

**Sveučilište u Zagrebu**  
**Prirodoslovno-matematički fakultet**

**Marko Hanževački**

**PRIMJENA *ONIOM* METODE U  
MODELIRANJU MEĐUMOLEKULSKIH  
INTERAKCIJA U KRISTALIMA**

**Zagreb, 2014.**

*Ovaj rad izrađen je pod mentorstvom prof. dr. sc. Zlatka Mihalića i neposrednim vodstvom dr. sc. Ivana Kodrina na Zavodu za organsku kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu u svrhu predaje na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2013./2014.*

## **Zahvala**

*Zahvaljujem neposrednom voditelju dr. sc. Ivanu Kodrinu na profesionalnom vođenju kroz istraživački rad, smjericama, strpljenju i prijedlozima oko pisanja ovog rada.*

*Hvala prof. dr. sc. Zlatku Mihaliću na kritičkom čitanju rada i savjetima.*

## Sadržaj

<b>Zahvala</b> .....	<b>iii</b>
<b>Sadržaj</b> .....	<b>iv</b>
<b>SAŽETAK</b> .....	<b>v</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Uvod</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Literaturni pregled</b> .....	<b>3</b>
2.1 <i>Kristali</i> .....	3
2.2 <i>Polimorfizam</i> .....	3
2.3 <i>Međumolekulske interakcije u kristalu</i> .....	4
2.4 <i>Vodikova veza</i> .....	6
2.5 <i>Halogen-halogen interakcije</i> .....	7
2.6 <i><math>\pi \cdots \pi</math> kontakti</i> .....	8
2.7 <i>Istraživanje međumolekulskih interakcija u kristalima</i> .....	9
2.8 <i>Analiza Hirshfeldove površine</i> .....	10
2.9 <i>Računalno modeliranje molekula</i> .....	11
2.10 <i>ONIOM metoda</i> .....	12
2.11 <i>Modeliranje kristala</i> .....	14
2.12 <i>Kvantna teorija atoma u molekulama</i> .....	14
<b>4 Eksperimentalni dio</b> .....	<b>17</b>
4.1 <i>Računalni i tehnički detalji</i> .....	17
<b>5 Rezultati i rasprava</b> .....	<b>19</b>
5.1 <i>Uvod</i> .....	19
5.2 <i>Odabir modelnih spojeva</i> .....	20
5.3 <i>Odabir kristalnih struktura</i> .....	21
5.4 <i>Analiza Hirshfeldove površine</i> .....	23
5.5 <i>Odabir modelnih sustava</i> .....	27
5.6 <i>Optimizacija dimera – utjecaj funkcionala i osnovnog skupa</i> .....	30
5.7 <i>ONIOM pristup</i> .....	34
5.8 <i>ONIOM metoda – utjecaj funkcionala i osnovnog skupa</i> .....	35
5.9 <i>Utjecaj relaksacije sustava na ONIOM i modeliranje hipotetskih sustava</i> .....	46
5.10 <i>QTAIM analiza odabranih geometrija</i> .....	54
<b>6 Zaključak</b> .....	<b>56</b>
<b>7 Literatura</b> .....	<b>58</b>
<b>8 Prilozi</b> .....	<b>vii</b>
8.1 <i>Dodaci</i> .....	vii
8.3 <i>Životopis</i> .....	xiv

# SAŽETAK

Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Kemijski odsjek

## PRIMJENA *ONIOM* METODE U MODELIRANJU MEĐUMOLEKULSKIH INTERAKCIJA U KRISTALIMA

MARKO HANŽEVAČKI

Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet,  
Kemijski odsjek, Zavod za organsku kemiju, Horvátovac 102a, Zagreb, Hrvatska

Razumijevanje odnosa između kemijske strukture i svojstava materijala danas je jedno od temeljnih područja istraživanja u prirodnim znanostima. Pronalazak računalnog modela kojim bi se pomoću relativno malog broja molekula moglo opisati ponašanje molekula u cijelom kristalu bio bi koristan u dizajnu novih materijala.

Istražene su međumolekulske interakcije u kristalnim sustavima *para*-klorbenzojeve i *para*-brombenzojeve kiseline. Analizom Hirshfeldove površine utvrđeno je kako su vodikove veze,  $\pi \cdots \pi$  kontakti i halogen-halogen interakcije odgovorni za pakiranje molekula. Modeliranje ovih interakcija na izoliranom paru molekula pokazalo se uspješnim samo u slučaju vodikovih veza. Dvorazinska ONIOM metoda uspješno je reproducirala i geometrije parova molekula povezanih halogen-halogen interakcijama i  $\pi \cdots \pi$  kontaktima. U računima više razine teorije korištena su četiri DFT funkcionala (B3LYP, B3LYP-D3, M06-2X i  $\omega$ B97X-D) u kombinaciji s pet osnovnih skupova (6-31G(d,p), 6-311G(d), 6-311G(d,p), 6-311+G(d,p) i 6-311++G(d,p)). Modelirani su hipotetski sustavi zamjenom atoma klora i broma. Pokazalo se da je kod oba derivata *para*-halogenzojevih kiselina povoljniji tip II nego tip I halogen-halogen interakcije, iako eksperimentalni podaci sugeriraju da je kod *para*-klorbenzojeve kiseline povoljniji tip I interakcije. U ovom slučaju QTAIM analiza pokazala je postojanje dodatne C–H $\cdots$ X interakcije.

ONIOM metoda daje geometrije usporedive s onima u kristalu. Izračunate energije interakcija pokazuju trendove u skladu s eksperimentalnim podacima. Pokazalo se da je odabir prikladnog modelnog sustava od iznimne važnosti za proučavanje međumolekulskih interakcija.

Ključne riječi: molekularno modeliranje, međumolekulske interakcije, kristalna struktura, ONIOM metoda, *para*-halogenbenzojeva kiselina, QTAIM metoda, analiza Hirshfeldove površine

## ABSTRACT

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Chemistry

### APPLICATION OF *ONIOM* METHOD IN MODELING INTERMOLECULAR INTERACTIONS IN CRYSTALS

MARKO HANŽEVAČKI

University of Zagreb, Faculty of Science, Department of Chemistry,  
Division of Organic Chemistry, Horvatovac 102a, Zagreb, Croatia

Understanding the relationship between chemical structure and physical properties of materials is one of the main areas of research in the natural sciences today. Finding a computational model that uses a relatively small number of molecules to describe the behavior of molecules throughout the crystal packing would be useful in the design of new materials.

The intermolecular interactions in the *para*-chlorobenzoic and *para*-bromobenzoic acid crystal structure were investigated. Hirshfeld surface analysis demonstrated that hydrogen bonding,  $\pi \cdots \pi$  contacts and halogen-halogen interactions are responsible for the specific packing of molecules in crystals. Modeling these interactions on an isolated pair of molecules proved to be effective only in the case of hydrogen bonds. Two-layer ONIOM method successfully reproduced the geometry of pairs of molecules linked with halogen-halogen interactions and  $\pi \cdots \pi$  contacts as well. For the DFT calculations, four DFT functionals (B3LYP, B3LYP-D3, M06-2X and  $\omega$ B97X-D) in combination with the five basis sets (6-31G(d,p), 6-311G(d), 6-311G(d,p), 6-311+G(d,p) and 6-311++G(d,p)) were used. Hypothetical systems were modeled by replacing chlorine atoms with bromine and vice versa. Type II of halogen-halogen interactions was found to be preferred over type I interactions, although experimental data for *para*-chlorobenzoic acid suggest that type I interaction is better. QTAIM method reveals the existence of additional C–H $\cdots$ X interaction.

ONIOM method approach provides geometries comparable to those in the crystal. Calculated interaction energies show trends with experimental data. Choosing an adequate model system proved to be of great importance for investigation of specific intermolecular interactions.

Keywords: molecular modeling, intermolecular interactions, crystal structure, ONIOM method, *para*-halogenbenzoic acid, QTAIM method, Hirshfeld surface analysis

## 1 Uvod

U posljednjih nekoliko godina sve više se nastoji povezati kristalna struktura novih materijala s njihovim fizikalnim i kemijskim svojstvima. Razumijevanje odnosa između kemijske strukture i svojstava materijala danas je jedno od temeljnih područja istraživanja u prirodnim znanostima. Uz klasične eksperimentalne tehnike sve veću pažnju privlači računalna kemija. Razvojem računala i novih računalnih metoda moguće je proučavanje sve većih i većih kemijskih sustava.

