

Jedna slaba vodikova veza: C—H...A

KUI 25/2004

Prispjelo 15. prosinca 2003.

Prihvaćeno 19. travnja 2004.

N. Raos* i G. Pavlović**

*Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada,
Ksaverska c. 2, p.p. 291, HR- 10001 Zagreb, Hrvatska

**Tekstilno-tehnološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Pierottijeva 6, HR-10000 Zagreb, Hrvatska

Postojanje vodikovih veza u kojima sudjeluje skupina C—H dugo je bilo upitno zbog njihove izrazite slabosti (tipično 3 – 10 kJ mol⁻¹); tek su sustavna istraživanja (pretraga baza kristalnih struktura, spektroskopske i kvantno-kemijske metode) krajem osamdesetih godina potvrdila njihovo postojanje. U ovom se pregledu razmatraju osnovne geometrijske i energijske značajke veze C—H...O (s atomom ugljika u svim hibridizacijama), ali i vodikove veze s drugim akceptorima (N, Cl, Pt(II), Pd(II), ...). Posebice se govori o ulozi veze C—H...O u stabilizaciji sekundarne strukture proteina (-nabrana ploča) te o vezama C—H...A koje se uspostavljaju s ciklopropanskim, aziridinskim i oksiranskim prstenom.

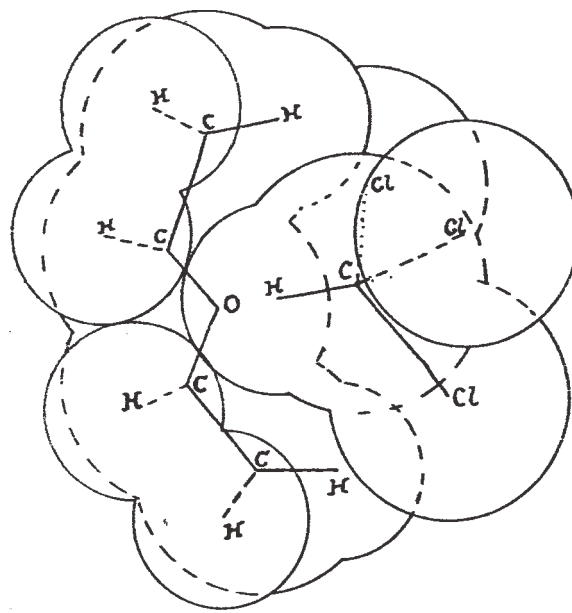
Ključne riječi: *Ciklopropan, halogenirani ugljikovodici, proteini — sekundarna struktura, vodikove veze s C—H donorem, račvaste vodikove veze, prijelazni elementi*

Uvod

Vodikova veza (D—H...A), u kojoj je donator (D) atom ugljika, dugo je zbunjivala kemičare. U literaturi često možemo pročitati kako otkriće te osebujne vrste vodikovih veza dugujemo britanskoj kemičarki D. June Sutor, koja je u dva pionirska rada^{1,2} dokazala postojanje veze C—H...O i ukazala na njezinu važnost, no treba reći da već u prvoj rečenici rada objavljenog u časopisu *Nature June Sutor* jasno kaže: »Već se više od deset godina pojavljuju u radovima o kristalnim strukturama organskih spojeva mnogi primjeri 'kratkih' međuatomskih udaljenosti između kisikova i ugljikova atoma, s najmanje jednim za se vezanim vodikovim atomom.«¹

Istina je ipak da nas prvi spomen vodikove veze u kojoj sudjeluje veza C—H vodi u 1936. godinu, kada je Samuel Glasstone uočio "abnormalnu" promjenu polarizacije pri miješanju kloroforma i dietiletera,³ naime da polarizacija smjese nije naprosto zbroj polarizacija njezinih sastojaka.* To ga je, naravno, dovelo do zaključka o postojanju »kompleksa« molekula kloroforma s molekulama etera i do rasprave (koju također možemo pročitati u spomenutom članku) o naravi tih »kompleksa«. Uglavnom su se svi sudionici rasprave složili da bi se struktura udruženih molekula trebala temeljiti na bliskom kontaktu vodikova atoma iz molekule kloroforma i kisikova atoma iz molekule etera (slika 1). U skladu s u to doba modernom teorijom ionske i kovalentne veze te rezonantnih struktura pokušalo se tu neobičnu "vezu" kisika i vodika napisati na više načina

(R₂O—H·CX₃, R₂OH—CX₃, R₂O⁺—H·CX₃, R₂O:O: CX₃). Nažalost, i prema priznanju samoga Glasstonea postojanje vodikove veze C—H...O nije lako dokazati: »Moramo se prisjetiti da pri običnim temperaturama, čak i u najpovoljnijem slučaju, smjesa kloroforma i etera sadrži manje od 0,1 molarne frakcije kompleksa; stoga će infracrveni, Ramanovi ili ultraljubičasti spektri jednostavnih molekula biti gotovo jednako intenzivni kao spektri čistih komponenata, dok će spektar kompleksa biti razmjerno slab.«³ Unatoč



Slika 1 — Pretpostavljena struktura asocijata dietil-etera s kloroformom. Preuzeto iz ref. 3.

Fig. 1 — Hypothetical structure of diethyl ether–chloroform associate. Taken from ref. 3.

*Anomalno ponašanje smjese kloroforma i etera prvi put je zapaženo 1919., kada su uočene neobičnosti u njihovim viskoznostima i tlakovima para.⁶⁰ Udruživanje molekula kloroforma i acetona istraživano je međutim još 1914. godine.⁶¹

tome što nije mogao pronaći ni predložiti pravi eksperimentalni dokaz za postojanje veze C—H...O, *Glasstone* ipak završava raspravu sa zdravim optimizmom: "Čini se, gledajući u cjelini, da nema čvrstog dokaza protiv postojanja vodikove veze u kompleksima etera i kloroforma, ali ih ima dosta u njezinu korist«.

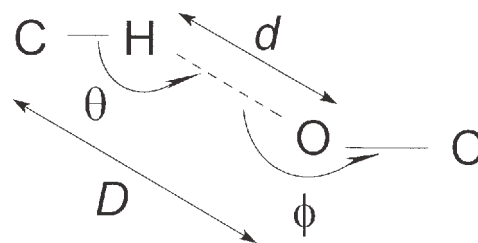
Iako su se množili dokazi o postojanju vodikovih veza sa sudjelovanjem veze C—H, pa je i tu vrstu veza *Linus Pauling* uključio u svoj popis,⁴ treba odati priznanje doktorici *Sutor* što je za vezu C—H...O pronašla kristalografske dokaze (u biomolekulama, primjerice kofeina i teofilina): »Za skupinu CH vrijednost $d(\text{H}\cdots\text{O})$, udaljenost između atoma vodika i kisika, je oko 210 pm, što je manje od 260 pm, sume van der Waalsovih radijusa za te atome. Kutevi C—H...O i H—C...O su unutar prihvaćenih granica za vodikovu vezu. Te su interakcije stoga vodikove veze.«^{1*}

Nije to kraj priče. Još je 1968. godine vodikova veza sa sudjelovanjem ugljikova atoma dovođena u sumnju, dapače postojanje vodikove veze C—H...O potpuno je negirano (»*It isn't.*«).⁵ Konačnu je potvrdu ta vodikova veza doživjela 1982. nakon sustavne analize kristalografskih podataka,⁶ da bi istom 1991. godine indijski kemičar *Gautam R. Desiraju* mogao nedvosmisleno reći: »Dostupni dokazi upućuju na zaključak kako je veza C—H...O, slično vodikovim vezama O—H...O i N—H...O, uglavnom elektrostatička, atraktivna interakcija na velike udaljenosti. Duljina veze varira, no ovisi o kiselosti C—H. Kutne udaljenosti skupina C—H i O—C, koje grade vezu, većinom se mogu predvidjeti. Uzimajući u obzir i spektroskopske podatke o vezama C—H...O, posebice o kiselijim skupinama C—H, izgleda da je terminologija vodikova veza C—H...O potpuno prihvatljiva.«⁷

O »prihvatljivosti« vodikove veze sa sudjelovanjem veze C—H govori i činjenica da je o tim vezama napisano mnoštvo članaka, između ostalih i opširan pregled o vezi C—H...O u kristalnim strukturama,⁸ pa čak — u ranijim godinama — i jedna knjiga.⁹ U ovom ćemo članku temu malo proširiti (na sve vodikove veze sa sudjelovanjem veze C—H, kao što su C—H...N, C—H...Cl, C—H... i sl.), ali ćemo je ponešto i suziti — baveći se opširnije vezama C—H...O u samo dvjema skupinama kemijskih spojeva — aminokiselinama (i peptidima) te ciklopropanima (iako se danas te veze intenzivno istražuju i u drugim molekulama poput ugljikohidrata i ciklodekstrina te u supramolekularnoj kemiji). Treba reći i to da se danas vodikova veza C—H...O smatra arhetipom slabe vodikove veze i od svih je slabih vodikovih veza najbolje izučena.

