

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU
HEMIJSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

DEKANU HEMIJSKOG FAKULTETA

Na sednici Nastavno-naučnog veća Hemjskog fakulteta u Beogradu, održanoj 15. septembra 2005 godine, izabrani smo u Komisiju za pregled i ocenu doktorske disertacije mr Vesne B. Medaković, diplomiranog hemičara, prijavljene pod nazivom:

„Teorijsko proučavanje nekovalentnih interakcija metaloporfirinskog prstena u kompleksima i proteinima“

Pošto smo pregledali disertaciju podnosimo sledeći

I Z V E Š T A J

A. PRIKAZ SADRŽAJA DISERTACIJE

Doktorska disertacija sadrži 154 (+5) strane kucanog teksta u kome se nalaze 61 slika i 14 tabela. Rad sadrži sledeća poglavlja: Izvod (1 strana), Summary (1 strana), Vodonična veza (48 strana), Kvantno hemijske metode (16 strana), Cilj istraživanja i metodologija (3 strane), Proučavanje unutamolekulskih i međumolekulskih CH/ π interakcija sa helatnim prstenom metaloporfirinskih kompleksa (24 strane), Proučavanje CH/ π interakcija u metaloporfirinskim kompleksima sa petočlanim pirolovim i šestočlanim helatnim prstenovima kao akceptorima atoma vodonika (25 strana), XH/ π interakcije sa π -sistemom porfirinskog prstena u proteinima (16 strana), Zaključak (3 strane), Literatura (16 strana), Prilog (2 strane) i Biografija (1 strana).

U poglavlju VODONIČNA VEZA ukazano je na značaj nekovalentnih interakcija. Date su različite definicije vodonične veze. Ukratko su opisane različite metode za proučavanje vodonične veze. Opisane su jačina, priroda i geometrija vodoničnih veza. Zavisno od ova tri faktora moguće je izvršiti klasifikaciju vodoničnih veza na različite načine. Dat je pregled klasifikacije vodoničnih veza prema nekim autorima i detaljno opisan način klasifikacije. Jedno od najvažnijih svojstava ovog tipa interakcija je kooperativnost, te je ovo svojstvo posebno opisano. Takođe su dati primeri različitih molekulskih sistema sa vodoničnim vezama. Posebno su opisane XH/π interakcije i njihova uloga. Akcenat je stavljen na CH/π interakcije. S obzirom da su CH/π interakcije najslabije od svih XH/π interakcija, njihov pravi značaj posledica je velike rasprostranjenosti CH grupa, a samim tim i učešća u interakcijama. Dat je istorijski pregled, opisane su metode proučavanja CH/π interakcija. Ukratko su opisani rezultati proučavanja CH/π interakcija kvantno hemijskim metodama. Energija interakcije zavisi od prirode interagujućih molekulskih fragmenata, CH grupe i π -grupe. Opisani su doprinosi različitih komponenti ukupnoj energiji stabilizacije za CH/π kao i za slične slabe vodonične veze. Dat je pregled literature u kojoj je, na osnovu proučavanja CH/π vodoničnih veza u kristalima organskih jedinjenja pomoću *ab initio* proračuna, zaključeno da CH/π vodonična veza liči na konvencionalnu vodoničnu vezu u pogledu energije, polarizacije veze i skraćivanja međuatomskih rastojanja. Ukazano je na značaj efekta kooperativnosti u kristalima, koji je u mnogo manjoj meri prisutan u gasnoj fazi ili u rastvorima. Ukazano je značaj CH/π interakcija u vodenoj sredini. Dat je pregled unutarmolekulskih i međumolekulskih CH/π interakcija. Posebno je ukazano na značaj pretraživanja Kembričke banke kristalografskih podataka i analize dobijenih podataka koji su pružili nedvosmislene dokaze o postojanju CH/π interakcija. Opisane su CH/π interakcije između organskih fragmenata i helatnog prstena u kompleksima prelaznih metala. Prisustvo ovog tipa nekovalentnih interakcija dokazano je na osnovu analize banke kristalografskih