Osim biološki zanimljivih molekula, kao složene sustave možemo promatrati i kristale. Njihovo modeliranje rezultira boljim razumijevanjem međumolekulskih interakcija i omogućava dizajniranje novih kristalnih struktura organskih molekula i anorganskih kompleksa. Zanimljivo je istraživanje polimorfizma u kristalima što je važno npr. u farmaceutskoj industriji.<sup>1,2</sup> U kristalima je važno identificirati bliske kontakte između pojedinih atoma i molekula u kristalnom pakiranju, predvidjeti i kontrolirati jakost pojedinih međumolekulskih sila kao što su vodikove veze, halogen-halogen interakcije,  $\pi \cdots \pi$  kontakti i van der Waalove sile. Problem se svodi na pronalaženje i definiranje jakih, izraženih i pouzdanih nekovalentnih interakcija koje su često međusobno ovisne i teško ih je odvojiti.

U svrhu rješavanja tog problema u ovom radu iskoristit će se kristalne strukture preuzete iz kristalografske baze podataka (engl. *Cambridge Structural Database (CSD)*), metode računalne kemije i programi kojima se vizualiziraju pojedini tipovi interakcija. Prilikom modeliranja velikih složenih sustava standardnim metodama optimizacije geometrije postoje ograničenja. Naime, kristali su složeni sustavi koji sadrže međusobno ovisne komponente koje se ne smiju tretirati neovisno ako želimo dobiti točne rezultate. Vrlo česta aproksimacija kristalne strukture s dvije molekule međusobno povezane određenim tipom međumolekulske interakcije nije uvijek i najbolji model. U slučaju jakih vodikovih veza kvantno-mehaničke metode daju geometrije usporedive s eksperimentalno određenim. Međutim, slabe interakcije, poput slabih vodikovih veza, halogen-halogen interakcija i  $\pi \cdots \pi$  kontakata, rezultiraju geometrijama koje su različite od onih u kristalnoj strukturi.

Jedan od ciljeva ovog rada pronaći je optimalni računalni model kojim bi se moglo jednostavno i brzo modelirati većinu međumolekulskih interakcija u kristalima. Osnovna pretpostavka za uspješno razumijevanje međumolekulskih interakcija te njihovo

kvantificiranje (npr. izračun energija interakcije i vrijednosti topoloških parametara), prije svega je uspješno optimizirana geometrija usporediva s onom u kristalnoj strukturi. Postavlja se pitanje kako računalno modelirati međumolekulske interakcije u kristalu i na koji način tretirati okolinu oko molekula čije interakcije želimo kvantitativno izraziti. S obzirom da nije moguće provoditi račune na beskonačnoj periodičkoj kristalnoj strukturi, potrebno je reducirati sustav na konačni broj molekula. Kako bi se uštedilo računalno vrijeme cilj je odrediti najmanji broj molekula potreban za dobar opis specifične međumolekulske interakcije u kristalnoj strukturi.

U ovom radu koristit će se višerazinski pristup u modeliranju složenog sustava (modificirani QM/MM pristup). Slične ideje su već primijenjene na velikim biološkim sustavima. Naime, ONIOM (engl. *Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics*) pristup pokazao se uspješnim u proučavanju aktivnog mjesta enzima u kojem je cijeli sustav moguće podijeliti na nekoliko razina prema važnosti koje se onda modeliraju na različitim razinama teorije. Samo aktivno mjesto od najvećeg je interesa i modelira se na najvišoj razini teorije. Na taj način postiže se odgovarajući kompromis između točnosti rezultata i utrošenog računalnog vremena.

U predloženom istraživanju odabrana su dva derivata *para*-halogenbenzojeve kiseline (klor i brom) koji se razlikuju po kristalnom pakiranju. Razlika je najvjerojatnije posljedica svojstava klora i broma što rezultira drugačijim tipom halogen-halogen interakcije. Metodama računalne kemije odabrani sustavi bit će analizirani višerazinskim modelom. Središnji sloj sadržavat će dvije molekule povezane specifičnom interakcijom od interesa, a okolni sloj bit će sastavljen od najmanjeg broja molekula koje okružuju središnji sloj. Molekule u središnjem sloju računat će se na višoj razini teorije, kvantno-mehaničkim (QM) metodama (npr. teorija funkcionala gustoće, engl. *Density Functional Theory* (DFT)), dok će okolina biti modelirana na nižoj razini teorije semiempirijskim metodama (SE).

Osnovni cilj ovog istraživanja je pronalazak računalnog modela kojim bi se pomoću relativno malog broja molekula moglo opisati ponašanje molekula u cijelom kristalu. Dobiveni model mogao bi biti koristan za strukturnu analizu sličnih kristalnih sustava, u daljnjim istraživanjima kristalnih struktura koje su podložne polimorfizmu, kao i u istraživanju kemijskih reakcija u čvrstoj fazi.



## 2 Literaturni pregled

### 2.1 Kristali

Kristali se mogu definirati s obzirom na njihova mikroskopska svojstva temeljena na periodičnom rasporedu atoma ili molekula u kristalnoj strukturi. Iznimka su kvaziperiodični kristali ili kvazikristali čija je struktura strogo određena, ali nije periodična.<sup>3</sup> U mineralogiji i kristalografiji, kristalna struktura je jedinstveni raspored atoma ili molekula u tekućem kristalu ili čvrstom materijalu.<sup>4</sup> Kristalna struktura proizlazi iz prirode ponašanja molekula koje se nastoje složiti u simetrične periodične uzorke preko privlačnih međumolekulskih interakcija. Kristalna struktura može se zamisliti kao beskonačno ponavljanje trodimenzionalnog uzorka koji se naziva jedinična ćelija. Jedinična ćelija računa se iz najjednostavnije moguće reprezentacije molekula u kristalu, poznate kao asimetrična jedinica. Asimetrična jedinica translacija se u jediničnoj ćeliji različitim simetrijskim operacijama što rezultira konstrukcijom kristalne forme kroz ponavljanje jedinične ćelije u tri dimenzije. Postoji dvjesto trideset mogućih kristalnih simetrija koje nazivamo kristalografskim prostornim grupama, a te prostorne grupe klasificirane su u sedam kristalnih sustava: trikliniski, monokliniski, rompski, tetragonski, kubični, trigonski ili romboedarski i heksagonski kristalni sustav. Kristalne strukture i njihova simetrija određuju mnoga makroskopska fizikalna svojstva kristalnog materijala, kao što su npr. nelinearna optička svojstva, električna i magnetska svojstva, itd.<sup>1,5</sup>

### 2.2 Polimorfizam

Ista skupina atoma može ponekad kristalizirati na različite načine. U kemiji materijala, polimorfizam je mogućnost postojanja neke tvari u čvrstom stanju u više od jedne kristalne forme, odnosno kristalne faze, i uobičajeni je fenomen kod mnogih organskih molekula.<sup>6,7,8,9,10</sup> Polimorfizam kristalnih struktura potencijalno se može pronaći u bilo kojem kristalnom materijalu uključujući polimere, minerale i metale, a isto tako se odnosi na alotropiju kod kristala čistih kemijskih elemenata. Razlog različitog rasporeda molekula u kristalu je njihova tendencija ka postizanju najmanje energije.<sup>11</sup> Takve razlike kontrolirane su najčešće utjecajem otapala i temperature. Različiti polimorfi neke tvari mogu pokazivati različita fizikalno kemijska ili mehanistička svojstva, stoga je istraživanje polimorfije kristalnih struktura od ključne važnosti u znanosti i njihovoj industrijskoj primjeni. Polimorfizam je izuzetno važan u farmaceutskoj industriji, industriji boja i

pigmenata, industriji hrane, agrokemijskoj industriji i industriji eksploziva. Mnogi lijekovi dobivaju odgovarajuće certifikate za tržišnu primjenu upravo zbog specifične kristalne forme, odnosno određenog polimorfa. Isto tako, polimorfizam kod lijekova ima direktan utjecaj prilikom primjene lijeka u medicinske svrhe. Lijekovi su često u obliku kristalnih tvari i konzumiraju se oralno, prilikom čega mehanizam i brzina djelovanja lijeka u organizmu izravno ovisi o polimorfiji kristala.

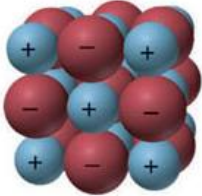
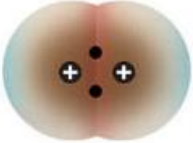
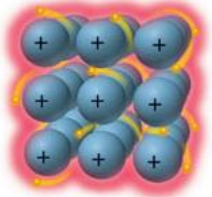






### 2.3 Međumolekulske interakcije u kristalu

Predviđanje željenih svojstava materijala povezano je s razumijevanjem međumolekulskih interakcija. U svom znanstvenom radu G. R. Desiraju napisao je između ostalog kako “*Crystal engineering is the rational design of functional molecular solids and understanding of intermolecular interactions in the context of crystal packing and in the utilization of such understanding in the design of new solids*”<sup>12</sup> čime je istaknuo važnost definiranja međumolekulskih interakcija u kristalima.