Opća obilježja

Vodikove veze ($D\cdots A$, slika 2) razlikuju se energijom ($12 - 20 \text{ kJ mol}^{-1}$, ekstremno^{10,11} $\sim 200 \text{ kJ mol}^{-1}$) od čistih van der Waalsovih interakcija ($< 1 \text{ kJ mol}^{-1}$). S geometrijskog pak gledišta udaljenost $D\cdots A$ mora biti manja od zbroja van der Waalsovih radijusa atoma D i A , a kut $D\cdots H\cdots A$ mora biti veći od 90° .¹² Vodikove veze s C—H imaju, međutim, znatno manju energiju ($3-10 \text{ kJ mol}^{-1}$) i slabije definiranu geometriju od "normalnih" vodikovih veza. Stoga ih treba smatrati slabim vodikovim vezama.**



Slika 2 — Strukturni parametri veze C—H...O
Fig. 2 — Structural parameters of the C—H...O bond

Uzrok slabosti rečenih vodikovih veza očito leži u slaboj polarnosti veza C—H. To proizlazi iz opažanja da jakost vodikove veze ovisi prije svega o polarnosti (»kiselosti«) donora, a manje o bazičnosti akceptora.¹³ To najbolje pokazuje činjenica da je Gibbsova energija i entropija asocijacije kloroforma najveća od svih trohalogeniranih metana, CHX_3 (tablica 1). Sustavno je pak mjerenje konstanti disocijacije u dimetil-sulfoksidu pokazalo vrlo dobru (i pozitivnu) korelaciju između konstante kiselinske disocijacije, pK_a i udaljenosti C...O u kristalima (tzv. kristalografska ljestvica kiselosti ugljikova atoma, slika 3). Ipak valja napomenuti da je udaljenost C...O dobra mjera kiselosti ugljikova atoma samo ako nema velikih steričkih smetnji u kristalu.¹⁴

Uz klasičnu metodu potrage za vodikovom vezom pretraživanjem kristalografskih baza podataka (za male molekule primjerice CSD — *Cambridge Structural Database*) i uz manje pouzdanu kvantno-kemijsku metodu,¹⁵⁻¹⁸ rabi se molekularna mehanika (atom-atomski potencijal).¹⁹ Ta je metoda primjerice pokazala da energija pojedinačne veze C—H...O u ketonskom dimeru iznosi $6,7 \text{ kJ mol}^{-1}$, a sadrži 80 % Coulombskog i 20 % van der Waalsovog doprinosa. Od eksperimentalnih je metoda na vodikovu vezu ukazivala spektroskopija u infracrvenom području: uspostavljanje vodikove veze izaziva širenje i pomak apsorpcijskog maksimuma (slika 4). Ipak treba naglasiti kako pomak apsorpcije

* Prvu kristalografsku indicaciju o postojanju veze C—H...O nalazimo već 1953. godine u diskusiji kristalne strukture dimetil-okalata. Ipak treba reći kako autori nisu bili sigurni u narav otkrivenih međumolekulskih interakcija: »U nedostatku detaljnijeg razumijevanja tih sila, čini se da bi polarizacijsko vezivanje (*polarization bonding*) bilo primjereniji opis od vodikove veze C—H...O«.⁶²

** Slabe (20 – 30 % jakosti srednje jake veze O—H...O) vodikove veze su pretežito elektrostatske prirode, stoga ih možemo nazvati vezama dugog dosega. Naime, kako elektrostatska interakcija opada s r^{-1} , a van der Waalsova puno brže, s r^{-6} , interakcija H...O može postojati i izvan kriterija van der Waalsovog polumjera za atom vodika i kisika. *Th. Steiner* je ustanovio da kod vrlo slabo polarnih skupina C—H vodikova veza s atomom kisika elektrostatska (usmjeravajuća) komponenta postaje jednaka izotropnoj (neusmjeravajućoj) van der Waalsovoj komponenti.⁸ Energija veze tada pada ispod 4 kJ mol^{-1} . Takve, vrlo slabe vodikove veze mogu znatno odstupati od optimalne geometrije (zahtjev linearnosti i sl.), a van der Waalsovi radijusi postaju sasvim neprimjereni za definiranje vodikove veze. Udaljenost C...O poprima tada vrijednosti $D \approx 300 - 400 \text{ pm}$ ($330 - 380 \text{ pm}$). Za veće vrijednosti, $350 < D < 400 \text{ pm}$, udaljenosti treba uvijek sagledavati u sinergijskom odnosu prema kutu . Linearne kontakte u tom rasponu vrijednosti D treba proglasiti vodikovom vezom.

Za $d > 240 \text{ pm}$ linearnost se vodikove veze naglo smanjuje. Vrijednosti d prema *Desiraju*⁷ dostiže i do 280 pm , dok *Th. Steiner*⁸ smatra da treba razmatrati svaki slučaj za sebe i ne odbacivati ni vrijednosti od 300 ili čak 320 pm (no te veze više nisu ni aproksimativno linearne).

cijskog maksimuma nije koreliran s kiselošću veze C—H.²¹ Treba napomenuti i to da je pomak i širenje apsorpcijskog maksimuma pouzdan pokazatelj postojanja vodikove veze, ali izostanak te pojave ne znači kako takve veze nema.²²⁻²⁴

Tablica 1 — *Energetske vrijednosti termodinamičkih veličina pri stvaranju vodikove veze između halogeniranih metana i tetrahidrofurana u cikloheksanu (ref. 63)*

Table 1 — *Thermodynamic values for hydrogen bond formations between halogenated methanes and tetrahydrofuran in cyclohexane (ref. 63)*

Spoj Compound	G/kj mol ⁻¹ (T = 298 K)	H/kj mol ⁻¹	S/J mol ⁻¹ K ⁻¹ (T = 298 K)
CF ₃ H	-3,5	-10,0 (0,8)	-21,8 (2,5)
CCl ₃ H	-4,4	-15,1 (1,6)	-36,0 (1,7)
CBr ₃ H	-3,9	-10,9 (0,8)	-23,4 (1,7)
Cl ₃ H	-3,8	-6,7 (1,6)	-9,6 (2,5)

Donorska svojstva ugljika (kiselost skupine C—H), pa stoga i jakost vodikove veze, ovise o hibridizaciji ugljika (C(sp)—H > C(sp²)—H > C(sp³)—H) te o blizini funkcijskih skupina koje guraju elektrone (tzv. aktivacija veze C—H, tablica 2).²¹ To je i razlogom zašto vodikove veze tipa C—H...A grade trihalogenmetani te derivati etina^{25,26} i cijanovodika.²⁷ Ljestvica kiselosti izgleda ovako:

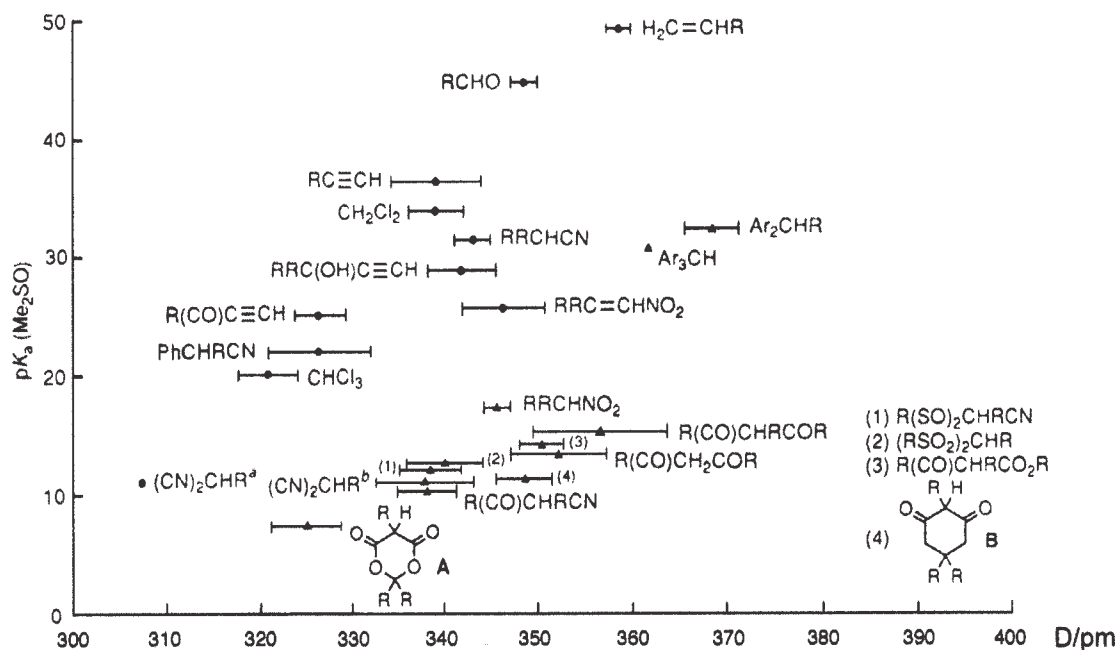
alkini > kinoni > alkeni > aromatski spojevi > alkani

Za ugljikove atome svih hibridizacija $d \approx 210$ pm, no prava vrijednost ovisi ponajviše o aktivaciji skupine C—H.

Najaktivnije skupine za C(sp) su P—C≡C—H, Si—C≡C—H i N≡C—H, za C(sp²) — što je bitno za proteine — to su skupine N—C(H)=C, N—C(H)=N i N—C(H)=N⁺, a za C(sp³) skupine Cl i NO₂. Najkraći je kontakt H...O (200 pm) pronađen u aduktu trinitrometana, (NO₂)₃C—H, s dioksanom (D = 294 pm, $\theta = 143^\circ$). Riječ je o skupini C(sp³)—H koja je jako aktivirana skupinom NO₂.⁸ Spektar pak 1,3,4-triklorbenzena u piridinu pokazao je pomak vrpce C—H za 35 cm⁻¹, što ukazuje na postojanje vodikove veze uz sudjelovanje aromatskog vodika.²¹ Takve veze sa skupinama C—H fenila stvaraju u kristalu i nitroanilinski derivati 2-okso-1-naftaldimina, koji imaju skupinu NO₂ u *orto*, *meta* ili *para* položaju ($d = 248 - 256$ pm, $\theta = 160 - 166^\circ$). Različito pakiranje molekula (beskonačni lanci ili diskretni dimeri) u kristalu posljedica je stvaranja vodikovih veza vrste C—H...O.²⁸

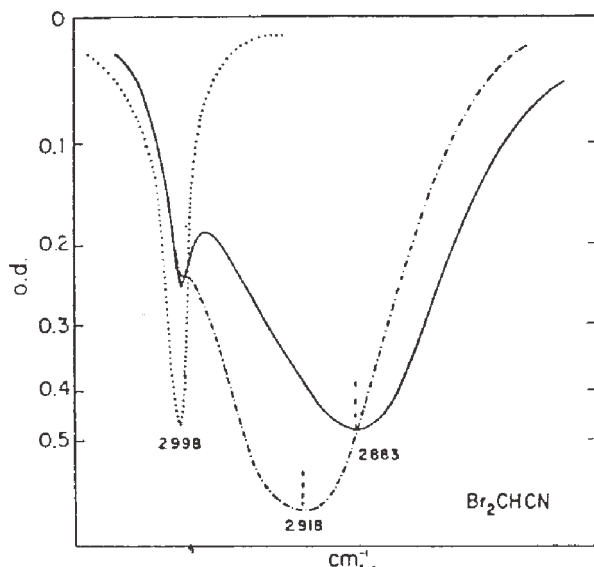
Uz vodikove veze s kisikom, dakle tipa C—H...O, otkrivene su još i veze tipa C—H...N i C—H...Cl, dok postojanje veze C—H...S ostaje upitno.²⁰ U tom je kontekstu zanimljivo spomenuti i vodikove veze s paladijem(II)²⁹ ili — najčešće — s platinom(II), C—H...Pt. Te se veze mogu formirati intramolekularno s vodikom aldehidne skupine,³⁰ vodikom Schiffove baze^{31,32} metilne (Me-Ar) skupine³³ te aromatskim vodikom,³⁴ ali i intermolekularno, s molekulom kloroforma.³⁵ Primjer triju karakterističnih struktura vidimo na slici 5.

Utjecaj bazičnosti akceptora na energiju i geometriju vodikove veze slabiji je od utjecaja donora. To vidimo u tablici 2: amonijak je jači akceptor od ketona, a keton slabiji akceptor od vode, pa ipak razlika u energiji među vezama različitih akceptora ne prelazi 5 kJ mol⁻¹, dok je najveća razlika jakosti vodikovih veza u tablici 36 kJ mol⁻¹. Utjecaj



Slika 3 — Ovisnost konstanti kiselinske disocijacije u dimetil-sulfoksidu, pK_a , o duljini vodikove veze C—H...O. Dok sterički neometani spojevi (●) pokazuju dobru pozitivnu korelaciju te dvije veličine, to se ne može reći za strukture u kojima je uočena sterička smetnja (▲). Preuzeto iz ref. 14.

Fig. 3 — Correlation of acid dissociation constant in dimethyl sulphoxide, pK_a , and the C—H...O bond length. In contrast to sterically unhindered compounds (●), which shows reasonably well correlation, this cannot be observed in sterically hindered compounds (▲). Taken from ref. 14.



Slika 4 – Utjecaj akceptora (A) na vodikovu vezu uspostavljenu s vodikom dibromacetonitrila. Bez uspostavljanja vodikove veze (u otopini CCl_4) molekula dibromacetonitrila (C–H) apsorbira na 2998 cm^{-1} (.....), dok se dodatkom $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (—) a još više deuteriranog piridina (-----) apsorpcijski maksimum pomiče i širi. Preuzeto iz ref. 21.