podataka i kvantno hemijskih proračuna 2002. godine. Dat je pregled XH/π interakcija u proteinima i ukazano na značaj ovih interakcija za stabilizaciju različitih tipova sekundarne strukture proteina. Opisane su različite kombinacije donora i akceptora koji mogu formirati vodoničnu vezu u strukturama proteina. Opisan je molekul porfirina i dat pregled glavnih svojstava jedinjenja koji sadrže porfirinski prsten. Ukazano je na različite funkcije metaloporfirina koji predstavljaju molekule značajne za živi svet. Molekuli porfirina, kao i derivati porfirina sadrže četiri pirolova prstena sa delokalizovanim π -sistemom. Kada se porfirin koordinuje za metal kao tetradentatni ligand, formiraju se dodatni prstenovi sa delokalizovanim π -vezama. Ukazano je na značaj porfirinskih sistema u građenju unutarmolekulskih i međumolekulskih XH/π interakcija.

U poglavlju KVANTNO HEMIJSKE METODE date su teorijske osnove za kvantno hemijske proračune. Detaljno su opisane metode primenjene u ovoj tezi kao i njihov značaj u proceni energije i geometrije proučavanih sistema. Poseban osvrt dat je na metodu teorije funkcionala gustine (DFT). Ukazano je na aproksimacije koje se koriste prilikom izvođenja proračuna kao i na njihov uticaj na konačni rezultat. Dat je i pregled literature u kojoj su detaljnije objašnjene pomenute teorijske metode.

U delu CILJ ISTRAŽIVANJA I METODOLOGIJA definisani su ciljevi istraživanja i dat spisak svih metoda i programa koji su korišćeni prilikom izrade ovog doktorskog rada.

U delu PROUČAVANJE UNUTARMOLEKULSKIH I MEĐUMOLEKULSKIH CH/π INTERAKCIJA SA HELATNIM PRSTENOM METALOPORFIRINSKIH KOMPLEKSA prvo su opisani rezultati pretraživanja banke kristalografskih podataka za CH/π interakcije između C–H grupa i π -sistema šestočlanog helatnog prstena u kompleksima metala. Ukazano je na različitu raspodelu geometrijskih parametara za unutarmolekulske i međumolekulske interakcije i analizirane različite kristalne strukture u kojima postoje ove interakcije. Posebno su proučavane unutarmolekulske CH/π

interakcije u porfirinskim kompleksima gvožđa sa aksijalno koordinovanim piridinima.

Kvantno-hemijskim proračunima na odgovarajućem model sistemu izračunate su energije interakcija na različitim rastojanjima između atoma vodonika iz CH grupe i centra šestočlanog helatnog prstena. Da bi ispitali usmerenost CH/ π interakcija, izračunate su vezivne energije za različite geometrije. Upoređeni su rezultati DFT proračuna sa eksperimentalnim podacima.

U delu PROUČAVANJE CH/ π INTERAKCIJA U METALOPORFIRINSKIM KOMPLEKSIMA SA PETOČLANIM PIROLOVIM I ŠESTOČLANIM HELATNIM PRSTENOVIMA KAO AKCEPTORIMA ATOMA VODONIKA određene su i vizuelno predstavljene vrednosti elektrostatičkog potencijala i elektronske gustine u svakom delu prostora u porfirinskom kompleksu nikla(II). Na osnovu ovih rezultata, pretpostavljeno je da postoji mogućnost građenja CH/ π interakcija na različitim mestima u porfirinskom prstenu. Stoga je urađeno pretraživanje Kembričke banke kristalografskih podataka za 13 tačaka raspoređenih na različitim položajima u porfirinskom prstenu. Analizirana je raspodela CH/ π interakcija za sve proučavane položaje. Detaljno je proučen uticaj supstituenata na pirolovom i helatnom prstenu na broj CH/ π interakcija. Urađena je statistička analiza zavisnosti broja CH/ π interakcija od rastojanja između atoma vodonika CH donora i posmatranog položaja u porfirinskom prstenu.

Urađeni su DFT proračuni energije CH/ π interakcija sa različitim položajima u koordinovanom porfirinu. Da bi ispitali uticaj supstituenata na petočlanom pirolovom ili šestočlanom helatnom prstenu, proračuni su urađeni na različitim model sistemima. Da bi bolje razumeli prirodu CH/ π interakcija, urađena je analiza energije interakcija s obzirom na elektostatičku komponentu.