Fizikalna svojstva poput tališta, vrelišta, tlaka para, hlapljivosti, viskoznosti, napetosti površine i topljivosti povezana su s privlačnim silama između molekula. Te privlačne sile nazivaju se međumolekulske sile i važno ih je pravilno opisati kako bi razumijevanje makroskopskih fizikalnih svojstava bilo što bolje. Sažeto prikazane vezne i nevezne interakcije s pripadajućim energijama prikazuje Tablica 1.

Međumolekulske interakcije su slabije od unutar molekularnih interakcija. Međumolekulske sile dalekog su dometa i najjače u slučaju elektrostatskih interakcija. Budući da elektrostatske sile ne mogu objasniti sve tipove interakcija, potrebno je definirati nove tipove. Inducirajuće sile posljedica su preraspodjele elektronske gustoće u prisutnosti susjedne molekule. Te sile uvijek su privlačne, ali u pravilu kraćeg dometa nego elektrostatske. U slučaju da nabijene molekule ili ioni induciraju dipolni moment susjedne neutralne molekule, te dvije vrste ostvarivat će privlačne međumolekulske interakcije. Postoje i drugi tipovi inducirajućih sila, a to su na primjer stalni dipol-inducirani dipol sile i druge. Sile koje nisu rezultat stalne raspodjele naboja već promjene naboja nazivaju se Londonove disperzne sile. Ovaj tip međumolekulskih interakcija je sveprisutan i jako važan u sustavima koji ne posjeduju ostale tipove molekularnih interakcija. Primjer su plemeniti plinovi koji mogu biti i u tekućem agregatnom stanju, prilikom čega su disperzne interakcije te koje su ključne s obzirom da ne postoje elektrostatske ili inducirajuće sile. Veličina, volumen i oblik molekula određuju jačinu disperznih sila. Što su veće molekule, veća je disperzna sila.

Tablica 1. Tipovi i usporedba veznih (unutarmolekulskih) i neveznih (međumolekulskih) interakcija.<sup>13</sup>

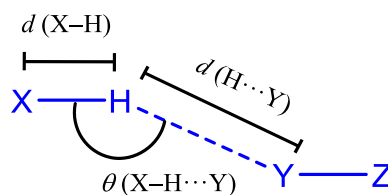
Sila	Model	Osnova interakcije	Energija (kJ mol <sup>-1</sup> )
<b>Vezna</b>			
ionska		kationi-anioni	400-4000
kovalentna		jezgre-zajednički elektronski par	150-1100
metalna		kationi-delokalizirani elektroni	75-1000
<b>Nevezna</b>			
ion-dipol		ionski naboj-dipolni naboj	40-600
vodikova veza		polarna veza s vodikom-dipolni naboj	10-40
dipol-dipol		dipolni naboji	5-25
ion-inducirani dipol		ionski naboj-polarizabilni elektronski oblak	3-15
dipol-inducirani dipol		dipolni naboj-polarizabilni elektronski oblak	2-10
dispersne (Londonove)		polarizabilni elektronski oblaci	0.05-40

Međumolekulske interakcije također su ključne prilikom preraspodjele atoma i molekula u polimerizacijskim kemijskim reakcijama u čvrstoj fazi. Klasična vodikova veza primjer je jake međumolekulske interakcije u kristalima, i proučava se u kristalnim strukturama dugi niz godina.<sup>2,14</sup>

U svrhu ispitivanja primjene u kristalnom inženjeringu, u posljednje vrijeme istraživanje je usmjereno prema slabijim tipovima međumolekulskih interakcija, jakosti obično 15 ili manje  $\text{kJ mol}^{-1}$ , kao što su na primjer halogen veze, neklasične vodikove veze, halogen-halogen interakcije i  $\pi \cdots \pi$  kontakti.<sup>15,16,17,18</sup>

## 2.4 Vodikova veza

Vodikova veza (HB) može se definirati kao privlačna interakcija između atoma vodika molekule ili dijela molekule  $X-H$  u kojem je  $X$  atom elektronegativniji od vodika, i atoma ili skupine atoma u istoj ili različitoj molekuli za koju postoji dokaz o nastajanju vodikove veze na temelju nekoliko predloženih kriterija.<sup>19</sup> Uobičajenu vodikovu vezu prikazuje Slika 1. kao  $X-H \cdots Y-Z$  pri čemu je  $X$  donor vodika, a  $Y$  akceptor vodika. Dokaz za postojanje vodikove veze može biti eksperimentalan ili teorijski, ili, najbolje kombinacija obje vrste dokaza.



Slika 1. Geometrijski parametri za opis vodikove veze  $X-H \cdots Y-Z$ .

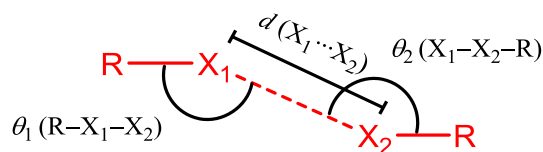
Postoji niz kriterija za utvrđivanje vodikove veze. Jedan od kriterija je geometrijski i temelji se na što kraćoj udaljenosti  $H \cdots Y$  i kutu što bližem  $180^\circ$ . Dva kriterija ovise o prirodi fizikalnih sila uključenih u vodikovu vezu. Interakcija nije isključivo posljedica disperznih sila, važnu ulogu imaju i elektrostatske sile. Dva kriterija odnose se na opažene signale dobivene eksperimentalnim tehnikama, vibracijske frekvencije dobivene infracrvenom spektroskopijom i kemijski pomaci u spektru nuklearne magnetske rezonancije. Posljednji kriterij odnosi se na Gibbsovu energiju nastajanja vodikove veze koja bi trebala biti veća od termalne energije sustava, što je uvjet da bi se vodikova veza opazila eksperimentalno. Osim ovih šest navedenih kriterija za opis vodikove veze postoje još neke karakteristike vodikovih veza, npr. kooperativnost u mreži vodikovih veza, prijenos protona, usmjerenost veza i utjecaj na pakiranje u kristalu, korelacija između prenesenog naboja i jakosti vodikove veze, postojanje kritične točke veze između  $H$  i  $Y$  u

topološkoj analizi elektronske gustoće, te korelacija energije vodikove veze s  $pK_a$  vrijednosti vrste D–H i  $pK_b$  vrijednosti vrste A–Y. Vodikove veze klasificiraju se na jake, većinom kovalentnog karaktera i energije interakcije od oko 65 do 200  $\text{kJ mol}^{-1}$ , vodikove veze umjerene jakosti, većinom elektrostatske prirode i energije interakcije od oko 20 do 65  $\text{kJ mol}^{-1}$ , i slabe koje su isključivo kontrolirane elektrostatskim silama i jakosti manje od 20  $\text{kJ mol}^{-1}$ .<sup>20</sup>

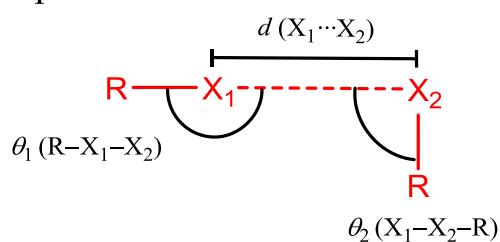
## 2.5 Halogen-halogen interakcije

Nekovalentne halogen interakcije (XB) važno su područje istraživanja i teme mnogih znanstvenih radova posljednjih godina u domenama kristalnog inženjeringa.<sup>21</sup> Halogen veza odnosi se na nekovalentnu interakciju koja uključuje atom halogena kao akceptor elektronske gustoće. Halogen veza općenito se javlja između elektrofilnog halogenog atoma kao Lewisove kiseline, i elektron donirajućeg atoma kao Lewisove baze. Pronađeno je kako je takva interakcija privlačna i uglavnom je elektrostatske prirode sa znatnim utjecajem prijenosa naboja, polarizacije i disperznih sila.<sup>22</sup>

