-групе везане за C3

**Табела 35.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 1,4-ДМН-а рачунати при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије.

1,4-ДМН	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k$ (r)
C1	-0.013	0.056	-0.046	-0.035
C2	-0.125	-0.069	-0.181	-0.001
C3	-0.125	-0.069	-0.181	-0.001
C4	-0.013	0.056	-0.046	-0.035
C4a	-0.009	-0.016	-0.012	0.009
C5	-0.118	-0.056	-0.177	-0.003
C6	-0.121	-0.070	-0.175	0.003
C7	-0.121	-0.070	-0.175	0.003
C8	-0.118	-0.056	-0.177	-0.003
C8a	-0.009	-0.016	-0.012	0.009
Сметил1 <sup>a</sup>	-0.244	-0.247	-0.232	-0.008
Сметил4 <sup>a</sup>	-0.244	-0.247	-0.232	-0.008

<sup>a</sup> Сметил1 – угљеник метил-групе везане за C1, Сметил4 – угљеник метил-групе везане за C4

**Табела 36.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 1,5-ДМН-а рачунати при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије.

1,5-ДМН	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k (r)$
C1	-0.008	0.048	-0.044	-0.021
C2	-0.126	-0.076	-0.174	-0.002
C3	-0.12	-0.063	-0.181	0.004
C4	-0.124	-0.046	-0.179	-0.023
C4a	-0.009	-0.016	-0.012	0.010
C5	-0.008	0.048	-0.044	-0.021
C6	-0.126	-0.076	-0.174	-0.002
C7	-0.120	-0.063	-0.181	0.004
C8	-0.124	-0.046	-0.179	-0.023
C8a	-0.009	-0.016	-0.012	0.010
Сметил1 <sup>a</sup>	-0.244	-0.249	-0.233	-0.007
Сметил5 <sup>a</sup>	-0.244	-0.249	-0.233	-0.007

<sup>a</sup> Сметил1 – угљеник метил-групе везане за C1, Сметил5 – угљеник метил-групе везане за C5

**Табела 37.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 1,6-ДМН-а рачунати при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије.

1,6-ДМН	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k (r)$
C1	-0.008	0.052	-0.044	-0.025
C2	-0.127	-0.067	-0.176	-0.011
C3	-0.122	-0.073	-0.183	0.012
C4	-0.123	-0.036	-0.179	-0.031
C4a	-0.009	-0.018	-0.011	0.010
C5	-0.119	-0.04	-0.178	-0.021
C6	-0.012	0.026	-0.040	-0.009
C7	-0.121	-0.078	-0.182	-0.009
C8	-0.119	-0.048	-0.181	-0.009
C8a	-0.01	-0.019	-0.012	0.011
Сметил1 <sup>a</sup>	-0.244	-0.248	-0.232	-0.008
Сметил6 <sup>a</sup>	-0.243	-0.246	-0.238	-0.002

<sup>a</sup> Сметил1 – угљеник метил-групе везане за C1, Сметил6 – угљеник метил-групе везане за C6

**Табела 38.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 1,7-ДМН-а рачунати при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије.

1,7-ДМН	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k (r)$
C1	-0.01	0.053	-0.045	-0.027
C2	-0.126	-0.079	-0.180	0.008
C3	-0.124	-0.062	-0.180	-0.005
C4	-0.122	-0.039	-0.179	-0.026
C4a	-0.013	-0.023	-0.012	0.009
C5	-0.117	-0.046	-0.18	-0.007
C6	-0.123	-0.084	-0.176	0.014
C7	-0.01	0.032	-0.044	-0.007
C8	-0.121	-0.043	-0.180	-0.020
C8a	-0.007	-0.011	-0.010	0.008
Сметил1 <sup>a</sup>	-0.244	-0.248	-0.232	-0.007
Сметил7 <sup>a</sup>	-0.243	-0.246	-0.239	-0.001

<sup>a</sup> Сметил1 – угљеник метил-групе везане за C1, Сметил7 – угљеник метил-групе везане за C7

**Табела 39.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 1,8-ДМН-а рачунати при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије.

1,8-ДМН	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k$ (r)
C1	-0.009	0.046	-0.048	-0.016
C2	-0.13	-0.076	-0.184	-0.001
C3	-0.121	-0.069	-0.179	0.005
C4	-0.123	-0.045	-0.181	-0.020
C4a	-0.015	-0.026	-0.013	0.010
C5	-0.123	-0.045	-0.181	-0.020
C6	-0.121	-0.069	-0.179	0.005
C7	-0.13	-0.076	-0.184	-0.001
C8	-0.009	0.046	-0.048	-0.016
C8a	0.005	0.003	-0.006	0.012
Сметил1 <sup>a</sup>	-0.243	-0.246	-0.238	-0.003
Сметил8 <sup>a</sup>	-0.243	-0.246	-0.238	-0.003

<sup>a</sup> Сметил1 – угљеник метил-групе везане за C1, Сметил8 – угљеник метил-групе везане за C8

**Табела 40.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 2,3-ДМН-а рачунати при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије.

2,3-ДМН	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k$ (r)
C1	-0.122	-0.034	-0.183	-0.026
C2	-0.013	0.018	-0.046	0.004
C3	-0.013	0.017	-0.046	0.004
C4	-0.122	-0.034	-0.183	-0.026
C4a	-0.010	-0.019	-0.01	0.010
C5	-0.118	-0.04	-0.178	-0.018
C6	-0.124	-0.071	-0.179	0.002
C7	-0.124	-0.071	-0.179	0.002
C8	-0.118	-0.04	-0.178	-0.018
C8a	-0.01	-0.019	-0.010	0.010
Сметил2 <sup>a</sup>	-0.242	-0.245	-0.236	-0.003
Сметил3 <sup>a</sup>	-0.242	-0.245	-0.236	-0.003

<sup>a</sup> Сметил2 – угљеник метил-групе везане за C2, Сметил3 – угљеник метил-групе везане за C3

**Табела 41.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 2,6-ДМН-а рачунати при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије.

2,6-ДМН	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k$ (r)
C1	-0.12	-0.037	-0.179	-0.024
C2	-0.013	0.035	-0.042	-0.019
C3	-0.123	-0.09	-0.184	0.028
C4	-0.118	-0.043	-0.181	-0.013
C4a	-0.010	-0.016	-0.01	0.007
C5	-0.12	-0.037	-0.179	-0.024
C6	-0.013	0.035	-0.042	-0.019
C7	-0.123	-0.090	-0.184	0.028
C8	-0.118	-0.043	-0.181	-0.013
C8a	-0.0106	-0.016	-0.01	0.007
Сметил2 <sup>a</sup>	-0.243	-0.245	-0.238	-0.002
Сметил6 <sup>a</sup>	-0.243	-0.245	-0.238	-0.002

<sup>a</sup> Сметил2 – угљеник метил-групе везане за C2, Сметил6 – угљеник метил-групе везане за C6

**Табела 42.** NBO популације и кондензовани дуални дескриптор 2,7-ДМН-а рачунати при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије.

2,7-ДМН	$q_k(N)$	$q_k(N+1)$	$q_k(N-1)$	$\Delta f_k$ (r)
C1	-0.121	-0.033	-0.18	-0.029
C2	-0.011	0.023	-0.045	-0.001
C3	-0.125	-0.077	-0.18	0.008
C4	-0.117	-0.040	-0.181	-0.014
C4a	-0.013	-0.025	-0.011	0.010
C5	-0.117	-0.040	-0.181	-0.014
C6	-0.125	-0.077	-0.18	0.008
C7	-0.011	0.023	-0.045	-0.001
C8	-0.121	-0.033	-0.18	-0.029
C8a	-0.006	-0.014	-0.009	0.010
Сметил2 <sup>a</sup>	-0.243	-0.246	-0.239	-0.001
Сметил7 <sup>a</sup>	-0.243	-0.246	-0.239	-0.001

<sup>a</sup> Сметил2 – угљеник метил-групе везане за C2, Сметил7 – угљеник метил-групе везане за C7

Имајући у виду редоследе по којима се мења афинитет према електрофилном/нуклеофилном нападу на изомере у ДМН-а и ДМА-а, као и мале разлике у вредностима  $IP$  и  $EA$  изомера ДМА-а, може се очекивати да оксидативно-редуктивни механизам не игра битну улогу у мутагеној активацији и биоразградњи ових једињења. С друге стране, експериментално одређене вредности брзине биодегардације за изомере ДМН су у одличној корелацији са теоријски одређеним вредностима поларизабилности [254]. Према томе, узевши у обзир сличне вредности дуалног дескриптора изомера ДМА и ДМН, константе ригидности ових изомера, анализу димензија активног места ензима нафтаген 1,2-диоксигеназе, као и израчунате вредности  $\langle\alpha\rangle$ ,  $\alpha_{yy}$ ,  $\Delta\alpha$  и  $\Sigma A_{Raman}$ , може се предвидети који ће се од изомера ДМА-а разграђивати брже (или спорије) у односу на друге. Другим речима, како су вредности  $\langle\alpha\rangle$ ,  $\Delta\alpha$ ,  $\alpha_{yy}$  и  $\Sigma A_{Raman}$  најмање за  $m,m$ -, а највеће за  $\beta,\beta$ -супституисане изомере, може се очекивати да ће  $\alpha,m$ - и  $m,m$ -ДМА-и имати најниже вредности, а да ће  $\beta,\beta$ -изомери имати највише вредности брзина биодегардације, док ће  $\alpha,\beta$ -,  $\beta,m$ - и  $\alpha,\alpha$ -ДМА-и имати вредности који се налазе између ових двеју група изомера. Нажалост, у литератури се не могу наћи подаци о брзинама деградације изомера диметилантрацена, већ само молекула антрацена, чија вредност параметра биодегардације изражена преко константе брзине првог реда износи  $k_b = 0.28 \pm 0.03$  (mg/L)<sup>-1</sup> (h)<sup>-1</sup> [317].



### 8.3. Закључак

Утврђено је да сви изомери диметилантрацена (осим 1,9-ДМА-а и 9,10-ДМА-а) имају планарну равнотежну геометрију. Као и код изомера ДМН-а, стабилност изомера ДМА-а опада са смањењем броја метил-група на  $\beta$ -позицијама. Показано је да су разлике између највише и најниже вредности  $IP$ ,  $EA$  и  $\eta$  изомера ДМА-а мале. Утврђено је да су најпозитивнији делови  $f^*(r)$  функције код свих изомера локализовани на *meso*-позицијама и C1-C2, C3-C4, C5-C6 и C7-C8 везама, те да су области које су подложне електрофилном нападу исте за све изомере. Код свих изомера ДМА-а, осим 1,9-ДМА-а и 2,6-ДМА-а, и код свих изомера ДМН-а, најнегативнија вредност  $\Delta f_k$  је по апсолутној вредности већа од најпозитивније вредности  $\Delta f_k$ . Другим речима, потврђено је да су изомери ДМА-а и ДМН-а подложнији електрофилном него нуклеофилном нападу. На основу вредности  $\Delta f_k$  може се рећи да се електрофилни напад одвија на  $\alpha$ - и *meso*-позицијама. Имајући у виду величине изомера ДМА-а може очекивати да су сви изомери биоразградиви. Закључено је да оксидо-редукциони механизам не игра кључну улогу у мутагеној активацији (тј. разградњи) ових изомера.

Изомери ДМА-а су неполарни/благо поларни, тј. имају ниске вредности диполних момената, те се може рећи да електростатичке интеракције нису пресудне за стабилизацију ензим-супстрат комплекса. Показано је да су вредности параметара повезаних са поларизабилношћу молекула ( $\alpha_{yy}$ ,  $\Delta\alpha$ ,  $\langle\alpha\rangle$  и  $\Sigma A_{Raman}$ ) највеће за  $\beta,\beta$ -ДМА изомере, а најниже за изомере са супституентима на *meso*- и  $\alpha$ -позицијама, као и да између вредности  $\alpha_{yy}$ ,  $\Delta\alpha$  и  $\langle\alpha\rangle$  постоје линеарне колерације. На основу ових резултата претпостављено је да су  $\beta,\beta$ -изомери ДМА-а најмутагенији (и најлакше разградљиви), а да су  $\alpha,m$ - и  $m,m$ -изомери најмање мутагени (и да се најспорије разлажу).

Ароматичност прстенова антрацена се не мења битно са увођењем метил-група. Другим речима, показано је да се вредности NICS(1)<sub>zz</sub> индекса прстенова на којима се налазе метил-групе мање (по апсолутној вредности) од вредности индекса несупституисаних прстенова, као и да је овај ефекат нешто већи код изомера са метил-групама на  $\alpha$ -позицијама. Резултати су у складу са онима добијеним за изомере ДМН-а.

Утврђено је да прстенови свих изомера ДМА-а показују високу конформациону флексибилност, тј. да се за повећање најфлексибилнијег диедарског угла за  $20^\circ$  треба уложити енергија између 1,7 и 2,7 kcal/mol. Изомере са већим бројем метил-група на  $\alpha$ -позицијама је лакше деформисати. Релативна стабилност изомера ДМА-а је у корелацији са конформационом деформабилношћу. Увођење метил-групе снижава вредност најниже фреквенције вибрација, што потврђује да се конформациона деформабилност повећава додавањем метил-група. Резултати указују на то да се изомери ДМА-а могу деформисати тако да стану у активно место ензима који врши њихову биоразградњу.

## 9. ЗАКЉУЧАК

У оквиру ове докторске дисертације представљена је детаљна анализа молекулских особина низа деривата полицикличних ароматичних угљоводоника применом квантно-хемијских метода са циљем да се пронађе које од њих се могу повезати са експериментално одређеним мутагеним активностима у сојевима *Salmonella-e typhimurium* и брзинама биоразградње помоћу ензима нафтаген 1,2-диоксигеназе. Предмет изучавања су били сви изомери нитродибензофурана (НДФ), нитробензантрона (НБА), диметилнафталена (ДМН) и диметилантрацена (ДМА) као и три изомера динитродибензофурана (ДНДФ), док су у мањој мери испитивани неки од изомера триметилнафталена (ТМН), тетраметилнафталена (ТеМН), дихлорнафталена (ДХН) и диаминонафталена (ДАН).

У сврху испитивања молекула коришћене су неке од метода теорије функционала густине, као и *ab initio* методе. Из оптимизованих геометрија пронађени су: вертикални јонизациони потенцијали ( $IP$ ), вертикални афинитети према електрону ( $EA$ ), релативне електронске ( $\Delta E$ ) и енергије кориговане на нулти вибрациони ниво ( $\Delta E_{EV}$ ), диполни моменти ( $\mu$ ), средње вредности поларизабилности ( $\langle \alpha \rangle$ ), анизотропије поларизабилности ( $\Delta \alpha$ ), суме по интензитетима у ИЦ спектрима ( $\Sigma I_{IR}$ ), суме по Раманским активностима ( $\Sigma A_{Raman}$ ) и други параметри од значаја за изомера НДФ-а, ДНДФ-а, НБА-а, ДМН-а и ДМА-а. Утврђено је да од свих испитиваних параметара са експериментално пронађеним вредностима мутагених активности изомера НДФ-а најбољу корелацију показују  $\langle \alpha \rangle$  и  $\Delta \alpha$  ( $R = 0,99$ ). Закључено је да је за високу мутагену активност појединих изомера НДФ-а заслужна јачина дисперзионих и индукционих интеракција између изомера НДФ-а и ензима који врши мутагену активацију. У раду су извршене и анализе веза између нитро-групе и остатка молекула и веза између кисеоника и угљеника у средњем прстену изомера НДФ-а. Мутагена активност је већа код изомера са слабијим везама. Испитивањем теоријски добијених Раманских спектра показано је да се мутагена активност у релативно доброј корелацији са Раманском активношћу која одговара симетрично истежућој вибрацији нитро-групе и истежућој вибрацији C-N везе тј. да поларизација дуж овог правца има значаја при успостављању интеракција са ензимом.

Детаљном анализом утврђено је да за изомере НБА постоји добра корелација између  $\Sigma A_{Raman}$  вредности и директне мутагене активности у *Salmonella typhimurium* TA98 соју. За друге *S. typhimurium* сојеве нађена је такође добра корелација ( $R \approx 0,98$ ) између  $\Sigma A_{Raman}$  вредности и логаритма мутагене активности изомера НБА, што упућује на закључак да дисперзионе и индукционе интеракције играју важну улогу у процесу мутагене активације ових изомера. Анализа Раманских спектра указује да код изомера НБА чије су мутагене активности ниске постоји одсуство интензивних прелаза који укључују истежуће вибрације N-O и C-N веза. На основу добијених резултата, за изомере за које не постоје експериментално одређене мутагене активности, извршено је предвиђање код којих би се изомера могле очекивати ниске мутагене активности. Представљене спектроскопске карактеристике изомера у области  $1000-1700 \text{ cm}^{-1}$  могу бити од помоћу у идентификацији и разликовању испитиваних НБА изомера.

Показано је да ароматични прстенови изомера ДМН као и одабраних изомера ТМН, ТеМН, ДХН и ДАН показују високу флексибилност за промену конформације. За изомере ДМН прелаз из планарне равнотежне геометрије ароматичних прстенова у непланарну конформацију за одговарајућим торзионим углом од  $20^\circ$  праћен је порастом енергије у опсегу  $1,7 - 2,4 \text{ kcal/mol}$ . Пронађена је корелација између средњих константи ригидности прстенова и релативних енергија изомера ДМН-а. Коришћењем EDA и ETS-NOCV метода одређени су фактори од значаја за опис веза код супституисаних нафталена. Такође су идентификовани главни канали промене електронске густине при формирању веза од значаја.

Релативна стабилност изомера ДМА-а је у корелацији са конформационом деформабилношћу ароматичних прстенова. Показано је да се сви изомери карактеришу малим вредностима  $\mu$ , као и сличним вредностима  $IP$  и  $EA$  (и другим дескрипторима повезаним са овим величинама). Вредности поларизабилности се врло разликују у зависности од места супституције двеју метил-група и то тако да расту идући од изомера који имају две супституисане метил-групе у *meso*- позицији до изомера са две метил-групе у  $\beta$ -позицији. Утврђено је да за изомере за које постоје експериментални подаци о мутагености (*S. typhimurium* TA100), вредности  $\langle \alpha \rangle$ ,  $\Delta \alpha$  и  $\Sigma A_{Raman}$  корелирају са испољеним мутагеним активностима.

Испитивањем конформационе флексибилности ароматичних прстенова и локалне реактивности, као и анализом димензија изомера ДМА-а и активног места ензима нафтален 1,2-диоксигеназе утврђено је да се може очекивати да су сви изомери биоразградиви. Предвиђен је тренд у биодеградацији ових изомера на основу добијених вредности поларизабилности.

## 10. ЛИТЕРАТУРА

- [1] Usenko S, Massey Simonich SL, Hageman KJ, Schrlau JE, Geiser L, Campbell DH, Appleby PG, Landers DH. *Environ Sci Technol.* 44 (2010) 4512.
- [2] Yunker MB, MacDonald RW, Vingarzan R, Mitchell RH, Goyette D, Sylvestre S. *Org Geochem.* 33 (2002) 489.
- [3] Deng W, Li XG, Li SY, Ma YY, Zhang DH. *Mar Pollut Bull.* 70 (2013) 266.
- [4] Kamal A, Cincinelli A, Martellini T, Malik RN. *Env Sci Pollut Res.* 22 (2015) 4076.
- [5] Schroeder H, *Crit Rev Env Sci Tec* 41 (2011) 2026.
- [6] Elovaara E, Mikkola J, Stockmann-Juvala H, Luukkanen L, Keski-Hynnälä H, Kostianen R, Pasanen M, Pelkonen O, Vainio H. *Arch Toxicol.* 81 (2007) 169.
- [7] Vinas L, Franco MA, Soriano JA, Gonzalez JJ, Pon J, Albaiges J. *Environ Pollut.* 158 (2010) 1551.
- [8] Schwarzenbach RP, Gschwend PM, Imboden DM, *Environmental Organic Chemistry*, 2nd ed. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, 2003.
- [9] Kuo CY, Cheng YW, Chen CY, Lee H. *Environ Res Sect A.* 78 (1998) 43.
- [10] Karimi P, Peters K, Bidad K, Strickland P. *Eur J Epidemiol.* 30 (2015) 91.
- [11] Larsson BK, Sahlberg, GP, Eriksson AT, Busk LA. *J Agric Food Chem.* 31 (1983) 867.
- [12] Larsson BK, Pyysalo H, Sauri M. *Z Lebensm-Unters Forsch.* 187 (1988) 546.
- [13] Jägerstad M, Skog K. *Mutat Res.* 574 (2005) 156.
- [14] Forsberg ND, Stone D, Harding A, Harper B, Harris S, Matzke MM, Cardenas A, Waters KM, Anderson KA. *J Agric Food Chem.* 60 (2012) 6899.
- [15] Forsberg ND, Wilson GR, Anderson KA. *J Agric Food Chem.* 59 (2011) 8108.
- [16] Barron MG, Podrabsky T, Ogle S, Ricker RW. *Aquat Toxicol.* 46 (1999) 253.
- [17] Hawthorne SB, Miller DJ, Kreitinger JP. *Environ Toxicol Chem.* 25 (2006) 287.
- [18] Yunker B, Perreault A, Lowe CJ. *Org Geochem.* 46 (2012) 12.
- [19] Liu F, Liu J, Chen Q, Wang B, Cao Z. *Chin Sci Bull.* 58 (2013) 3348.
- [20] Liu XJ, Jia HL, Wang L, Qi H, Ma WL, Hong WJ, Guo JG, Yang M, Sun YQ, Li YF. *Ecotoxicol Environ Saf.* 90 (2013) 151.
- [21] Net S, Dumoulin D, El-Osmani R, Delcourt V, Bigan M, Ouddane B. *Appl Geochem.* 40 (2014) 126.
- [22] Hong W-J, Jia H, Li Y-F, Sun Y, Liu X, Wang L. *Ecotoxicol Environ Saf.* 128 (2016) 11.
- [23] Gui D, Yu R, He X, Tu Q, Chen L, Wu Y, *Chemosphere* 114 (2014) 106.
- [24] Arias AH, Panebianco V, Net S, Dumoulin D, Ouddane B, Souissi S, Capozzo L, Marcovecchio J. *J Mar Biol Assoc.* 46 (2015) 12364.
- [25] Net S, El-Osmani R, Prygiel E, Rabodonirina S, Dumoulin D, Ouddane B. *J Geochem Explor.* 148 (2015) 181.
- [26] Net S, Henry F, Rabodonirina S, Diop M, Merhaby D, Mahfouz C, Amara R, Ouddane B. *Int J Environ Res.* 9 (2015) 419.

- [27] Hung C-C, Ko F-C, Gong G-C, Chen K-S, Wu J-M, Chiang H-L, Peng S-C, Santschi PH, *Mar Pollut Bull.* 83 (2014) 248.
- [28] Hermann M. *Mut Res.* 90 (1981) 399.
- [29] Horii Y, Ok G, Ohura T, Kannan K. *Environ Sci Technol.* 42 (2008) 1904.
- [30] Ma J, Horii Y, Cheng J, Wang W, Wu Q, Ohura T, Kannan K. *Environ Sci Technol.* 43 (2009) 643.
- [31] Shiraishi H, Pilkington NH, Otsuki A, Fuwa K. *Environ Sci Technol.* 19 (1985) 585.
- [32] Saha M, Togo A, Mizukawa K, Murakami M, Takada H, Zakaria MP, Chiem NH, Tuyen BC, Prudente M, Boonyatumanond R, Sarkar SK, Bhattacharya B, Mishra P, Tana TS. *Mar Pollut Bull.* 58 (2009) 189.
- [33] Harris KA, Yunker MB, Dangerfield N, Ross PS. *Environ Pollut.* 159 (2011) 2665.
- [34] Lian JJ, Li CL, Ren Y, Cheng TT, Chen JM. *Bull Environ Contam Toxicol.* 82 (2009) 189.
- [35] Slaga TJ, Bowden GT, Schribner JD, Boutwell RK. *J Natl Cancer Inst.* 53 (1974) 1337.
- [36] Hecht SS, Loy M, Hofmann D, u: *Carcinogenesis, Polynuclear Aromatic hydrocarbons: Chemistry, Metabolism and Carcinogenesis.* Raven press, New York (1977) pp. 325-340.
- [37] La Voie EJ, Tulley-Freiler L, Bedenko V, Hoffmann D. *Cancer Res.* 41 (1981.) 3441.
- [38] Hoffman D, Lavoie EJ, Hech SS, u: *Polynuclear Aromatic Hydrocarbons: Physical and Biological Chemistry.* Bettelle Press, Columbus, OH (1982) pp. 1-19.
- [39] Myers, SR, Blake JW, Flesher JW. *Biochem Biophys Res Commun.* 151 (1988) 1441.
- [40] Kurihara T, Motohashi N, Pang GL, Higano M, Kiguchi K, Molnar J. *Anticancer Res.* 16 (1996) 2757.
- [41] Flesher, J. W., Myers, S. R., Stansbury, K. H., 2010. *Carcinogenesis* 11, 493-496.
- [42] Fallahtafti S, Rantanen T, Stephen BR, Snieckus V, Hodson VP. *Aquat Toxicol.* 106–107 (2012) 56.
- [43] Flesher JW, Myers SR. *Drug Metab Dispos.* 18 (1991) 163.
- [44] Flesher JW, Myers SR. *Teratog Carcinogen Mutagen.* 11 (1991) 41.
- [45] Heintz RA, Rice SD, Wertheimer AC, Bradshaw RF, Thrower FP, Joyce JE, Short JW. *Mar Ecol Prog Ser.* 208 (2000) 205.
- [46] Rhodes S, Farwell A, Hewitt LM, Mackinnon M, Dixon DG. *Ecotoxicol Environ Saf* 60 (2005) 247.
- [47] Hourani MJ, Hessell EDT, Abramshe RA, Liang J. *Tribol Trans.* 50 (2007) 82.
- [48] Kao NH, Su MC, Fan JR, Yen CC. *Mar Pollut Bull.* 97 (2015) 319.
- [49] Kao NH, Su MC, Fan JR, Chung YY. *Environ Sci Pollut Res.* 22 (2015) 7529.
- [50] Benner BA, Wise SA, Currie LA, Klouda GA, Klinedinst DB, Zweidinger RB, Stevens RK, Lewis CW. *Environ Sci Technol.* 29 (1995) 2382.
- [51] Vavrouš A, Vápenka L, Sosnovcová J, Kejlová K, Vrbík K, Jírová D. *Food Control.* 60 (2016) 221.
- [52] Lee XQ, Sandercock PML, Harynuk JJ. *J Anal Appl Pyrol.* 118 (2016) 75.
- [53] Lindberg HK, Väänänen V, Järventaus H, Suhonen H, Nygren J, Hämeilä M, Valtonen J, Heikkilä P, Norppa H. *Mut Res.* 653 (2008) 82.
- [54] Miki S, Seiichi U, Ito K, Koyama J, Tanaka H. *Mar Pollut Bull.* 85 (2014) 558.
- [55] Rabodonirina S, Net S, Ouddane B, Merhaby D, Dumoulin D, Popescu T, Revelonandro P. *Environ Poll.* 206 (2015) 38.

- [56] Li F, Zeng X, Yang J, Zhou K, Lei A, Tam NFY. *Mar Pollut Bull.* 85 (2014) 590.
- [57] Vondráček J, Švihálková-Šindlerová L, Pěnčíková K, Marvanová S, Krčmář P, Ciganek M, Nečá J, Trosko JE, Upham B, Kozubík A, Machala M. *Environ Toxicol Chem.* 26 (2007) 2308.
- [58] Kang H-J, Lee S-Y, Kwon J-H. *J Hazard Mater.* 312 (2016) 200.
- [59] Huang B, Liu M, Bi X, Chaemfa C, Zhaofang R, Wang X, Sheng G, Fu J. *APR.* 5 (2014) 210.
- [60] Sjögren M, Li H, Banner C, Rafter J, Westerholm R, Rannug U. *Chem Res Toxicol.* 9 (1996) 197.
- [61] Akin FJ, Snook ME, Severson RE, Chamberlain WJ, Waiters DB. *J Natl Cancer Inst.* 57 (1976) 191.
- [62] Salomaa S, Tuominen J, Skyttä E. *Mut Res.* 204 (1988) 173.
- [63] Boonyatumanond R, Wattayzkorn G, Togo A, Takada H. *Mar Pollut Bull.* 52 (2006) 942.
- [64] Chou PH, Lee CH, Ko FC, Lin YJ, Kawanishi M, Yagi T, Li IC. *AAQR.* 15 (2015) 1412.
- [65] Butte W, Heinzow B. *Rev. Environ Contam Toxicol.* 175 (2002) 1.
- [66] LaVoie EJ, Coleman DT, Rice JE, Geddie NG, Hoffmann D. *Carcinogenesis.* 6 (10) (1985) 1483.
- [67] Flückiger-Isler S, Baumeister M, Braun K, Gervais V, Hasler-Nguyen N, Reimann R, Van Gompel J, Wunderlich H-G, Engelhardt G. *Mut Res.* 558 (2004) 181.
- [68] Upham BL, Weisb LM, Rummel AM, Masten SJ, Trosko JE. *Fund Appl Toxicol.* 34 (1996) 260.
- [69] Sabbioni G. *J Chem Res Toxicol.* 7 (1994) 267.
- [70] Pitts Jr. JN, Van Cauwenberghe KA, Grosjean D, Schmid JP, Fits DR, Belser Jr WL, Knudson GB, Hynds PM. *Science.* 202 (1978) 515.
- [71] Rosenkranz HS. *Mut Res.* 101 (1982) 1.
- [72] Salmeen I, Durisin AM, Prater TJ, Riley T, Schuetzle D. *Mut Res.* 104 (1982) 17.
- [73] Schuetzle D, Riley TL, Prater TJ, Harvey TM, Hunt DF. *Anal Chem.* 54 (1982) 265.
- [74] Schuetzle D. *Environ Health Perspect.* 47 (1983) 65.
- [75] Nikolaou K, Masclat P, Mouvier G. *Sci Total Environ.* 32 (1984) 103.
- [76] Nielsen T. *Environ Sci and Technol.* 18 (1984) 157.
- [77] Yu WC, Fine DH, Chiu KS, Biemann K. *Anal Chem.* 56 (1984) 1158.
- [78] Manabe Y, Kinouchi T, Ohnishi Y. *Mut Res.* 158 (1985) 3.
- [79] Tokiwa H, Ohnishi Y. *CRC.* 17 (1986) 23.
- [80] McCartney MA, Chatterjee BF, McCoy FC, Mortimer Jr. EA, Rosenkranz HS. *Mutation Res.* 171 (1986) 99.
- [81] Natusch DFS. *Environ Health Perspect.* 22 (1978) 77.
- [82] Tokiwa H, Nakagawa R, Horikawa K, Ohkubo A. *Environ Health Perspect.* 73 (1987) 191.
- [83] Arey J, Zielinska B, Atkinson R, Winer AM, Ramdahl T, Pitts JN. *Atmos Environ.* 20 (1986) 2339.
- [84] Arey J, Zielinska B, Atkinson R, Winer AM. *Atmos Environ.* 21 (1987) 1437.
- [85] Arey J, Zielinska B, Atkinson R, Aschmann SM. *Int J Chem Kinet.* 21 (1989) 775.
- [86] Zielinska B, Arey J, Atkinson R, McElroy PA. *Environ Sci Technol.* 23 (1989) 723.
- [87] Atkinson R, Arey J, Zielinska B, Aschmann SM. *Int J Chem Kinet.* 22 (1990) 999.
- [88] Atkinson R, Arey J. *Environ. Health Perspect.* 102 (1994) 117.
- [89] Sasaki J, Aschmann SM, Kwok ESC, Atkinson R, Arey J. *Environ Sci Technol.* 31 (1997) 3173.