U delu XH/ π INTERAKCIJE SA π -SISTEMOM PORFIRINSKOG PRSTENA U PROTEINIMA KOJI SADRŽE PORFIRIN najpre su opisani kriterijumi korišćeni pri pretraživanju Proteinske banke podataka. Analizirani su

rezultati dobijeni na osnovu pretraživanja PDB. Detaljno su opisani primeri CH/ π interakcija sa porfirinima iz proteina. Opisani su različiti tipovi XH/ π interakcija u proteinima koji sadrže porfirinski prsten za različite vrste donora i akceptora. Urađena je detaljna analiza rastojanja na kojima dolazi do građenja CH/ π interakcija. Da bi ispitali značaj XH/ π interakcija u kojima učestvuje porfirinski prsten u proteinima, ispitana je konzerviranost aminokiselinskih ostataka uključenih u ovaj tip interakcija.

Na osnovu ovih analiza kandidat je u ZAKLJUČKU naveo sledeće:

1. Podaci dobijeni pretraživanjem banke kristalografskih podataka pokazali su da helatni prstenovi mogu biti akceptori vodonika u CH/ π interakcijama. Pretraživanjem CSD radi pronalaženja kristalnih struktura kompleksa prelaznih metala sa specifičnim CH/ π interakcijama između C–H grupa i π -sistema porfirinskog helatnog prstena, pronađeno je 655 interakcija, od čega 411 međumolekulske i 244 unutarmolekulske. Statistička analiza pokazala je da postoji različita raspodela geometrijskih parametara za unutarmolekulske i međumolekulske interakcije, što je posledica geometrijskih ograničenja za unutarmolekulske interakcije.
2. Analizom struktura u kojima postoje unutarmolekulske interakcije, pokazano je da je kod većine struktura u interakciju uključen atom vodonika iz aksijalnog liganda, iako postoje i strukture kod kojih C–H grupa nije deo aksijalnog liganda. U nekim slučajevima gde je C–H grupa deo aksijalnog liganda nađena su veoma kratka H... Ω rastojanja uzrokovana geometrijskim ograničenjima u samom kompleksu. Među njima, važno je pomenuti strukture porfirinskih kompleksa gvožđa sa aksijalno koordinovanim piridinima gde su rastojanja između atoma vodonika i centra prstena kraća od najpovoljnijeg rastojanja. Nabiranjem porfirina rastojanja H... Ω postaju duža i energetske favorizovane. To

doprinosi stabilnosti konformacije sa normalnom orijentacijom aksijalno koordinovanih piridina.

3. DFT proračunima na odgovarajućem model sistemu izračunata je energija interakcije od $2,72 \text{ kcalmol}^{-1}$ i pokazano da je najjača interakcija ostvarena pri rastojanju od $2,5 \text{ Å}$ između atoma vodonika i centra helatnog prstena. Ovakav rezultat je u saglasnosti sa rastojanjima za međumolekulske interakcije pronađene u kristalnim strukturama.
4. Međumolekulske interakcije pronađene su između dva molekula kompleksa, kao i između molekula kompleksa i molekula rastvarača. Interakcije koje povezuju molekule mogu biti odgovorne za trodimenzionalnu supramolekulsku strukturu. S obzirom da porfirin sadrži dva različita tipa prstenova sa delokalizovanim π -vezama, petočlani pirol i šestočlani helatni, urađeno je istraživanje mogućih mesta građenja CH/ π interakcija za oba ova prstena.
5. Detaljnom analizom podataka dobijenih pretraživanjem Kembričke banke kristalografskih podataka pokazano je da i petočlani pirol prstenovi iz porfirinato liganda učestvuju u građenju CH/ π interakcija, kao i da je broj interakcija sa petočlanim prstenom veći. Analizom rastojanja na kojima dolazi do formiranja interakcija pokazano je da su rastojanja kraća u interakcijama sa šestočlanim prstenom što ukazuje na jaču interakciju sa šestočlanim u odnosu na petočlani prsten. Rezultati PW91 proračuna takođe ukazuju na to da su interakcije sa šestočlanim helatnim prstenom jače. To znači da veći broj interakcija u čijem formiranju učestvuje petočlani prsten nije posledica jačih interakcija, već lakše pristupačnosti petočlanom prstenu.
6. Izračunate su energije interakcija sa različitim položajima u šestočlanom i petočlanom prstenu. Dobijene vrednosti kreću se od $-2,09$ do $-2,83 \text{ kcalmol}^{-1}$ za šestočlani prsten, dok se vrednosti za energije interakcija za petočlani prsten nalaze u opsegu između $-2,05$ i $-2,26 \text{ kcalmol}^{-1}$. Dobijeni

rezultati ukazuju na to da su jače interakcije sa šestočlanim prstenom posledica jakih elektrostatičkih interakcija, kao i da je priroda interakcija sa petočlanim i šestočlanim prstenom različita.