(a) Tip I



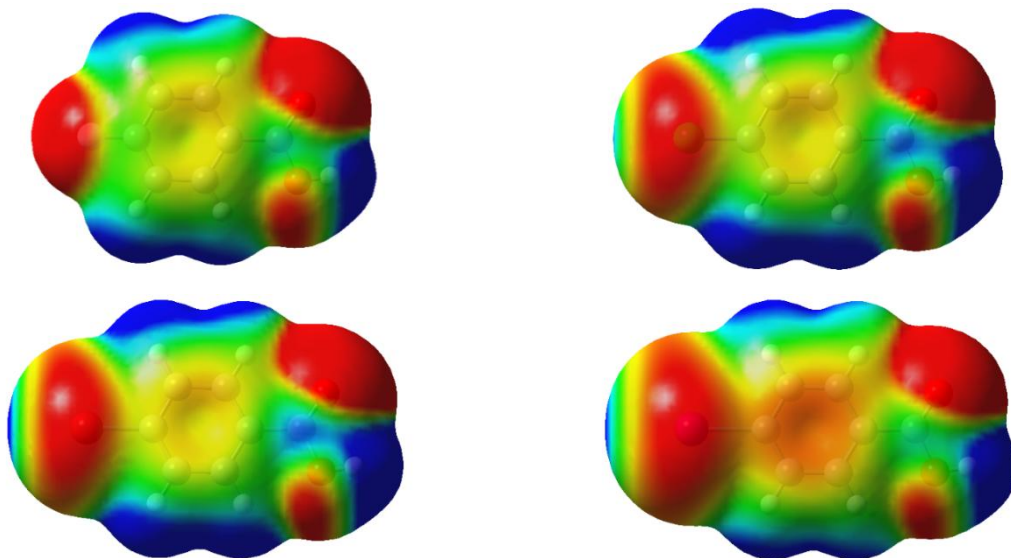
(b) Tip II



**Slika 2. Tipovi halogen-halogen interakcija: (a) Tip I,  $\theta_1 = \theta_2$ . (b) Tip II,  $\theta_1 = 180^\circ$ ,  $\theta_2 = 90^\circ$ . (R = organska skupina, X = Cl, Br, I).**

Halogen-halogen ( $\text{R-X}_1 \cdots \text{X}_2\text{-R}$ ) interakcije okarakterizirane su sljedećim geometrijskim parametrima. Udaljenost između dva atoma halogena ( $r_i$ ) manja je od zbroja van der Waalsovih polumjera ( $r_{\text{vdW}}$ ). Postoje dvije vrste geometrije halogen-halogen interakcije (Slika 2.). Tip I javlja se kada je  $\theta_1 = \theta_2$ . Tip II javlja se kada su kutovi  $\theta_1 \approx 180^\circ$  i  $\theta_2 \approx 90^\circ$ , a dvije molekule u interakciji nalaze se u gotovo okomitom položaju.<sup>23</sup>

Predloženo je nekoliko teorija za tumačenje halogen-halogen interakcija. Prirodu halogen veze uspješno može objasniti teorija  $\sigma$ -šupljine (Slika 3.). Uobičajeno se kovalentno vezani atomi halogena promatraju kao negativno nabijena područja u molekulama.



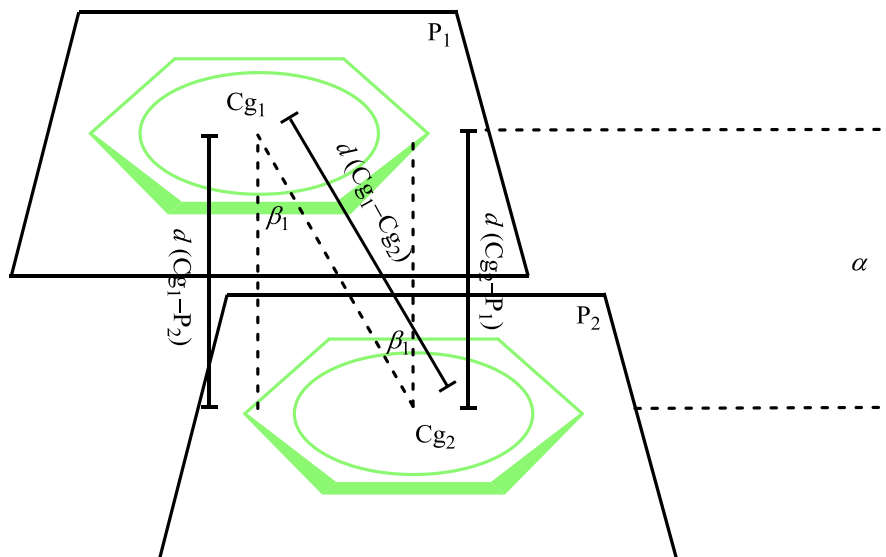
**Slika 3.** Elektrostatski potencijal mapiran na plohu ukupne elektronske gustoće *para*-halogenbenzojeve kiseline (4-fluor, 4-klor, 4-brom i 4-jodbenzojeva kiselina), B3LYP-D3/6-311++G(d,p).

Teorija  $\sigma$ -šupljine definira područje pozitivnog elektrostatskog potencijala s vanjske strane atoma halogena.<sup>24</sup> Anizotropija naboja elektronske gustoće halogenog atoma vezanog za ugljikov atom posljedica je  $\sigma$ -elektron odvlačećeg efekta, koji rezultira stvaranjem parcijalnog pozitivnog naboja u dijelu valentne sfere atoma halogena suprotno od kovalentne veze.<sup>25</sup> Lokalni manjak elektronske gustoće smješten suprotno od  $\sigma_{R-X}$  veze definira se kao  $\sigma$ -šupljina. Tri faktora utječu na prisutnost  $\sigma$ -šupljine i njezinu jakost. To su polarizabilnost, elektronegativnost i akceptorska moć halogena. Kada je halogen polarizabilniji ili ima manju elektronegativnost, potencijal  $\sigma$ -šupljine može postati pozitivniji. Tako pozitivnost  $\sigma$ -šupljine raste u nizu  $F < Cl < Br < I$ .

## 2.6 $\pi \cdots \pi$ kontakti

U kemiji,  $\pi$ -slaganje odnosi se na privlačne, nekovalentne elektrostatske interakcije između aromatskih prstenova. Takve interakcije važne su kod bioloških sustava prilikom slaganja dušičnih baza i strukturiranja molekula DNA i RNA, strukturiranja proteina, u kemiji materijala i teorijskom razmatranju reakcijskih mehanizama. Postoji široki spektar slabih disperznih  $\pi$  interakcija uključujući  $H \cdots \pi$ ,  $\pi \cdots \pi$ ,  $kation \cdots \pi$  i  $anion \cdots \pi$  interakcije

koje se istražuju posljednjih godina.<sup>26,27</sup> Interakcije između  $\pi$ -elektronskih sustava vrlo često rezultiraju paralelnim pomaknutim tipom slaganja dvaju prstena. Slika 4. prikazuje neke od geometrijskih parametara kojima se često opisuje  $\pi$ -slaganje.



**Slika 4. Jedan od načina  $\pi$ -slaganja molekula s pripadajućim geometrijskim parametrima. Šest atoma u prstenu definiraju centre (Cg) i ravnine (P). Kut  $\alpha$  je diedarski kut između ravnina.**

## 2.7 Istraživanje međumolekulskih interakcija u kristalima

Supramolekularna kemija i procesi poput kristalizacije uvjetovani su nekovalentnim interakcijama. Te interakcije pokrivaju široki raspon različitih vrsta međumolekulskih sila uključujući Coulombove interakcije, vodikove veze, halogen veze i  $\pi \cdots \pi$  kontakte. Međumolekulske interakcije dovoljno su jake i preferirano utječu na izgradnju molekularnih struktura. Obuhvaćaju akceptorske i donorske atome za različite tipove kontakata što dovodi do izgradnje molekularnog uzorka na kontroliran način. Prilikom slaganja u kristalu u usmjeravanju molekula mogu sudjelovati vodikove veze, halogen veze i  $\pi \cdots \pi$  interakcije.

Energije interakcija vrlo jakih vodikovih veza u rasponu su oko 65 i 170 kJ mol<sup>-1</sup>, zatim jakih vodikovih veza između 15 i 65 kJ mol<sup>-1</sup>, a slabih vodikovih veza oko 15 kJ mol<sup>-1</sup> ili manje.<sup>17</sup> Što se tiče  $\pi \cdots \pi$  kontakata, energije takvih interakcija iznose do 50 kJ mol<sup>-1</sup>.<sup>28,29</sup> Jakost halogen veza usporediva je s jakošću vodikovih veza, od slabih halogen interakcija (oko 5 kJ mol<sup>-1</sup>) do jakih interakcija (180 kJ mol<sup>-1</sup>).<sup>30</sup> Osim jačine i usmjerenja, međumolekulske interakcije imaju i određenu selektivnost. Ako molekularni blokovi sadrže dvije ili više aktivnih atoma ili funkcionalnih skupina, kontakti moraju biti predvidivi kako bi se formirao određeni raspored molekula u kristalu.<sup>21,31</sup> Aakeröy i

suradnici pokazali su kako blisko povezane interakcije, kao npr. vodikove veze i halogen veze, mogu postojati u istoj strukturi i djelovati kompetitivno.