- [90] Ohgaki H, Matsukura N, Morino K, Kawachi T, Sugimura T, Morita K, Tokiwa H, Hirota T. *Cancer Lett.* 15 (1982) 1.
- [91] Lewtas J. *Environ Health Perspect.* 47 (1983) 141.
- [92] Pope III CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. *JAMA.* 287 (2002) 1132.
- [93] Garshick E, Laden F, Hart JE, Rosner B, Smith TJ, Dockery DW, Speizer FE. *Environ Health Perspect.* 112 (2004) 1539.
- [94] Vineis P, Forastiere F, Hoek G, Lipsett M. *Int J Cancer.* 111 (2004) 647.
- [95] Kim R, Emi M, Tanabe K. *Oncol Rep.* 14 (2005) 595.
- [96] Roos WP, Kaina B. *Trends Mol Med.* 12 (2006) 440.
- [97] Landvik NE, Gorria M, Arlt VM, Asare N, Solhaug A, Lagadic-Gossmann D, Holme JA. *Toxicology* 231 (2007) 159.
- [98] Tokiwa H, Sera N, Horikawa K, Nakanishi Y, Shigematu N. *Carcinogenesis.* 14 (1993) 1933.
- [99] Lewtas J, Nishioka M, u: *Nitroarene*, Plenum Press, New York (1990) pp. 61–72.
- [100] Lewtas J, Chuang J, Nishioka M, Peterson B. *Int J Environ Anal Chem.* 39 (1990) 245.
- [101] Purohit V, Basu AK. *Chem Res Toxicol.* 13 (2000) 673.
- [102] Vance WA, Levin DE. *Environ Mutagen.* 6 (1984) 797.
- [103] Fu PP, Chou MW, Miller DW, White GL, Heflich RH, Beland FA. *Mut Res.* 143 (1985) 173.
- [104] Fu PP, Heflich RH, Von Tungeln LS, Yang DTC, Fifer EK, Beland FA. *Carcinogenesis.* 7 (1986) 1819.
- [105] Watanabe T, Hanasaki Y, Hirayama T, Fukui S. *Mut Res.* 225 (1989) 75.
- [106] Chou, M.W., R.H. Heflich, D.A., Casciano, D.W. Miller, J.P. Freeman, F. E. Evans and P.P. Fu *J Med Chem.* 27 (1984) 1156.
- [107] Miller DW, Evans FE, Fu PP. *Spectros Int J.* 4 (1985) 91.
- [108] Fu PP, Heflich I RH, Unruh I LE, Shaikh AU, Wu YS, Lai CC, Lai JS. *Mut Res.* 209 (1988) 115.
- [109] Onchoke KK. *Comput Theor Chem.* 963 (2011) 40.
- [110] Helmig D, Müller J, Klein W. *Chemosphere.* 19 (1989) 1399.
- [111] Stuermer DH, Ng DJ, Morris CJ. *Environ Sci Technol.* 16 (1982) 582.
- [112] Grimmer G, Jacob J, Naujack KW, Dettbarn G. *Anal Chem.* 55 (1983) 892.
- [113] Chiu KS, Biemann K, Krishnan K, Hill SL. *Anal Chem.* 56 (1984) 1610.
- [114] Eiceman GA, Clement RE, Karasek FW. *Anal Chem.* 51 (1979) 2343.
- [115] Karasek FW, Tong HY *J Chromatog.* 332 (1985) 169.
- [116] Yergey JA, Risby TH. *Anal Chem.* 54 (1982) 354.
- [117] Wang C, Sun H, Chang Y, Song Z, Qui X. *Mar Pollut Bull.* 62 (2011) 2714.
- [118] Lim BR, Hu HY, Fujie K. *Water Air Soil Pollut.* 146 (2003) 23.
- [119] Zhang M, Tay JH, Qian Y, Gu XS. *Water Res.* 32 (1998) 519.
- [120] Zhu XP, Ni JR, Lai P. *Water Res.* 43 (2009) 4347.
- [121] Uno Y, Matsushita H, Uehiro T, Yasuhara A, Morita M. *Toxicol Lett.* 55 (1991) 31.
- [122] Albinet A, Nalin F, Tomaz S, Beaumont J, Lestremau F. *Anal Bioanal Chem.* 406 (2014) 3131.

- [123] Tawari N, Lele A, Khambete M, Degani M. *Int J Pharm Pharm Sci.* 6 (2014) 149.
- [124] Duarte FV, Simões AM, Teodoro JS, Rolo AP, Palmeira CM. *Toxic Mech Methods.* 21 (2011) 571.
- [125] Duarte FV, Teodoro JS, Rolo AP, Palmeira CM. *Toxicol Lett.* 209 (2012) 35.
- [126] Duarte FV, Gomes AP, Teodoro JS, Varela AT, Moreno AJM, Rolo AP, Palmeira CM. *Toxicol in vitro.* 27 (2013) 2160.
- [127] Enya T, Suzuki H, Watanabe T, Hirayama T, Hisamatsu Y. *Environ Sci Technol.* 31 (1997) 2285.
- [128] Seidel A, Dahmann D, Krekeler H, Jacob J. *Int J Hyg Environ Health.* 204 (2002) 333.
- [129] Arlt VM. *Mutagenesis* 20 (2005) 399.
- [130] Nagy E, Zeisig M, Kawamura K, Hisamatsu Y, Sugeta A, Adachi S, Moller L. *Carcinogenesis.* 26 (2005) 1821.
- [131] Bamford HA, Bezabeh DZ, Schantz S, Wise SA, Baker JE. *Chemosphere.* 50 (2003) 575.
- [132] Murahashi T, Ito M, Kizu R, Hayakawa K. *Water Res.* 35 (2001) 3367.
- [133] Murahashi T, Iwanaga E, Watanabe T, Hirayama T. *J Health Sci.* 49 (2003) 386.
- [134] Murahashi T, Watanabe T, Ozake S, Hattori Y, Takamura T, Wakabayashi K, Hirayama T. *J Chromatogr A.* 992 (2003) 101.
- [135] Lübcke-von Varel U, Bataineh M, Lohrmann S, Löffler I, Schulze T, Flückiger-Isler S, Neca J, Machala M, Brack W. *Environmental International.* 44 (2012) 31.
- [136] Watanabe T, Hasei T, Yoshifumi T, Otake S, Murahashi T, Takamura T, Hirayama T, Wakabayashi K. *Mutat Res.* 538 (2003) 121.
- [137] Spitzer T, Takeuchi T. *J Chromatogr A.* 710 (1995) 109.
- [138] International Agency for Research on Cancer (IARC), u: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, World Health Organization, Geneva, (2013) pp. 1-703.
- [139] Arlt VM, Bieler CA, Mier W, Wiessler M, Schmeiser HH. *Int J Cancer* 93 (2001) 450.
- [140] Bieler CA, Arlt VM, Wiessler M, Schmeiser HH. *Cancer Lett.* 200 (2003) 9.
- [141] Bieler CA, Cornelius MG, Stiborova M, Arlt VM, Wiessler M, Phillips DH, Schmeiser HH. *Carcinogenesis.* 28 (2007) 1117.
- [142] Kawanishi M, Enya T, Suzuki H, Takebe H, Matsui S, Yagi T. *Chem Res Toxicol.* 11 (1998) 1468.
- [143] Broyde S, Wang L, Rechkoblit O, Geacintov NE, Patel DJ. *Trends Biochem Sci.* 33 (2008) 209.
- [144] Phousongphouang PT, Arey J. *Atmos Environ.* 37 (2003) 3189.
- [145] Takamura-Enya T, Suzuki H, Hisamatsu Y. *Mutagenesis.* 21 (2006) 399.
- [146] Arlt VM, Glatt H, Gamboa da Costa G, Reynisson J, Takamura-Enya T, Phillips DH. *Toxicol Sci.* 98 (2007) 445.
- [147] Arlt VM, Phillips DH, Reynisson J. *Org Biomol Chem.* 9 (2011) 6100.
- [148] Tang N, Taga R, Hattori T, Tamura K, Toroba A, Kizu R, Hayakawa K. *Anal Sci.* 20 (2004) 119.
- [149] Reynisson J, Stiborova M, Martinek V, Gamboa da Costa G, Phillips DH, Volker MA. *Environ Mol Mutagen.* 49 (2008) 659.
- [150] Borosky GL. *Chem Res Toxicol.* 20 (2007) 171.
- [151] Stiborová M, Martínek V, Svobodová M, Sístková J, Dvořák Z, Ulrichová J, Simánek V, Frei E, Schmeiser HH, Phillips DH, Arlt VM. *Chem Res Toxicol.* 23 (2010) 1192.

- [152] Linhart I, Mráz J, Hanzlíková I, Šilhánková A, Frantík E, Himl M. *Toxicol Lett.* 208 (2012) 246.
- [153] Ames BN. *Science.* 204 (1979) 587.
- [154] Ames BN, Durston WE, Yamasaki E, Lee FD. *PNAS.* 70 (1973) 2281.
- [155] Sakura A, Suzuki, Satoh T, u: *Optimization in drug discovery: in vitro methods. Methods in pharmacology and toxicology.* Humana Press, New York (2004) pp. 325–336.
- [156] Vance W A, Okamoto H S, Wang Y Y. u: *Carcinogenic and Mutagenic Responses to Aromatic Amines and Nitroarenes*; King C M, Romano L J, Schuetzle D, Eds.; Elsevier: New York, 1988; p 291.
- [157] Debnath AK, Shusterman AJ, Lopez de Compadre RL, Hansch C. *Mut Res.* 305 (1994) 63.
- [158] Bandowe BAM, Meusel H. *Sci Tot Environ.* 581-582 (2017) 237.
- [159] Boldrin B, Tiehm A, Fritzsche C. *Appl Environ Microbiol.* 59 (1993) 1927.
- [160] Beškosi VP, Gojgić-Cvijović GĐ, Milić JS, Mila VI, Milić SB, Jovančićević BS, Vrvic MM. *Hemijska industrija.* 66 (2012) 275.
- [161] Kauppi B, Lee K, Carredano E, Parales RE, Gibson DT, Eklund H, Ramaswamy S. *Structure.* 6 (1998) 571.
- [162] Wammer KH, Peters CA. *Environ Toxicol Chem.* 25 (2006) 912.
- [163] Zhigalko MV, Shishkin OV, Gorb L, Leszczynski J. *J Mol Struct.* 693 (2004) 153.
- [164] Ostojić BD, Đorđević DS. *Chem Phys Lett.* 536 (2012) 19.
- [165] Ostojić B, Mišić S, Đorđević D. *Int J Quantum Chem.* 113 (2013) 1890.
- [166] Jerina DM, Selander H, Yagi H, Wells MC, Davey JF. *J Am Chem Soc.* 98 (1976) 5988.
- [167] Fortnagel P, Harms H, Wittich R-M, Krohn S, Meyer H, Sinnwell V, Wilkes H, Francke W. *Appl Environ Microbiol.* 56 (1990) 1148.
- [168] Strubel V, Engesser K-H, Fischer P, Knackmuss H-J. *J Bacteriol.* 173 (1991) 1932.
- [169] Monna L, Omori T, Kodama T. *Appl Environ Microbiol.* 59 (1993) 285.
- [170] Schmidt S, Wittich R-M, Erdmann D, Wilkes H, Francke W, Fortnagel P. *Appl Environ Microbiol.* 58 (1992) 2744.
- [172] Wittich R-M, Wilkes H, Sinnwell V, Francke W, Fortnagel P. *Appl Environ Microbiol.* 58 (1992) 1005.
- [173] van Afferden M, Schacht S, Klein J, Trüper HG. *Arch Microbiol.* 153 (1990) 324.
- [174] Harms H, Wilkes H, Wittich R-M, Fortnagel A. *Appl Environ Microbiol.* 61 (1995) 2499.
- [175] Shi SN, Zhang XW, Ma F, Sun TH, Li A, Zhou JT, Qu YY. *Process Biochem.* 48 (2013) 1553.
- [176] Shi SN, Qu YY, Ma F, Zhou JT. *Bioresour Technol.* 164C (2014) 28.
- [177] Shi SN, Qu YY, Ma F, Zhou JT. *Bioresour Technol.* 166 (2014) 79.
- [178] *Cramer CJ, Essentials of Computational Chemistry.* John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 2002.
- [179] Kohn W, Sham LJ, *Phys Rev.* 140 (1965) A1133.
- [180] Caffarel M, Claverie P, *J Chem Phys* 88 (1988) 1088.
- [181] Hohenberg P, Kohn W. *Phys Rev.* 136 (1964) 864B.
- [182] Perdew JP, Wang Y, *Phys Rev B.* 33 (1986) 8800.
- [183] Becke AD, *Phys Rev A.* 38 (1988) 3098.

- [184] Lee C, Yang W, Parr RG. *Phys Rev B*. 37 (1988) 785.
- [185] Perdew JP. *Phys Rev B*. 33 (1986) 8822.
- [186] Tao J, Perdew JP, Staroverov VN, Scuseria GE. *Phys Rev Lett*. 91 (2003) 146401.
- [187] Becke AD. *J Chem Phys*. 98 (1993) 5648.
- [188] Gunnarsson O, Jonson M, Lundqvist BI. *Phys Rev B*. 20 (1979) 3136.
- [189] Grimme S. *J Chem Phys*. 124 (2006) 034108.
- [190] Besalu E, Carbo-Dorca R. *J Math Chem*. 49 (2011) 1769.
- [191] Huzinaga S, *Gaussian Basis Set for Molecular Calculations*. Elsevier, Amsterdam, 1984.
- [192] Hinchiffe A, *Computational Quantum Chemistry*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 1988.
- [193] Michalak A, Mitoraj M, Ziegler T. *J Phys Chem A*. 112(9) (2008) 1933.
- [194] Mitoraj M, Michalak A. *Organometallics*. 26 (2007) 6576
- [195] Mitoraj M, Michalak A. *J. Mol. Model*. 13 (2007) 347.
- [196] Mitoraj M, Michalak A. *J. Mol. Model*. 14 (2008) 681.
- [197] Mitoraj M, Michalak A, Ziegler T. *J Chem Theory Comput*. 5 (2009) 975.
- [198] Mitoraj MP, Kurczab R, Boczar M, Michalak A. *J Mol Model*. 16 (2010) 1789.
- [199] Mitoraj MP, Michalak A. *J Mol Model*. 19 (2013) 4681.
- [200] Dyduch K, Mitoraj MP, Michalak A. *J Mol Model*. 19 (2013) 2747.
- [201] Suresh CH, Frenking G. *Organometallics*. 29 (2010) 4766.
- [202] Cappel D, Tüllmann S, Krapp A, Frenking G. *Angew Chem Int Ed*. 44 (2005) 3617 .
- [203] Fernández I, Frenking G. *Chem Eur J*. 12 (2006) 3617.
- [204] Fernández I, Frenking G. *Faraday Discuss*. 135 (2007) 403.
- [205] Fernández I, Frenking G. *The Open Organic Chemistry Journal*. 5 (2011) 79.
- [206] Fernández I, Frenking G. *J Phys Chem A*. 111 (2007) 8028.
- [207] Fernández I, Frenking G. *Chem Commun*. 48 (2006) 5030.
- [208] Fernández I, Frenking G. *J Org Chem*. 71 (2006) 2251.
- [209] Hammett L. *P Chem Rev*. 17 (1935) 125
- [210] Okamoto Y, Brown HC. *J Org Chem*. 22 (1957) 485.
- [211] Stock LM, Brown HC. *Adv Phys Org Chem*. 1 (1963) 35.
- [212] Fukui K. *Science*. 218 (1987) 747.
- [213] Tiznado W, Chamorro E, Contreras R, Fuentealba P. *J Phys Chem A*. 109 (2005) 3220-3224.
- [214] London F. *J Phys*. 8 (1937) 397.
- [215] Schindler M, Kutzelnigg W. *J Chem Phys*. 76 (1982) 1919.
- [216] Hansen AE, Bouman TD. *J Chem Phys*. 82 (1985) 5035.
- [217] Keith TA, Bader RFW. *Chem Phys Lett*. 194 (1992) 1.
- [218] Keith TA, Bader RFW. *Chem Phys Lett*. 210 (1993) 223.
- [219] Lazzeretti P, Malagoli M, Zanasi R. *Chem Phys Lett*. 220 (1994) 299.
- [220] Ditchfield R. *Mol Phys*. 27 (1974) 789.
- [221] Hameka H. *Mol Phys*. 1 (1958) 203.
- [222] Wolinski K, Hinton JF, Pulay P. *J Am Chem Soc*. 112 (1990) 8251.

- [223] Helgaker T, Jaszuński M, Ruud K. *Chem Rev.* 99 (1999) 293.
- [224] Schleyer PvP, Maerker C, Dransfeld A, Jiao H, van Eikema Hommes NJR. *J Am Chem Soc.* 118 (1996) 6317.
- [225] Chen C, Wannere S, Corminboeuf C, Puchta R, Schleyer PvR. *Chem Rev.* 105 (2005) 3842.
- [226] Jiménez-Halla OC, Matito E, Robles J, Sola M. *J Organomet Chem.* 691 (2006) 4359.
- [227] Mills NS, Llagoster KB. *J Org Chem.* 72 (2007) 9163.
- [228] Feixas F, Matito E, Poater J, Sola M. *J. Comput. Chem.* 29 (2008) 154.
- [229] Badri Z, Foroutan-Nejad C, Rashidi-Ranjbar P. *Phys Chem Chem Phys.* 14 (2012) 3471.
- [230] Stanković B, Ostojić BD, Popović A, Gruden M, Đorđević DS. *J Hazard Mater.* 318 (2016) 623.
- [231] Ostojić BD, Stanković B, Đorđević DS. *Chemosphere.* 104 (2014) 228.
- [232] Stanković B, Ostojić BD, Gruden M, Popović A, Đorđević DS. *Chem Phys Lett.* 661 (2016) 136.
- [233] Ostojić BD, Stanković B, Đorđević DS. *Chemosphere.* 111 (2014) 114.
- [234] Ostojić BD, Stanković B, Đorđević DS. *Fresenius Environmental Bulletin.* 23 (2014) 12.
- [235] Merrick JP, Moran D, Radom L. *J Phys Chem A.* 111 (2007) 11683.
- [236] Long DA, u: *Non-linear Raman Spectroscopy and Its Chemical Applications*, Reidel, Dordrecht (1982) pp. 99–112.
- [237] D.A. Long, *The Raman effect: A Unified Treatment of the Theory of Raman Scattering by Molecules*. John Wiley & Sons, Chichester, 2002.
- [238] Hickey AL, Rowley CN. *J Phys Chem A.* 118(20) (2014) 3678.
- [239] De Proft F, Tielens F, Geerlings P. *J Mol Struct.* 506 (2000) 1.
- [240] Grimme S, Anthony J, Ehrlich S, Krieg H. *J Chem Phys.* 132 (2010) 154104.
- [241] Faas, S, Snijders JG, van Lenthe JH, van Lenthe E, Baerends EJ, *Chem Phys Lett.* 246 (1995) 632.
- [242] Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Keith T, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas O, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ, Gaussian 09, Revision B.01; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.
- [243] Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Montgomery JA, Vreven T, Kudin KN, Burant JC, Millam JM, Tomasi J, Barone V, Mennucci B, Cossi M, Scalmani G, Rega N, Petersson GA, Nakatsuji H, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Klene M, Li X, Knox JE, Hratchian HP, Cross JB, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Ayala PY, Morokuma K, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Zakrzewski VG, Dapprich S, Daniels AD, Strain MC, Farkas O, Malick DK, Rabuck AD, Raghavachari K,

- Foresman JB, Ortiz JV, Cui Q, Baboul AG, Clifford S, Cioslowski J, Stefanov BB, Lui G, Liashenko A, Piskorz P, Komaromi I, Martin RL, Fox DJ, Keith T, Al-Laham MA, Peng CY, Nanayakkara A, Challacombe M, Gill PMW, Johnson B, Chen W, Wong MW, Gonzalez C, Pople JA, Gaussian 03, Revision C.02; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- [244] MOLPRO, version 2010.1, a package of ab initio programs, Werner HJ, Knowles PJ, Knizia G, Manby FR, Schütz M, Celani P, Korona T, Lindh R, Mitrushenkov A, Rauhut G, Shamasundar KR, Adler TB, Amos RD, Bernhardsson A, Berning A, Cooper DL, Deegan MJO, Dobbyn AJ, Eckert F, Goll E, Hampel C, Hesselmann A, Hetzer G, Hrenar T, Jansen G, Köppl C, Liu Y, Lloyd AW, Mata RA, May AJ, McNicholas SJ, Meyer W, Mura ME, Nicklass A, O'Neill DP, Palmieri P, Pflüger K, Pitzer R, Reiher M, Shiozaki T, Stoll H, Stone AJ, Tarroni R, Thorsteinsson T, Wang Wolf MA, videti <http://www.molpro.net>.
- [245] Hanwell MD, Curtis DE, Lonie DC, Vandermeersch T, Zurek E, Hutchison GR. *J Chem Inform.* 4, (2012) 1-17.
- [246] te Velde FM, van Gisbergen JA, Fonseca Guerra EJ, Snijders JG, Ziegler T. *J Comput Chem.* 22 (2001) 931.
- [247] Fonseca Guerra C, Snijders JG, te Velde G, Baerends EJ, *Theor Chem Acc.* 99 (1998) 391.
- [248] Watanabe T, Hirayama T. *Mutation Res.* 283 (1992) 35.
- [249] Debnath AS, Lopez de Compadre RL, Debnath G, Shusterman AJ, Hansch C. *J Med Chem.* 34 (1991) 786.
- [250] Ruscic B, Kovac B, Klasinc L, Gusten H. *Z Naturforsch.* 33a (1978) 1006.
- [251] Dewar JS, Harget AJ, Trinajstić N, Worley SD. *Tetrahedron.* 26 (1970) 4505.
- [252] Parr RG, Chattaraj PK. *J Am Chem Soc.* 113 (1991) 1854.
- [253] Watanabe T, Kaji H, Kasai T, Hirayama T. *Mutat Res.* 325 (1994) 11.
- [254] Librando V, Alparone A. *Environ Sci Technol.* 41 (2007) 1646.
- [255] Torrent-Sucarrat M, Luis JM, Duran M, Solà M. *J Am Chem Soc.* 123 (2001) 7951.
- [256] Senthilkumar K, Kolandaivel P. *Comput Biol Chem.* 27 (2003) 173.
- [257] Selvarengan P, Kolandaivel P. *Bioorg Chem.* 33 (2005) 253.
- [258] Alparone A, Millefiori A, Millefiori S. *Chem Phys.* 312 (2005) 261.
- [259] Parthasarathi R, Padmanabhan J, Subramanian V, Maiti B, Chattaraj PK. *J Phys Chem A.* 107 (2003) 10346.
- [260] Parthasarathi R, Subramanian V, Roy DR, Chattaraj PK. *Bioorg Med Chem.* 12 (2004) 5533.
- [261] Roy DR, Parthasarathi R, Maiti B, Subramanian V, Chattaraj PK. *Bioorg Med Chem.* 13 (2005) 3405.
- [262] Fraschini E, Bonati L, Pitea D. *J Phys Chem.* 100 (1996) 10564.
- [263] Asatryan RS, Mailyan NS, Khachatryan L, Dellinger B. *Chemosphere.* 48 (2002) 227.
- [264] Mhin BJ, Lee JE, Choi W. *J Am Chem Soc.* 124 (2002) 144.
- [265] Hirokawa S, Imasaka T, Imasaka T. *Chem Res Toxicol.* 18 (2005) 232.
- [266] Librando V, Alparone A. *Polycycl Arom Comp.* 27 (2007) 65.
- [267] Librando V, Alparone A. *J Hazard Mater.* 154 (2008) 1158.

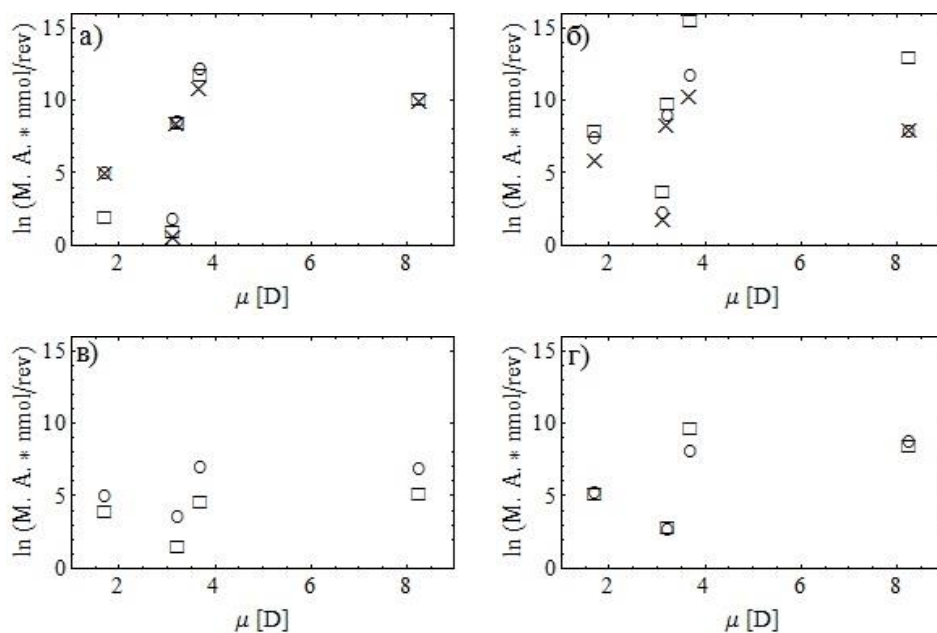
- [268] Librando V, Alparone A, Tomaselli, G. *J Mol Mod.* 14 (2008) 489.
- [269] Librando V, Alparone A. *J Hazard Mater.* 161 (2009) 1338.
- [270] Alparone A, Librando V. *Struct Chem.* 23 (2012) 1467.
- [271] Alparone A, Librando V. *Monatsch Chem.* 43 (2012) 1123.
- [272] Alparone A, Librando V. *Spectrochim Acta A.* 89 (2012) 129.
- [273] Alparone A. *Scient World J.* 13 (2013) 832682.
- [274] Crawford B. *J Chem Phys.* 20 (1952) 977
- [275] King WT, Mast GB, Blanchette PP. *J Chem Phys.* 56 (1972) 4440.
- [276] Erratum. 58 (1973) 1272.
- [277] Gusoni M, Castiglioni C, Ramos MN, Rui M, Zerbi G. *J Mol Struct.* 224 (1990) 445.
- [278] Castiglioni C, Del Zoppo M, Zerbi G. *J Raman Spectrosc.* 24 (1993) 485.
- [279] Stanghellini PL, Rossetti R, *Inorg Chem.* 29 (1990) 2047.
- [280] de Oliveira A E, Haiduke RLA, Bruns RE, *J Phys Chem A.* 104 (2000) 5320
- [281] Gussonia M, Castiglioni C. *J Mol Struct.* 521 (2000) 1.
- [282] Milani A, Castiglioni C. *J Phys Chem A.* 114 (2010) 624.
- [283] Radice S, Di Dedda E, Tonelli C, Della Pergola R, Milani A, Castiglioni C. *J Phys Chem B* 114 (2010) 6332.
- [284] Milani A, Tommasini M, Castiglioni C. *Theor Chem Acc.* 131 (2012) 1.
- [285] Galimberti D, Milani A, Castiglioni C. *J Chem Phys* 139 (2013) 074304.
- [286] De Oliveira AE, Haiduke RLA, Bruns RE. *J Phys Chem A.* 104 (2000) 5320.
- [287] Ferguson AM, Heritage T, Jonathon P, Pack SE, Phillips L, Rogan J, Snaith PJ. *J Comput Aid Mol Des.* 11 (1997) 143.
- [288] Asikainen A, Ruuskanen J, Tuppurainen K. *J Chem Inf Comput Sci.* 43 (2003) 1974.
- [289] Chattaraj PK, Sengupta S, *J Phys Chem.* 100 (1996) 16126.
- [290] Minisini B, Fayet G, Tsohnang F, Bardeau JF. *J Mol Model.* 13 (2007) 1227.
- [291] Gu C, Jiang X, Ju X, Yu G, Bian Y. *Chemosphere.* 67 (2007) 1325.
- [292] Sinha P, Boesch SE, Gu C, Wheeler RA, Wilson AK. *J Phys Chem A.* 108 (2004) 9213.
- [293] Traven VF, Safronov AI, Chibisova TA. *Russ J Gen Chem.* 61 (1991) 697.
- [294] Onchoke KK, Chaudhry SN, Ojeda JJ. *Spectrochim Acta A.* 153 (2016) 402.
- [295] Shishkin OV, Gorb L, Hobza P, Leszczynski J. *Int J Quant Chem.* 80 (2000) 1116.
- [296] Shishkin OV, Gorb L, Luzanov AV, Elstner M, Suhai S, Leszczynski J. *J Mol Struct.* 625 (2003) 295.
- [297] Shishkin OV, Gorb L, Leszczynski J. *Chem Phys Lett.* 330 (2000) 603.
- [298] Poater J, Visser R, Solà M, Bickelhaupt FM. *J Org Chem.* 72 (2007) 1134.
- [299] De Proft F, Martin JML, Geerlings P. *Chem Phys Lett.* 256 (1996) 400.
- [300] Lu T, Chen F. *J Comput Chem.* 33 (2012) 580.
- [301] Stepanenko Y, Sobolewski AL, Mordzinski A. *J Mol Spectrosc.* 233 (2005) 15.
- [302] Ostojić BD, Đorđević DS, u: *Diesel Fuels: Characteristics, Performances and Environmental Impacts*, Nova Science Publishers, New York (2013) pp. 119–134.