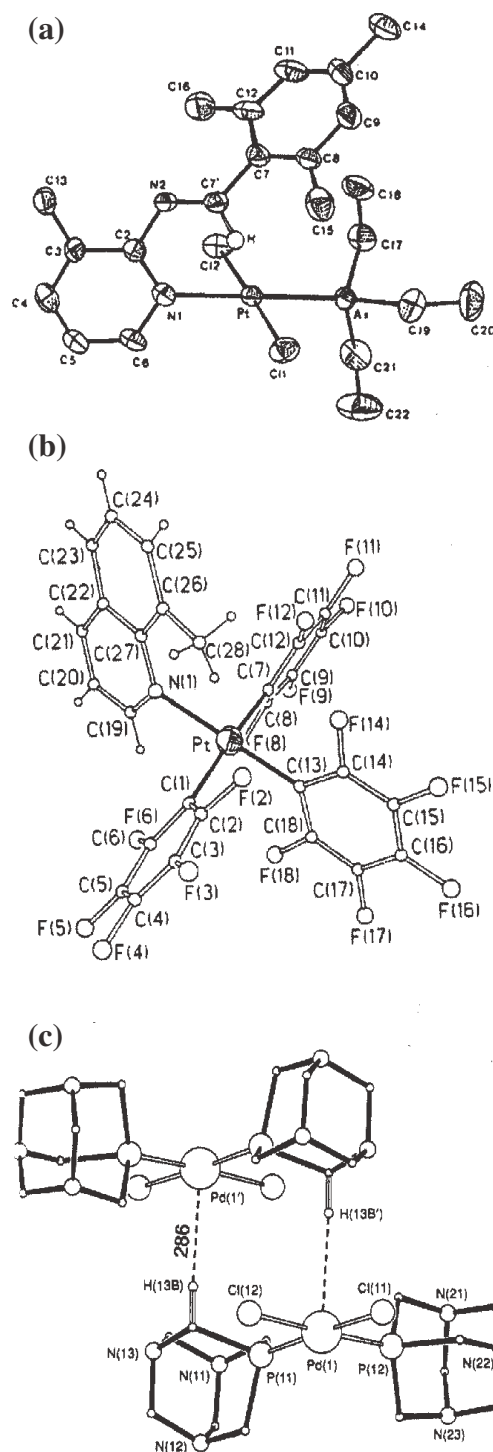
Fig. 4 – Influence of acceptor (A) on the hydrogen bond formed with dibromacetonitrile. Without the formation of hydrogen bond (in CCl_4 solution) dibromacetonitrile molecule (C–H) shows an absorption maximum at 2998 cm^{-1} (.....), but after the addition of $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (—) and, even more, deuterated pyridine (-----), the shift and broadening of absorption maximum is observed. Taken from ref. 21.

akceptora na duljinu, pa stoga i jakost vodikove veze (tablica 3) pokazuje da akceptorska jakost pada u nizu $\text{C}=\text{O} > \text{NO}_2 > \text{S}=\text{O} > \text{C}-\text{OH} > \text{C}-\text{O}-\text{C}$. Ipak, najveća razlika u duljini vodikove veze između dvaju akceptora iznosi 22 pm (CH_2Cl_2), dok razlike duljine veza u ovisnosti o donoru dostižu i 38 pm (CHCl_3 i $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$).

Tablica 2 – Energije vodikovih veza C–H...A, izračunatih in vacuo (ref. 9 i 64)

Table 2 – Energy of C–H...A hydrogens bonds as calculated in vacuo (ref. 9 and 64)

Veza Bond	Energija $E/\text{kJ mol}^{-1}$ Energy $E/\text{kJ mol}^{-1}$	Metoda Method
$\text{H}-\text{C} \uparrow \text{C}-\text{H} \cdots \text{O}=\text{CH}_2$	5,9	CNDO/2
$\text{N} \downarrow \text{C}-\text{H} \cdots \text{NH}_3$	8,8	CNDO/2
$\text{H}_3\text{C}-\text{H} \cdots \text{NH}_3$	4,6	ab initio MO
$\text{H}-\text{C} \uparrow \text{C}-\text{H} \cdots \text{NH}_3$	11,3	ab initio MO
$\text{F}_3\text{C}-\text{H} \cdots \text{NH}_3$	31,8	ab initio MO
$\text{H}-\text{C} \uparrow \text{C}-\text{H} \cdots \text{OH}_2$	9,16	ab initio MO
$\text{H}-\text{C} \uparrow \text{C}-\text{H} \cdots \text{O}=\text{CH}_2$	4,81	ab initio MO
$\text{N} \downarrow \text{C}-\text{H} \cdots \text{OH}_2$	15,9	ab initio MO
$\text{CH}_4 \cdots \text{OH}_2$	2,47	ab initio MO
$\text{NH}_2-\text{CH}_3 \cdots \text{OH}_2$	2,55	ab initio MO
$\text{NH}_3^+-\text{CH}_3 \cdots \text{OH}_2$	38,9	ab initio MO



Slika 5 – Tri karakteristične strukture u kojima se uspostavlja vodikova veza između skupine C–H i metala: (a) vodikova veza $\text{dH} \cdots \text{Pt} = 243(8)\text{ pm}$ u molekuli $\text{trans-PtCl}_2\{2\text{-}[N=\text{CH}(\text{mesityl})]\text{-3-metilpiridin}/\text{As}(\text{Et}_3)\}^{31}$ (b) veza $\text{H} \cdots \text{Pt} = 245(15)\text{ pm}$ u molekuli $[\text{NBu}_4][\text{Pt}(\text{C}_6\text{H}_5)_3](\text{mq})$; mq = 8-metilkinolin³³ i (c) veza $\text{C}-\text{H} \cdots \text{Pd}$ u strukturi $\text{cis-}[\text{PdCl}_2(\text{TPA})_2]$, TPA = 1,3,5-triaza-7-fosfoadamantan.²⁹

Fig. 5 – Three characteristic structures with hydrogen formed by C–H group and metal: (a) hydrogen bond $\text{dH} \cdots \text{Pt} = 243(8)\text{ pm}$ in the molecule of $\text{trans-PtCl}_2\{2\text{-}[N=\text{CH}(\text{mesityl})]\text{-3-metilpiridin}/\text{As}(\text{Et}_3)\}^{31}$ (b) bond $\text{H} \cdots \text{Pt} = 245(15)\text{ pm}$ in the molecule of $[\text{NBu}_4][\text{Pt}(\text{C}_6\text{H}_5)_3](\text{mq})$; mq = 8-methylquinoline³³ and (c) bond $\text{C}-\text{H} \cdots \text{Pd}$ in the structure of $\text{cis-}[\text{PdCl}_2(\text{TPA})_2]$, TPA = 1,3,5-triaza-7-phosphoadamantan.²⁹

Tablica 3 – Ovisnost geometrije vodikove veze C—H...O o bazičnosti akceptora. Položaji vodikovih atoma su normalizirani (ref. 37)

Table 3 – Influence of the acceptor basicity on the C—H...O hydrogen bond geometry. The positions of hydrogen atom are normalized (ref. 37)

Akceptor Acceptor	C=O	NO ₂	S=O	C—OH	C—O—C
Donor	Srednje udaljenosti C—O D/pm* Mean C---O distances D/pm*				
CHCl ₃	316(3)				326(4)
CH ₂ Cl ₂	321(3)	332(4)	330(10)	351(5)	343(4)
C(sp ³)—C] H	328(2)			337(4)	338(4)
CH ₃ CN	333(6)	331(6)		342(9)	337(3)
(CH ₃) ₂ SO	341(2)	345(4)	351(3)	344(3)	359(6)
(CH ₃) ₂ CO	349(2)			355(5)	361(4)
	Srednje udaljenosti H...O d/pm* Mean H...O distances d/pm*				
CHCl ₃	222(5)				231(4)
CH ₂ Cl ₂	227(4)	241(5)	240(10)	2,60(10)	250(4)
C(sp ³)—C] CH	224(3)			241(5)	244(6)
CH ₃ CN	244(7)	255(4)		244(7)	246(4)
(CH ₃) ₂ SO	251(2)	257(3)	256(2)	261(4)	263(6)
(CH ₃) ₂ CO	260(2)			269(2)	269(3)

* Standardne pogreške navedene su u zagradi; n = 7–32

* Standard errors are given in parentheses; n = 7–32

Najbolje su ipak proučene najčešće vodikove veze, C—H...O. Budući da su to slabe vodikove veze, u njima dominira elektrostatska komponenta.¹² Ta se vodikova veza dakle temelji na polarizaciji atoma koji u njoj sudjeluju (C —H +...O -), premda je moguća i obrnuta polarizacija (C +—H -...O +).³⁶ Raznolikost tih veza upotpunjuje činjenica da se one mogu razvrstati prema donorskoj jakosti sastavnih veza C—H.¹² Vodikove veze s jakim donorom pokazuju maksimum statističke raspodjele pri *d* = 240 pm.^{37,38} Nasuprot tome, veze sa slabim donorom nemaju maksimum, nego se njihov udjel naglo povećava nakon H...O = 240 pm.^{39,40} Smatra se, naime, da linearnost veze C—H...O naglo opada za *d* > 240 pm.