Međumolekulske interakcije u kristalima moguće su uzrok pojave polimorfizma i istražuju se kombinacijom kristalografskih metoda, računalnih tehnika i modernih pristupa analize Hirshfeldove površine. Kao posljedica efekta kristalnog pakiranja i ostalih međumolekulskih interakcija u kristalu, konformacije molekula u kristalnoj strukturi ne moraju odgovarati konformacijama najniže energije kod izoliranih molekula, što dovodi do formiranja različitih polimorfa.

Osim usporedbe geometrijskih parametara, u proučavanju interakcija često se koristi analiza Hirshfeldove površine. U usporedbi sa standardnim geometrijskim kriterijima koji se temelje na sumi van der Waalsovih polumjera, ona ukazuje na dominantnu ulogu međumolekulskih halogen interakcija i važnost prilikom molekuskog pakiranja i strukturiranja kristalnih polimorfa.<sup>32</sup> Od računalnih metoda, često se koristi topološka analiza elektronske gustoće. Primjer je Baderova QTAIM (engl. *Quantum Theory of Atoms In Molecules*) analiza.

## 2.8 Analiza Hirshfeldove površine

Novi način istraživanja međumolekulskih interakcija i pakiranja molekula u kristalu temelji se na analizi Hirshfeldove površine.<sup>33</sup> Metodu su razvili Spackman i suradnici s namjerom da se definira prostor kojeg zauzima jedna molekula u kristalnoj strukturi.<sup>34</sup> Takva površina konstruirana je dijeljenjem prostora u kristalu na područja u kojima vrijednost sume sferno uprosječene elektronske gustoće svakog atoma molekule (promolekule) prelazi doprinose ostalih molekula ukupnoj elektronskoj gustoći u kristalu (prokristalu).

Metodom analize Hirshfeldove površine moguće je analizirati kristalnu strukturu s obzirom na udaljenosti i kutove, kristalno pakiranje ili slaganje molekulkih fragmenata uz identifikaciju bliskih kontakata u kristalu.<sup>35</sup> Analiza međumolekulskih interakcija korištenjem Hirshfeldove površine predstavlja napredak koji supramolekularnim kemičarima i kristalnim inženjerima omogućava detaljniji uvid u kristalno pakiranje. Tehnike analize Hirshfeldove površine omogućuju vizualizaciju i slikoviti prikaz raznih tipova međumolekulskih interakcija, koje se identificiraju oblicima, konturnim razinama i bojama dobivenim računalnim tehnikama. Razlaganje površine interakcija i kvantificiranje interakcija pomoću 2D molekularnog “otiska prsta” omogućuje potpunu raspodjelu interakcija na pojedine fragmente.<sup>36,37,38</sup> Mapiranje  $d_{\text{norm}}$  vrijednosti na površinu koristi se



za identifikaciju vrlo bliskih međumolekulskih interakcija. Vrijednost  $d_{\text{norm}}$  može biti negativna ili pozitivna ovisno jesu li međumolekulski kontakti manji ili veći od  $r_{\text{vdW}}$  (van der Waalsovog polumjera). Tablica 2. prikazuje definiciju  $d_{\text{norm}}$ .

**Tablica 2. Funkcije udaljenosti i zakrivljenosti mapirane na Hirshfeldovu površinu.**

Funkcija	Simbol i definicija	Raspon mapiranja
Udaljenost od točke na površini do najbliže atomske jezgre s vanjske strane površine	$d_e$	od crvenog (male udaljenosti) preko zelenog do plavog (velike udaljenosti)
Udaljenost od točke na površini do najbliže atomske jezgre s unutrašnje strane površine	$d_i$	od crvenog (male udaljenosti) preko zelenog do plavog (velike udaljenosti)
Indeks oblika površine, $S$ , kvalitativna mjera oblika, definirana parametrima zakrivljenosti $\kappa_1$ i $\kappa_2$	$S = \frac{2}{\pi} \arctan\left(\frac{\kappa_1 + \kappa_2}{\kappa_1 - \kappa_2}\right)$	-1,0 (konkavno) preko 0,0 (minimalna površina) do +1,0 (konveksno)
Zakrivljenost, $C$ , kvantitativna mjera oblika, definirana parametrima zakrivljenosti $\kappa_1$ i $\kappa_2$	$C = \frac{2}{\pi} \ln \sqrt{\kappa_1^2 + \frac{\kappa_2^2}{2}}$	-4,0 (plošno) preko 0,0 (jedinična sfera) do +4,0 (singularno)
Normirana udaljenost kontakata, definirana parametrima $d_e$ , $d_i$ i van der Waalsovih polumjerima atoma	$d_{\text{norm}} = \frac{d_i - d_e^{\text{vdW}}}{r_i^{\text{vdW}}} + \frac{d_e - d_e^{\text{vdW}}}{r_e^{\text{vdW}}}$	od crvenog (udaljenosti manje od sume van der Waalsovih polumjera) preko bijelog do plavog (udaljenosti veće od sume van der Waalsovih polumjera)

Parametar  $d_{\text{norm}}$  najčešće se prikazuje na površini kombinacijom crvene, bijele i plave boje, gdje su svjetlo crvene točke bliski kontakti, bijelo područje kontakti vrijednosti bliskih van der Waalsovih udaljenostima, a plavo područje nepostojanje bliskih kontakata. Elektrostatski potencijal dobiven iz valne funkcije sustava *ab initio* kvantno-mehaničkim računalnim metodama također se može mapirati na Hirshfeldovu površinu.<sup>39</sup> Na temelju zakrivljenosti može se govoriti o tipu slaganja molekula (npr.  $\pi$ -slaganje), a indeks oblika površine koristi se u komplementarnom dvodimenzijском mapiranju.<sup>33,40</sup>

## 2.9 Računalno modeliranje molekula

Teorijska istraživanja koriste se za bolje razumijevanje i interpretaciju eksperimentalnih podataka, predviđanja svojstava molekula, u istraživanju reakcijskih mehanizama, prilikom objašnjavanja odnosa između kemijske strukture i svojstava novih materijala, u tumačenju molekulskih interakcija, farmaceutskoj industriji i dizajniranju lijekova i katalizatora. Dimenzija problema koji se mogu teorijski proučavati pomiče se

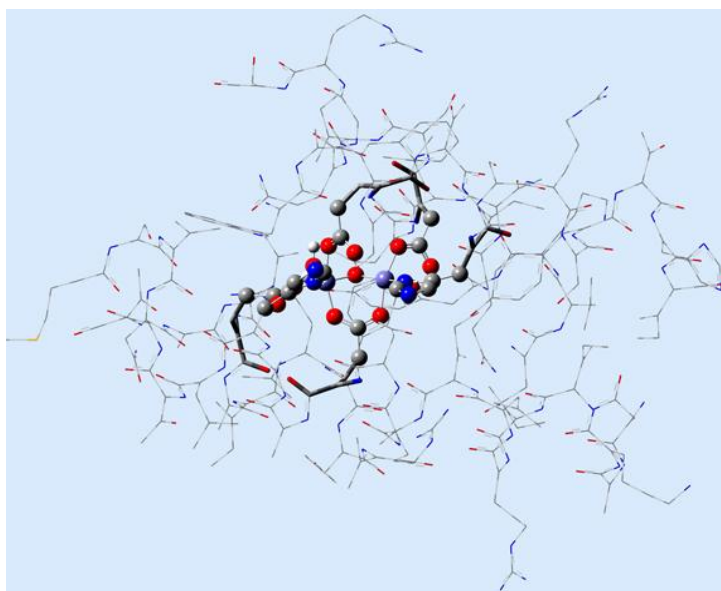
prema sve većim i složenijim sustavima, što je do prije nekoliko godina bilo nezamislivo. Metode modeliranja molekulskih sustava mogu se podijeliti na klasične metode, gdje je energija dana analitički (molekulska mehanika koja elektrone promatra indirektno putem parametrizacije), i kvantno-mehaničke metode, kod kojih se energija sustava dobiva rješavanjem Schrödingerove jednadžbe (*ab initio*, semiempirijske i DFT metode koje elektrone promatraju i opisuju eksplicitno). Molekulska mehanika je matematička procedura za računanje energije molekulskih sustava, pri čemu jednadžbe, parametre i algoritme, koji definiraju plohu potencijalne energije molekuskog sustava, kolektivno nazivamo poljem sila. *Ab initio* metode za rješavanje Schrödingerove jednadžbe ne uključuju empirijske parametre, već se temelje na teorijskim principima kvantne mehanike. Drugi pristup u rješavanju Schrödingerove jednadžbe, teorija funkcionala gustoće (engl. *Density Functional Theory* (DFT)), temelji se na činjenici da je energija sustava jednoznačno definirana njegovom elektronskom gustoćom.<sup>41,42</sup>