- [303] Deleuze MS, Claes L, Kryachko ES, François JP. *J Chem Phys.* 119 (2003) 3106.
- [304] Hager JW, Wallace SC. *Anal Chem.* 60 (1988) 5.
- [305] Hajgató B, Deleuze MS, Tozer DJ, De Proft F. *J Chem Phys.* 129 (2008) 84308.
- [306] Ando N, Mitsui M, Nakajima A. *J Chem Phys.* 127 (2007) 234305.
- [307] Ostojić BD, Đorđević DS. *Chemosphere.* 88 (2012) 91.
- [308] Ostojić BD, Đorđević DS. *Chemosphere.* 135 (2015) 319.
- [309] Cheng CL, Murthy DSN, Ritchie GLD. *Aust J Chem.* 25 (1972) 1301.
- [310] Hasanein AA, u: *Advances in Chemical Physics, LXXXV*, John Wiley & Sons, New York (1993) pp. 414-489.
- [311] Ostojić BD, Đorđević DS, u: *Density Functional Theory: Principles, Applications and Analysis*, Nova Science Publishers, New York (2013), pp. 171–186.
- [312] Madill REA, Brownlee BG, Josephy PD, Bunce NJ. *Environ Sci Technol.* 33 (1999) 2510.
- [313] La Voie EJ, Coleman DT, Rice JE, Geddie NG, Hoffmann D. *Carcinogenesis.* 6 (1985) 1483.
- [314] Von Tungeln LS, Fu PP. *Carcinogenesis.* 7 (1986) 1135.
- [315] Krygowski TM, Cyranski MK, Czarnocki Z, Häfelinger G, Katritzky AR. *Tetrahedron.* 56 (2000) 1783.
- [316] Brown RD, u: *Structure and conformation of Non-Rigid molecules*, Kluwer Academic Publishers, Dordrech, (1993) pp- 99-113.
- [317] Wammer KH, Peters CA. *Environ Sci Technol.* 39 (2005) 2571.

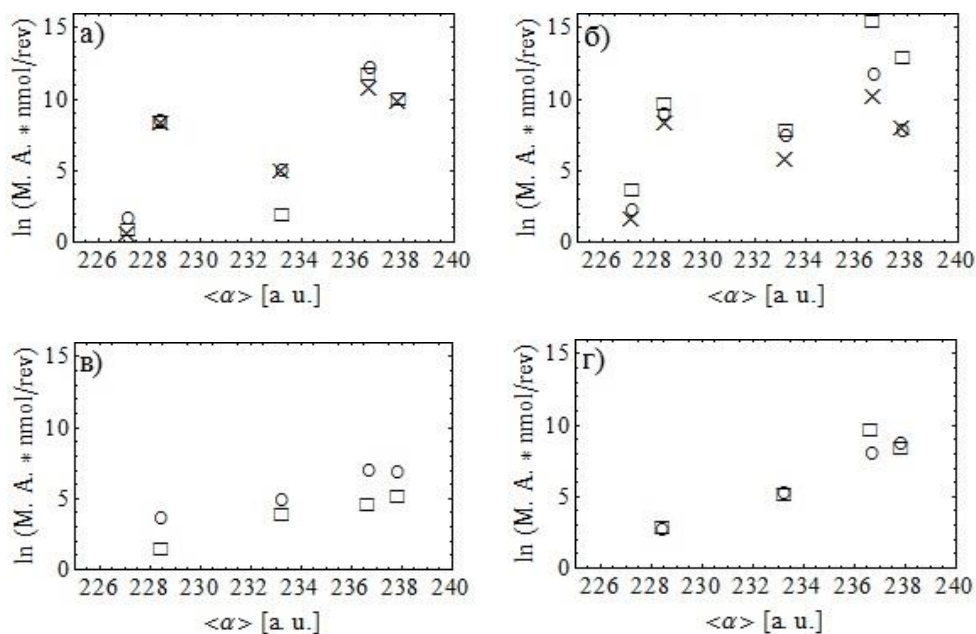


## 11. ДОДАЦИ

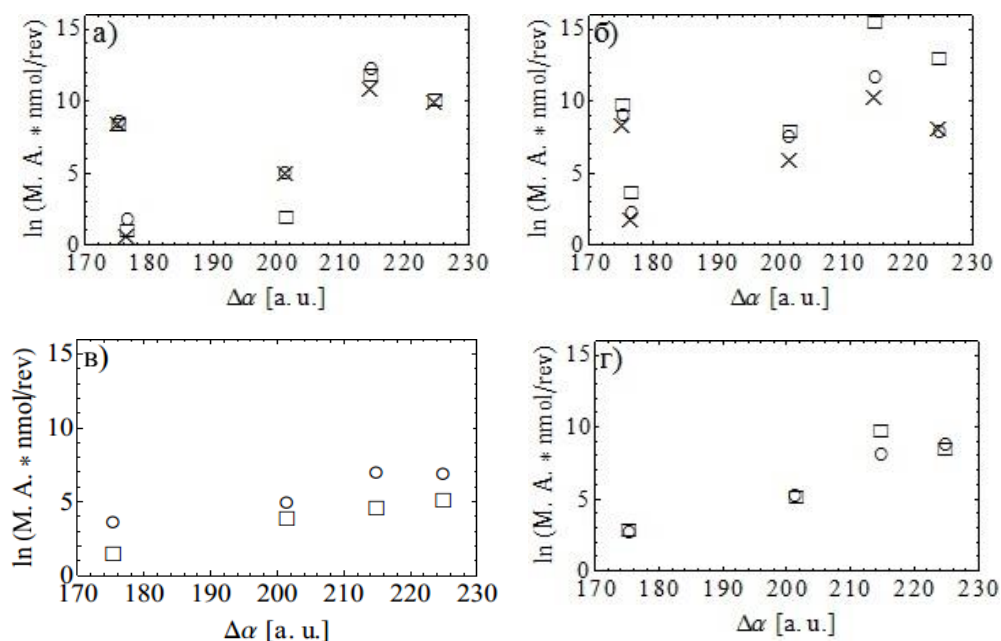
### 11.1. Додатак 1: Корелације између логаритама мутагених активности и физичкохемијских параметара изомера нитробензантрона



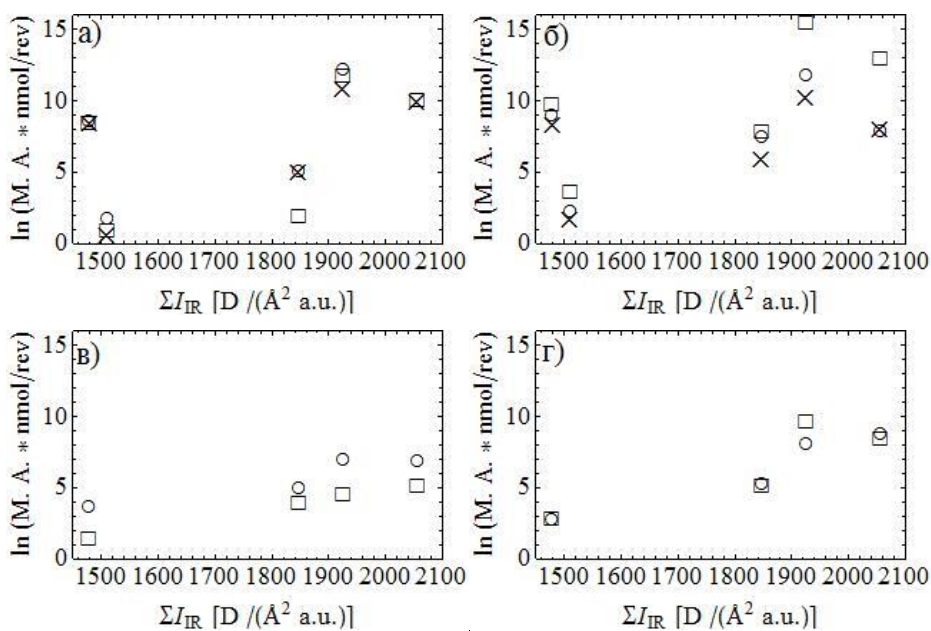
**Слика 1.** Зависност логаритма мутагених активности изомера НБА-а добијених у тестовима са различитим сојевима *S. typhimurium* од  $\mu$  израчунатих при B3LYP/cc-pVTZ нивоу теорије.:а) TA98-S9 (○), TA98NR-S9 (□), и TA98/1,8-DNP<sub>6</sub>-S9 (×); б) YG1021-S9 (○), YG1024-S9 (□), и TA100-S9 (×); в) TA98+S9 (○) и TA100+S9 (□); и г) YG1021+S9 (○) и YG1024+S9 (□).



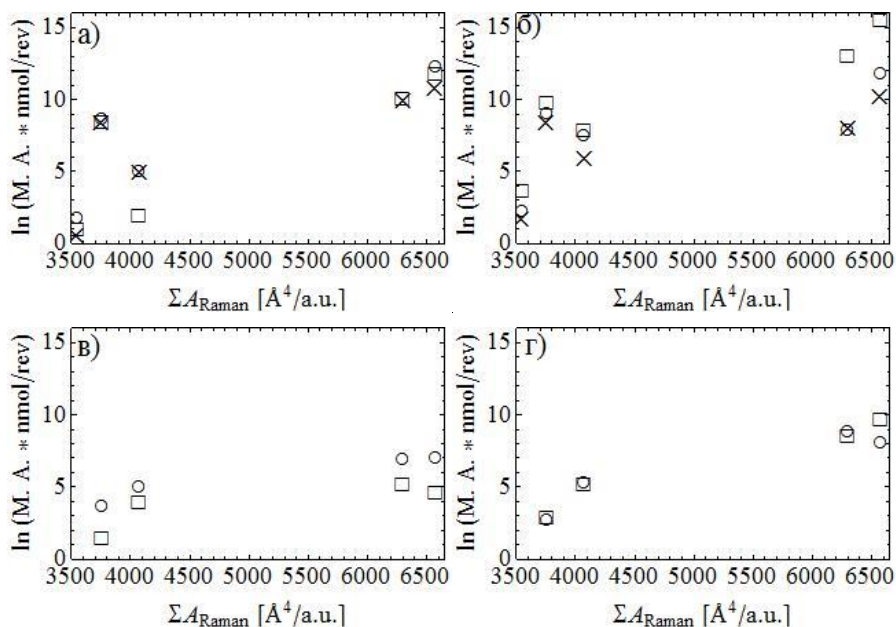
**Слика 2.** Зависност логаритма мутагених активности изомера НБА-а, добијених у тестовима са различитим сојевима *S. typhimurium*, од  $\langle \alpha \rangle$ , израчунатих B3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије.: а) TA98-S9 (○), TA98NR-S9 (□), и TA98/1,8-DNP<sub>6</sub>-S9 (×); б) YG1021-S9 (○), YG1024-S9 (□), и TA100-S9 (×); в) TA98+S9 (○) и TA100+S9 (□); и г) YG1021+S9 (○) и YG1024+S9 (□).



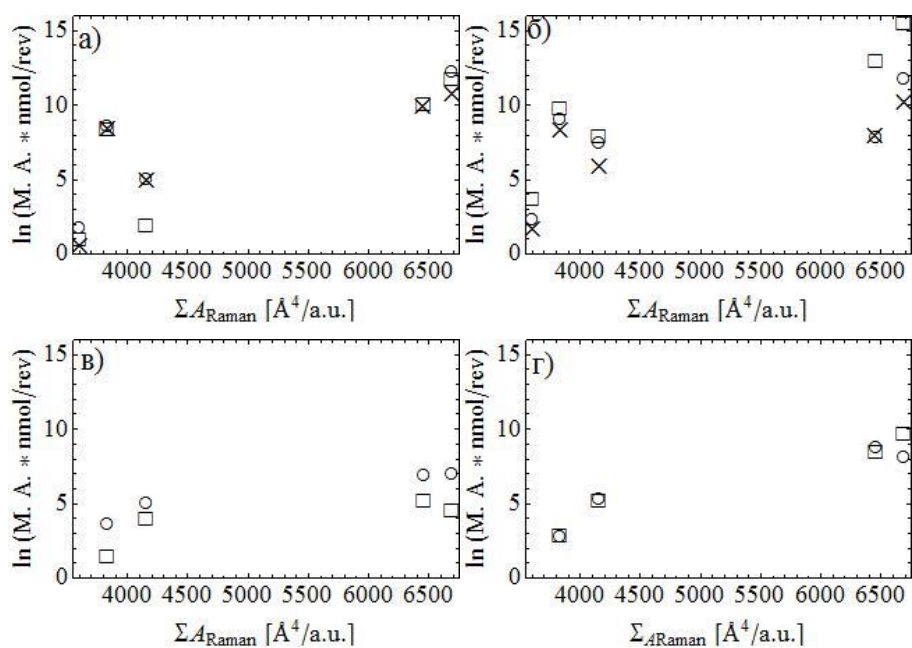
**Слика 3.** Зависност логаритма мутагених активности изомера НБА-а добијених у тестовима са различитим сојевима *S. typhimurium* од  $\Delta \alpha$  израчунатих B3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије.:а) TA98-S9 (○), TA98NR-S9 (□), и TA98/1,8-DNP<sub>6</sub>-S9 (×); б) YG1021-S9 (○), YG1024-S9 (□), и TA100-S9 (×); в) TA98+S9 (○) и TA100+S9 (□); и г) YG1021+S9 (○) и YG1024+S9 (□).



**Слика 4.** Зависност логаритма мутагених активности изомера НБА-а добијених у тестовима са различитим сојевима *S. typhimurium* од  $\Sigma I_{IR}$  израчунатих B3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије: а) TA98-S9 (○), TA98NR-S9 (□), и TA98/1,8-DNP<sub>6</sub>-S9 (×); б) YG1021-S9 (○), YG1024-S9 (□), и TA100-S9 (×); в) TA98+S9 (○) и TA100+S9 (□); и г) YG1021+S9 (○) и YG1024+S9 (□).

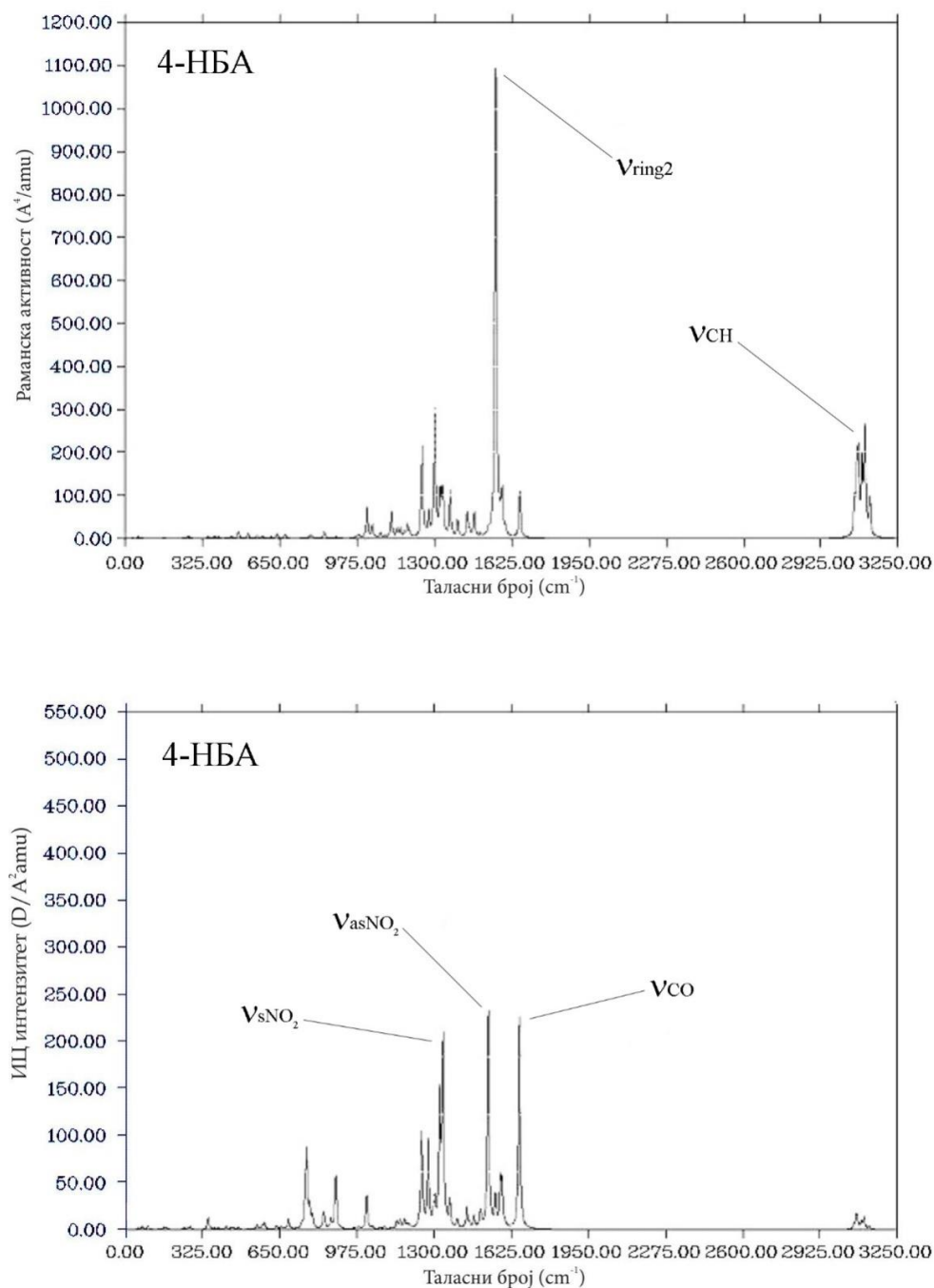


**Слика 5.** Зависност логаритма мутагених активности изомера НБА-а добијених у тестовима са различитим сојевима *S. typhimurium* од  $\Sigma A_{Raman}$  израчунатих B3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије.: а) TA98-S9 (○), TA98NR-S9 (□), и TA98/1,8-DNP<sub>6</sub>-S9 (×); б) YG1021-S9 (○), YG1024-S9 (□), и TA100-S9 (×); в) TA98+S9 (○) и TA100+S9 (□); и г) YG1021+S9 (○) и YG1024+S9 (□).

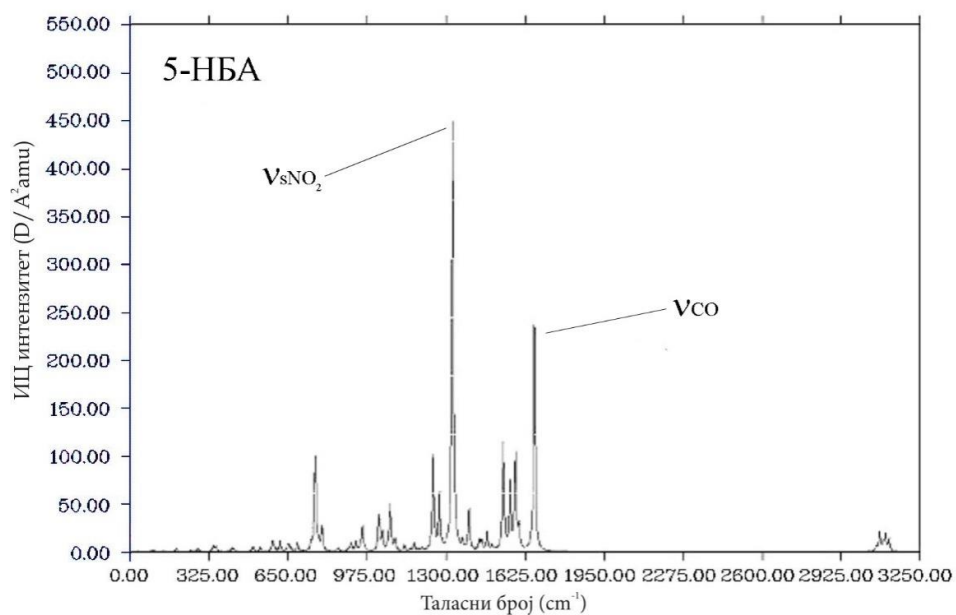
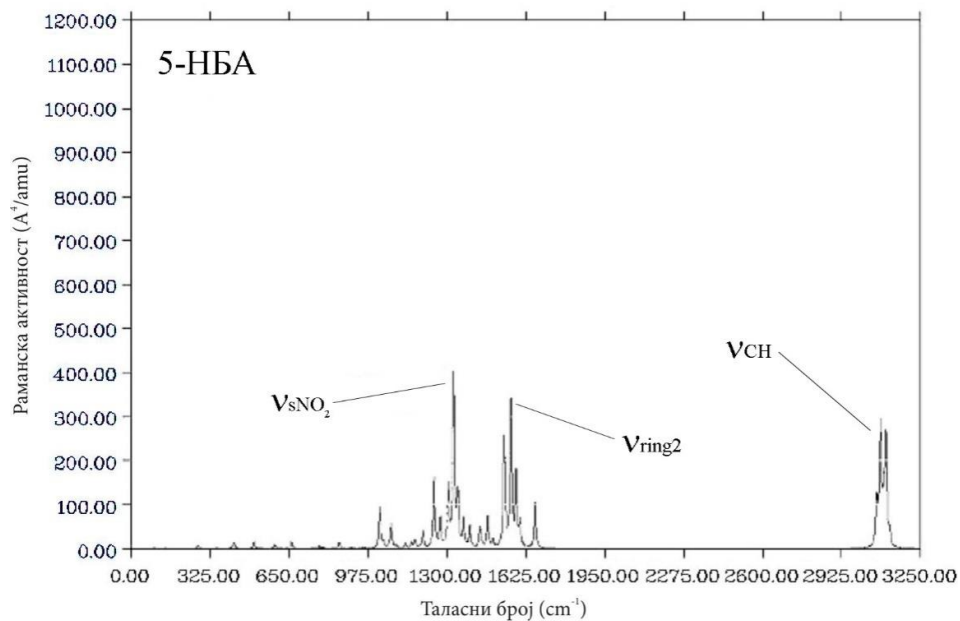


**Слика 6.** Зависност логаритма мутагених активности изомера НБА-а добијених у тестовима са различитим сојевима *S. typhimurium* од  $\Sigma A_{Raman}$  израчунатих B3LYP/6-311+G(df,pd) нивоу теорије.: а) TA98-S9 (○), TA98NR-S9 (□), и TA98/1,8-DNP<sub>6</sub>-S9 (×); б) YG1021-S9 (○), YG1024-S9 (□), и TA100-S9 (×); в) TA98+S9 (○) и TA100+S9 (□); и г) YG1021+S9 (○) и YG1024+S9 (□).

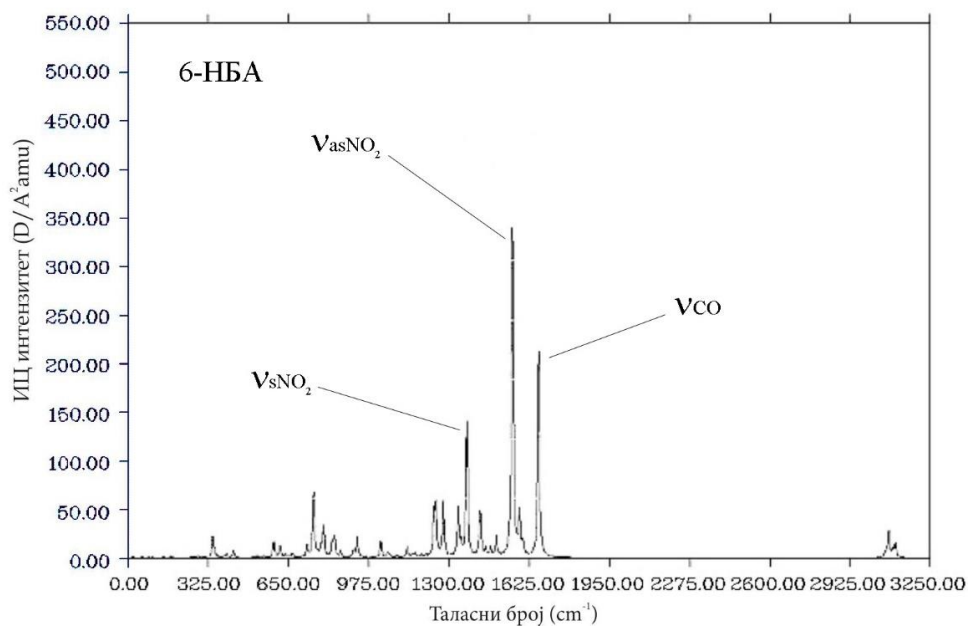
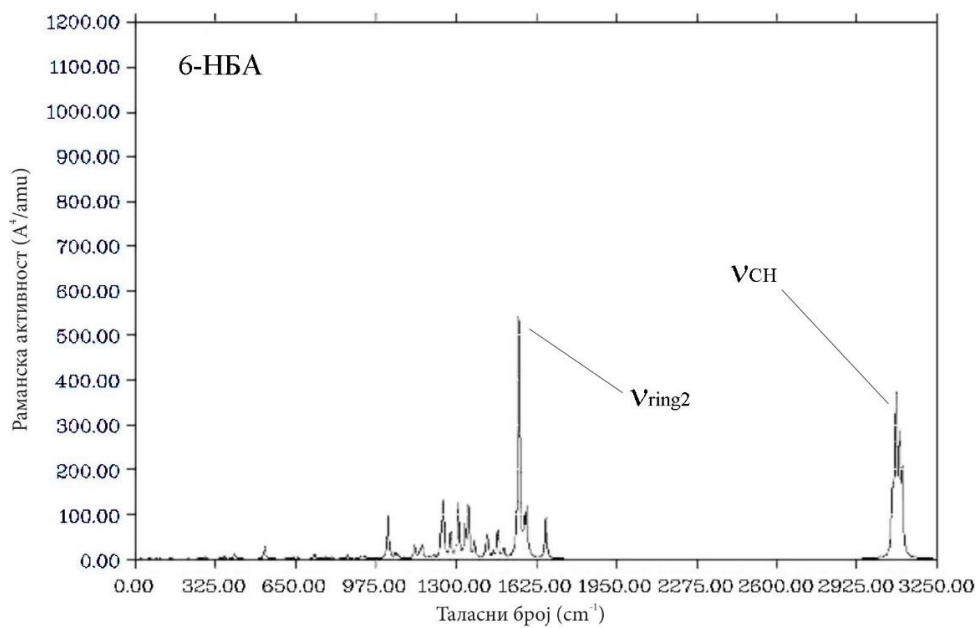
## 11.2. Додатак 2: Рамански и ИЦ спектри изомера нитробензантрона за које мутагене активности нису експериментално одређене



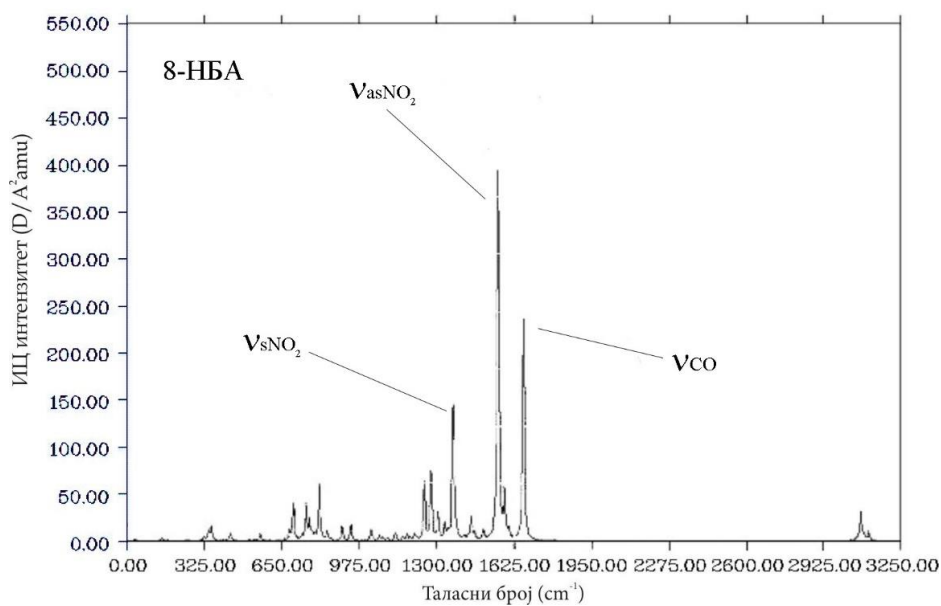
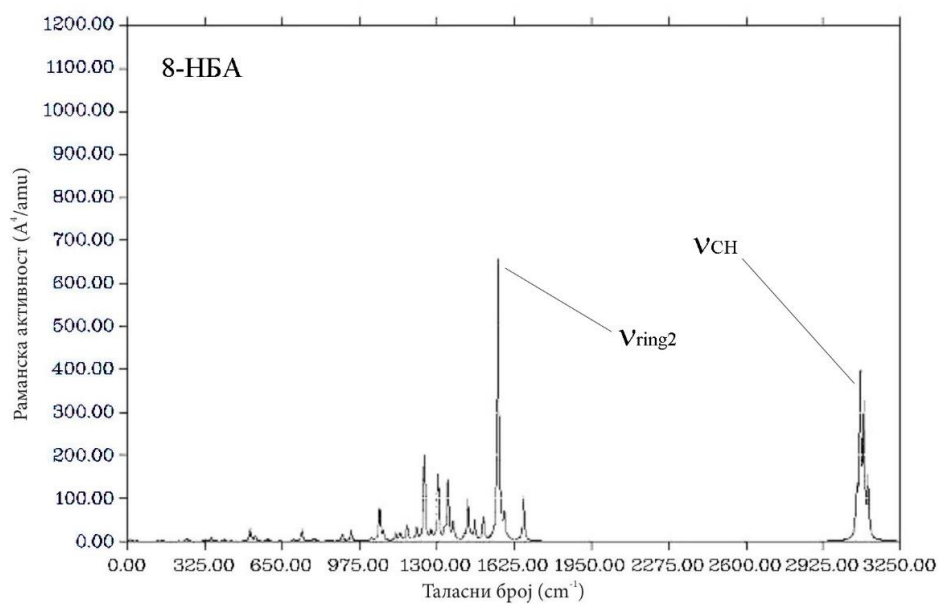
Слика 1. Рамански (горе) и ИЦ (доле) спектар 4-НБА-а израчунати при ВЗЛР/6-311+G(2df,p) нивоу теорије и у опсегу 0–3250  $cm^{-1}$ . Најзначајнији нормални модови су истакнути стрелицом. Таласни бројеви су скалирани корекционим фактором 0,9686 преузетим из [235]. Полуширина на полувисини је 10  $cm^{-1}$ .