Vodikove veze tipa C—H...O u molekulama aminokiselina i proteina

Uloga bioloških makromolekula (proteina, nukleinskih kiselina, ugljikohidrata) umnogome je određena vodikovim vezama koje stabiliziraju njihovu trodimenzijsku strukturu i bitno utječu na konformaciju molekule. Štoviše, prepoznavanje molekula i njihova pokretljivost u biološkim sustavima zbivaju se cijepanjem starih i stvaranjem novih vodikovih veza. Dok su utjecaji i strukturalna obilježja »konvencionalnih« vodikovih veza N—H...O i O—H...O u biološkim sustavima dobro izučene i sistematizirane,⁴¹ u istraživanju veza C—H...O još nema sustavnog pristupa iako je razvidno kako je njihovo značenje veliko. Primjerice,

kristal proteina može sadržavati i do 80 % otapala (vode) u kanalima i drugim prazninama svoje strukture.⁴² Ta voda može sa skupinom C—H na površini i u unutrašnjosti organskog dijela proteina stvarati veze C—H...O. Sistematizacija i generalizacija geometrijskih svojstava takvih veza u proteinima povezana je — za sada — nepremostivim poteškoćama u primjeni metode ogiba rentgenskog zračenja na monokristalnom uzorku proteina. Naime, u strukturama većine proteina ne samo da se ne može pouzdano locirati elektronska gustoća koja odgovara položaju atoma vodika, nego ponekad nije moguće locirati ni skupine atoma. Glavni uzrok tome je činjenica da su kristali proteina sustavi visoke entropije, koji po mnogo čemu podsjećaju na otopine (suprotno od kristala malih organskih molekula).^{*} Pri utočnjavanju struktura proteina molekularno-mehaničkom metodom udaljenosti C---O tretiraju se najčešće repulzivno, što znači da se postojanje veze C—H...O ne uzima u obzir.

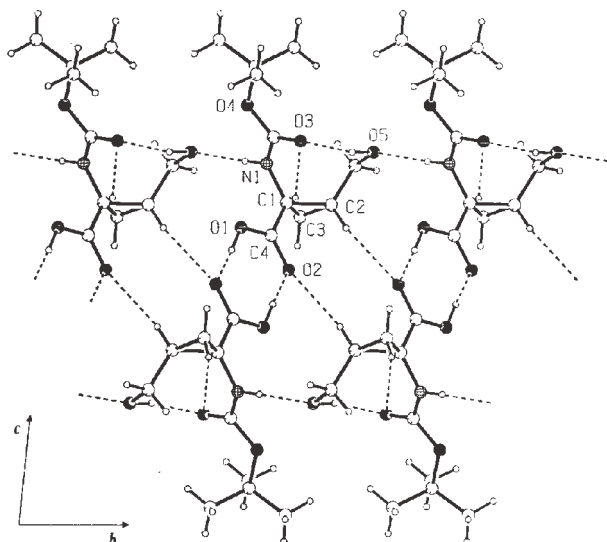
Prema proton-donorskim svojstvima skupine C—H pokrajnji lanci aminokiselina mogu se podijeliti prema kiselim svojstvima i prostornoj neometanosti u tri skupine: a) nepolarni lanci sa slabo kiselim skupinama C—H (glicin, alanin, valin, leucin, izoleucin, metionin, prolin, fenilalanin i triptofan), b) polarni lanci s aktiviranim kiselim skupinama C—H (serin, cistein, treonin, asparagin, glutamin i tirozin) i c) lanci s nabojem (lizin, arginin, histidin, asparaginska i glutaminska kiselina).^{8,41,43} Skupina C—H glavnog polipeptidnog lanca ima vrlo izražena proton—donorska svojstva zbog blizine dušika peptidne veze. Stoga atom C u proteinima najčešće stvara vodikove veze tipa C—H...O=C.^{8,41,43} Osim C, vrlo je polaran atom C u histidinskom ogranku (nalazi se između dva dušika imidazolnog prstena). Potencijalni O-akceptori, osim skupine C=O u peptidnoj vezi mogu biti i skupine C—OH, COOH, COO⁻ te molekule vode.⁴³

Prvo istraživanje veza C—H...O u aminokiselinama načinili su Jeffrey i Maluszynska 1982. analizirajući neutronskom difrakcijom kristalne strukture 32 aminokiseline. Uočili su kako je skupina C—H dobar proton—donor te da najčešće sudjeluje u stvaranju vodikovih veza.⁴⁴ Prosječna udaljenost *d* iznosi 240 pm, a donja granica čak 215 pm.

Prva sustavna istraživanja vodikovih veza C—H...O u proteinima pojavila su se istom 1995.⁴⁵ Derewenda i suradnici analizirali su 13 kristalnih struktura proteina s rezolucijom u rasponu 100 — 200 pm (i danas je uobičajena rezolucija u proteinskoj kristalografiji 200 — 300 pm). Nekovalentni intermolekularni kontakti C---O raspodijeljeni su većinom od 350 do 400 pm, s ekstremno kratkim kontaktom od 300 pm. Tako uzak raspon izravan je dokaz o postojanju

* Nedostatak je metode što ne može precizno definirati položaj vodika (u prosjeku je kovalentna veza D—H kraća za 10 pm od veze određene neutronskom difrakcijskom analizom, što posljedično osjetljivo razlikom i za duljinu H---A). Stoga se uzorci za statističku obradu uzimaju iz struktura koje su određene neutronskom difrakcijskom analizom, budući da se njome najpreciznije određuje položaj vodikovih atoma (s pogreškom do 0,1 pm) ili se pak pribjegava tzv. normalizaciji. Tom se metodom položaj vodikovih atoma u strukturi određenoj ogibom rentgenskog zračenja geometrijski ograničava udaljenošću definiranu neutronskom difrakcijskom analizom (za C—H to je primjerice 108 pm), pa se vodikov atom pomiče uzduž veze D—H.

vodikove veze C—H...O u čvrstom stanju. Modeli geometrije veze C—H...O=C (slika 6) pokazuju kako je karbonilni kisik uvijek dvojni proton-akceptor (račvasta vodikova veza): on uz vezu C—H...O=C gradi i vezu N—H...O=C. To je opažanje nedavno izravno potvrđeno dvodimenzijском NMR spektroskopijom.⁴⁶



Slika 6 – Kristalna struktura (1R, 2S)-1-[N-(tert-butoksikarbonil)amino]-2-metoksikarbociklopropan-1-karboksilne kiseline pokazuje splet pet vrsta vodikovih veza. Veze C—H...O2 ($\angle = 143^\circ$) i C3—H...O3 ($\angle = 165^\circ$) jesu veze s vodikom ciklopropanskog prstena. Preuzeto iz ref. 66.

Fig. 6 – Crystal structure of (1R, 2S)-1-[N-(tert-butylcarbamoyl)amino]-2-methoxycarbocyclopropane-1-carboxylic acid shows an network of the five kinds of hydrogen bonds. C—H...O2 ($\angle = 143^\circ$) and C3—H...O3 ($\angle = 165^\circ$) bonds are formed with the hydrogen of the cyclopropane ring. Taken from ref. 66.

Najčešća veza C—H...O u proteinima je C—H...O=C. Ona se poglavito stvara između susjednih vrpca u paralelnim i antiparalelnim β -nabranim pločama, dok se između α -zavojnica rjeđe pojavljuje (tablica 4). U zavojnicama su češće veze C—H...O=C, no one znatno odstupaju od linearosti, pa su stoga vrlo slabe.⁴⁵ Iz tablice se 4 vidi kako je geometrija veze C—H...O=C u β -nabranim pločama neovisna o tome je li riječ o paralelnim ili antiparalelnim pločama.⁴⁷

Budući da veze C—H...O=C (slika 6a) u β -nabranim pločama grade kelatnu strukturu, jasno je da takve strukture nastaju poglavito zbog jakih veza N—H...O=C, dok veze C—H...O=C samo dodatno stabiliziraju strukturu. Zanimljivo je da glicin nikad ne stvara veze C—H...O u β -nabranim pločama. Zacijelo je to zbog toga što njegov atom C nije dovoljno polaran (R = H).