## 2.10 ONIOM metoda

Izbor metode i osnovnog skupa prilikom računalnog istraživanja nekog sustava gotovo uvijek uključuje pronalaženje kompromisa između točnosti računa i vremena trajanja računa s obzirom na ograničenja računalnih resursa kojima raspolažemo. Međutim, točnost i brzina računa naglo opadaju s povećanjem sustava koje proučavamo, što rezultira ograničenjima s obzirom na veličinu sustava koji mogu biti analizirani računalnim metodama. Posljedica je da se mnogi složeni kemijski ili biološki sustavi ne mogu istraživati uobičajenima računalnim pristupima. Jedna od metoda kojom bi se takva ograničenja mogla na neki način kompenzirati je tzv. ONIOM metoda implementirana u računalnom programu Gaussian09. Metodu su originalno razvili K. Morokuma i suradnici<sup>43</sup>, a prvi put pojavila se u računalnom programu Gaussian98 s nekoliko značajnih inovacija i modifikacija u kasnijim inačicama Gaussian03 i Gaussian09. Primjenjivost ove metode na složene kemijske i biološke sustave iskorištena je prilikom računanja relativne energije, optimizacije geometrije, predviđanja vibracijskih frekvencija i električnih i magnetskih svojstava sustava.

ONIOM (engl. *Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics*) metoda je računalna tehnika za modeliranje velikih složenih kemijskih sustava pomoću koje se istraživani sustav dijeli u dva ili tri sloja koji sadrže komponente sustava koje se tretiraju na različitim razinama teorije. Istraživanja pokazuju kako su rezultati ONIOM metode ekvivalentni onima koje bismo dobili standardnim računalnim metodama

dugotrajnim računima na visokoj razini teorije na cijelom sustavu.<sup>8,44</sup> ONIOM metoda može koristiti klasične metode molekulske mehanike (MM) ili semiempirijske (SE) metode za opisivanje sustava kao cjeline, odnosno *ab initio* metode za dio sustava čiju elektronsku strukturu želimo točno opisati. Takve kvantno-mehaničke i klasične kombinirane metode označavamo kao QM/MM. Alternativno, mogu se kombinirati dvije kvantno-mehaničke metode, na primjer semiempirijske metode i *ab initio* ili DFT metode što onda označavamo kao QM/QM kombinirane metode. Dakle, ONIOM metoda upotrebljava se za velike molekularne sustave u različitim sferama istraživanja, uključujući enzimske reakcije, reakcijske mehanizme organskih molekula, modeliranje površinskih klastera i reakcija na površinama, fotokemijske procese organskih vrsta, utjecaj supstituenata na reaktivnost organskih i organometalnih vrsta te modeliranje homogene katalize.



**Slika 5. Način definiranja slojeva na primjeru ribonukleotid-reduktaze.<sup>45</sup> Prikazane su tri razine sustava definirane ONIOM metodom.**

U ONIOM računu, sustav koji proučavamo podijeljen je u dva ili tri područja, obično se govori o slojevima, gdje je svaki sloj opisan različitom razinom teorije. Područje opisano najvišom razinom teorije najčešće obuhvaća najmanji broj atoma i u tom sloju nastoji se točno modelirati elektronska gustoća. Područje koje se tretira na najnižoj razini teorije često obuhvaća okolni sustav i efekte molekulske okoline ili otapala i tipično se opisuje računalno manje zahtjevnim metodama kao što su na primjer molekulska mehanika, semiempirijske metode ili temeljne *ab initio* Hartree-Fock (HF) metoda s relativno malim osnovnim skupom.

## 2.11 Modeliranje kristala

Zbog svoje složenosti i veličine, kristalne sustave je teško opisati klasičnim kvantno-mehaničkim metodama. Tehnike i uvjeti modeliranja kristala većinom obuhvaćaju račune provedene na niskoj razini teorije koristeći modelne sustave izoliranih molekula što ne daje rezultate zadovoljavajuće kvalitete. Pomoću periodičnih graničnih uvjeta (engl. Periodic Boundary Conditions (PBC)) nastoje se opisati sustavi kondenziranih faza, kao što su na primjer polimeri, molekulske površine i kristali. Tehnike periodičnih graničnih uvjeta prilikom modeliranja takvih sustava promatraju složeni kemijski sustav kao ponavljajuće periodične jedinične ćelije s relativno malim brojem molekula u svrhu određivanja strukture i makroskopskih svojstava materijala. S obzirom da su dimenzije realnih sustava prevelike za cjelovito istraživanje i simuliranje, sustav se reducira korištenjem pristupa periodičnih graničnih uvjeta, prilikom čega se makroskopska fizikalna svojstva računaju pomoću relativno malog broja atoma ili molekula. Sustav se smješta u periodične ćelije pogodne za računalnu simulaciju. Računalni program Gaussian09 može predvidjeti reaktivnost polimera predviđajući njihovu energiju izomerizacije i reakcijske mehanizme.

## 2.12 Kvantna teorija atoma u molekulama

QTAIM (engl. *Quantum Theory of Atoms In Molecules*) metoda daje odgovore na osnovna pitanja o shvaćanju atoma i njihovim svojstvima u molekulama, kao i informacije o teoriji veze. Ova teorija vrlo dobro može interpretirati podatke o elektronskoj gustoći dobivene kvantno-mehaničkim metodama ili eksperimentalno (difrakcijom rendgenskog zračenja). Metoda sve zaključke izvodi iz analize elektronske gustoće. Elektronska gustoća može se izravno analizirati gradijentom (vektorskog polja) koji se za neku skalarnu funkciju  $f(x)$  po vektorskoj varijabli  $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$  označava kao  $\nabla f$  gdje  $\nabla$  predstavlja diferencijalni operator.

$$\nabla f = \left( \frac{\partial f}{\partial x_1}, \frac{\partial f}{\partial x_2}, \dots, \frac{\partial f}{\partial x_n} \right)$$

Staza gradijenta, odnosno trajektorija, predstavlja krivulju na koju je vektor gradijenta tangencijalan u svakoj točki. Trajektorije su okomite na linije konstantne elektronske gustoće koje odgovaraju konturnim linijama elektronske gustoće. Kritične točke elektronske gustoće su točke u kojima svaka trajektorija započinje ili završava u točki gdje je gradijent jednak nuli. Osim trajektorija koje završavaju u jezgrama atoma, takozvanim nuklearnim atraktorima, postoje i trajektorije koje se sijeku u nekoj točki koja

nije nuklearni atraktor, nego se nalazi u prostoru između njih. U toj je točki gradijent također jednak nuli. Tako se može definirati međuatomska ploha koja se može smatrati granicom između atoma, a sastoji se od trajektorija koje počinju u beskonačnosti, a završavaju u kritičnoj točki između jezgara. Takva točka zove se kritična točka veze, a u toj točki elektronska gustoća postiže maksimum u dvodimenzionalnom prostoru, odnosno minimum u smjeru okomitom na tangencijalnu ravninu.

Kritične točke se klasificiraju prema drugoj derivaciji funkcije u promatranoj točki. U trodimenzionalnom prostoru promatra se matrica drugih derivacija, odnosno Hessian. Dijagonalizacijom Hesseove matrice dobiju se tri vlastite vrijednosti koje opisuju svaku kritičnu točku, na temelju kojih se mogu okarakterizirati kemijski najzanimljivija područja u molekuli, atomi i kemijske veze. Osim elektronske gustoće koja kao skalarna funkcija služi u interpretaciji topologije molekule, definira se i Laplacian elektronske gustoće koji sadrži komplementarne informacije.

$$\nabla^2 \rho = \left( \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \right)$$

Laplacian elektronske gustoće daje informaciju o mjeri lokalne zakrivljenosti funkcije i ukazuje na lokalnu koncentraciju polja. Ukoliko je Laplacian manji od nule, funkcija je lokalno koncentrirana, ako je vrijednost Laplaciana veća od nule, funkcija nije lokalno koncentrirana. Da bi se lakše povezala koncentracija polja uz pozitivni predznak, uvedena je funkcija  $L$  kao negativna vrijednost Laplaciana.<sup>20,46,47</sup>

$$L = -\nabla^2 \rho$$

Raspodjela elektrona može se iskoristiti kao koristan izvor informacija za karakterizaciju vodikovih veza, kao i drugih međumolekulskih interakcija. Koch i Popelier predložili su nekoliko kriterija temeljenih na QTAIM teoriji koji se mogu koristiti prilikom opisa vodikovih veza, uz one postojeće kriterije koji se danas koriste za opis vodikovih veza, a dobiveni su raznim eksperimentalnim tehnikama (Tablica 3.).<sup>48</sup> Prvi kriterij je postojanje kritične točke veze, koja topološki potvrđuje postojanje vodikove veze. Sljedeći kriterij govori kako vrijednost elektronske gustoće u kritičnoj točki mora biti u rasponu [0,002; 0,04] a.u., zatim vrijednost funkcije  $L$  (koja predstavlja negativnu vrijednost Laplaciana), za vodikovu vezu mora biti negativna i u rasponu [-0,15; -0,02] a.u. Ova tri navedena kriterija najčešće se koriste za opis vodikovih veza.