**Слика 2.** Рамански (горе) и ИЦ (доле) спектар 5-НБА-а израчунати при ВЗLYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије и у опсегу 0–3250  $\text{cm}^{-1}$ . Најзначајнији нормални модови су истакнути стрелицом. Таласни бројеви су скалирани корекционим фактором 0,9686 преузетим из [235]. Полуширина на полувисини је 10  $\text{cm}^{-1}$ .

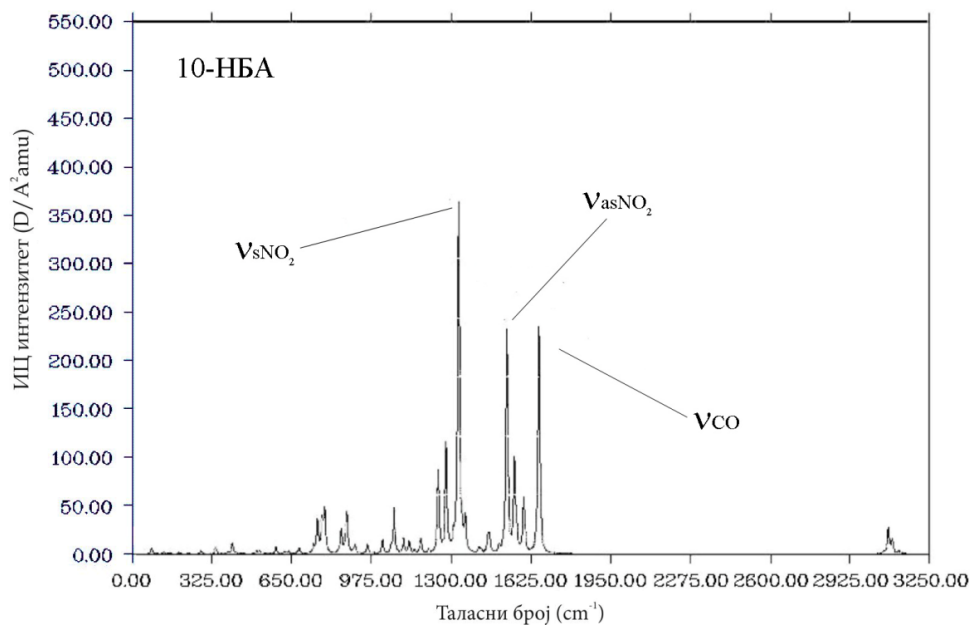
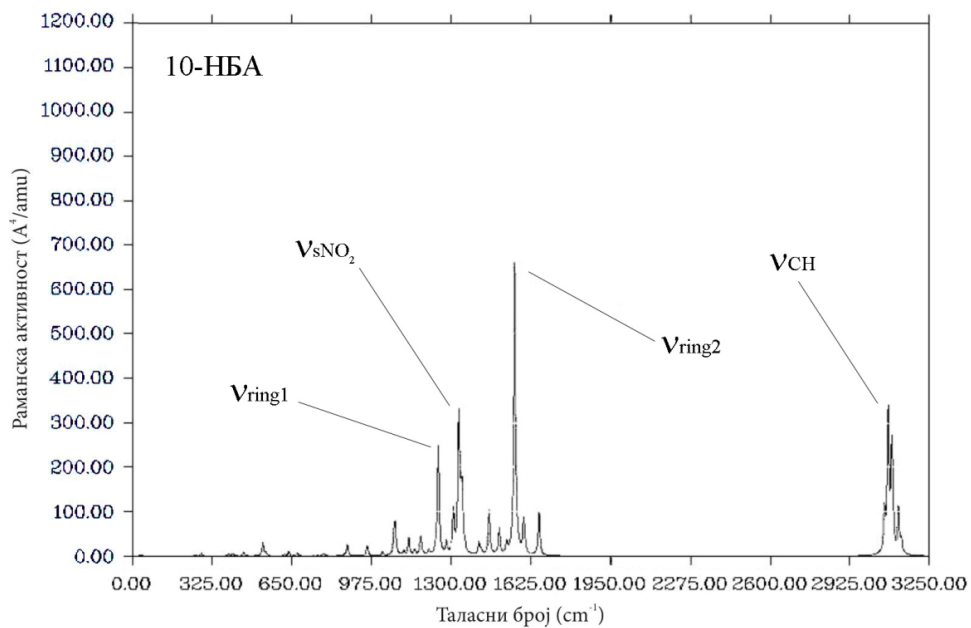


**Слика 3.** Рамански (горе) и ИЦ (доле) спектар 6-НБА-а израчунати при V3LYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије и у опсегу  $0-3250\text{ cm}^{-1}$ . Најзначајнији нормални модови су истакнути стрелицом. Таласни бројеви су скалирани корекционим фактором 0,9686 преузетим из [235]. Полуширина на полувисини је  $10\text{ cm}^{-1}$ .



**Слика 4.** Рамански (горе) и ИЦ (доле) спектар 8-НБА-а израчунати при ВЗLYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије и у опсегу 0–3250  $\text{cm}^{-1}$ . Најзначајнији нормални модови су истакнути стрелицом. Таласни бројеви су скалирани корекционим фактором 0,9686 преузетим из [235]. Полуширина на полувисини је 10  $\text{cm}^{-1}$ .

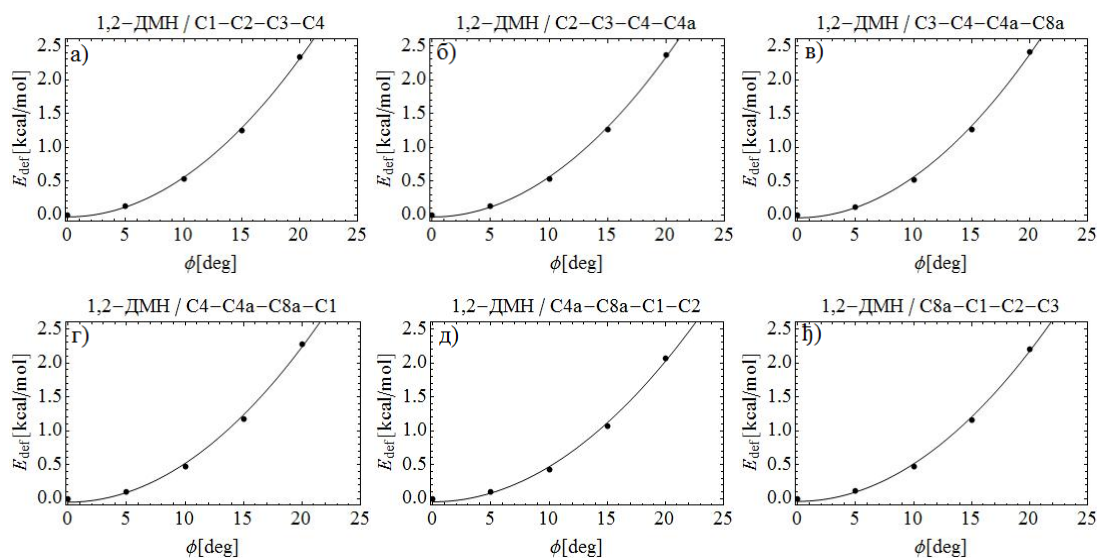




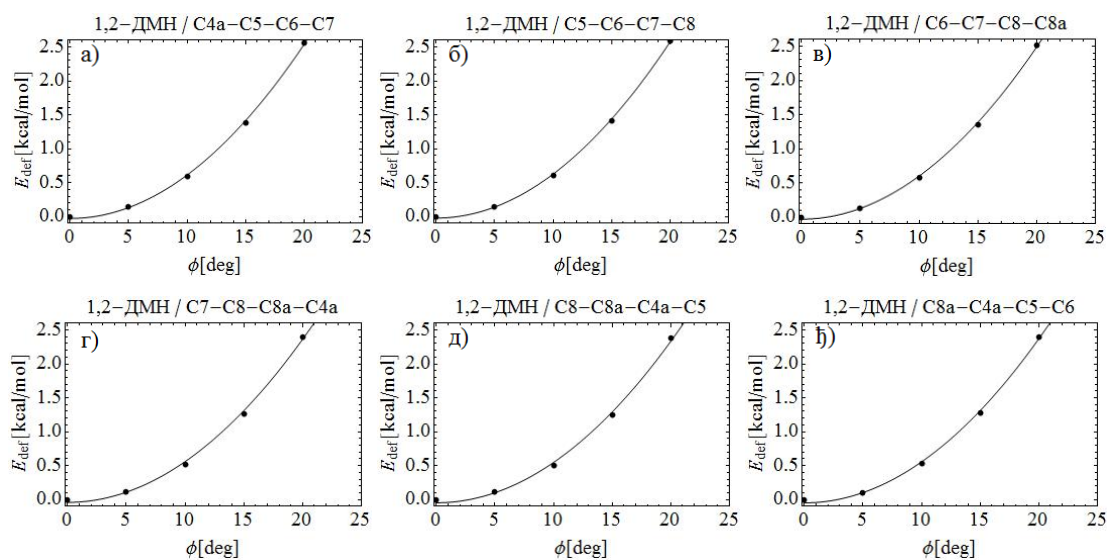
**Слика 5.** Рамански (горе) и ИЦ (доле) спектар 10-НБА-а израчунати при VЗLYP/6-311+G(2df,p) нивоу теорије и у опсегу 0–3250  $\text{cm}^{-1}$ . Најзначајнији нормални модови су истакнути стрелицом. Таласни бројеви су скалирани корекционим фактором 0,9686 преузетим из [235]. Полуширина на полувисини је 10  $\text{cm}^{-1}$ .

### 11.3. Додатак 3: Конформациона анализа диметилнафталена

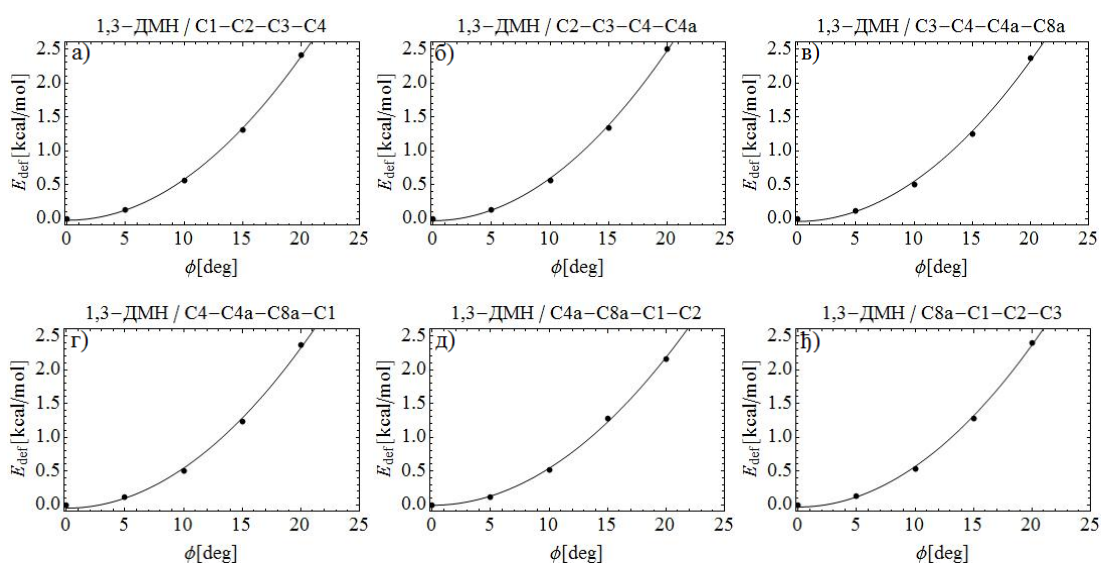
На сликама које следе приказано је како енергија деформације расте са повећањем различитих диедарских углова унутар прстенова изомера диметилнафталена. Прстен C4a-C5-C6-C7-C8-C8a је означен као прстен А, а C1-C2-C3-C4-C4a-C8a као прстен Б.



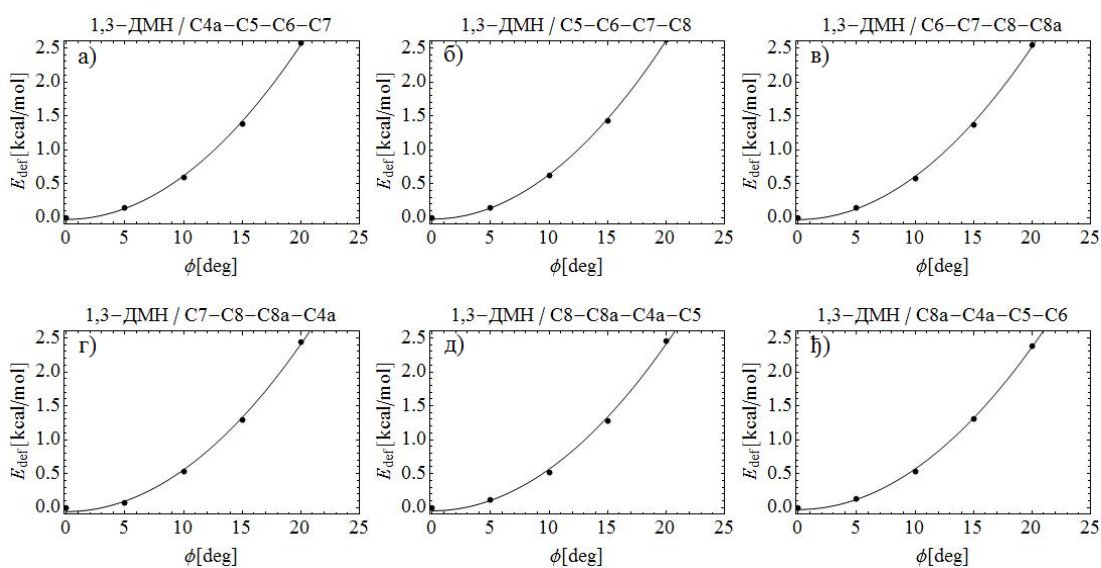
Слика 1. Промена  $E_{def}$  за прстен А 1,2-ДМН-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C8a, г) C4-C4a-C8a-C1a, д) C4a-C8a-C1-C2, ђ) C8a-C1-C2-C3.



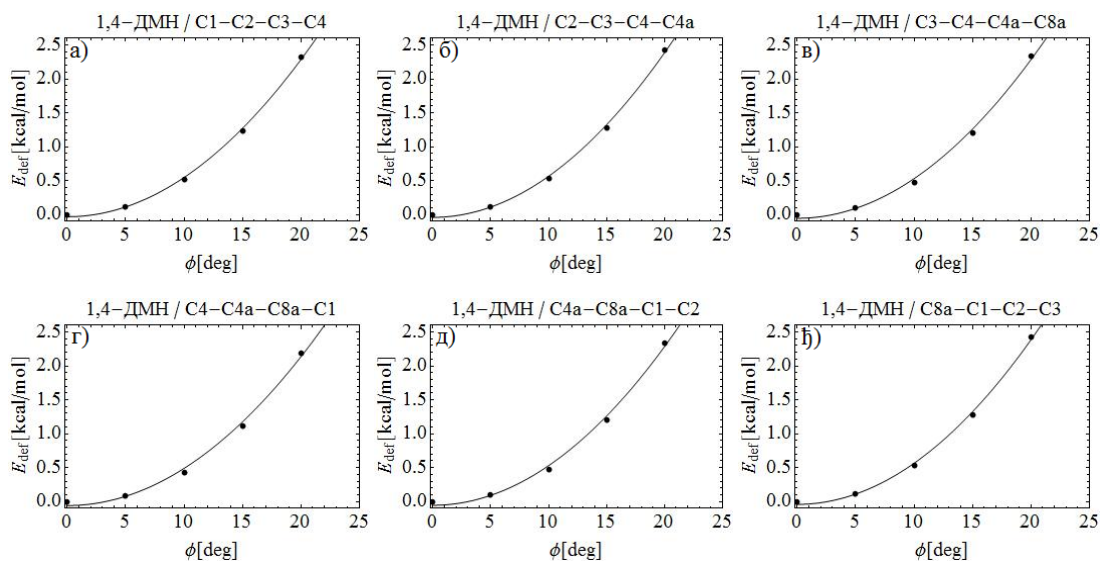
Слика 2. Промена  $E_{def}$  за прстен Б 1,2-ДМН-а са повећањем диедарског угла: а) C4a-C5-C6-C7, б) C5-C6-C7-C8, в) C6-C7-C8-C8a, г) C7-C8-C8a-C4a, д) C8-C8a-C4a-C5, ђ) C8a-C4a-C5-C6.



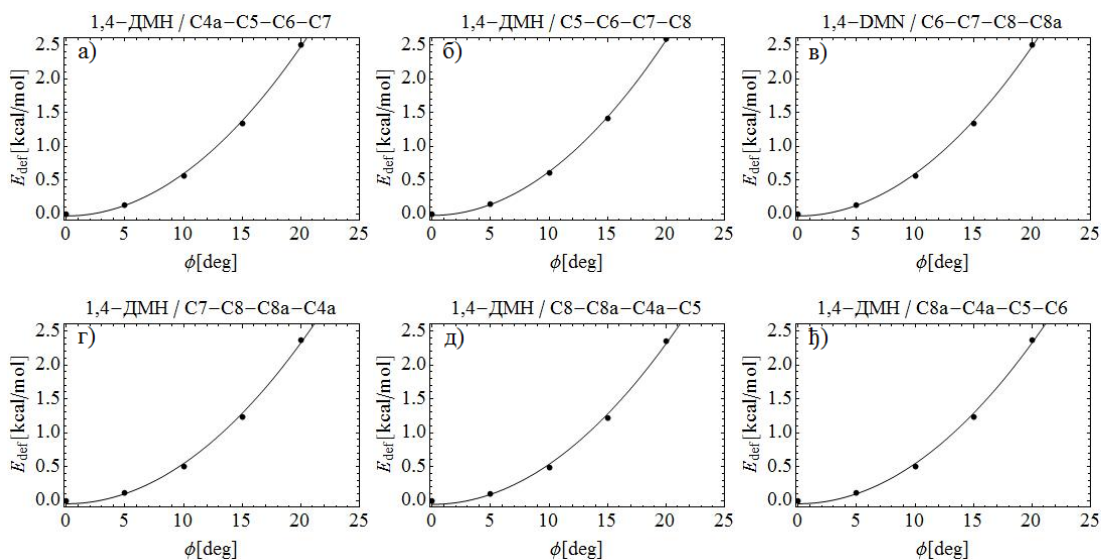
Слика 3. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен А 1,3-ДМН-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C8a, г) C4-C4a-C8a-C1a, д) C4a-C8a-C1-C2, ж) C8a-C1-C2-C3.



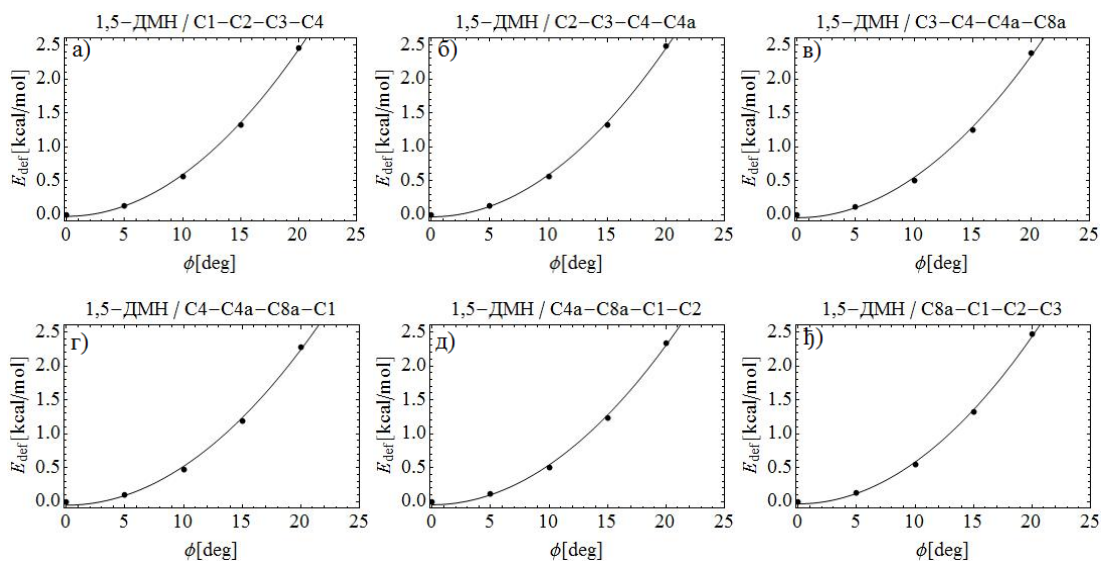
Слика 4. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен Б 1,3-ДМН-а са повећањем диедарског угла: а) C4a-C5-C6-C7, б) C5-C6-C7-C8, в) C6-C7-C8-C8a, г) C7-C8-C8a-C4a, д) C8-C8a-C4a-C5, ж) C8a-C4a-C5-C6.



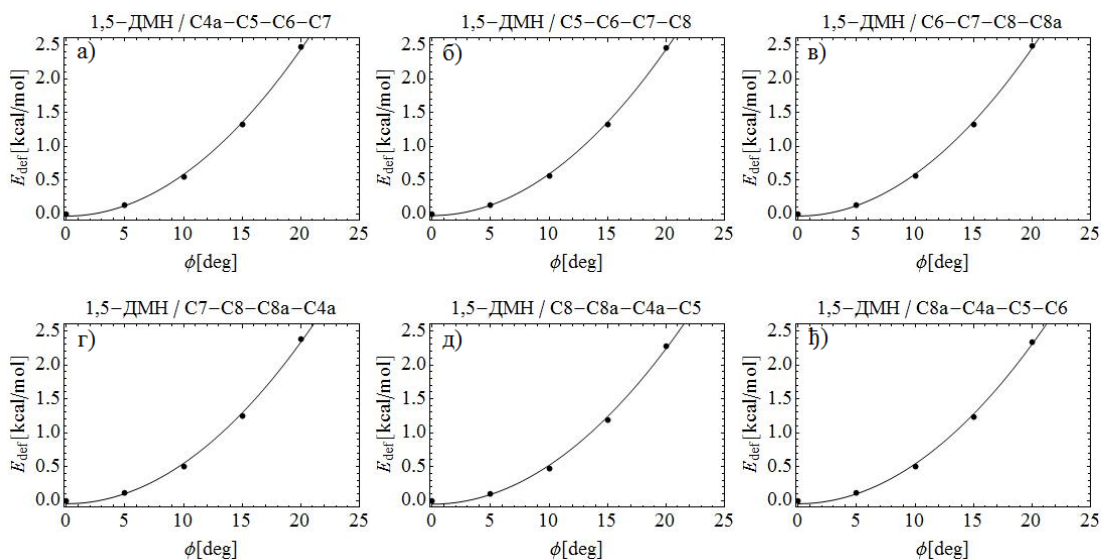
Слика 5. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен А 1,4-ДМН са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C8a, г) C4-C4a-C8a-C1a, д) C4a-C8a-C1-C2, ж) C8a-C1-C2-C3.



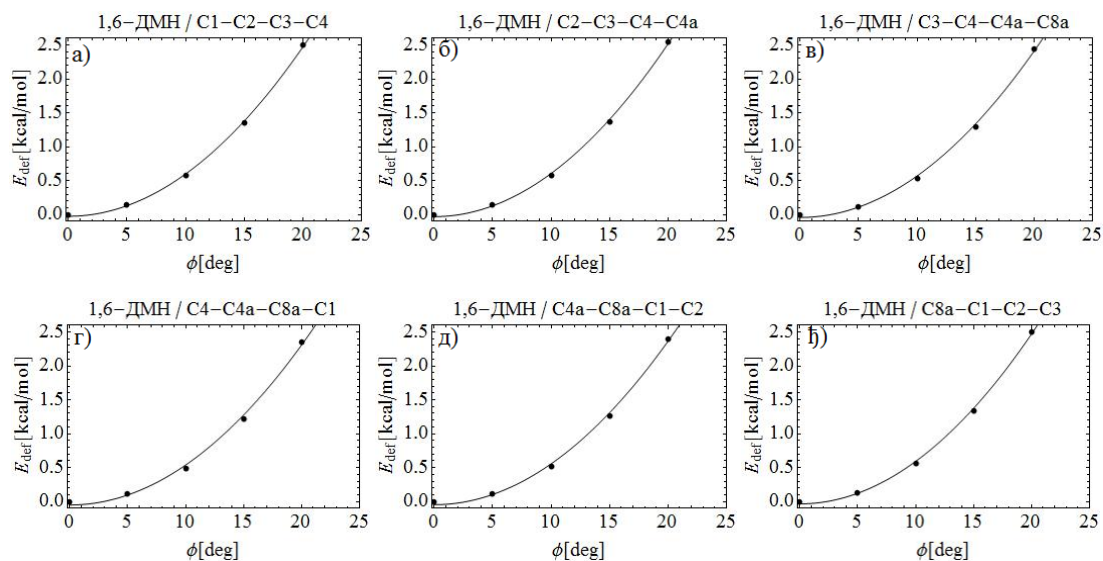
Слика 6. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен Б 1,4-ДМН-а са повећањем диедарског угла: а) C4a-C5-C6-C7, б) C5-C6-C7-C8, в) C6-C7-C8-C8a, г) C7-C8-C8a-C4a, д) C8-C8a-C4a-C5, ж) C8a-C4a-C5-C6.



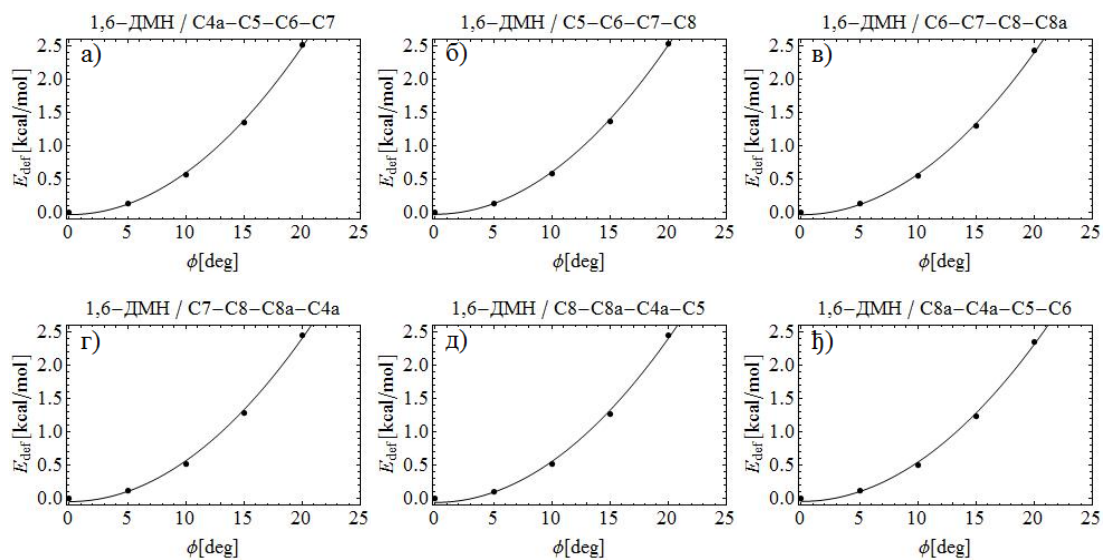
Слика 7. Промена  $E_{def}$  за прстен А 1,5-ДМН-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C8a, г) C4-C4a-C8a-C1a, д) C4a-C8a-C1-C2, ж) C8a-C1-C2-C3.



Слика 8.. Промена  $E_{def}$  за прстен Б 1,5-ДМН-а са повећањем диедарског угла: а) C4a-C5-C6-C7, б) C5-C6-C7-C8, в) C6-C7-C8-C8a, г) C7-C8-C8a-C4a, д) C8-C8a-C4a-C5, ж) C8a-C4a-C5-C6.

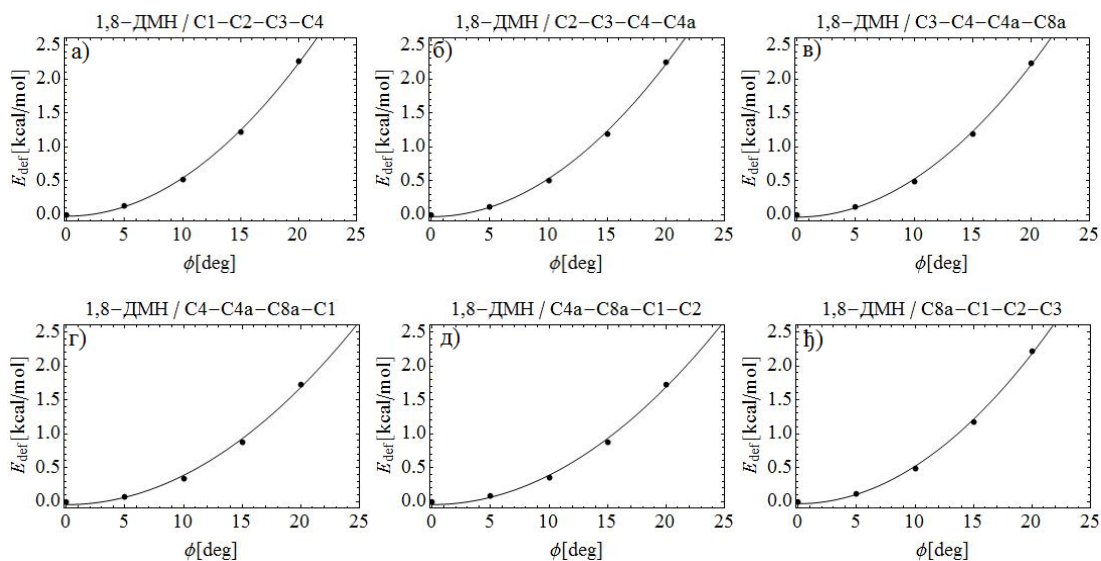


**Слика 9.** Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен А 1,6-ДМН-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C8a, г) C4-C4a-C8a-C1a, д) C4a-C8a-C1-C2, ж) C8a-C1-C2-C3.