7. Interakcije su jače u slučajevima kada na prstenovima postoje supstituenti. Za položaje u petočlanim prstenovima energije su veće za oko 0,3 kcalmol⁻¹, a za položaje u šestočlanim prstenovima za oko 0,5 kcalmol⁻¹ u odnosu na nesupstituisani prsten. To znači da supstituenti mogu modifikovati energiju interakcije za oko 20%. Dobijeni rezultati koji govore o tome da supstituenti imaju značajan uticaj na energije interakcija mogu biti od velikog značaja za dizajniranje model sistema u bioneorganskoj hemiji.
8. Proučavanjem kristalnih struktura proteina pokazano je da su svi porfirini uključeni u formiranje XH/ π interakcija. Većinu predstavljaju CH/ π interakcije. S obzirom da proračuni pokazuju da je energija CH/ π interakcija sa porfirinskim prstenom slična energiji CH/ π interakcija sa benzenovim prstenom, može se zaključiti da su CH/ π interakcije sa porfirinima značajne za stabilnost proteina koji sadrže porfirine u istoj meri kao što su CH/ π interakcije sa aromatičnim ostacima značajne za stabilnost proteina. Visok indeks konzerviranosti aminokiselina uključenih u ove interakcije predstavlja dodatni snažan argument koji potvrđuje njihov značaj.
9. Rezultati prikazani u ovoj disertaciji jasno pokazuju da su CH/ π interakcije sa porfirinskim ligandom veoma česte u kristalnim strukturama kompleksa prelaznih metala, kao i da imaju veliki uticaj na način pakovanja molekula u kristalu. Ove interakcije važne su i u biomolekulima sa porfirinom jer utiču na strukturu, doprinose stabilnosti i utiču na funkciju biomolekula.

Dobijeni rezultati govore o tome da se CH/ π interakcije sa porfirinskim prstenom moraju uzeti u obzir u kristalnom inženjeringu i dizajniranju model sistema u bioneorganskoj hemiji.

Navedena LITERATURA sadrži ukupno 310 citiranih radova.

U PRILOGU se nalaze reference kristalnih struktura u kojima su opažene CH/ π interakcije i koje su navedene u Tabelama 9 i 10.

B. KRATAK OPIS POSTIGNUTIH REZULTATA

U okviru doktorske disertacije kandidat je ispitao interakcije u kojima kao π -sistemi učestvuju dva različita tipa prstenova sa delokalizovanim π -vezama, pirolov i šestočlani helatni iz porfirinskog prstena. Pretraživanjem Kembričke banke kristalografskih podataka pronađene su brojne strukture u kojima postoje CH/ π interakcije između C–H grupe i π -sistema porfirinskog prstena. Statistička analiza pokazala je da postoji različita raspodela geometrijskih parametara za unutarmolekulske i međumolekulske interakcije, što je posledica geometrijskih ograničenja za unutarmolekulske interakcije.

Urađena je detaljna analiza struktura u kojima postoje unutarmolekulske interakcije. Pokazano je da je kod većine struktura u interakciju uključen atom vodonika iz aksijalnog liganda, iako postoje i strukture kod kojih C–H grupa nije deo aksijalnog liganda. U nekim slučajevima gde je C–H grupa deo aksijalnog liganda nađena su veoma kratka H $\cdots$ Ω rastojanja uzrokovana geometrijskim ograničenjima u samom kompleksu. Među njima, važno je pomenuti strukture porfirinskih kompleksa gvožđa sa aksijalno koordinovanim piridinima gde su rastojanja između atoma vodonika i centra prstena kraća su od najpovoljnijeg rastojanja. Nabiranjem porfirina rastojanja H $\cdots$ Ω postaju duža i energetski favorizovana. To doprinosi stabilnosti konformacije sa normalnom orijentacijom aksijalno koordinovanih piridina.