**Tablica 3. Kriteriji za određivanje i karakterizaciju vodikovih veza.**

---

<b>KRITERIJI</b>
1. Dosljedna topologija za svaku vodikovu vezu (kritična točka veze, staza veze, međuatomska ploha).
2. Vrijednost $\rho$ u kritičnoj točki veze u rasponu od 0,002 do 0,04 a.u.
3. Vrijednost $L(r)$ u kritičnoj točki veze u rasponu od -0,15 do -0,02 a.u.
4. Preklapanje atoma vodika s akceptorom vodika.
5. Gubitak naboja na atomu vodika.
6. Energijska destabilizacija atoma vodika.
7. Smanjenje dipolarne polarizacije atoma vodika.
8. Smanjenje volumena atoma vodika.

---

Slični pristup može se koristiti i u karakterizaciji ostalih slabih interakcija poput halogen-halogen interakcija i  $\pi$ - $\pi$  kontakata, međutim vrijednosti topoloških parametara nisu toliko precizno definirane kao u slučaju vodikove veze.

## 4 Eksperimentalni dio

### 4.1 Računalni i tehnički detalji

U svrhu odabira kristalnih sustava, pretražena je kristalografska baza podataka CSD (v5.34) (engl. *Cambridge Structural Database*). Kristalni sustavi vizualizirani su u programu Mercury 3.1.<sup>49</sup> Na temelju prisutnih interakcija (vodikova veza, halogen-halogen interakcija ili  $\pi \cdots \pi$  kontakt) odabrani su modelni sustavi s određenim brojem molekula na način da maksimalno okružuju središnji dio od dvije molekule (dimer) povezan određenom interakcijom. Modelni kristalni sustavi optimizirani su ONIOM metodom<sup>50,51</sup> u računalnom programu Gaussian09 (revision D.01).<sup>52</sup> Dio od najvećeg interesa (dimer povezan međumolekulskom interakcijom) modeliran je na DFT razini teorije. Testirana su četiri funkcionala – B3LYP, B3LYP-D3, M06-2X i  $\omega$ B97X-D u kombinaciji s pet osnovnih skupova: 6-31G(d,p), 6-311G(d), 6-311G(d,p), 6-311+G(d,p) i 6-311++G(d,p). Kao primjeri odabrani su vrlo često korišteni hibridni funkcionali B3LYP<sup>53</sup>, njegova inačica s uključenim Grimmeovim disperznim korekcijama B3LYP-D3<sup>54</sup>, Truhlarov hibridni funkcional M06-2X<sup>55</sup> i na kraju Head-Gordonov  $\omega$ B97X-D s korekcijama za opis disperzije dugog dometa.<sup>56</sup> Okolni sustav, kojeg čini najmanji potreban broj molekula kristalne okoline bio je u većini računa tijekom optimizacije “zamrznut”, a modeliran je semiempirijskom PM6 metodom<sup>57</sup>. Valjanost računskog modela procijenjena je superpozicijom optimiziranih i eksperimentalnih geometrija cijelog sustava i dimera, a kao kvantitativni kriterij odstupanja korištene su RMSD (engl. *Root-Mean-Square Deviation*) vrijednosti izračunate računalnim programom Maestro v9.1.<sup>58</sup> Za optimiziranje geometrije dimera izračunate su nekorrigirane energije interakcije  $E_{\text{int}}$  i energije interakcije  $E_{\text{int,CP}}$  korigirane za superpoziciju osnovnih skupova, BSSE (engl. *Basis Set Superposition Error*), koristeći Counterpoise metodu.<sup>59,60</sup>

Nakon što je na temelju RMSD vrijednosti i energija interakcije odabrana pogodna kombinacija DFT funkcionala i osnovnog skupa (B3LYP-D3/6-311++G(d,p)), pristupilo se modeliranju realnih i hipotetskih sustava po uzoru na postojeće kristalne sustave. Takvi hipotetski sustavi sadrže izmijenjene halogene atome. Kako bi se postigla što realnija geometrija, početni kristalni sustavi najprije su optimizirani semiempirijskom PM6 metodom. Na taj način došlo je do djelomične relaksacije sustava. Tijekom optimizacije odabran je niz geometrija (točke 0, 5, 10, 15, 20, 50, 100 i 150), pri čemu točka 0 odgovara geometriji odabranih molekula u kristalu, a točka 150 geometriji modelnog sustava nakon 150 optimizacijskih koraka. Te geometrije ponovno su optimizirane ONIOM metodom na

prethodno opisani način sa “zamrznutim” okolnim molekulama. Izračunata je korigirana energija interakcije i optimizirane geometrije su uspoređene s onima u kristalu, prilikom čega su za realne sustave izračunate RMSD vrijednosti.

Molekulske strukture vizualizirane su pomoću programa Spartan 10<sup>61</sup>, GaussView 5<sup>62</sup> i Chem3D 2012 v13<sup>63</sup>. Za svaki sustav, međumolekulske interakcije okarakterizirane su analizom Hirshfeldove površine<sup>64</sup> u programu CrystalExplorer v3.1<sup>65</sup>, te metodama populacijske analize, npr. Baderovom kvantnom teorijom atoma u molekulama (engl. *Quantum Theory of Atoms In Molecules* (QTAIM)).<sup>66</sup> Za topološku analizu elektronske gustoće AIM metodom korišten je program AIM2000.<sup>67</sup>



## 5 Rezultati i rasprava

### 5.1 Uvod

Cilj ovog rada jest provjera novog računalnog pristupa u modeliranju kristalnih struktura s naglaskom na što vjerniji opis geometrije molekula u kristalu i međumolekulskih interakcija u kristalnoj strukturi. Slaganje dobivenih računalnih geometrija sustava s eksperimentalnim vjerojatno bi omogućio precizniji izračun termodinamičkih i elektronskih svojstava što bi uvelike olakšalo analizu međumolekulskih interakcija i kontrolu prilikom dizajniranja novih materijala.

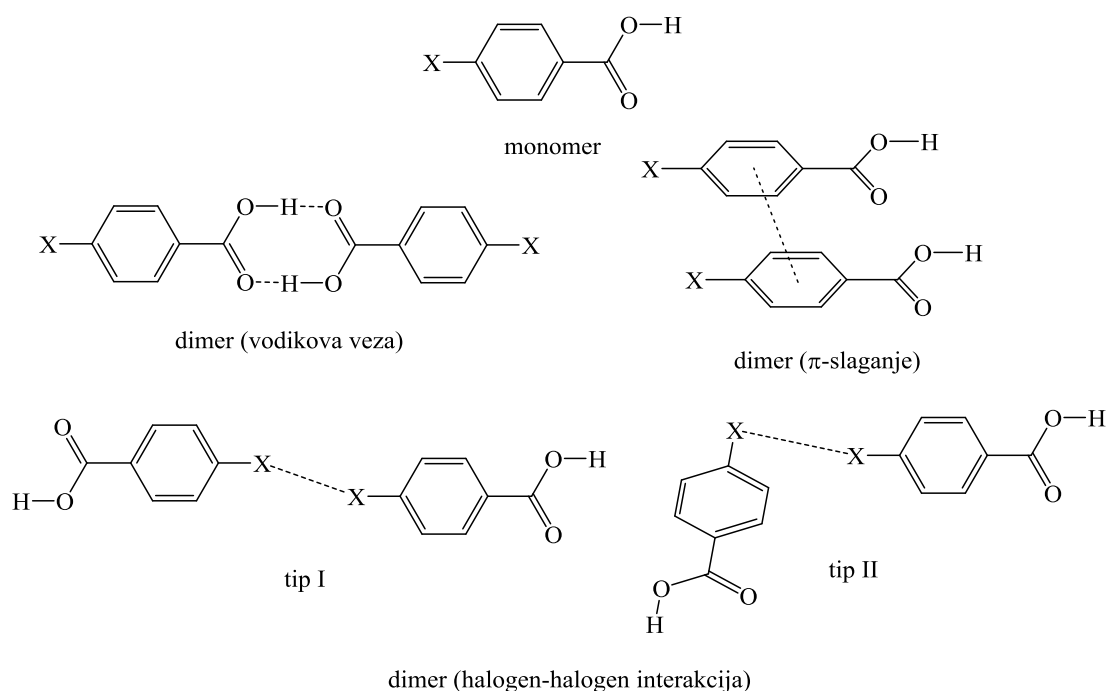
U tu svrhu odabrane su kristalne strukture modelnih spojeva *para*-halogenbenzojeve kiseline (Cl i Br), te su analizirane interakcije koje vode ka spajanju molekula u periodičku kristalnu strukturu. S obzirom da navedeni spojevi kristaliziraju u različitim prostornim grupama analizirani su specifični načini slaganja molekula koji uzrokuju navedene razlike.