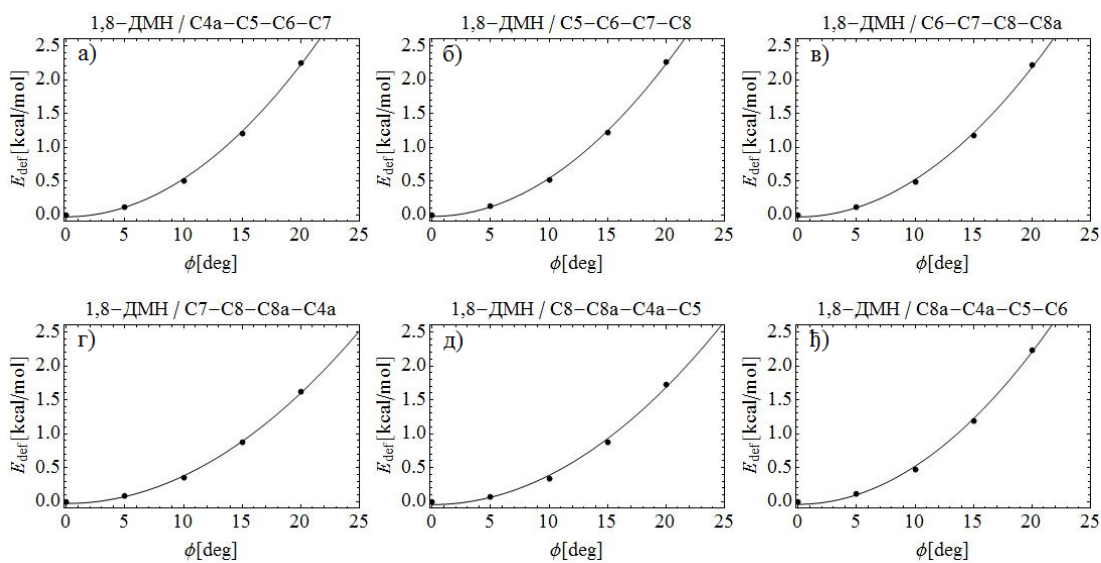


**Слика 10.** Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен Б 1,6-ДМН-а са повећањем диедарског угла: а) C4a-C5-C6-C7, б) C5-C6-C7-C8, в) C6-C7-C8-C8a, г) C7-C8-C8a-C4a, д) C8-C8a-C4a-C5, ж) C8a-C4a-C5-C6.



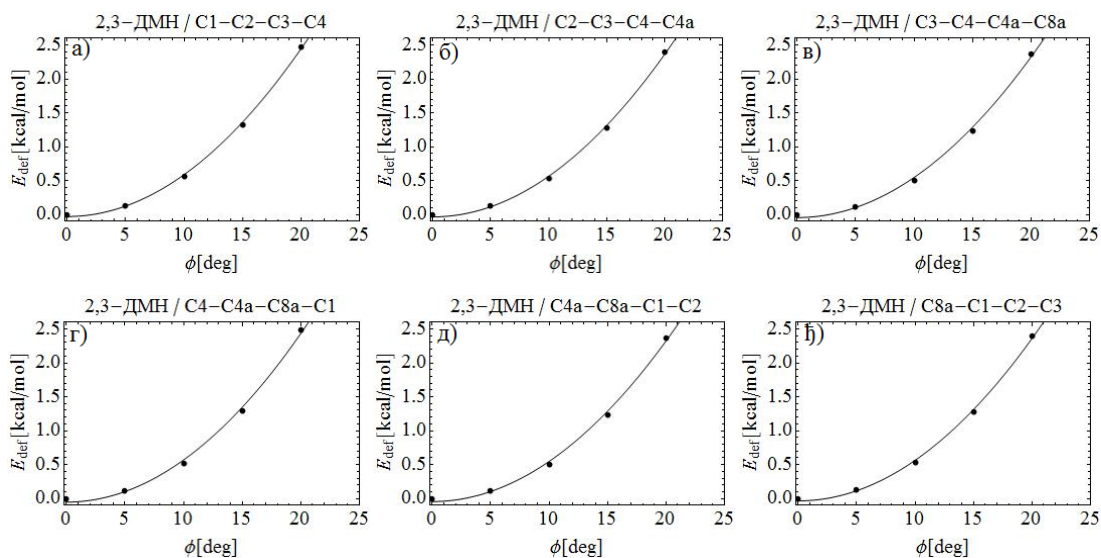


**Слика 13.** Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен А 1,8-ДМН-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C8a, г) C4-C4a-C8a-C1a, д) C4a-C8a-C1-C2, ж) C8a-C1-C2-C3.

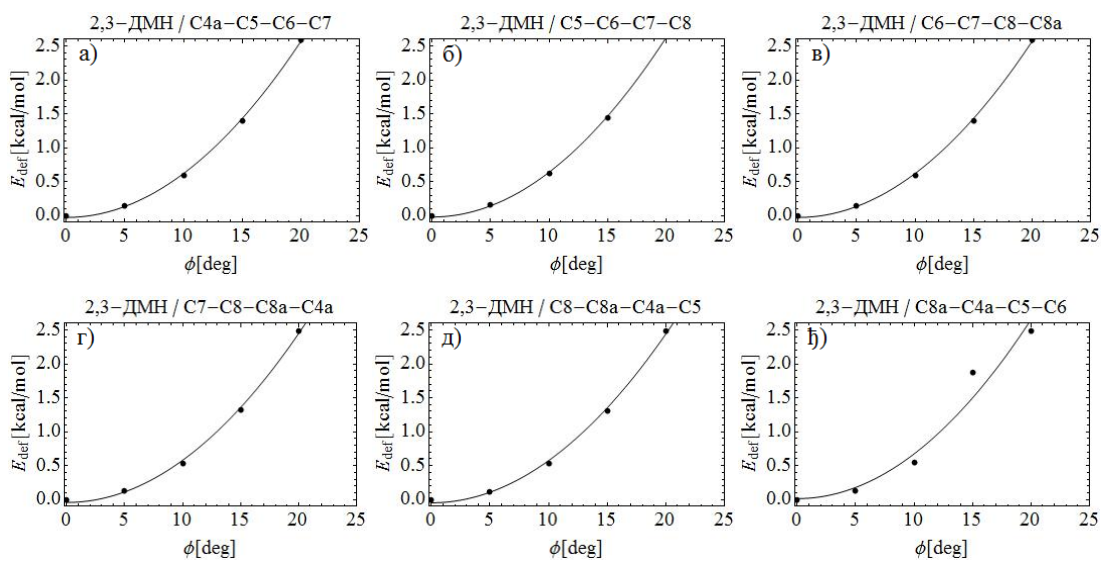


**Слика 14.** Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен Б 1,8-ДМН-а са повећањем диедарског угла а) C4a-C5-C6-C7, б) C5-C6-C7-C8, в) C6-C7-C8-C8a, г) C7-C8-C8a-C4a, д) C8-C8a-C4a-C5, ж) C8a-C4a-C5-C6.

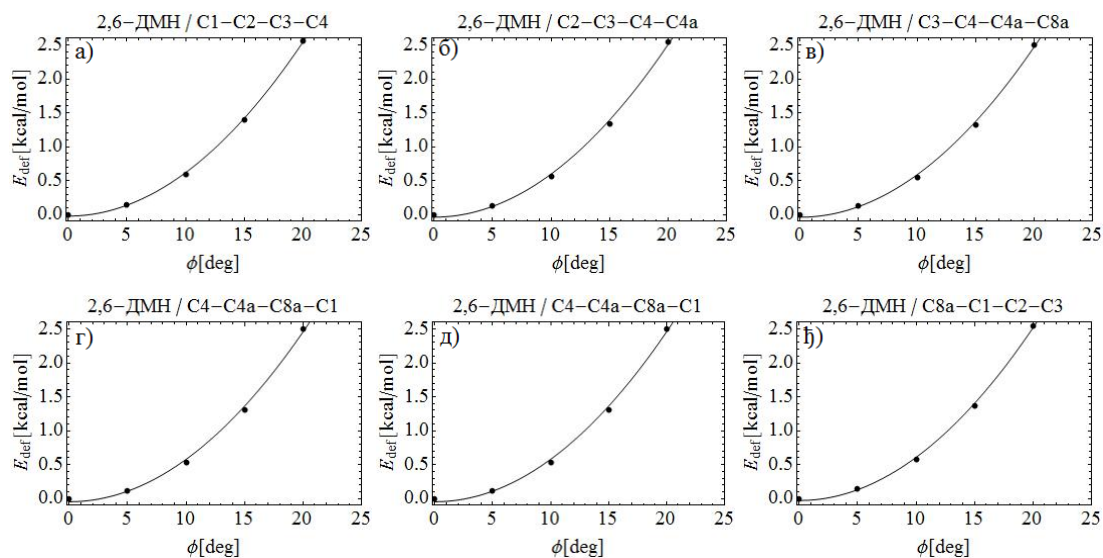




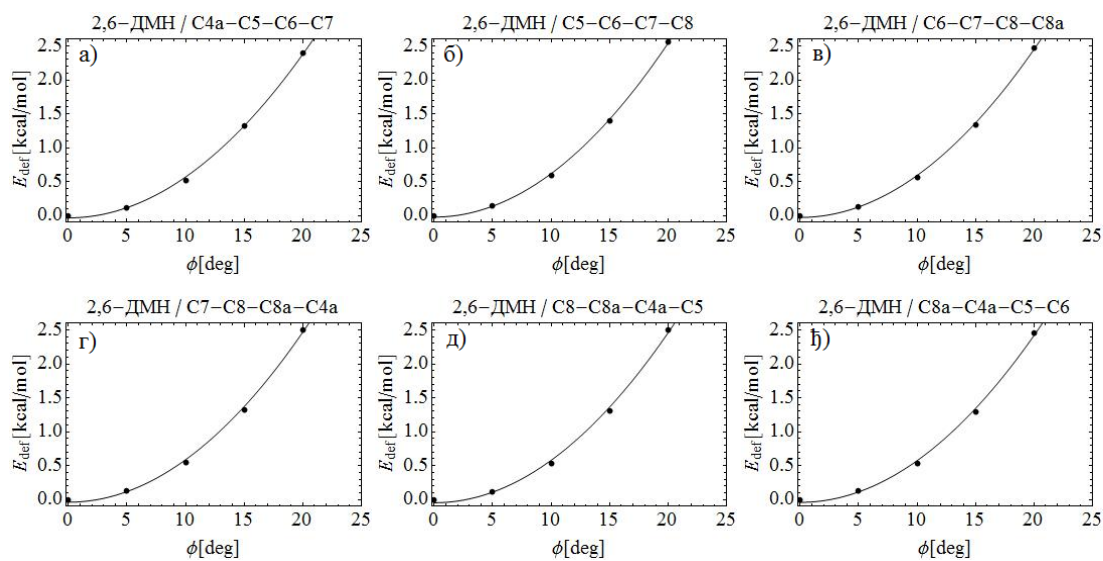
**Слика 15.** Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен А 2,3-ДМН-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C8a, г) C4-C4a-C8a-C1a, д) C4a-C8a-C1-C2, ж) C8a-C1-C2-C3.



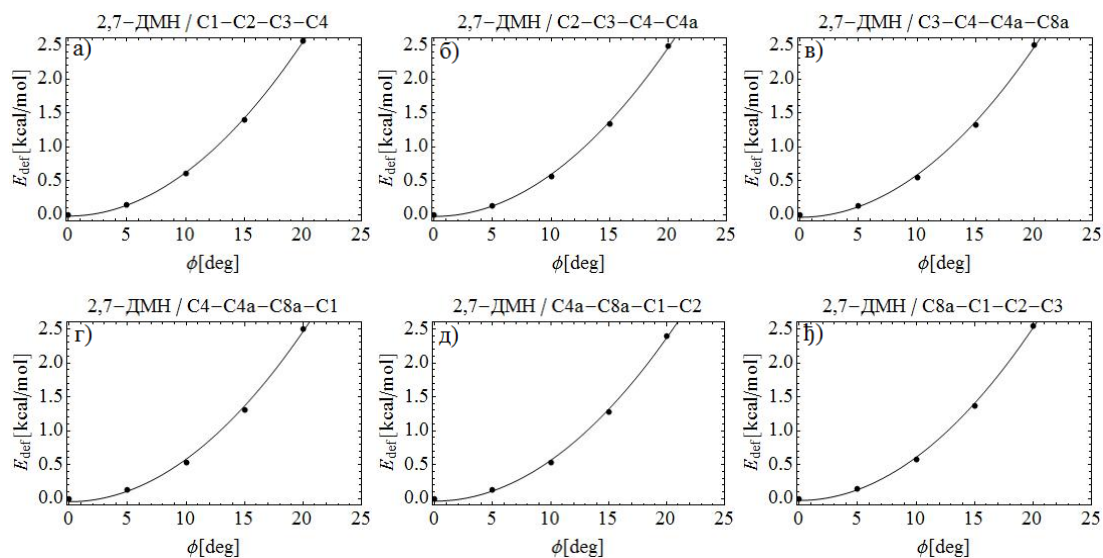
**Слика 16.** Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен Б 2,3-ДМН-а са повећањем диедарског угла: а) C4a-C5-C6-C7, б) C5-C6-C7-C8, в) C6-C7-C8-C8a, г) C7-C8-C8a-C4a, д) C8-C8a-C4a-C5, ж) C8a-C4a-C5-C6.



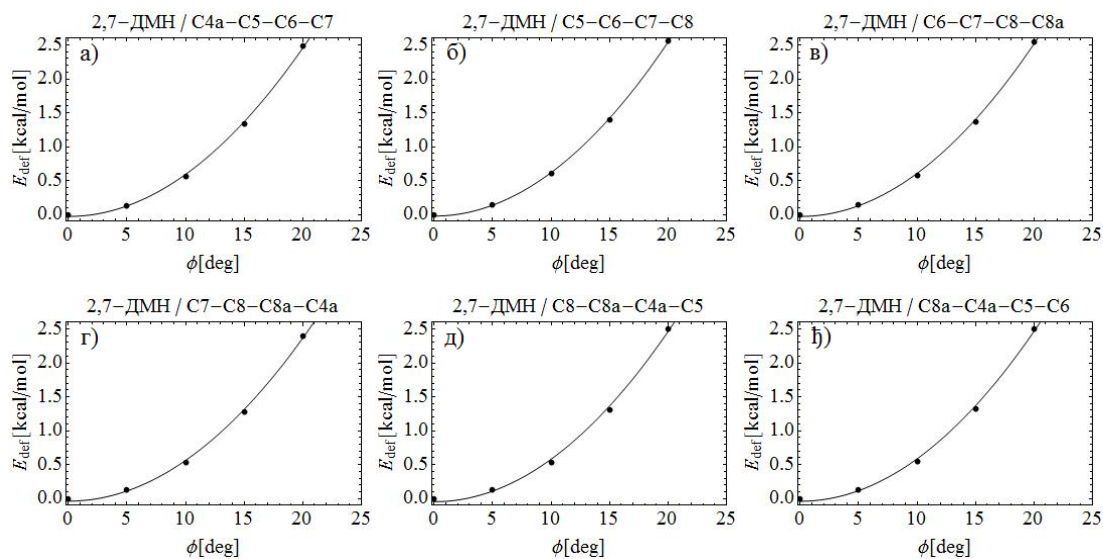
Слика 17. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен А 2,6-ДМН-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C8a, г) C4-C4a-C8a-C1a, д) C4a-C8a-C1-C2, ж) C8a-C1-C2-C3.



Слика 18. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен Б 2,6-ДМН-а са повећањем диедарског угла: а) C4a-C5-C6-C7, б) C5-C6-C7-C8, в) C6-C7-C8-C8a, г) C7-C8-C8a-C4a, д) C8-C8a-C4a-C5, ж) C8a-C4a-C5-C6.

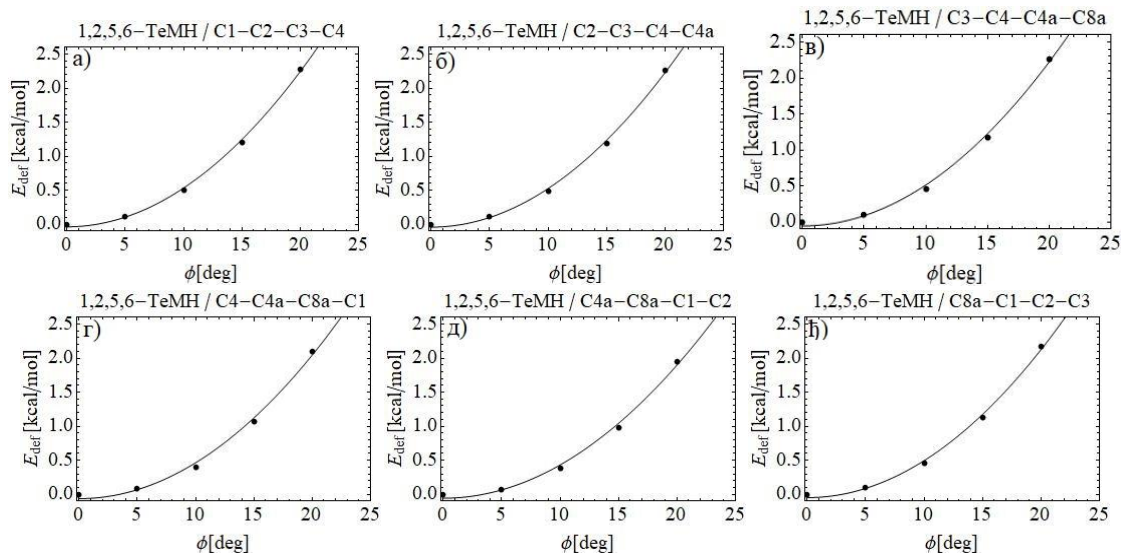


Слика 19. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен А 2,7-ДМН-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C8a, г) C4-C4a-C8a-C1a, д) C4a-C8a-C1-C2, ж) C8a-C1-C2-C3.

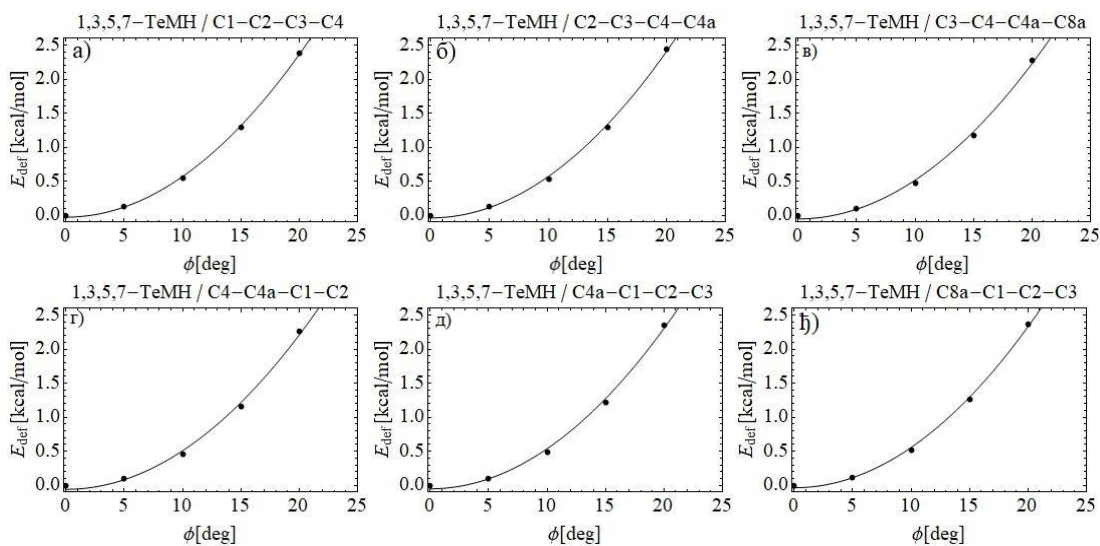


Слика 20. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен Б 2,7-ДМН-а са повећањем диедарског угла: а) C4a-C5-C6-C7, б) C5-C6-C7-C8, в) C6-C7-C8-C8a, г) C7-C8-C8a-C4a, д) C8-C8a-C4a-C5, ж) C8a-C4a-C5-C6.

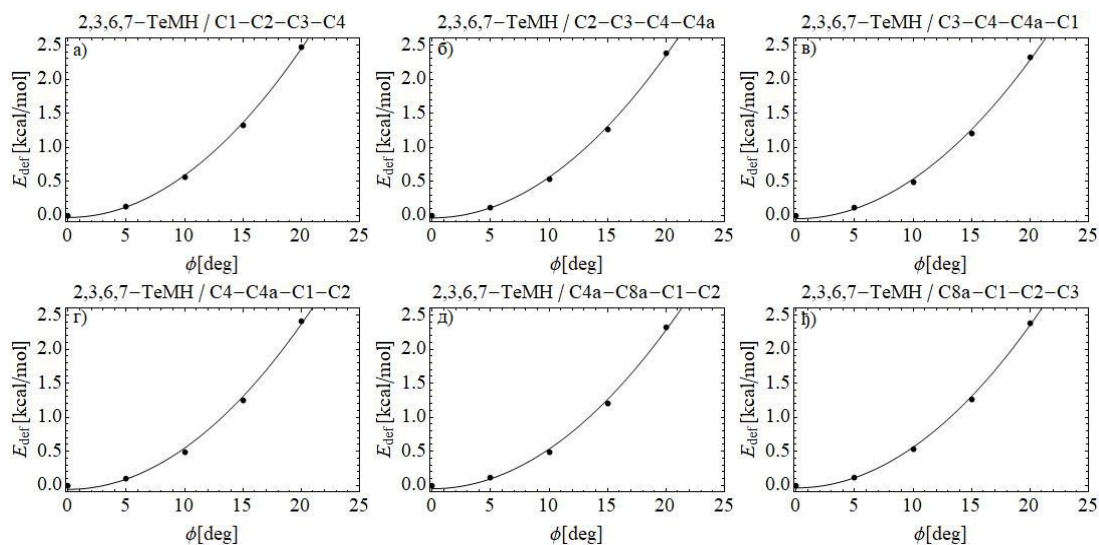
## 11.4. Додатак 4: Конформациона анализа тетраметилна-фталена, дихлорнафталена и диаминонафталена



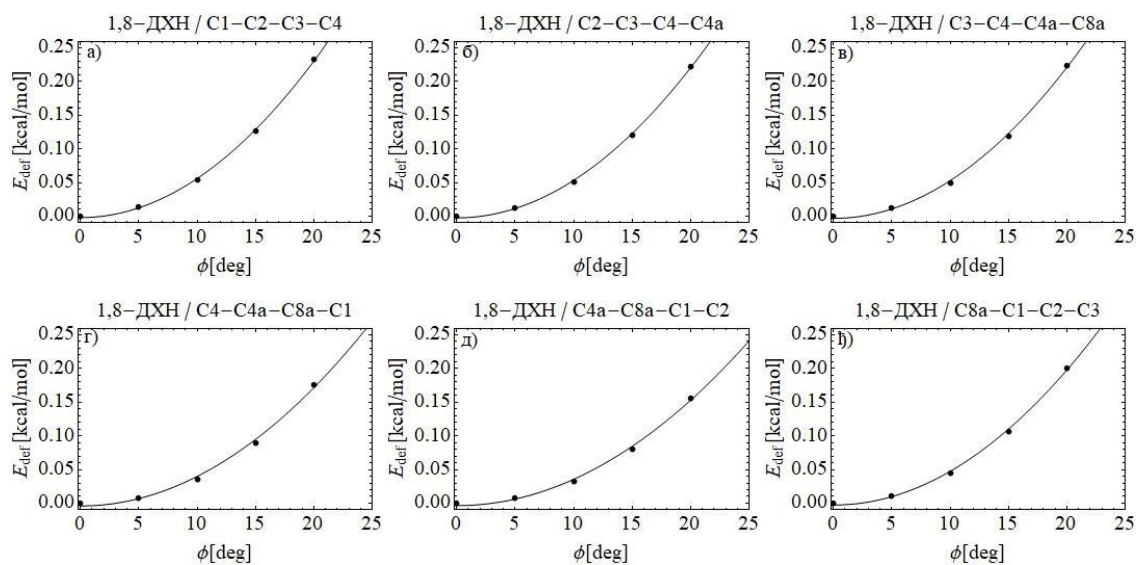
Слика 1. Промена  $E_{def}$  1,2,5,6-ТеМН-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C8a, г) C4-C4a-C8a-C1a, д) C4a-C8a-C1-C2, њ) C8a-C1-C2-C3.



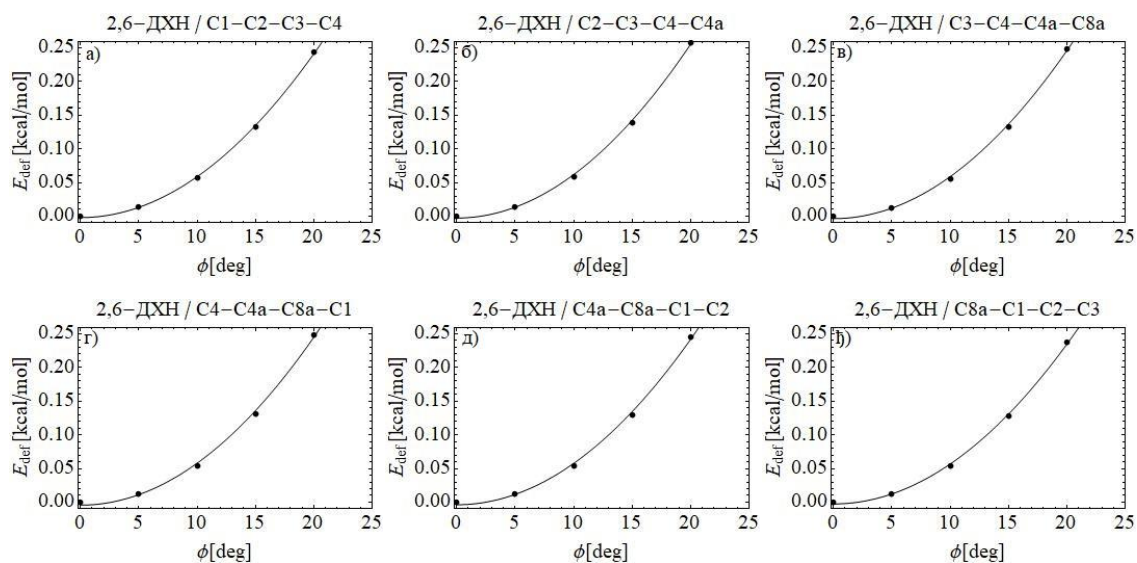
Слика 2. Промена  $E_{def}$  1,3,5,7-ТеМН-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C8a, г) C4-C4a-C8a-C1a, д) C4a-C8a-C1-C2, њ) C8a-C1-C2-C3.



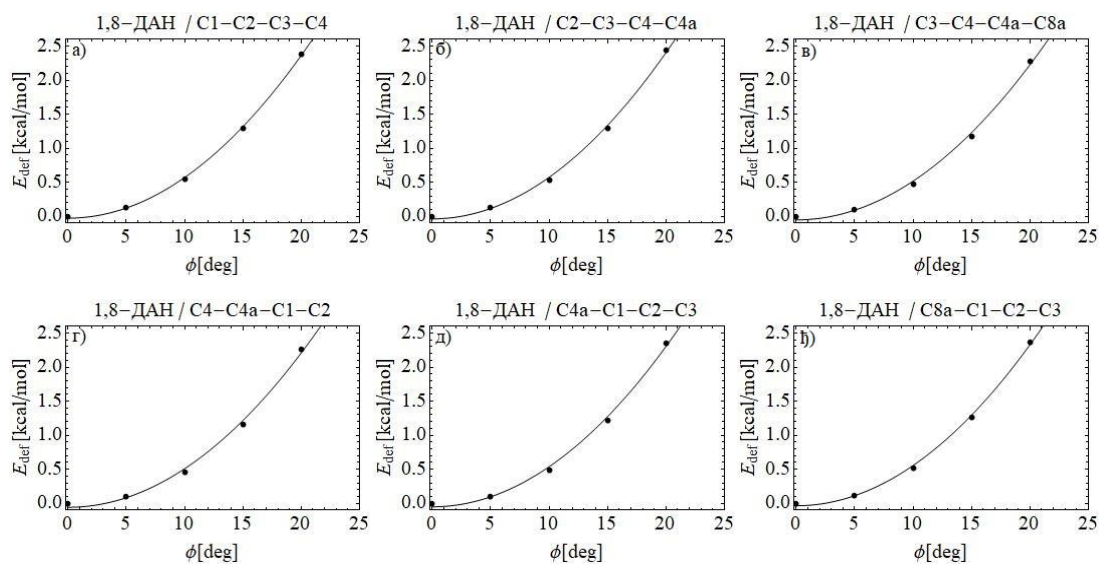
Слика 3. Промена  $E_{\text{def}}$  2,3,6,7-TeMH са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C8a, г) C4-C4a-C8a-C1a, д) C4a-C8a-C1-C2, ж) C8a-C1-C2-C3.



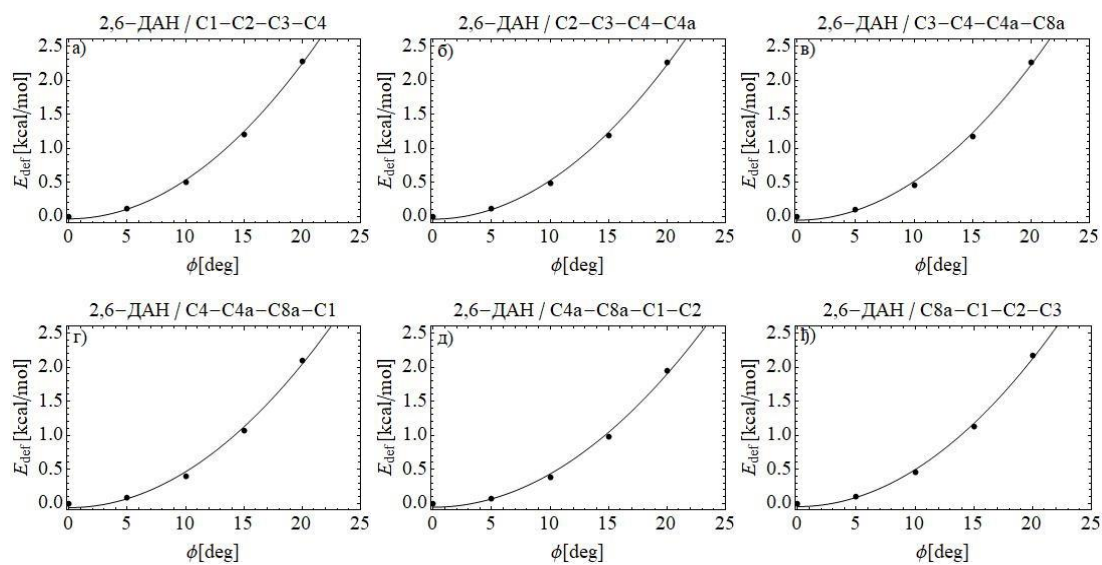
Слика 4. Промена  $E_{\text{def}}$  1,8-DXH-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C8a, г) C4-C4a-C8a-C1a, д) C4a-C8a-C1-C2, ж) C8a-C1-C2-C3.