DFT proračunima na odgovarajućem model sistemu izračunata je energija interakcije od $2,72 \text{ kcalmol}^{-1}$ i pokazano da je najjača interakcija ostvarena pri rastojanju od $2,5 \text{ Å}$ između atoma vodonika i centra helatnog prstena. Ovakav rezultat je u saglasnosti sa rastojanjima za međumolekulske interakcije pronađene u kristalnim strukturama.

Pronađene su međumolekulske interakcije između dva molekula kompleksa, kao i između molekula kompleksa i molekula rastvarača. Interakcije koje povezuju molekule mogu biti odgovorne za trodimenzionalnu supramolekulsku strukturu.

Detaljnou analizom podataka dobijenih pretraživanjem CSD pokazano je da i šestočlani helatni i petočlani piroloni prstenovi iz porfirinato liganda učestvuju u građenju CH/ π interakcija, kao i da je broj interakcija sa petočlanim prstenom veći. Analizom rastojanja na kojima dolazi do formiranja interakcija pokazano je da su rastojanja kraća u slučajevima kada dolazi do interakcije sa šestočlanim prstenom što ukazuje na jaču interakciju sa šestočlanim u odnosu na petočlani prsten. Rezultati PW91 proračuna takođe ukazuju na to da su interakcije sa šestočlanim helatnim prstenom jače. To znači da veći broj interakcija u čijem formiranju učestvuje petočlani prsten nije posledica jačih interakcija, već lakše pristupačnosti petočlanom prstenu.

Izračunate su energije interakcija sa različitim položajima u šestočlanom i petočlanom prstenu. Dobijene vrednosti kreću se od $-2,09$ do $-2,83 \text{ kcalmol}^{-1}$ za šestočlani prsten, dok se vrednosti za energije interakcija za petočlani prsten nalaze u opsegu između $-2,05$ i $-2,26 \text{ kcalmol}^{-1}$. Dobijeni rezultati ukazuju na to da su jače interakcije sa šestočlanim prstenom posledica jakih elektrostatičkih interakcija, kao i da je priroda interakcija sa petočlanim i šestočlanim prstenom različita.

Pokazano je da su interakcije jače u slučajevima kada na prstenovima postoje supstituenti. Za položaje u petočlanim prstenovima energije su veće za oko $0,3 \text{ kcalmol}^{-1}$, a za položaje u šestočlanim prstenovima za oko $0,5 \text{ kcalmol}^{-1}$ u

odnosu na nesupstituisani prsten. To znači da supstituenti mogu modifikovati energiju interakcije za oko 20%.

Proučavanjem kristalnih struktura proteina pokazano je da su svi porfirini uključeni u formiranje XH/π interakcija. Većinu predstavljaju CH/π interakcije. S obzirom da proračuni pokazuju da je energija CH/π interakcija sa porfirinskim prstenom slična energiji CH/π interakcija sa benzenovim prstenom, može se zaključiti da su CH/π interakcije sa porfirinima značajne za stabilnost proteina koji sadrže porfirine u istoj meri kao što su CH/π interakcije sa aromatičnim ostacima značajne za stabilnost proteina. Aminokiseline uključene u ove interakcije imaju visok indeks konzerviranosti.

C. UPOREDNA ANALIZA REZULTATA KANDIDATA SA REZULTATIMA IZ LITERATURE

Prethodno je pokazano je da je konačan dokaz o prisustvu slabe vodonične veze moguće dobiti statističkim metodama, to jest analizom kristalnih struktura dobijenih pretraživanjem Kembričke banke kristalografskih podataka (CSD). Stoga je ova metoda primenjena kao prvi korak u proučavanju XH/π interakcija u metaloporfirinskim kompleksima. U našim radovima su prvi put opisane XH/π interakcije helatnih prstenova u metaloporfirinskim kompleksima. Pretraživanjem CSD pronađeno je da i šestočlani helatni i petočlani piroloni prstenovi metaloporfirina mogu učestvovati u građenju XH/π interakcija kao π -sistemi.

Metode teorijske hemije do sada su uspešno primenjivane uglavnom za proučavanje CH/π interakcija u sistemima sa malim organskim molekulima. Proračuni kvantno hemijskim metodama i poređenje dobijenih rezultata sa literaturnim podacima su pokazali da ne postoje bitne razlike u energiji i geometriji CH/π interakcija u zavisnosti od toga da li je π -sistem porfirinski prsten kompleksa prelaznog metala ili neki organski aromatični molekul.