Iz svega se navedenog daje zaključiti da veze C—H...O utječu na stabilnost proteina. Moglo bi se zamijetiti kako je pojavljivanje tih veza uvijek u društvu s vezama N—H...O posljedica geometrijskih ograničenja, pa stoga veze s C—H nemaju dovoljnu kohezivnu energiju za stabiliziranje proteinskih struktura, no najnovija istraživanja to osporavaju.⁴⁸ Skupina C—H u nativnim proteinima pokazuje izrazitu

Tablica 4 – Srednje vrijednosti i rasponi geometrijskih veličina za veze C—H...O u β -nabranim pločama ($n = 11$, rezolucija 83–126 pm), ref. 47

Table 4 – Mean values and ranges of the geometrical quantities for C—H...O bonds in β -sheets ($n = 11$, resolution 83–126 pm), ref. 47

	Antiparalelne ploče Antiparallel sheets	Paralelne ploče Parallel sheets	Raspon Range
H...O/pm	237	236	201 - 282
C—O/pm	327	331	291 - 350
C—H...O/ $^\circ$	141	146	130 - 160

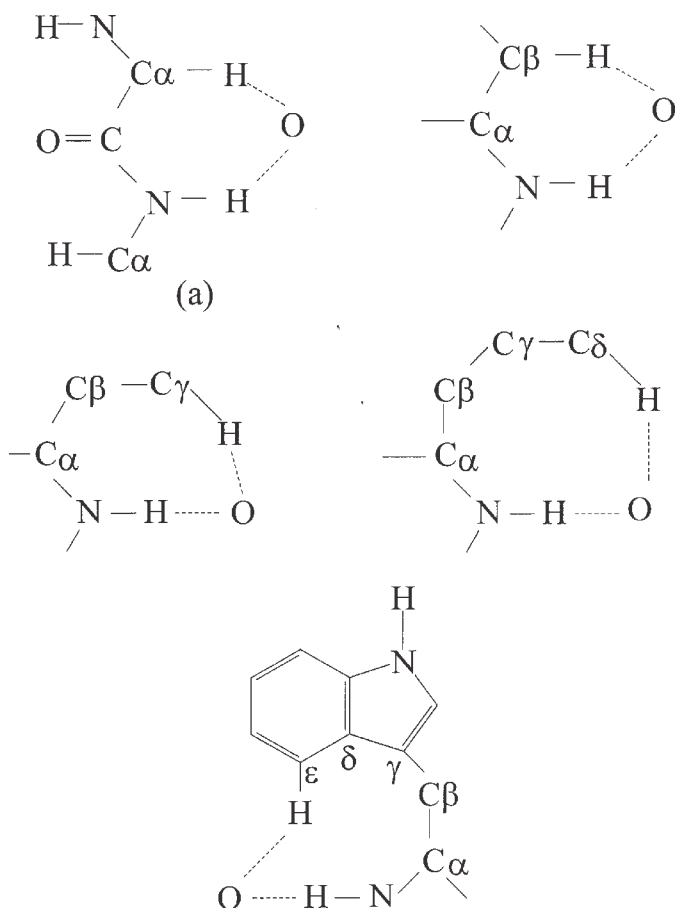
sklonost prema jačim proton-akceptorima (npr. karbonilni kisikov atom), dok ista skupina u modelnim sustavima pokazuje podjednaku sklonost prema stvaranju vodikovih veza s jakim i slabim akceptorima protona. Stoga vodikove veze C—H...O u proteinima pridonose kolektivnoj kohezivnoj energiji koja stabilizira molekulu.

Vodikove veze s ciklopropanskim prstenom

Ciklopropan je osebujna molekula. Taj najjednostavniji cikloalkan samo formalno pripada alkanima, dakle zasićenim ugljikovodicima. Razlog "formalnosti" leži u činjenici da, iako su atomi ugljika međusobno povezani jednostrukim vezama, kut među njima nije tetraedarski ($109,5^\circ$), nego — zbog očitih geometrijskih razloga — iznosi samo 60° . Zbog te geometrijske osobitosti atom ugljika u ciklopropanu nije hibrid sp^3 nego $\sim sp^{2,4}$ (prema susjednom ugljikovom atomu u prstenu) ili $\sim sp^{2,2}$ (prema za sebe vezanom atomu vodika).⁴⁹⁻⁵¹ To znači da ciklopropanski prsten u elektronskom, pa i u geometrijskom smislu (planaran je!) ponajviše nalikuje vinilnoj (C=C) skupini: i on, poput vinilne skupine, ulazi u konjugacijske interakcije.⁵²

Iz te »vinilne« naravi ciklopropanskog prstena proizlazi i njegova sposobnost stvaranja vodikovih veza. Već smo rekli da polarnost, pa stoga i sposobnost izgradnje vodikovih veza, opada u nizu C(sp)—H > C(sp²)—H > C(sp³)—H, što bi u konkretnom slučaju značilo da je ciklopropan, s hibridizacijom $sp^{2,2}$, dobar kandidat za stvaranje vodikovih veza. Ta je pretpostavka i potvrđena: pretragom kristalografske baze podataka pronađeno je čak 499 struktura u kojima je donor skupina C—H ciklopropanskog prstena (C(cp)—H), a akceptor većinom karbonilna skupina (410 struktura) te voda, alkoholna ili eterska skupina, primarna amino skupina te skupine C—Nf C—C i C=N—C⁵² (slika 7). Zanimljivo je da autori spomenutog članka nisu pronašli strukture u kojima bi se uspostavljala vodikova veza ciklopropana sa sekundarnim aminom (C—NH—C), no pronašli su takve vodikove veze sa skupinama C—H derivata aziridina (7 slučajeva) i oksirana (1 slučaj), koje su također analizirali.

Statistička analiza podataka otkriva da prosječna duljina vodikove veze C(sp)—H...O iznosi od $D = 265(1)$ pm, za akceptor C=O, do $D = 280(3)$ pm, za akceptor C—O—H. Kut veze poprima pak prosječne vrijednosti od $\angle = 134(3)^\circ$, za C—O—H, do $\angle = 142(3)^\circ$. Još više od malog raspona i

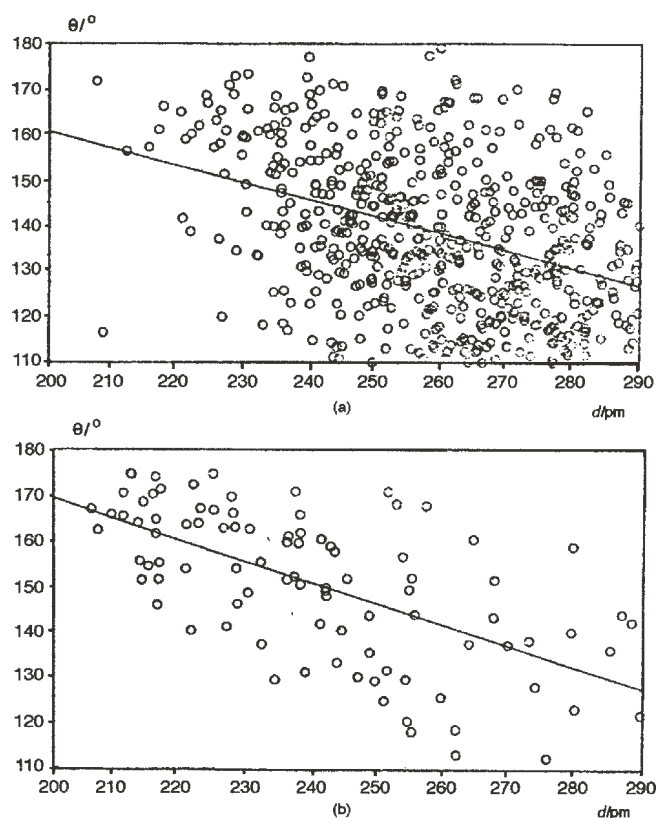


Slika 7 – Modeli idealizirane geometrije vodikovih veza C—H...O u proteinima, u kojima sudjeluje atom C polipeptidnog i ugljikovi atomi pobočnih lanaca. Vidi se kako veza C—H...O doprinosi stabilizaciji sekundarne strukture, no tek u suradnji s mnogo jačom vezom N—H...O (aditivnost). Atom kisika djeluje kao dvostruki proton - akceptor (račvasta veza).