**Слика 5.** Промена  $E_{\text{def}}$  2,6-ДХН-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C8a, г) C4-C4a-C8a-C1a, д) C4a-C8a-C1-C2, и) C8a-C1-C2-C3.



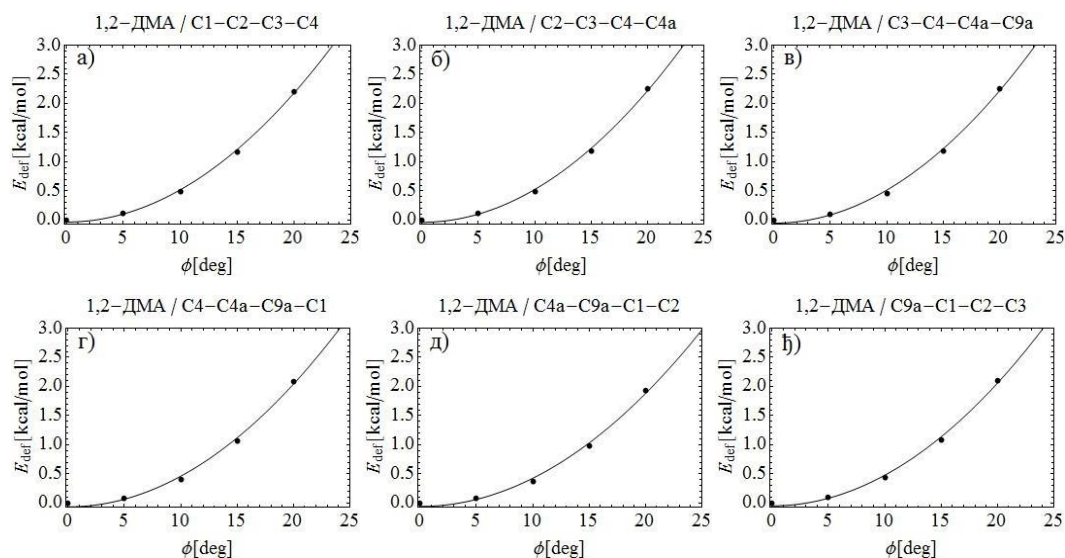
**Слика 6.** Промена  $E_{\text{def}}$  1,8-ДАН-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C8a, г) C4-C4a-C8a-C1a, д) C4a-C8a-C1-C2, и) C8a-C1-C2-C3.



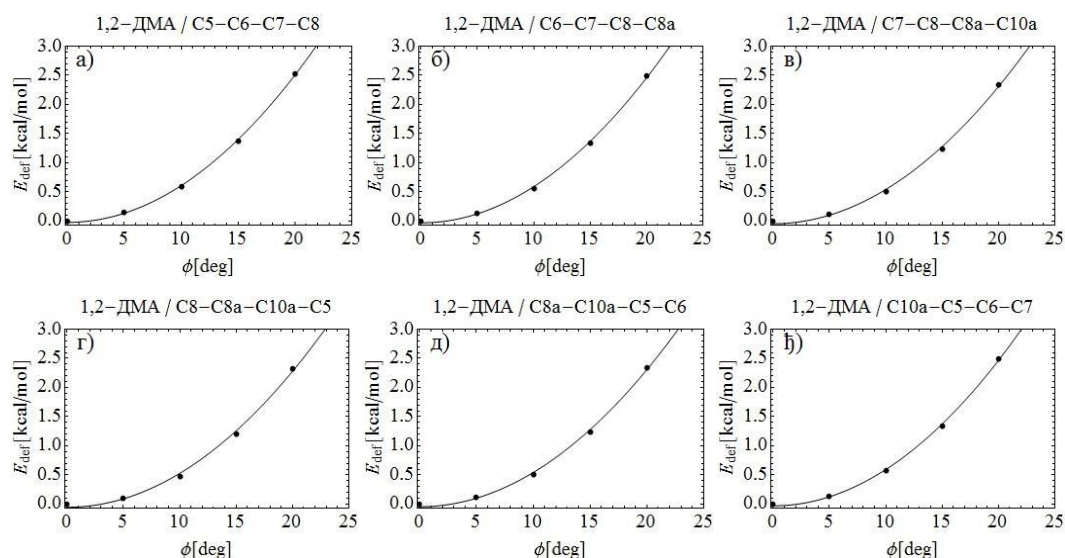
Слика 7. Промена  $E_{\text{def}}$  2,6-ДАН-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C8a, г) C4-C4a-C8a-C1a, д) C4a-C8a-C1-C2, е) C8a-C1-C2-C3.

## 11.5. Додатак 5: Конформациона анализа диметилантрацена

На сликама које следе приказано је како енергија деформације расте са повећањем различитих диедарских углова унутар прстенова изомера диметилантрацена. Прстен C1-C2-C3-C4-C4a-C9a је означен као прстен А, C5-C6-C7-C8-C8a-C10a као прстен Б, а C8a-C9-C9a-C4a-C10-C10a као прстен Ц.

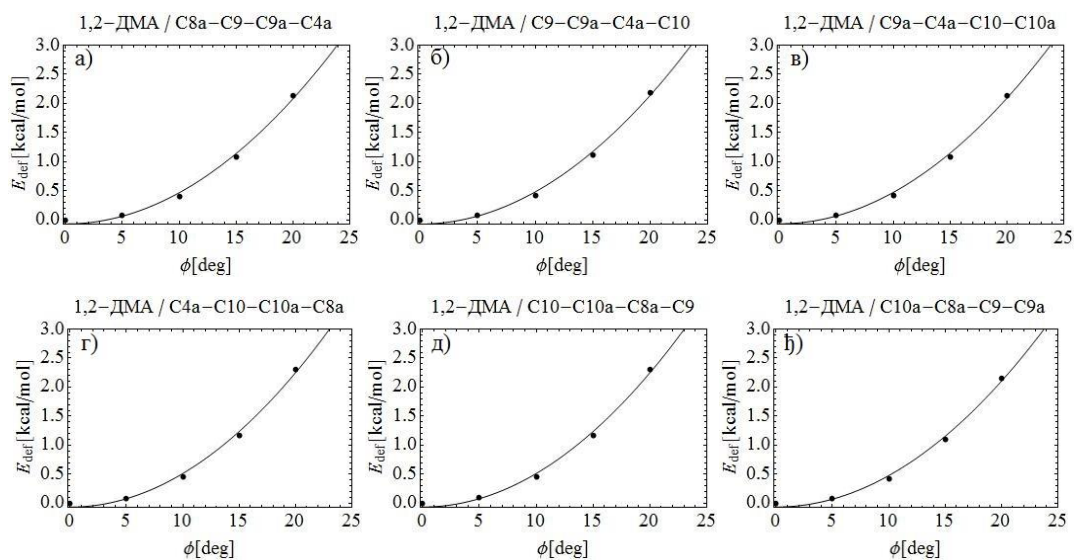


Слика 1. Промена  $E_{def}$  за прстен А 1,2-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C9a, г) C4-C4a-C9a-C1a, д) C4a-C9a-C1-C2, ж) C9a-C1-C2-C3.

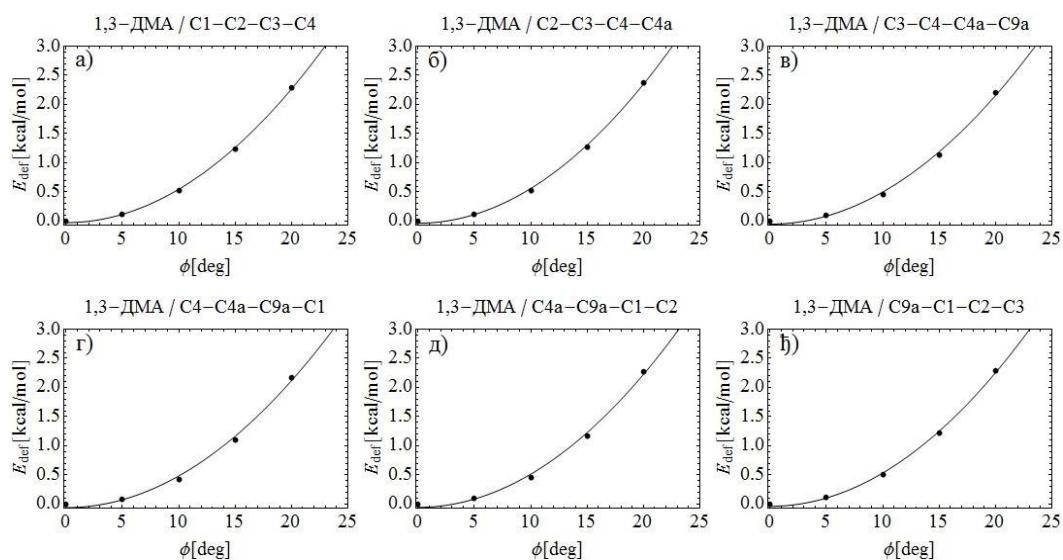


Слика 2. Промена  $E_{def}$  за прстен Б 1,2-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C5-C6-C7-C8, б) C6-C7-C8-C8a, в) C7-C8-C8a-C10a, г) C8-C8a-C10a-C5, д) C8a-C10a-C5-C6, ж) C10a-C5-C6-C7.

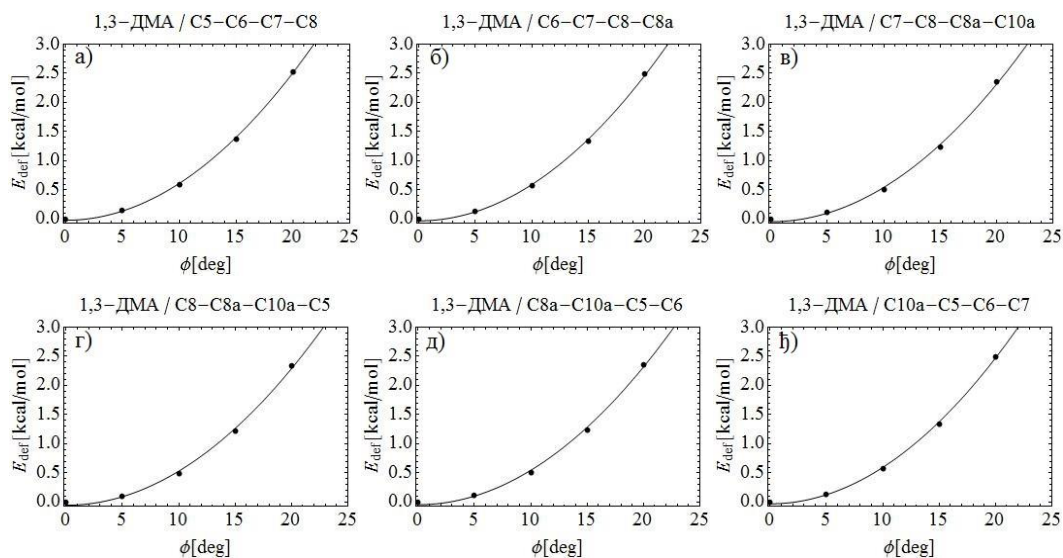




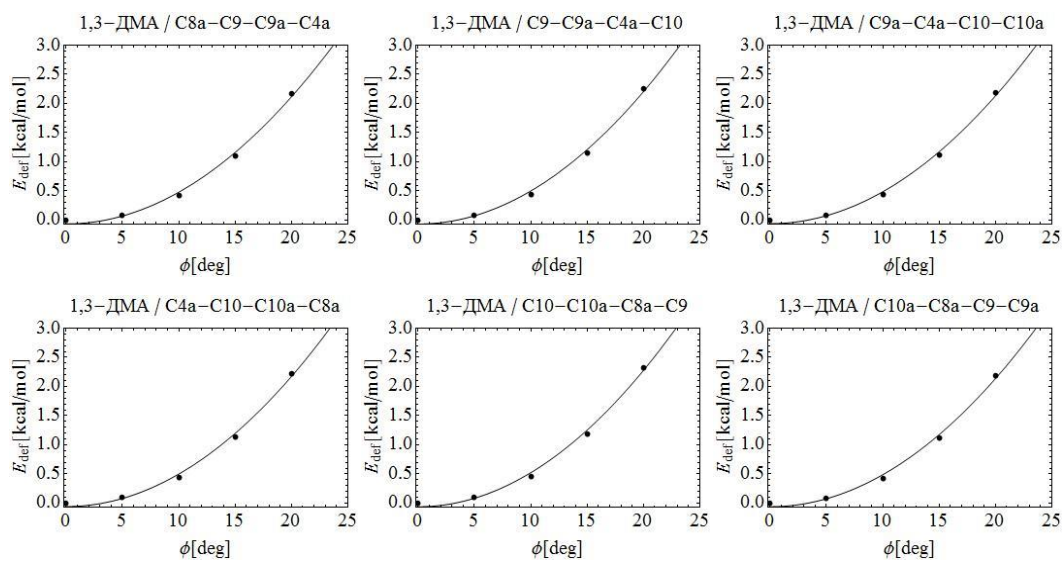
Слика 3. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен В 1,2-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C8a-C9-C9a-C4a, б) C9-C9a-C4a-C10, в) C9a-C4a-C10-C10a, г) C4a-C10-C10a-C8a, д) C10-C10a-C8a-C9, ж) C10a-C8a-C9-C9a.



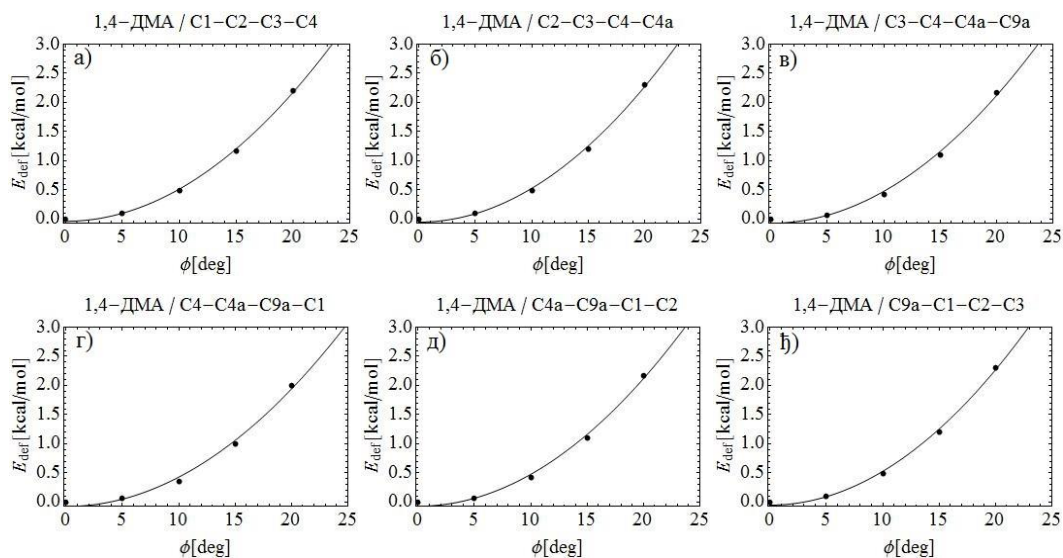
Слика 4. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен А 1,3-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C9a, г) C4-C4a-C9a-C1a, д) C4a-C9a-C1-C2, ж) C9a-C1-C2-C3.



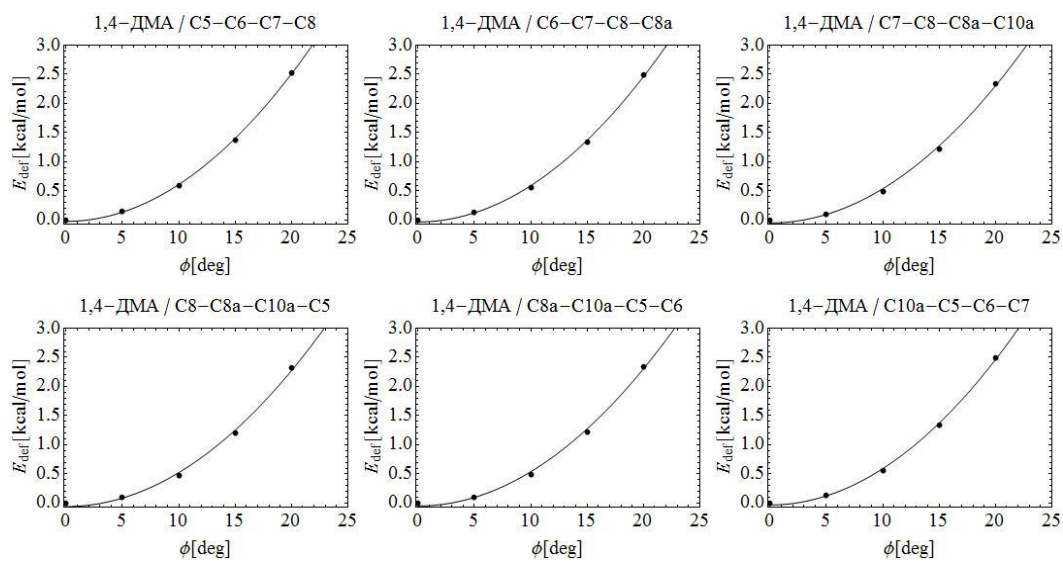
Слика 5. Промена  $E_{def}$  за прстен Б 1,3-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C5-C6-C7-C8, б) C6-C7-C8-C8a, в) C7-C8-C8a-C10a, г) C8-C8a-C10a-C5, д) C8a-C10a-C5-C6, ж) C10a-C5-C6-C7.



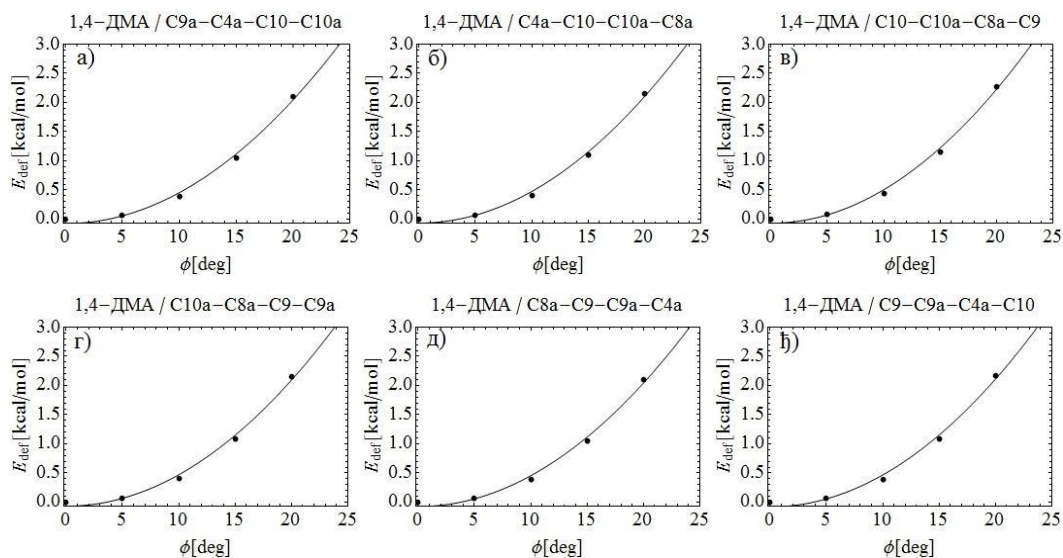
Слика 6. Промена  $E_{def}$  за прстен В 1,3-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C8a-C9-C9a-C4a, б) C9-C9a-C4a-C10, в) C9a-C4a-C10-C10a, г) C4a-C10-C10a-C8a, д) C10-C10a-C8a-C9, ж) C10a-C8a-C9-C9a.



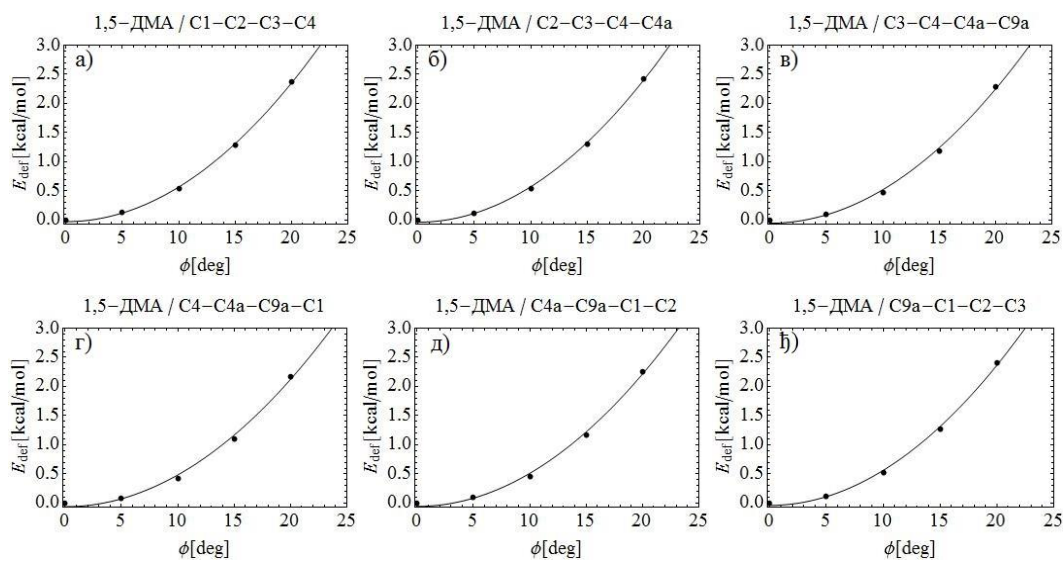
Слика 7. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен А 1,4-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C9a, г) C4-C4a-C9a-C1a, д) C4a-C9a-C1-C2, ж) C9a-C1-C2-C3.



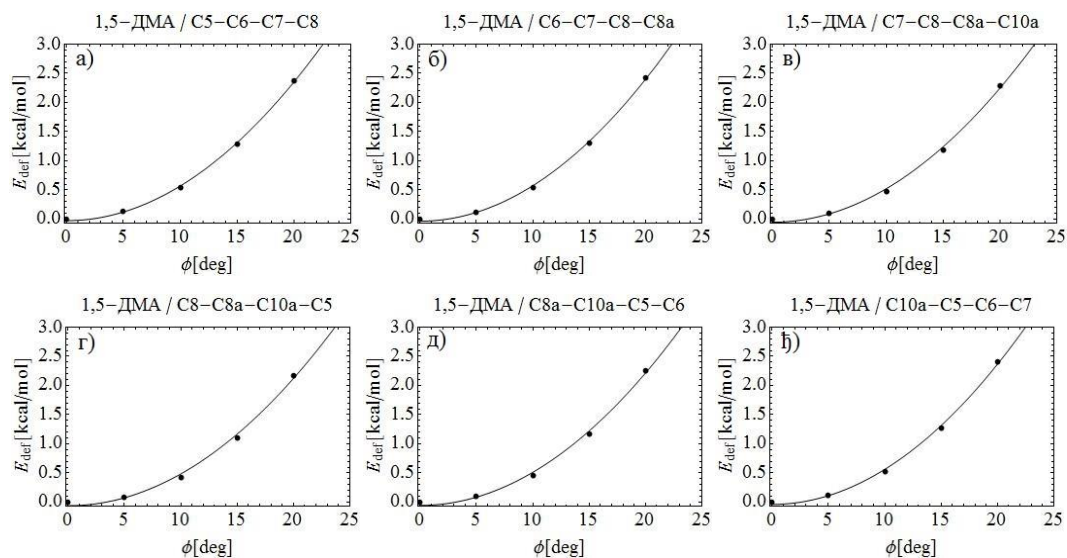
Слика 8. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен Б 1,4-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C5-C6-C7-C8, б) C6-C7-C8-C8a, в) C7-C8-C8a-C10a, г) C8-C8a-C10a-C5, д) C8a-C10a-C5-C6, ж) C10a-C5-C6-C7.



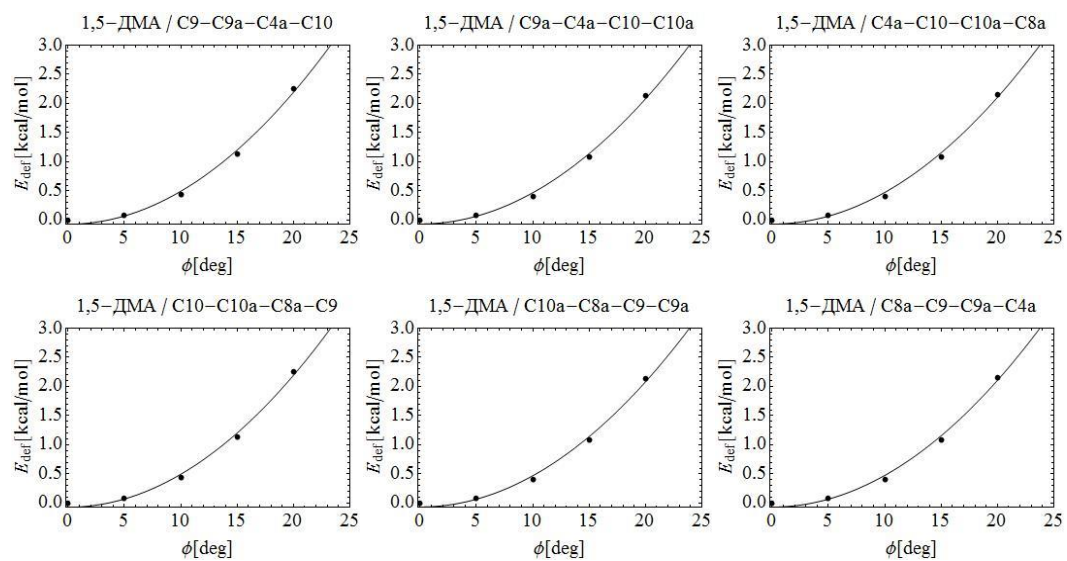
Слика 9. Промена  $E_{def}$  за прстен В 1,4-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C9a-C4a-C10-C10a, б) C4a-C10-C10a-C8a, в) C10-C10a-C8a-C9, г) C10a-C8a-C9-C9a, д) C8a-C9-C9a-C4a, ж) C9-C9a-C4a-C10.



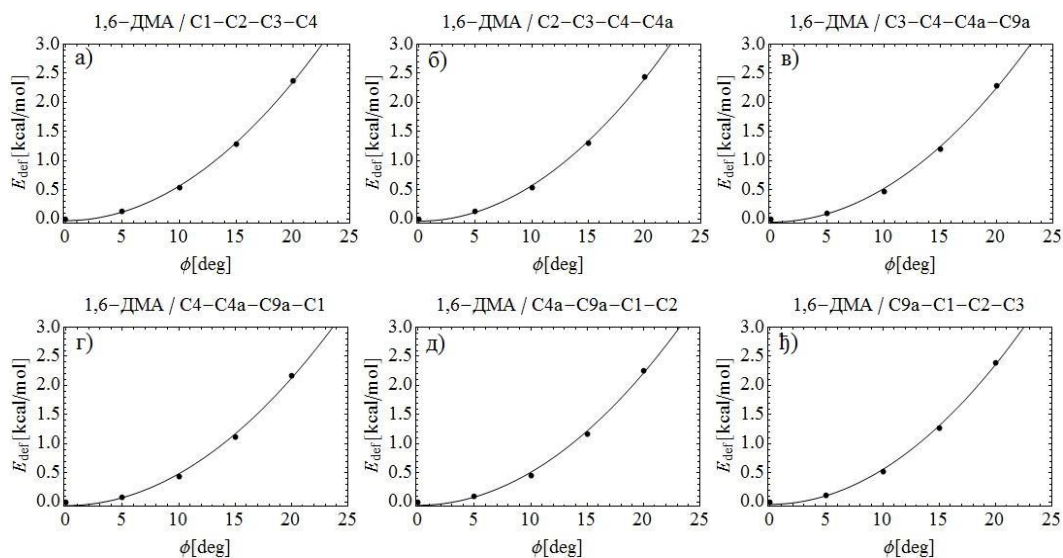
Слика 10. Промена  $E_{def}$  за прстен А 1,5-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C9a, г) C4-C4a-C9a-C1a, д) C4a-C9a-C1-C2, ж) C9a-C1-C2-C3.



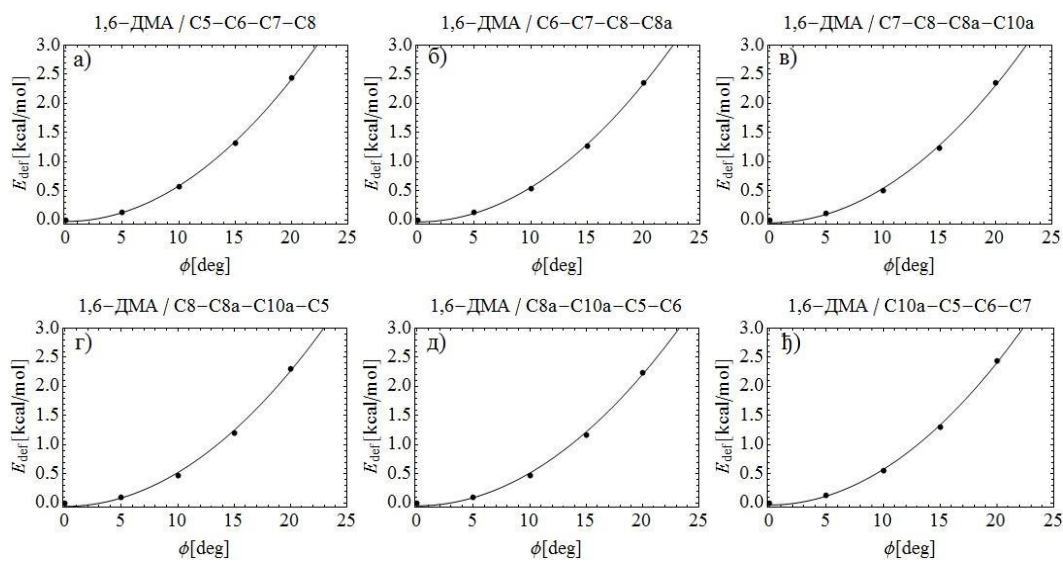
Слика 11. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен Б 1,5-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C5-C6-C7-C8, б) C6-C7-C8-C8a, в) C7-C8-C8a-C10a, г) C8-C8a-C10a-C5, д) C8a-C10a-C5-C6, ж) C10a-C5-C6-C7.