Objavljen je niz radova u kojima je pokazano da neke od „nekonvencionalnih“ vodoničnih veza u proteinima imaju veliki značaj. Prethodno su urađene detaljne analize XH/ π interakcija u proteinima na osnovu proučavanja velikog broja kristalnih struktura. Ukazano je na značaj ovih interakcija u stabilizaciji sekundarne strukture proteina, međutim nisu opisane XH/ π interakcije sa helatnim prstenom porfirina. Naša proučavanja kristalnih struktura proteina pokazala su da su svi porfirini uključeni u formiranje XH/ π interakcija. Većinu predstavljaju CH/ π interakcije. S obzirom da proračuni pokazuju da je energija CH/ π interakcija sa porfirinskim prstenom slična energiji CH/ π interakcija sa benzenovim prstenom, može se zaključiti da su CH/ π interakcije sa porfirinima značajne za stabilnost proteina koji sadrže porfirine u istoj meri kao što su CH/ π interakcije sa aromatičnim ostacima značajne za stabilnost proteina. Visok indeks konzerviranosti aminokiselina uključenih u ove interakcije predstavlja dodatni snažan argument koji potvrđuje njihov značaj.

S obzirom na rezultate do kojih se došlo u ovom istraživanju, smatramo da su oni u saglasnosti sa savremenim trendovima u koordinacionoj i teorijskoj hemiji.

D. OBJAVLJENI I SAOPŠTENI REZULTATI KOJI ČINE DEO TEZE

NAUČNI RADOVI ŠTAMPANI U ČASOPISIMA MEĐUNARODNOG ZNAČAJA

Radovi štampani u vodećim međunarodnim časopisima

1. V. B. Medaković, M. K. Milčić, G. A. Bogdanović, S. D. Zarić, „C–H $\cdots\pi$ interactions in the metal–porphyrin complexes with chelate ring as the H acceptor” *J. Inorg. Biochem.* **2004**, 98, 1867.

2. G. A. Bogdanović, V. B. Medaković, M. K. Milčić, S. D. Zarić, „Intramolecular C–H··· π Interactions in Metal-Porphyrin Complexes”, *Int. J. Mol. Sci.* **2004**, 5, 174.
3. S. D. Stojanović, V. B. Medaković, G. Predović, M. Beljanski, S. D. Zarić, „XH/ π interactions with the π -system of porphyrin ring in porphyrin-containing proteins”, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2007**, 12, 1063.

RAD POSLAT U ŠTAMPU

1. V. B. Medaković, G. A. Bogdanović, M. K. Milčić, G. V. Janjić, S. D. Zarić, „CH/ π interactions in the metal-porphyrin complexes with pyrrole and chelate rings as the hydrogen acceptors”, poslato u *J. Inorg. Biochem.*

NAUČNI RADOVI SAOPŠTENI NA DOMAĆIM I MEĐUNARODNIM KONFERENCIJAMA

Radovi saopšteni na skupovima međunarodnog značaja

1. Bogdanovic, G. A.; Leovac, V. M.; Medakovic, V. B.; Jevtovic, V. S.; Zarić, S. D. “Study of dimer structures in crystal packing of square planar copper(II) complexes.” Physical Chemistry 2002, Proceedings of the International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, 6th, Belgrade, Yugoslavia, Sept. 26-28, (2002)
2. V. Medakovic, S. Zarić, “Density functional studies on Orientations of axially coordinated imidazoles in model systems of heme”, Humbolt Research Conference on Computational Chemistry, Veliko Turnovo, Bulgaria, 30. 10. – 3. 11. (2002)
3. M. K. Milčić, G. A. Bogdanović, V. B. Medaković, S. D. Zarić, "Chelate rings as acceptor in CH/ π interactions in metal-porphyrin complexes", Modeling Interactions in Biomolecules, Nove Hrade, Češka, 15-20, September 2003.
4. V. B. Medaković, M. K. Milčić, G. A. Bogdanović, S. D. Zarić, "CH/ π interactions in the metal-porphyrin complexes", 7th European Biological Inorganic Chemistry Conference, Garmisch-Partenkirchen, 29. Avgust - 2. Septembar 2004.
5. M. K. Milčić, V. B. Medaković, G. A. Bogdanović, S. D. Zarić, “Study of Intermolecular CH/ π Interactions in Metal-Porphyrin Complexes”, Second

Humboldt Conference on Computational Chemistry, Nessebar, Bugarska, 1.-5. Septembar 2004.