Fig. 7 – Models of the protein C—H...O hydrogen bonds, C being C or the side chain C atom. The secondary structure is stabilized by the C—H...O bond, but only in the cooperation with much stronger N—H...O bond (additivity). The oxygen atom in the bond is double proton-acceptor (bifurcated bond).

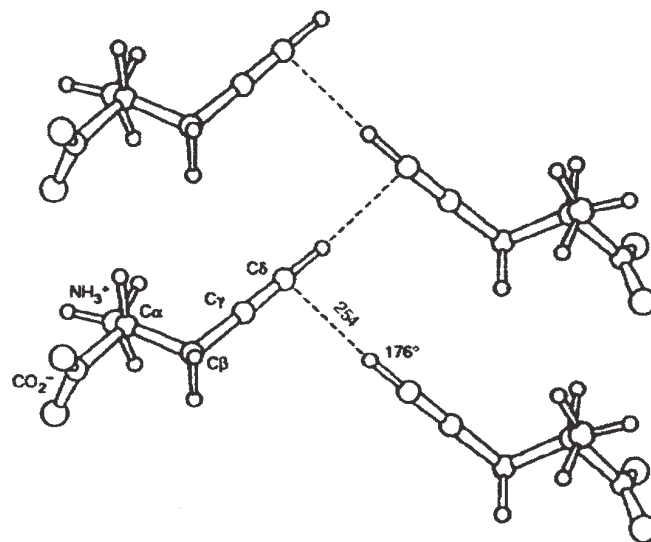
prihvatljivih vrijednosti za obje veličine, tj. $> 90^\circ$ i $d > 260$ pm (suma van der Waalsovih radijusa kisika i vodika), postojanje vodikove veze potvrđuje razmjerno dobra korelacija tih dviju veličina (slika 8). Ono što je važno naglasiti jest činjenica da je korelacijski koeficijent za vodikovu vezu s vodikom ciklopropanskog prstena manji ($R = -0,343$) od korelacijskog koeficijenta za vodikovu vezu $C(sp^1)-H...O$ ($R = -0,630$), što je u skladu s opažanjem da niža hibridizacija gradi čvršće vodikove veze. Ne manje je važno uočiti kako je u oba slučaja korelacija negativna, dakle da za "idealnu" (sterički neometanu) vodikovu vezu C—H...O 180° .

Druga je pojava koja proizlazi iz "vinilne" naravi ciklopropanskog prstena da ta skupina nije samo donor nego i akceptor vodika (akceptor),⁵⁴ što je analogno drugim -su-stavima (od kojih mnogi mogu graditi i veze C—H...⁵⁵⁻⁵⁸). Među tim strukturama treba izdvojiti DL-prop-2-inilglicin. Taj spoj, gradeći beskonačni lanac $C[C]C-H...C[C]C-H$, veže praktički za isti ugljikov atom (C) dva atoma vodika, prvi u



Slika 8 – Ovisnost kuta C—H...O () o duljini $d(H...O)$ za (a) vodik iz tročlanog prstena i (b) vodik $C(sp^1)-H$. Preuzeto iz ref. 53.

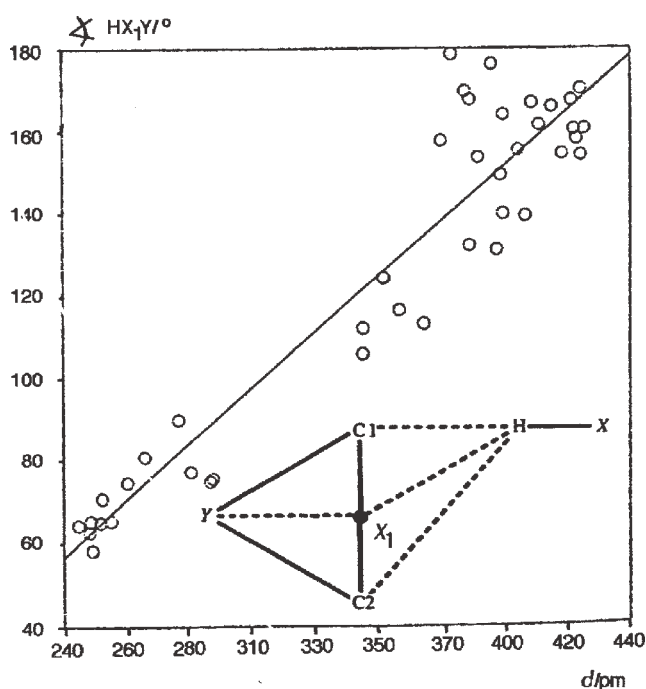
Fig. 8 – Correlation of the C—H...O () angle and d distance ($H...O$) for (a) hydrogen from three-membered ring, and (b) $C(sp^1)-H$. Taken from ref. 53.



Slika 9 – Primjer vodikove veze tipa $C[C]C-H...C[C]C$ u kristalu DL-prop-2-inilglicina. Preuzeto iz ref. 55.

Fig. 9 – An example of the $C[C]C-H...C[C]C$ hydrogen bond, as observed in the crystal of DL-prop-2-nylglycine. Taken from ref. 55.

funkciji donora, drugi u funkciji akceptora (slika 9). U slučaju pak ciklopropana (i srodnih mu aziridina i oksirana), pretežu strukture s vodikom u položaju bilo prema plohi, bilo stranici prstena.⁵³ To pokazuje dijagram ovisnosti du-



Slika 10 – Dijagram ovisnosti kuta (HX_1Y) vodikove veze uspostavljene s tročlanim prstenom o njezinoj duljini ($H\cdots Y$) pokazuje vrlo visoku korelaciju ($R = 0,945$). $X = N, O$, $Y = C, N, O$. Preuzeto iz ref. 53.

Fig. 10 – Plot of HX_1Y angle vs $H\cdots Y$ distance for the hydrogen bond formed with the three-membered ring yielded very high correlation coefficient ($R = 0.945$); $X = N, O$, $Y = C, N, O$. Taken from ref. 53.

ljine vodikove veze i kuta kojeg ona zatvara s ciklopropan-skim prstenom (slika 10) u kojem se naziru tri roja. Prvi roj ($\angle_{HX_1Y} \sim 180^\circ$) odgovara okrenutosti vodika prema bridu, drugi ($\angle_{HX_1Y} < 90^\circ$) okrenutosti prema plohi, dok su pet struktura u području $\angle_{HX_1Y} = 100 - 120^\circ$ prijelazna stanja između ta dva ekstrema.

Zaključak

Iako je vodikova veza uočena još 1920. godine,⁵⁹ pa bi ljubitelj novije kemijske literature mogao posumnjati da pišemo o zastarjeloj temi, treba reći kako istraživanje vodikove veze svakim danom donosi nova iznenađenja. Vodikova se veza ne može više svesti na puki analogon interakcija među molekulama vode kakve pronalazimo u ledu: donori vodika mogu biti – po klasičnom kemijskom učenju – i nepolarni atomi, a akceptor ne mora biti samo atom – on može biti i skupina atoma, poput $C=C$ i $C\equiv C$ ili pak ciklopropan-skog, ciklopropenskog, aziridinskog, oksiranskog i benzenovog prstena. Razlog zašto se strelovito produbljuje naše znanje o vodikovoj vezi svakako nam valja potražiti u činjenici da su računala omogućila lako i sustavno pretraživanje baza kristalografskih struktura (kojih je, zahvaljujući opet računalima, svakim danom sve više), ali i u razvoju spektroskopskih i računalnih, prije svega kvantno-kemijskih metoda. Činjenica da se svake minute objavi znanstveni rad o vodikovoj vezi govori sam za sebe, a mi se nadamo da smo ovim člankom čitatelju bar malo približili ovu klasičnu, no zato, i baš zato, nimalo zastarjelu temu.