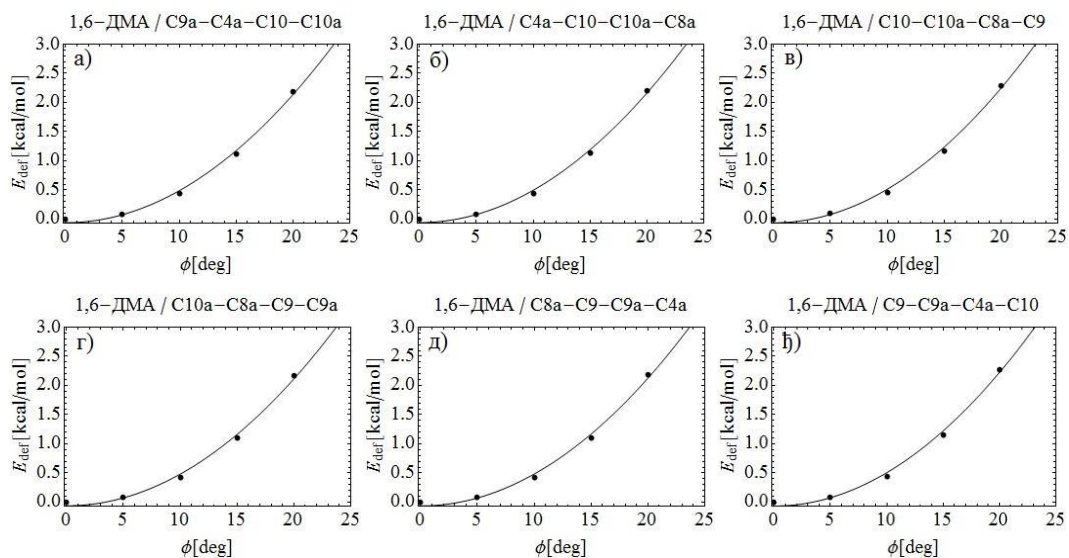
Слика 12. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен В 1,5-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C9a-C4a-C10-C10a, б) C4a-C10-C10a-C8a, в) C10-C10a-C8a-C9, г) C10a-C8a-C9-C9a, д) C8a-C9-C9a-C4a, ж) C9-C9a-C4a-C10.



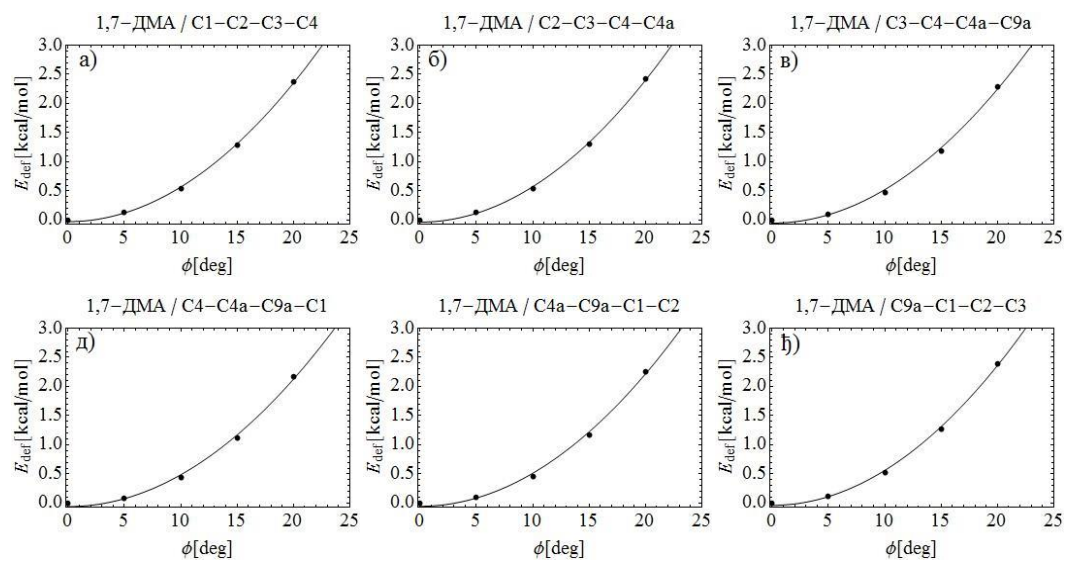
Слика 13. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен А 1,6-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C9a, г) C4-C4a-C9a-C1a, д) C4a-C9a-C1-C2, ђ) C9a-C1-C2-C3.



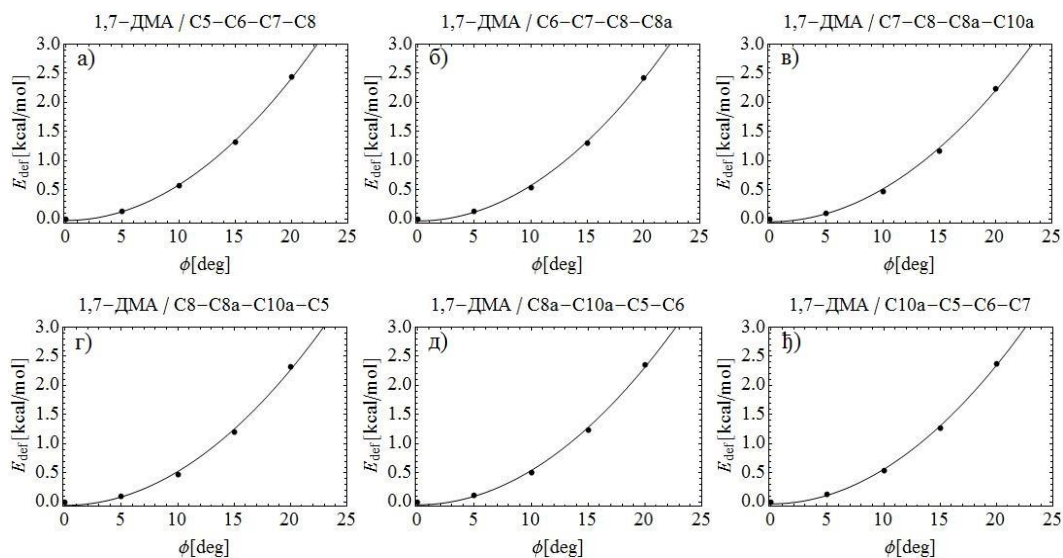
Слика 14. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен Б 1,6-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C5-C6-C7-C8, б) C6-C7-C8-C8a, в) C7-C8-C8a-C10a, г) C8-C8a-C10a-C5, д) C8a-C10a-C5-C6, ђ) C10a-C5-C6-C7.



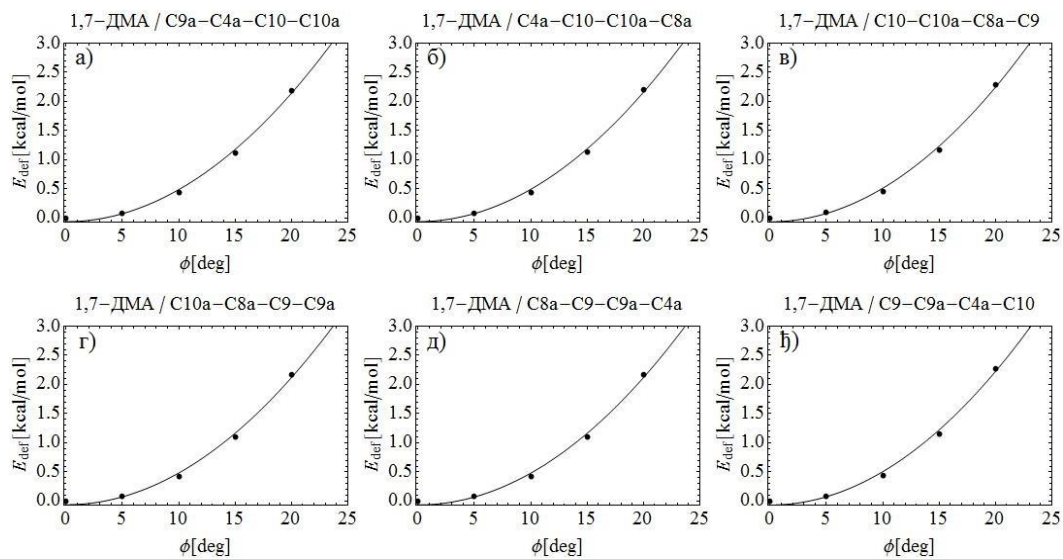
Слика 15. Промена  $E_{def}$  за прстен В 1,6-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C9a-C4a-C10-C10a, б) C4a-C10-C10a-C8a, в) C10-C10a-C8a-C9, г) C10a-C8a-C9-C9a, д) C8a-C9-C9a-C4a, ж) C9-C9a-C4a-C10.



Слика 16. Промена  $E_{def}$  за прстен А 1,7-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C9a, г) C4-C4a-C9a-C1a, д) C4a-C9a-C1-C2, ж) C9a-C1-C2-C3.

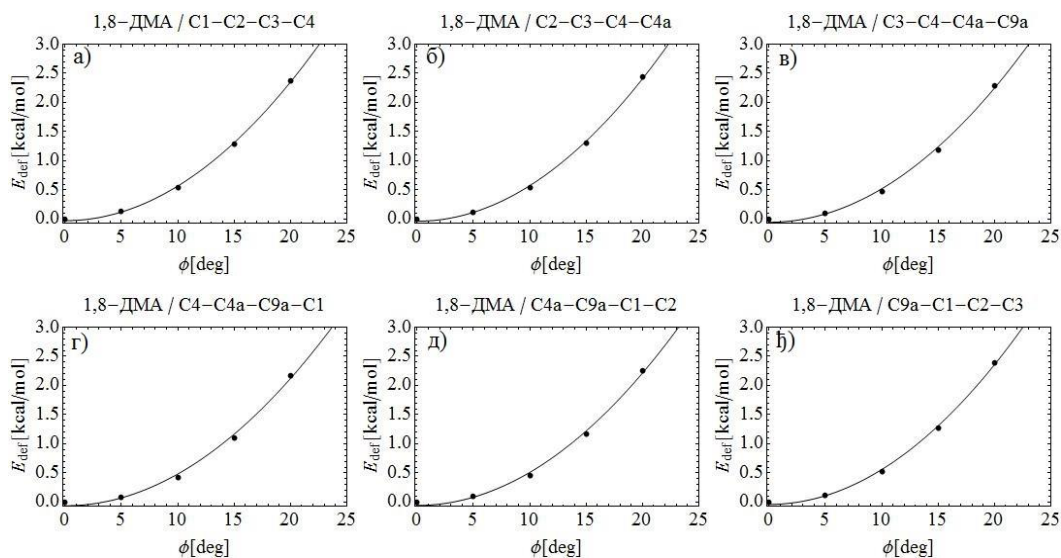


Слика 17. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен Б 1,7-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C5-C6-C7-C8, б) C6-C7-C8-C8a, в) C7-C8-C8a-C10a, г) C8-C8a-C10a-C5, д) C8a-C10a-C5-C6, ж) C10a-C5-C6-C7.

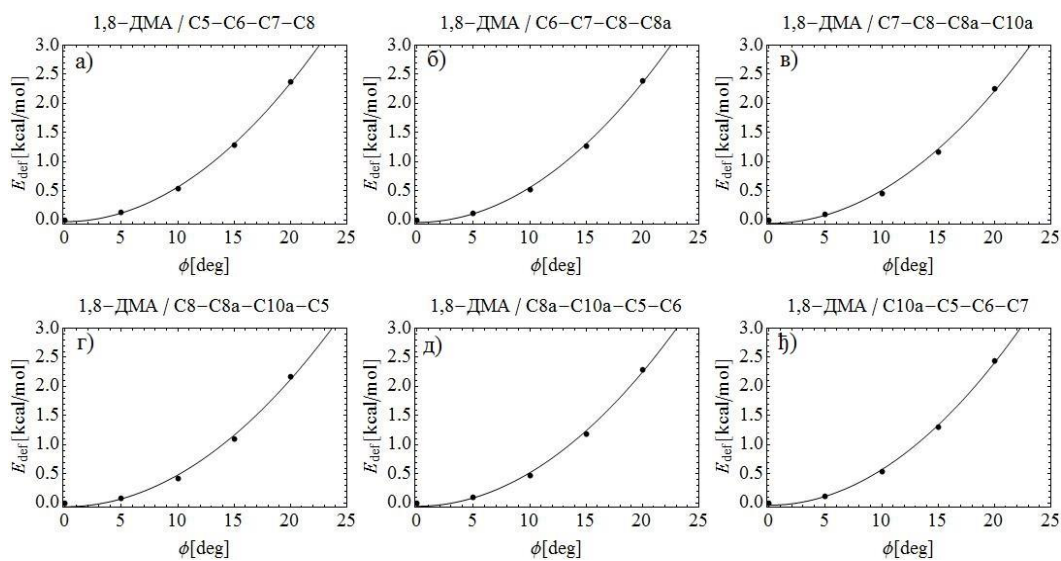


Слика 18. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен В 1,7-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C9a-C4a-C10-C10a, б) C4a-C10-C10a-C8a, в) C10-C10a-C8a-C9, г) C10a-C8a-C9-C9a, д) C8a-C9-C9a-C4a, ж) C9-C9a-C4a-C10.

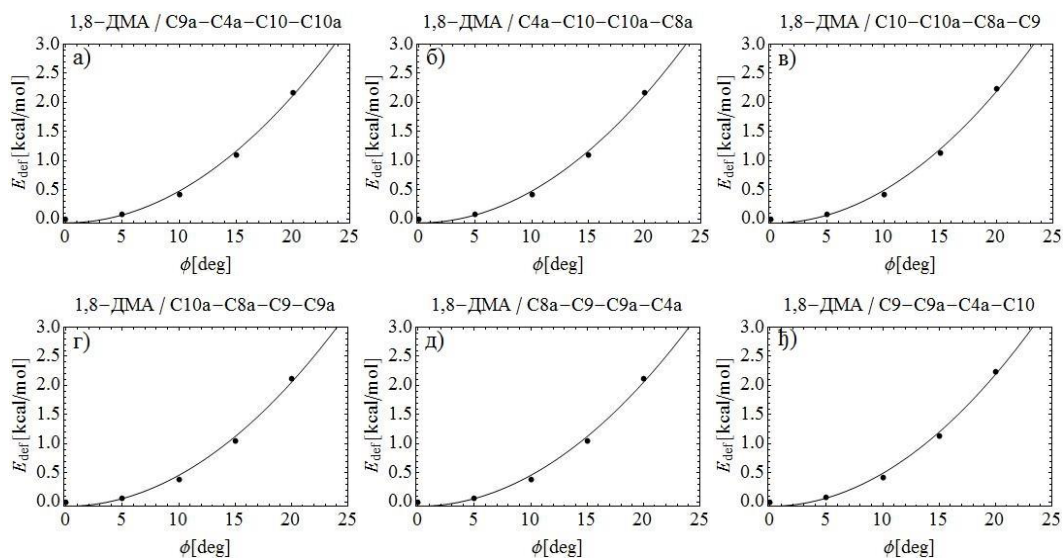




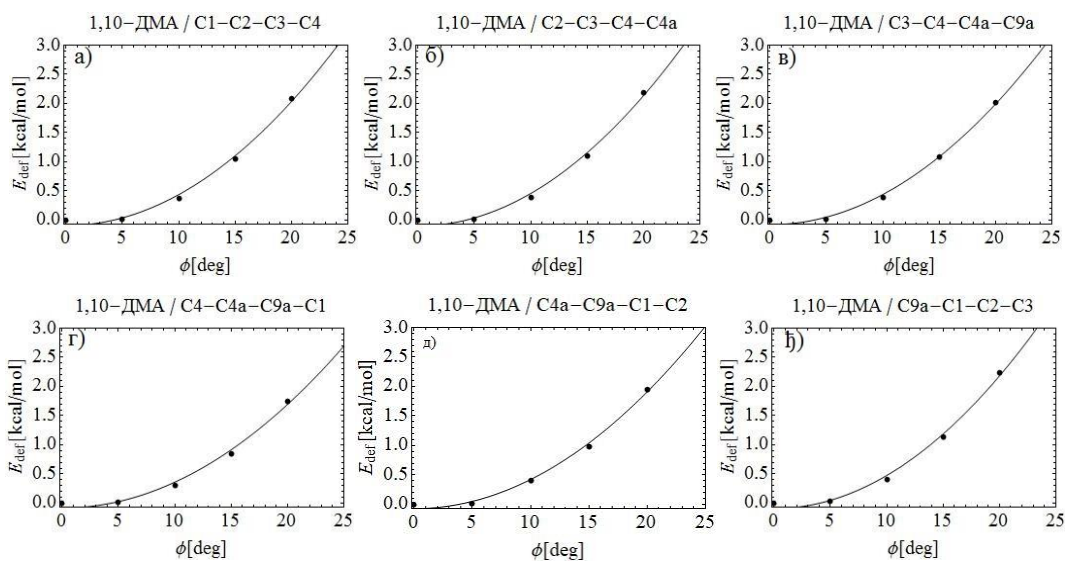
Слика 19.. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен А 1,8-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C9a, г) C4-C4a-C9a-C1a, д) C4a-C9a-C1-C2, ж) C9a-C1-C2-C3.



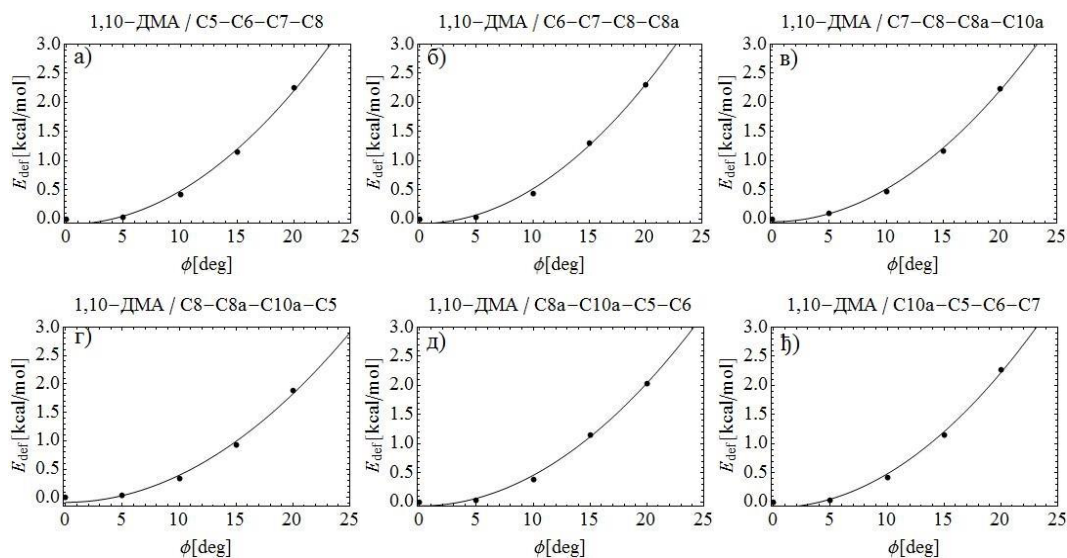
Слика 20. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен Б 1,8-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C5-C6-C7-C8, б) C6-C7-C8-C8a, в) C7-C8-C8a-C10a, г) C8-C8a-C10a-C5, д) C8a-C10a-C5-C6, ж) C10a-C5-C6-C7.



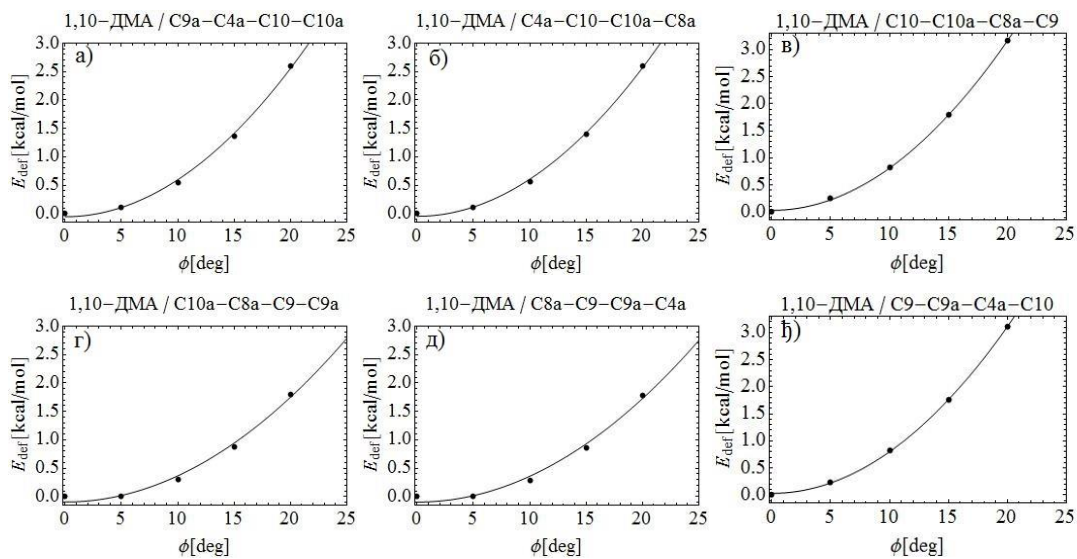
**Слика 21.** Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен В 1,8-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C9a-C4a-C10-C10a, б) C4a-C10-C10a-C8a, в) C10-C10a-C8a-C9, г) C10a-C8a-C9-C9a, д) C8a-C9-C9a-C4a, ђ) C9-C9a-C4a-C10.



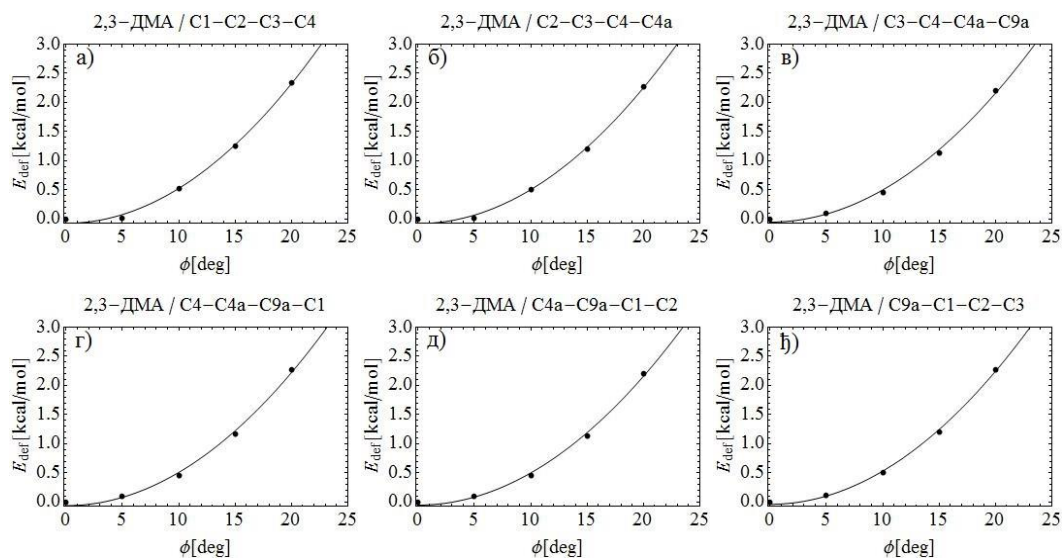
**Слика 22.** Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен А 1,10-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C9a, г) C4-C4a-C9a-C1a, д) C4a-C9a-C1-C2, ђ) C9a-C1-C2-C3.



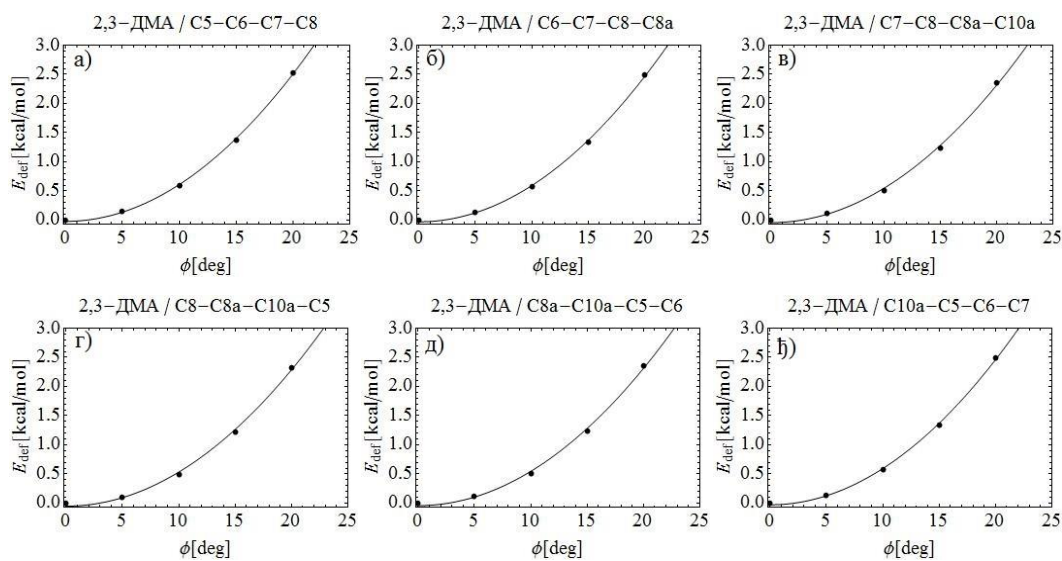
**Слика 23.** Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен Б 1,10-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C5-C6-C7-C8, б) C6-C7-C8-C8a, в) C7-C8-C8a-C10a, г) C8-C8a-C10a-C5, д) C8a-C10a-C5-C6, ж) C10a-C5-C6-C7.



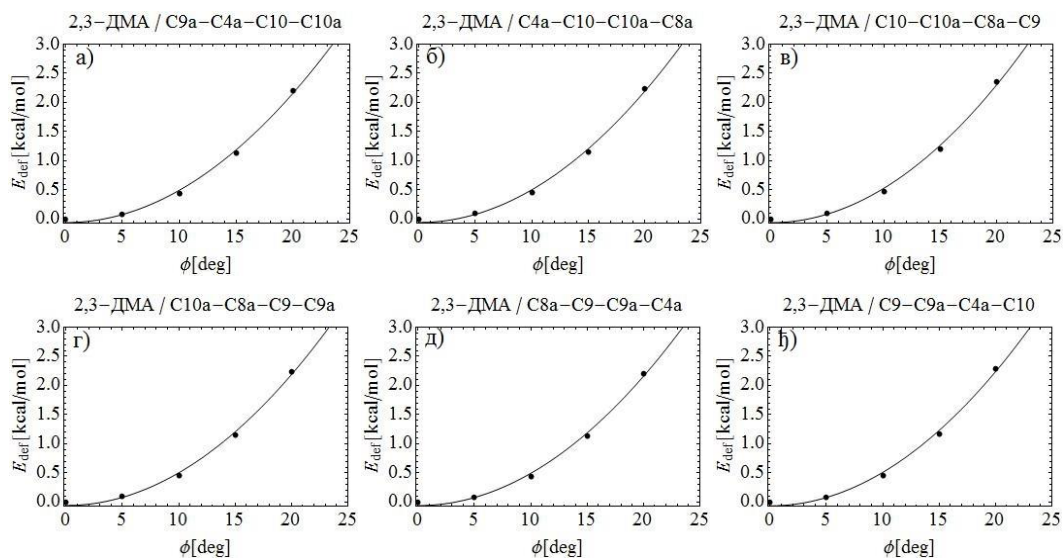
**Слика 24.** Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен В 1,10-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C9a-C4a-C10-C10a, б) C4a-C10-C10a-C8a, в) C10-C10a-C8a-C9, г) C10a-C8a-C9-C9a, д) C8a-C9-C9a-C4a, ж) C9-C9a-C4a-C10.



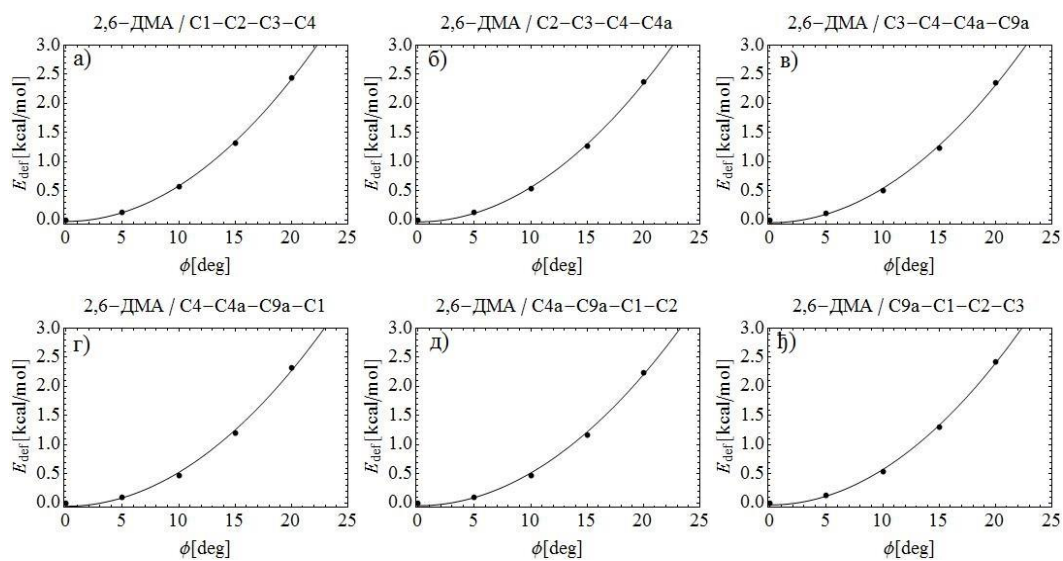
Слика 25. Промена  $E_{def}$  за прстен А 2,3-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C9a, г) C4-C4a-C9a-C1a, д) C4a-C9a-C1-C2, ђ) C9a-C1-C2-C3.