6. V. Medakovic, A. Rakic, M. Milcic, S. Zaric, "Study of X-H...O Interactions in metal complexes", Second Humboldt Conference on Computational Chemistry, Nessebar, Bulgaria, 1-5. Sept. (2004)
7. Z. Tomic, V. Medakovic, S. Zaric, "Investigation of intermolecular contacts between the pyrazole rings", Second Humboldt Conference on Computational Chemistry, Nessebar, Bulgaria, 1-5. Sept. (2004)
8. V. B. Medaković, M. K. Milčić, S. D. Zarić, "CH/ π interactions in the metal-porphyrin complexes with chelate ring as the H acceptor", 7th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, Beograd, Srbija, September 2004.
9. V. Medakovic, M. Milcic, A. Rakic, S. Zaric, "Orientations of axially coordinated ligands in model systems of cytochromes", XX Congress of the International Union of Chrystalography, Florence, Italy, 23-31. August, (2005)
10. M. Milcic, V. Medakovic, N. Juranic, S. Zaric, "CH/ π interactions between chelate and phenyl rings in acetylacetonato complexes", XX Congress of the International Union of Chrystalography, Florence, Italy, 23-31. August, (2005)
11. V. B. Medaković, M. K. Milčić, G. A. Bogdanović, "Study of CH/ π Interactions with Pyrrole and Chelate Rings in Metal-Porphyrin Complexes", 8th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, Beograd, Srbija, September 2006.
12. M. K. Milčić, V. B. Medaković, S. D. Zarić, "The Nature of CH/ π Interactions in Transition Metal Complexes", 8th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, Beograd, Srbija, September 2006.
13. V. Medakovic, M. Milcic, G. Bogdanovic, S. Zaric, "Study of CH/ π interactions with pyrrole and chelate rings in metal-porphyrin", 41. IUPAC World Chemistry Congress, Turin, Italy, 5-11. Aug. (2007)
14. A. Rakic, V. Medakovic, S. Zaric, "Orientations of axially coordinated imidazoles and pyridines in crystal structures if model systems of cytochromes", 2nd Opatija meeting on Computational Solutions in the Life Sciences, Opatija, Croatia, 4-9. Sept. (2007)
15. M. Milcic, V. Medakovic, S. Zaric, „Noncovalent π type interactions in crystal structures of bis(arene)-metal complexes", XIV conference of the serbian crystallographic society, Vrsac, Serbia, 28-30 june (2007)

Radovi saopšteni na skupovima nacionalnog značaja

1. V. Medakovic, A. Zmiric, S. Zaric, "Theoretical study on orientation of planar axial ligands in $[\text{Fe}(\text{NH}_3)_4\text{L}_2]^{2+}$ and $[\text{Fe}(\text{NH}_3)_4\text{L}_2]^{3+}$ complexes as model

- systems of heme", XXXIX Meeting Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia, 15-17. Oct. (1999)
2. V. Medakovic, Lj. Karanovic, D. Poleti, V. Leovac, S. Zaric, "Orientation of coordinated pyridine in crystal structure of cobalt (III) complex with salicylaldehyde *s*-methylisothiosemicarbazone", XI konferencija srpskog kristalografskog drustva, Oplenac, 25-29. Sept. (2003)
 3. M. Milcic, V. Medakovic, G. Janjic, S. Zaric, "Study of Metal Ligand Aromaticcatio- π Interactions of Aqua Complexes with Phehyl Ring", XII Conference of the Serbian Crystallographic Society, Kragujevac, Serbia and Montenegro, 16-18. Sept. (2004)
 4. G. Bogdanovic, V. Medakovic, M. Milcic, S. Zaric, "Comparative study of intermolecular C-H $\cdots\pi$ interactions in metal-porphyrin complexes", XII Conference of the Serbian Crystallographic Society, Kragujevac, Serbia and Montenegro, 16-18. Sept. (2004)
 5. V. B. Medaković, M. K. Milčić, G. A. Bogdanović, S. D. Zarić, "CH/ π interakcije u metaloporfirinskim kompleksima sa pirolovim i šestočlanim helatnim prstenovima kao akceptorima atoma vodonika", XI konferencija Srpskog kristalografskog društva, Novi Sad, 1-3 jun 2006
 6. M. Milcic, V. Medakovic, S. Zaric, "Unusual cation- π interactions. Cation- π ineractions with chelate ring as π system-database study", XIII Conference of the Serbian Crystallographic Society, Novi Sad, Serbia and Montenegro, 1-3. June. (2006)
 7. S. Stojanovic, V. Medakovic, G. Predovic, S. Zaric, "Non-conventional interactions with the heme group", XIII Conference of the Serbian Crystallographic Society, Novi Sad, Serbia and Montenegro, 1-3. June. (2006)
 8. M. Milcic, V. Medakovic, D. Sredojevic, N. Juranic, S. Zaric, Metal-dependent capacity for CH/ π interactions of acetylacetonato chelates, XIII Conference of the Serbian Crystallographic Society, Novi Sad, Serbia and Montenegro, 1-3. June. (2006)