Literatura: References:

1. D. J. Sutor, *Nature* **195** (1962) 68.
2. D. J. Sutor, *J. Chem. Soc.* **1963**, 1105.
3. S. Glasstone, *Trans. Faraday Soc.* **33** (1936) 200.
4. L. Pauling, *The Nature of Chemical Bond*, Cornell University Press, Ithaca 1960, str. 459.
5. J. Donohue, *Selected Topics in Hydrogen Bonding u: Structural Chemistry and Molecular Biology*, ed. A. Rich i N. Davidson, San Francisco, Freeman, 1968, str. 443–465.
6. R. Taylor, O. Kennard, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 5063.
7. G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* **24** (1991) 290.
8. Th. Steiner, *Cryst. Rev.* **6** (1996) 1.
9. R. D. Green, *Hydrogen Bonding by C–H groups*, Macmillan, London 1974.
10. C. B. Aakeröy, K. R. Seddon, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 397.
11. J. B. O. Mitchell, J. M. Thornton, J. Singh, S. R. Price, *J. Mol. Biol.* **226** (1992) 251.
12. G. A. Jeffrey, *Cryst. Rev.* **4** (1995) 213.
13. R. Taylor, O. Kennard, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 5063.
14. V. R. Pedireddi, G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 988.
15. P. Kollman, J. McKelvey, A. Johansson, S. Rothenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 955.
16. H. Umeyama, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 1316.
17. S. Vishesava, *Chem. Phys. Lett.* **59** (1978) 26.
18. R. Gay, G. Vanderkooi, *J. Chem. Phys.* **75** (1981) 2881.
19. N. Raos, L. Žuža, *Kem. Ind.* **52** (2003) 201.
20. Z. Berkovitch-Yellin, L. Leiserowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 4052.
21. A. Allerhand, P. v. Ragué Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **85** (1963) 1715.
22. R. C. Lord, B. Nolin, H. D. Stidham, *J. Am. Chem. Soc.* **77** (1955) 1365.
23. C. M. Huggins, G. C. Pimentel, *J. Chem. Phys.* **23** (1955) 896.
24. W. G. Paterson, D. M. Cameron, *Can. J. Chem.* **41** (1963) 198.
25. G. R. Desiraju, B. N. Murty, *Chem. Phys. Lett.* **139** (1987) 360.
26. G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 454.
27. G. L. Caldow, H. W. Thompson, *Proc. Roy. Soc. (London)* **A254** (1960) 1.
28. Z. Popović, G. Pavlović, V. Roje, N. Došlić, D. Matković-Čalোগović, I. Leban, *J. Mol. Struct.* **15** (2004), 587.
29. O. E. Alyea, G. Ferguson, S. Kannan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 345.
30. A. Albinati, C. G. Anklin, F. Ganazzoli, H. Rüegg, P. S. Pregosin, *Inorg. Chem.* **26** (1987) 503.
31. A. Albinati, C. Arz, P. S. Pregosin, *Inorg. Chem.* **26** (1987) 508.

32. A. Albinati, P. S. Pregosin, F. Wombacher, *Inorg. Chem.* **29** (1990) 1812.
33. J. M. Casas, L. R. Falvello, J. Forniés, A. Martín, A. J. Welch, *Inorg. Chem.* **35** (1996) 6009.
34. A. Albinati, P. S. Pregosin, F. Wombacher, *Inorg. Chem.* **29** (1990) 1812.
35. G. Bruno, S. Lanza, F. Nicolo, *Acta Crystallogr.* **C46** (1990) 765.
36. G. R. Desiraju, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 179.
37. Th. Steiner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2341.
38. Th. Steiner, W. Seanger, *J. Am. Chem. Soc.*, **114** (1992) 10146.
39. R. O. Gould, A. M. Gray, P. Taylor, M. D. Walkinshaw, *J. Am. Chem. Soc.*, **107** (1985) 5921.
40. K. B. Wiberg, R. F. Waldron, G. Schulte, M. Saunders, *J. Am. Chem. Soc.*, **113** (1991) 971.
41. G. A. Jeffrey, W. Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer Verlag, 1991., str. 351–394.
42. N. Raos, *Kem. Ind.* **48** (1999) 385.
43. G. R. Desiraju, Th. Steiner, *The weak hydrogen bond in structural chemistry and biology*, IUCr Monographs on Crystallography, Oxford University Press, 2001.
44. G. A. Jeffrey, H. Maluszynska, *Int. J. Biol. Macromol.* **4** (1982) 173.
45. Z. S. Derewenda, L. Lee, U. Derewenda, *J. Mol. Biol.* **252** (1995) 248.
46. F. Cordier, M. Barfield, S. Grzesiek, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 15750.
47. G. F. Fabiola, S. Krishnaswamy, V. Nagarajan, V. Pattabhi, *Acta Cryst.* **D53** (1997) 316.
48. A. K. Chamberlain, J. U. Bowie, *J. Mol. Biol.* **322** (2002) 497.
49. T. R. Hoffmann, W. D. Stohrer, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 6941.
50. F. H. Allen, *Acta Cryst.* **B36** (1980) 81.
51. F. H. Allen, *Acta Cryst.* **B37** (1981) 890.
52. L. D. Kispert, C. Engelman, C. Dyas, C. U. Pittman, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 6948.
53. F. H. Allen, J. P. M. Lommerse, V. J. Hoy, J. A. K. Howard, G. R. Desiraju, *Acta Cryst.* **B52** (1996) 734.
54. L. Joris, P. v. R. Schleyer, R. Gleiter, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 327.
55. Th. Steiner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 95.
56. T. E. Müller, D. M. P. Mingos, D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1787.
57. Th. Steiner, K. Gessler, *Carbohydr. Res.* **260** (1994) 27.
58. R. Hunter, R. H. Hauessen, A. Irving, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **33** (1994) 566.
59. W. M. Latimer, W. H. Rodebush, *J. Am. Chem. Soc.* **42** (1920) 1419.
60. Z. Shultze, *Physikal. Chem.* **93** (1919) 370.
61. E. Beckman, O. Faust, *Z. Physik. Chem.* **89** (1914) 235, 247.
62. M. W. Dougill, G. A. Jeffrey, *Acta Crystallogr.* **6** (1953) 831.
63. C. J. Creswell, A. L. Allred, *J. Am. Chem. Soc.* **85** (1963) 1723.
64. Th. Steiner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 727.
65. Th. Steiner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 2341.
66. M. Cetina, A. Hergold-Brundić, N. Raos, L. Žuža-Mak, *J. Mol. Struct.* **657** (2003) 145.

SUMMARY

A Very Weak Hydrogen Bond: C–H...A

N. Raos and G. Pavlović*

Despite the fact that the C–H...O bond was discussed as early as 1936, proposing to be a possible explanation for the observed anomaly in the diethyl ether-chloroform solutions, its existence was not fully confirmed before the end of '80. This very weak hydrogen bond (with energy typically in the range 3–10 kJ mol⁻¹) was observed in halogenated alkanes, besides alkenes, alkynes, and aromatic compounds. The hydrogen bond is formed even among methane and water molecules ($E = 2.5$ kJ mol⁻¹). Besides oxygen, acceptors are N, Cl, or π , and hydrogen bonds with metals, C–H...M (M = Pt(II), Pd(II)), were observed. The review deals with structural (X-ray and neutron analysis), spectroscopic (IR), and theoretical (quantum chemistry, molecular mechanics) studies of these weak hydrogen bonds. Special attention was paid to the role of C–H...O bonds in the stabilizing of the secondary protein structures (β -sheets) and to hydrogen bonds formed with three-membered rings, derived from cyclopropane, aziridine or oxirane. These compounds are especially interesting because three-membered rings can participate in hydrogen bonds both as donors and acceptors.

*Institute for Medical Research and Occupational Health,
Ksaverska c. 2, P.O.Box 291, HR—10001 Zagreb, Croatia
*Faculty of Textile Technology, University of Zagreb,
Pierottijeva 6, HR—10000 Zagreb, Croatia*

*Received December 15, 2003
Accepted April 19, 2004*