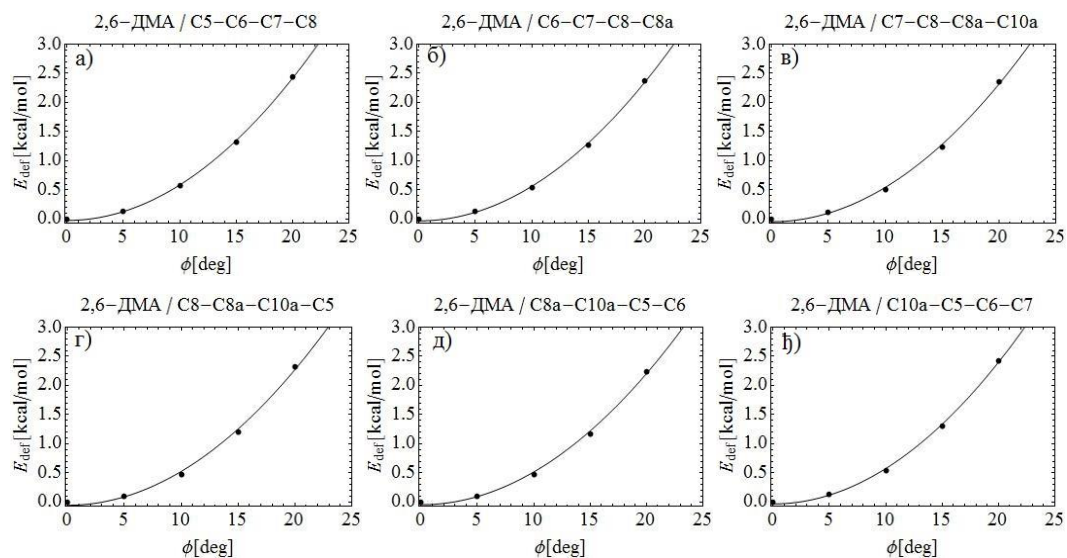
Слика 26. Промена  $E_{def}$  за прстен Б 2,3-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C5-C6-C7-C8, б) C6-C7-C8-C8a, в) C7-C8-C8a-C10a, г) C8-C8a-C10a-C5, д) C8a-C10a-C5-C6, ђ) C10a-C5-C6-C7.



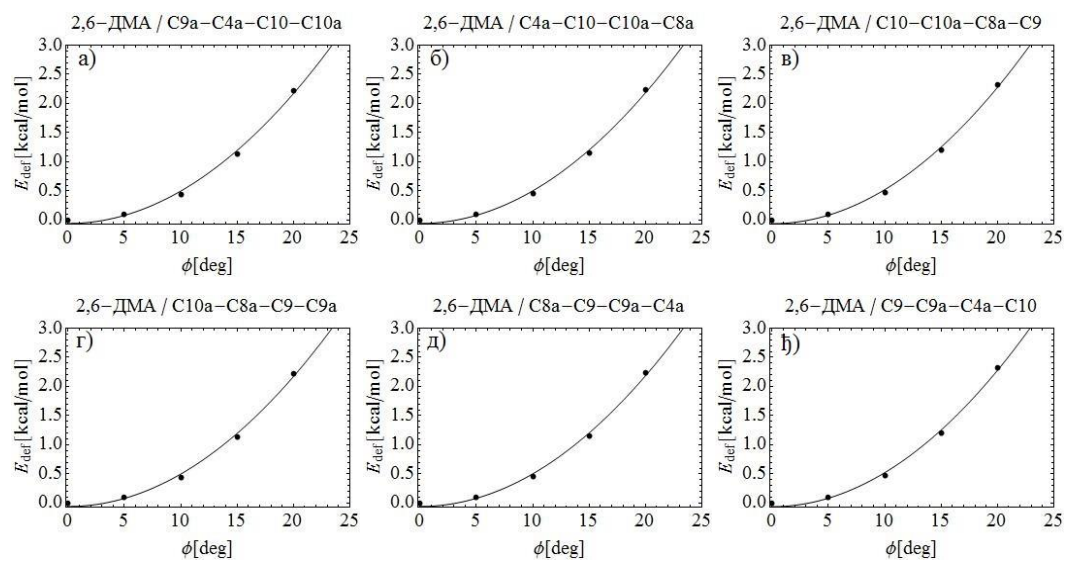
Слика 27. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен В 2,3-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C9a-C4a-C10-C10a, б) C4a-C10-C10a-C8a, в) C10-C10a-C8a-C9, г) C10a-C8a-C9-C9a, д) C8a-C9-C9a-C4a, ђ) C9-C9a-C4a-C10.



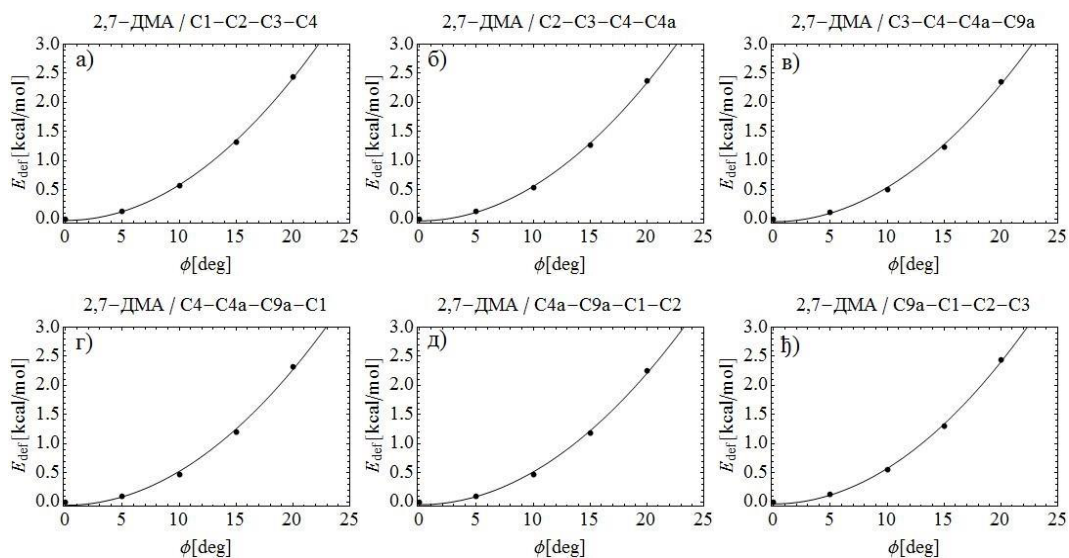
Слика 28. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен А 2,6-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C9a, г) C4-C4a-C9a-C1a, д) C4a-C9a-C1-C2, ђ) C9a-C1-C2-C3.



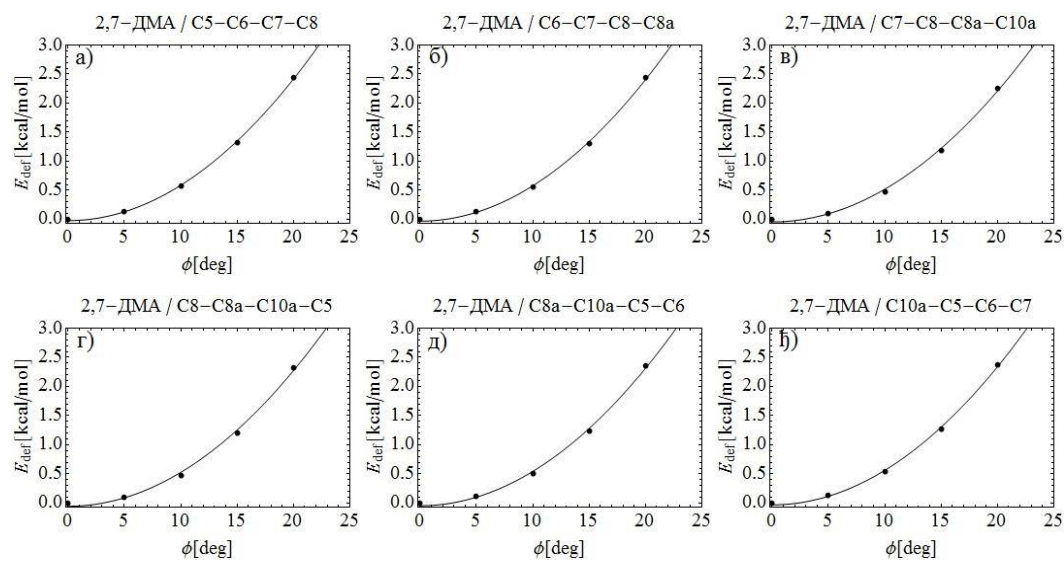
Слика 29. Промена  $E_{def}$  за прстен Б 2,6-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C5-C6-C7-C8, б) C6-C7-C8-C8a, в) C7-C8-C8a-C10a, г) C8-C8a-C10a-C5, д) C8a-C10a-C5-C6, ж) C10a-C5-C6-C7.



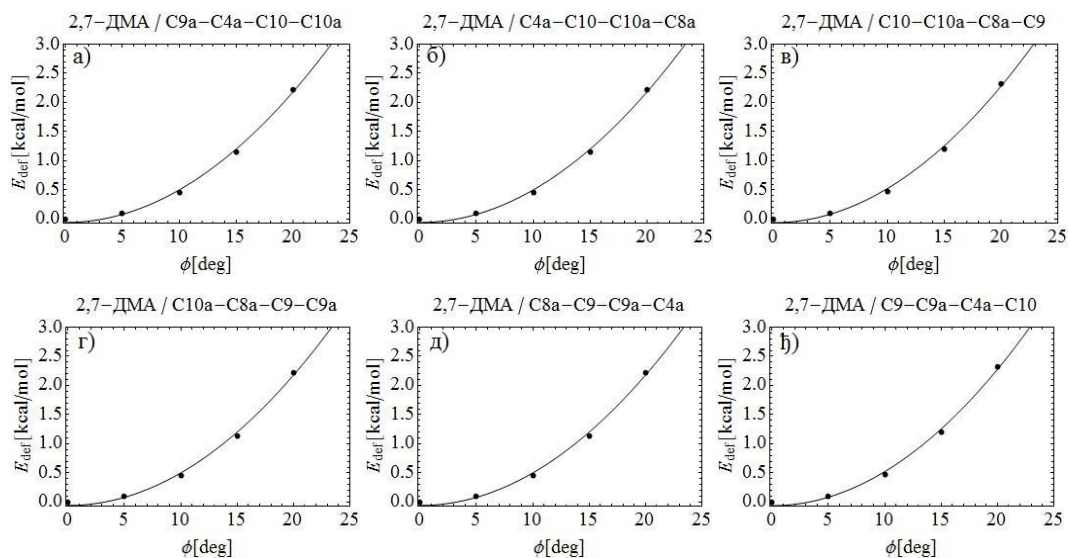
Слика 30. Промена  $E_{def}$  за прстен В 2,6-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C9a-C4a-C10-C10a, б) C4a-C10-C10a-C8a, в) C10-C10a-C8a-C9, г) C10a-C8a-C9-C9a, д) C8a-C9-C9a-C4a, ж) C9-C9a-C4a-C10.



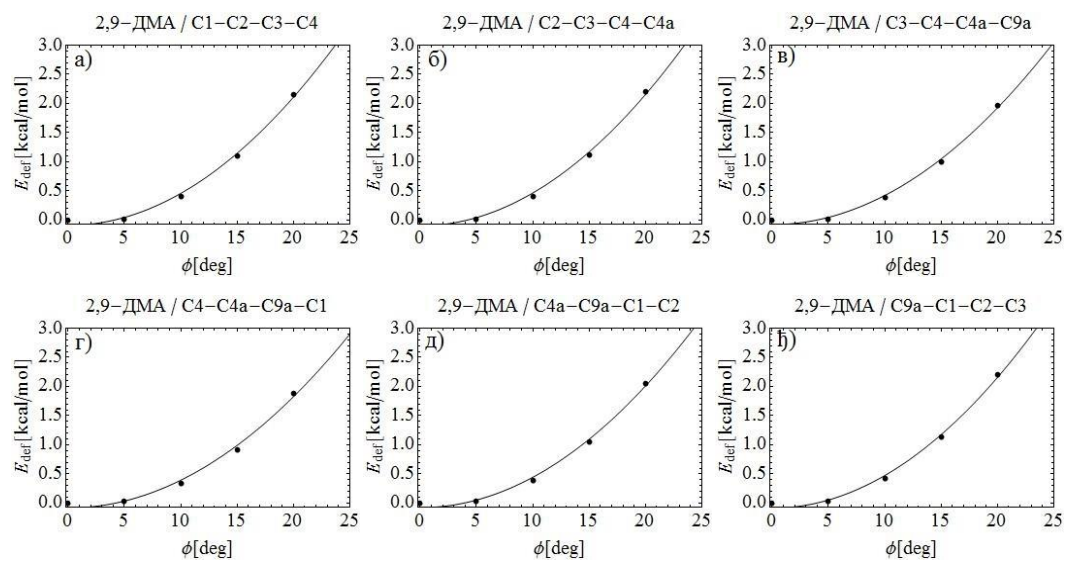
**Слика 31.** Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен А 2,7-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C9a, г) C4-C4a-C9a-C1a, д) C4a-C9a-C1-C2, ж) C9a-C1-C2-C3.



**Слика 32.** Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен Б 2,7-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C5-C6-C7-C8, б) C6-C7-C8-C8a, в) C7-C8-C8a-C10a, г) C8-C8a-C10a-C5, д) C8a-C10a-C5-C6, ж) C10a-C5-C6-C7.

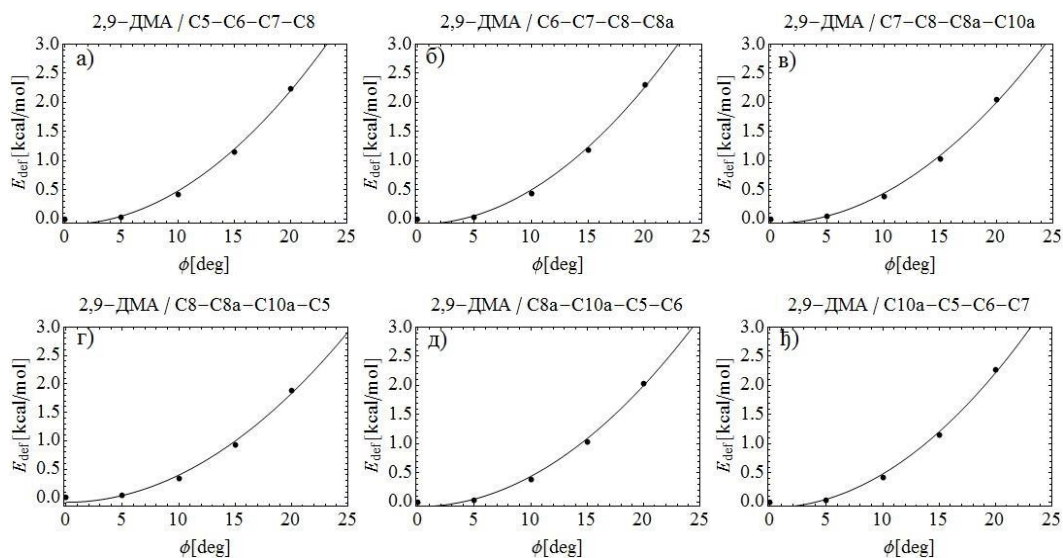


Слика 33. Промена  $E_{def}$  за прстен В 2,7-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C9a-C4a-C10-C10a, б) C4a-C10-C10a-C8a, в) C10-C10a-C8a-C9, г) C10a-C8a-C9-C9a, д) C8a-C9-C9a-C4a, ђ) C9-C9a-C4a-C10.

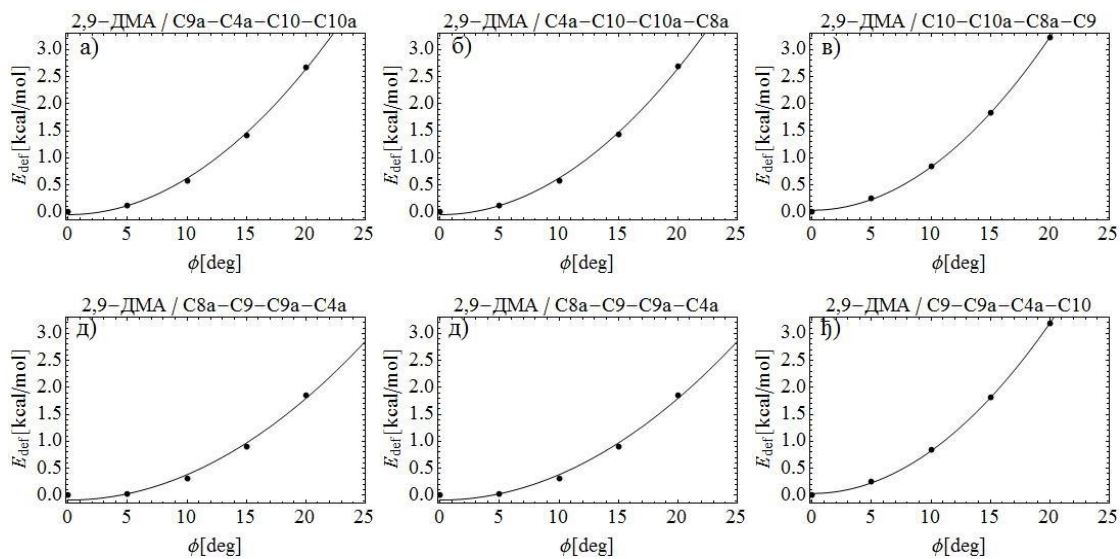


Слика 34. Промена  $E_{def}$  за прстен А 2,9-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C9a, г) C4-C4a-C9a-C1a, д) C4a-C9a-C1-C2, ђ) C9a-C1-C2-C3.

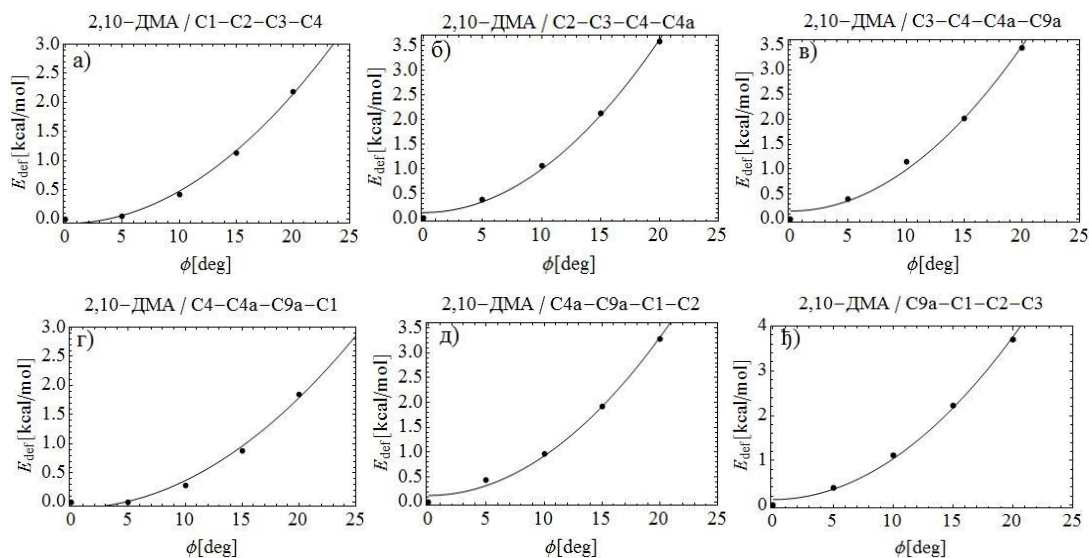




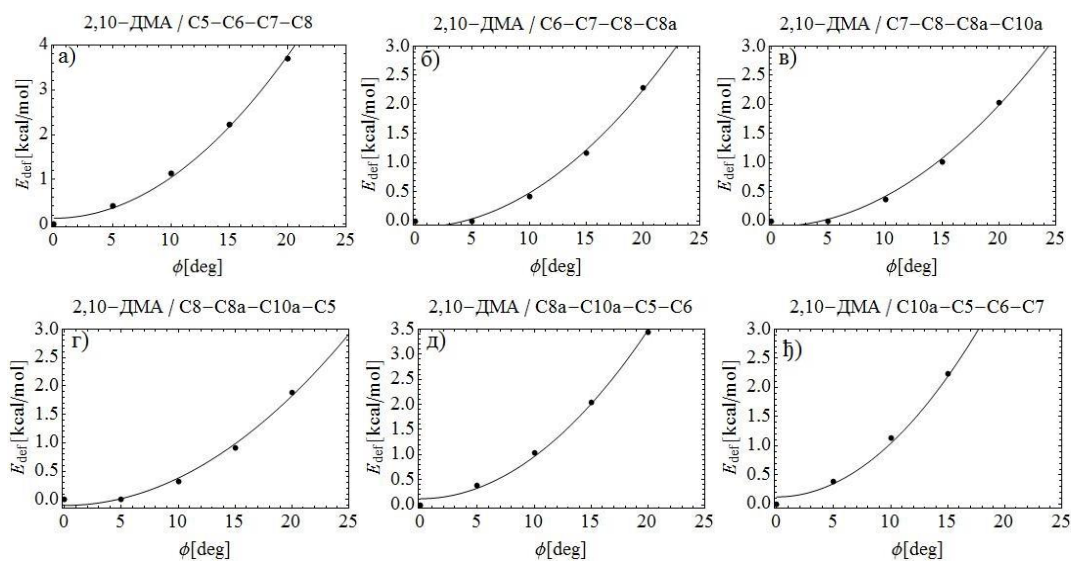
Слика 35. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен Б 2,9-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C5-C6-C7-C8, б) C6-C7-C8-C8a, в) C7-C8-C8a-C10a, г) C8-C8a-C10a-C5, д) C8a-C10a-C5-C6, ж) C10a-C5-C6-C7.



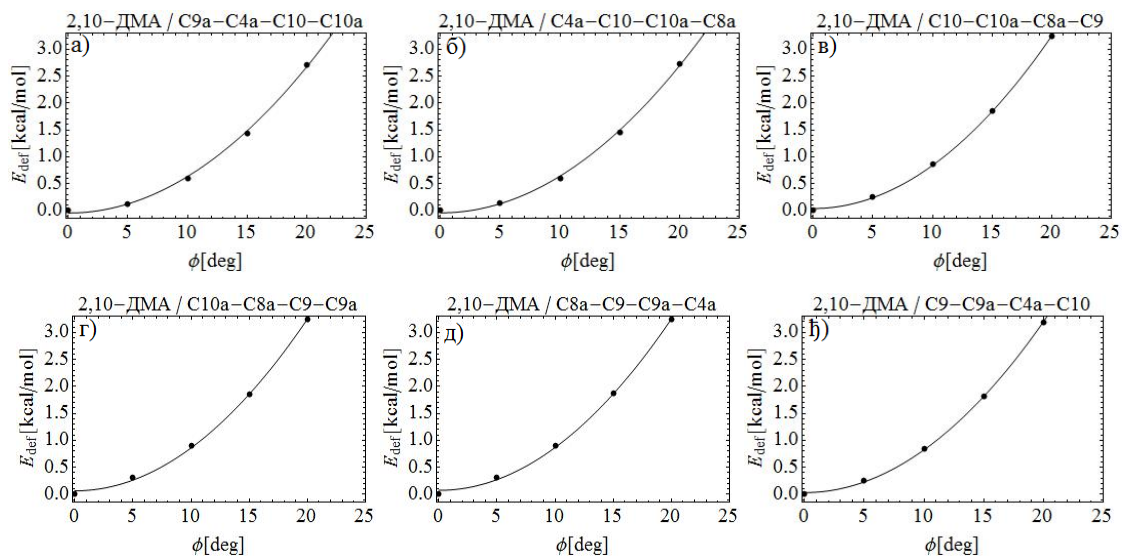
Слика 36. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен В 2,9-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C9a-C4a-C10-C10a, б) C4a-C10-C10a-C8a, в) C10-C10a-C8a-C9, г) C10a-C8a-C9-C9a, д) C8a-C9-C9a-C4a, ж) C9-C9a-C4a-C10.



Слика 37. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен А 2,10-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C1-C2-C3-C4, б) C2-C3-C4-C4a, в) C3-C4-C4a-C9a, г) C4-C4a-C9a-C1a, д) C4a-C9a-C1-C2, ж) C9a-C1-C2-C3.



Слика 38. Промена  $E_{\text{def}}$  за прстен Б 2,10-ДМА-а са повећањем диедарског угла: а) C5-C6-C7-C8, б) C6-C7-C8-C8a, в) C7-C8-C8a-C10a, г) C8-C8a-C10a-C5, д) C8a-C10a-C5-C6, ж) C10a-C5-C6-C7.



**Слика 39.** Промена  $E_{def}$  за прстен В 2,10-ДМА-а са повећањем диедарског угла:  
 а) C9a-C4a-C10-C10a, б) C4a-C10-C10a-C8a, в) C10-C10a-C8a-C9, г) C10a-C8a-C9-C9a,  
 д) C8a-C9-C9a-C4a, ђ) C9-C9a-C4a-C10.

## 12. ОБЈАВЉЕНИ РАДОВИ И САОПШТЕЊА КОЈИ СУ ПРОИСТЕКЛИ ИЗ ТЕЗЕ

### Рад у међународном научном часопису изузетне вредности - M21a

1. B. Stanković, B. Ostojić, A. Popović, M. Gruden, D. Đorđević, “Theoretical study of nitrodibenzofurans: A possible relationship between molecular properties and mutagenic activity”, J. Hazard. Mater., 318 (2016) 623-630.

### Радови у врхунском међународном часопису - M21

1. B. Ostojić, B. Stanković, D. Đorđević, “Theoretical study of the molecular properties of dimethylantracenes as properties for the prediction of their biodegradation and mutagenicity”, Chemosphere, 111 (2014) 144-150.
2. B. Ostojić, B. Stanković, D. Đorđević, “The molecular properties of nitrobenzanthrone isomers and their mutagenic activities”, Chemosphere, 104 (2014) 228-23.

### Радови у истакнутом међународном часопису - M22

1. B. Stanković, B. Ostojić, A. Popović, M. Gruden, D. Đorđević, “Substituted naphthalenes: Stability, conformational flexibility and description of bonding based on ETS-NOCV method”, Chem. Phys. Lett., 661 (2016) 136–142.

### Радови у међународном часопису - M23

1. B. Ostojić, B. Stanković, D. Đorđević, “Aromaticity and conformational deformability of some environmental pollutants - methylated anthracenes”, Fresenius Environmental Bulletin, 23 (12) (2014) 3036-3040,

### Радови на научним скуповима међународног значаја штампани у изводу - M34

1. B. Stanković, B. Ostojić, D. Đorđević, “The molecular properties of nitrodibenzofurans and their mutagenic activities”, 18th International Symposium on Environmental Pollution and its Impact on Life in the Mediteranean Region, Crete, Greece, 2015, <http://www.mesaep.org>.
2. B. Stanković, B. Ostojić, D. Đorđević, “Theoretical investigation of molecular properties of methyl-substituted anthracenes and biodegradation”, 17th International Symposium on Environmental Pollution and its Impact on Life in the Mediteranean Region, Istanbul, Turkey, 2013, <http://www.mesaep.org>.

### 13. БИОГРАФИЈА АУТОРА

Бранислав Станковић је рођен 20.12.1989. у Лесковцу. Основну школу је завршио у Власотинцу, а гимназију у Нишу. Основне студије на Факултету за физичку хемију, Универзитета у Београду је уписао 2008. године. Дипломирао је 2012. године са просечном оценом 10,00. Назив теме завршног рада је био "Симулација динамике Брау-Liebhafsky реакције у отвореном реактору". Мастер студије је похађао на Факултету за физичку хемију и завршио 2013. године са просечном оценом 10,00. Назив теме мастер рада је био "Трансформација суперкритичне у субкритичну Андроноу-Хопфову бифуркацију". Докторирао је на Факултету за физичку хемију 2017. године са темом "Примена метода дисперзне кинетике у проучавању кинетике одабраних физичкохемијских процеса и хемијских реакција у чврстом стању".

У 2013. години је добио награду "Фондације Сестре Булајић" за најбоље одбрањене дипломске радове у области физичке хемије, награду "Фондације Хемофарм" за студенте природних наука који су постигли изузетан успех током школовања и годишњу награду Српског хемијског друштва за изузетан успех у току студија. У 2014. години добио је диплому "Павле Савић", другу награду "Фонда са хемијске науке – Нанад М. Костић" и другу "Пупинову награду Матице српске".

Додатно се усавршавао на семинарима: "High-Performance Computing Infrastructure for South East Europe's research Community" у Београду, 2012. године, "Introduction to parallel programming with CUDA training", на Институту за физику у Београду, 2013. године и "Modelling and Simulation of Superalloys" на Универзитету у Бохуму, 2017. године. Током септембра 2018. године боравио је на усавршавању у Институту за полимерне материјале у Сан Себастијану.

Од октобра 2013. запослен је као истраживач на пројекту 172015, "Динамика нелинеарних физичкохемијских и биолошких система са моделирањем и предвиђањем њихових понашања под неравнотежним условима", чији је руководиоца др Љиљана Колар-Анић. Од 2014. је асистент на Факултету за физичку хемију. Такође је члан "COST Action CM130" и "COST Action CA15107", као и "Bilateral Project Serbia-China, Project No. 6ICZSD" пројекта.

Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани-а Бранислав Станковић

број индекса ДХ25/2015

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

---

Теоријско проучавање молекулских особина изомера нитродибензофурлана, нитробензантрона, диметилнафталена и диметилантрацена и утврђивање њихове корелације са мутагеном активношћу и брзином биодеградације ових молекула

---

резултат сопственог истраживачког рада,

да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,

да су резултати коректно наведени и

да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

**Потпис докторанда**

У Београду, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Прилог 2.

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Бранислав Станковић

Број индекса ДХ25/2015

Студијски програм \_\_\_\_\_

Наслов рада Теоријско проучавање молекулских особина изомера нитродибензофурана, нитробензантрона, диметилнафталена и диметилантрацена и утврђивање њихове корелације са мутагеном активношћу и брзином биодеградације ових молекула

Ментор др Бојана Остојић, виши научни сарадник, Универзитет у Београду – Центар изузетних вредности за хемију и инжењеринг животне средине, Институт за хемију, технологију и металургију

др Маја Груден-Павловић, ванредни професор, Универзитет у Београду –  
– Хемијски факултет

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

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

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

Потпис аутора

У Београду, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Прилог 3.

## Изјава о коришћењу

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

---

**Теоријско проучавање молекулских особина изомера нитродибензофурлана, нитробензантрона, диметилнафталена и диметилантрацена и утврђивање њихове корелације са мутагеном активношћу и брзином биодеградације ових молекула**

---

која је моје ауторско дело.

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

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

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

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

**Потпис докторанда**

У Београду, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



1. Ауторство - Дозвољавање 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. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољавање 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. Дозвољавање умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. Ауторство – без прераде. Дозвољавање 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. Дозвољавање 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.