E. ZAKLJUČAK

U ovoj doktorskoj disertaciji kandidat mr Vesna B. Medaković je sistematski ispitala CH/ π interakcije porfirinskih prstenova u kompleksima prelaznih metala i XH/ π interakcije u proteinima koji sadrže porfirin. Naši rezultati su prvi rezultati koji su ukazali na sposobnost porfirinskog helatnog prstena za građenje XH/ π interakcija. Detaljnom analizom podataka dobijenih

pretraživanjem CSD pokazano je da u građenju CH/ π interakcija mogu učestvovati i šestočlani helatni i petočlani piroloni prstenovi. Pri tome dolazi do građenja unutarmolekulskih i međumolekulskih CH/ π interakcija. Proračuni urađeni kvantno hemijskim metodama su pokazali da se radi o slabim vodoničnim vezama kao i da ne postoje bitne razlike u energiji i geometriji CH/ π interakcija u zavisnosti od toga da li je π -sistem porfirinski prsten kompleksa prelaznog metala ili neki organski aromatični molekul.

Proučavanjem kristalnih struktura proteina pokazano je da su svi porfirini uključeni u formiranje XH/ π interakcija, kao i da većinu predstavljaju CH/ π interakcije. S obzirom da proračuni pokazuju da je energija CH/ π interakcija sa porfirinskim prstenom slična energiji CH/ π interakcija sa benzenovim prstenom, može se zaključiti da su CH/ π interakcije sa porfirinima značajne za stabilnost proteina koji sadrže porfirine u istoj meri kao što su CH/ π interakcije sa aromatičnim ostacima značajne za stabilnost proteina. Pokazano je da aminokiseline uključene u ove interakcije imaju visok indeks konzerviranosti. Prema našim saznanjima ovo je prvo istraživanje vezano za XH/ π interakcije porfirina u proteinima.

Kandidat je u doktorskoj disertaciji citirao sedam svojih radova od kojih je šest objavljeno nakon odbranjene magistarske teze. Svi radovi su štampani u vodećim međunarodnim časopisima. Kandidat pored toga ima i 23 naučna saopštenja, od toga 15 saopštenja na skupovima međunarodnog značaja i 8 saopštenja na domaćim skupovima.

Ova doktorska disertacija predstavlja značajan doprinos u oblasti koordinacione hemije pa zbog toga, Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Hemijskog fakulteta da podneti rad pod naslovom:

**“Teorijsko proučavanje nekovalentnih interakcija metaloporfirinskog
prstena u kompleksima i proteinima”**

prihvati kao doktorsku tezu za sticanje akademskog stepena doktora hemijskih nauka u oblasti Opšta i neorganska hemija, kandidata mr Vesne B. Medaković, diplomiranog hemičara.

ČLANOVI KOMISIJE

Mentor:

dr Snežana Zarić, redovni profesor
Hemijskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
Komisija:

dr Ljiljana Došen-Mićović, redovni profesor
Hemijskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

dr Živadin Bugarčić, redovni profesor
PMF-a, Univerziteta u Kragujevcu

dr Goran Bogdanović, naučni savetnik Instituta
za nuklearne nauke „Vinča” Univerziteta u
Beogradu

dr Zoran Miodragović, predavač na Triton
College, Chicago, USA

U Beogradu, 02. Aprila 2012. godine.