Proučavanje je započelo optimizacijom geometrija monomernih molekula *para*-halogenbenzojevih kiselina (klor i brom) DFT metodama u kombinaciji s odabranim osnovnim skupovima. Modeliranje monomera bilo je očekivano uspješno, bez obzira na metodu. Zatim su iz kristalne strukture odabrani parovi molekula *para*-halogenbenzojeve kiseline povezani pojedinačnim tipom interakcije (vodikova veza, halogen-halogen interakcija,  $\pi \cdots \pi$  interakcija), te su optimizirani na istoj razini teorije kao i monomeri. Samo optimizacija dimera s vodikovim vezama rezultirala je prihvatljivom geometrijom usporedivom s geometrijom dimera u kristalu. U slučaju ostalih tipova interakcija došlo je do značajne promjene optimizirane geometrije. Prilikom optimizacije monomera povezanih  $\pi$ - $\pi$  interakcijom došlo je do značajne promjene geometrije u usporedbi s onom u kristalu, a u slučaju halogen-halogen interakcija nije dobivena struktura usporediva s onom u kristalu. Očito je na neki način potrebno modelirati okolne molekule kako bi se sva tri tipa interakcija ispravno opisala.

Vodeći računa o složenosti modeliranja interakcija molekula u kristalu korištenjem konačnog broja molekula, cilj je pronaći računalnu metodu koja može dobro opisati njihovu geometriju. Jedna od pretpostavki je da ukoliko se uspije dobro opisati geometrija molekula povezanih određenim tipom interakcije, tada je osim točno određenih geometrijskih parametara, moguće odrediti i točne energije interakcija molekula, odnosno topološke parametre na temelju analize elektronske gustoće.

S obzirom da odabrani modeli *para*-halogenbenzojeve kiseline u kristalnoj strukturi imaju različito slaganje molekula, pretpostavlja se, kao posljedica razlike u atomu halogena, računalno će se pokušati konstruirati hipotetski sustavi koji nisu određeni eksperimentalno. Tako će se u strukturi *para*-brombenzojeve kiseline atomi Br zamijeniti s Cl, i obrnuto, u strukturi *para*-klorbenzojeve kiseline atomi Cl zamijeniti s Br.

Metodama računalne kemije korištenjem ONIOM pristupa pokušat će se u ovom istraživanju odgovoriti na nekoliko osnovnih pitanja. Najprije će se ispitati mogućnost primjene ONIOM metode u proučavanju kristala. Pokušat će se odrediti prikladni računski model (DFT funkcional i osnovni skup). Najbolji računski model bit će iskorišten za određivanje kvantitativnih vrijednosti (geometrijskih, energijskih i topoloških parametara) odabranih međumolekulskih interakcija. Ukoliko se ONIOM metoda pokaže korisnom za opis interakcija u realnim kristalnim sustavima, pokušat će se primijeniti i na hipotetskim sustavima.



Slika 6. Osnovni načini interakcije u kristalnim strukturama odabranih molekula *para*-halogenbenzojeve kiseline.

## 5.2 Odabir modelnih spojeva

Kao idealni supramolekularni sintoni odabrane su molekule sa funkcionalnim skupinama koje mogu ostvarivati različite vrste međumolekulskih interakcija. Primjer korišten u ovom radu jesu kristalne strukture *para*-halogenbenzojeve kiseline (klor i brom) koje sadrže karboksilnu skupinu prikladnu za stvaranje vodikovih veza, halogeni atom koji može sudjelovati u halogen-halogen interakciji i aromatski prsten idealan za  $\pi \cdots \pi$  kontakt.

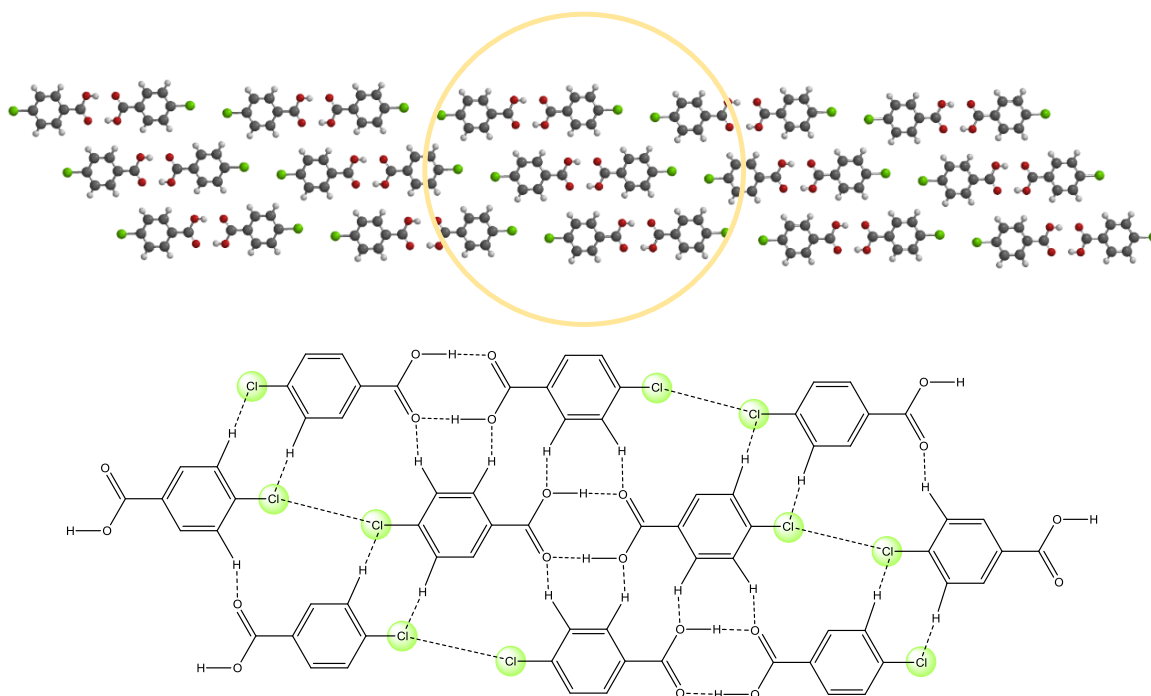
Slika 6. prikazuje nekoliko osnovnih načina interakcije između odabranih molekula. Vodikova veza i  $\pi$ -slaganje učestali su motivi u ovakvim sustavima, a halogen-halogen interakcija sve češće proučavani strukturni fragment. Ovo istraživanje obuhvatit će modeliranje sva četiri tipa interakcije koje prikazuje Slika 6.

### 5.3 Odabir kristalnih struktura

Najprije je pretražena kristalografska baza podataka CSD (v5.34)<sup>68</sup> u svrhu pronalaženja kristalnih struktura navedenih molekula, a preuzete geometrije kristalnih struktura vizualizirane su u programu Mercury 3.1.<sup>49</sup> Promatrane su sličnosti i razlike u kristalnim strukturama kako bi se pretpostavio moguć razlog razlike u konstrukciji jedinične ćelije i različitog pakiranja molekula u kristalu. Kristalne strukture pogodne za daljnje modeliranje odabrane su tako da molekule u kristalu posjeduju sve atome uključujući i lake atome, na temelju temperature na kojoj je proveden eksperiment određivanja kristalne strukture (tako da eksperimentalno određene geometrije budu na što sličnijoj temperaturi) i rezidualnog *R*-faktora (%) koji ukazuje na kvalitetu slaganja između kristalografskog modela i strukture određene difrakcijskom rendgenskom strukturnom analizom (Tablica 4.).

**Tablica 4. Kristalografski podaci za odabrane kristalne strukture *para*-halogenbenzojevih kiselina.**

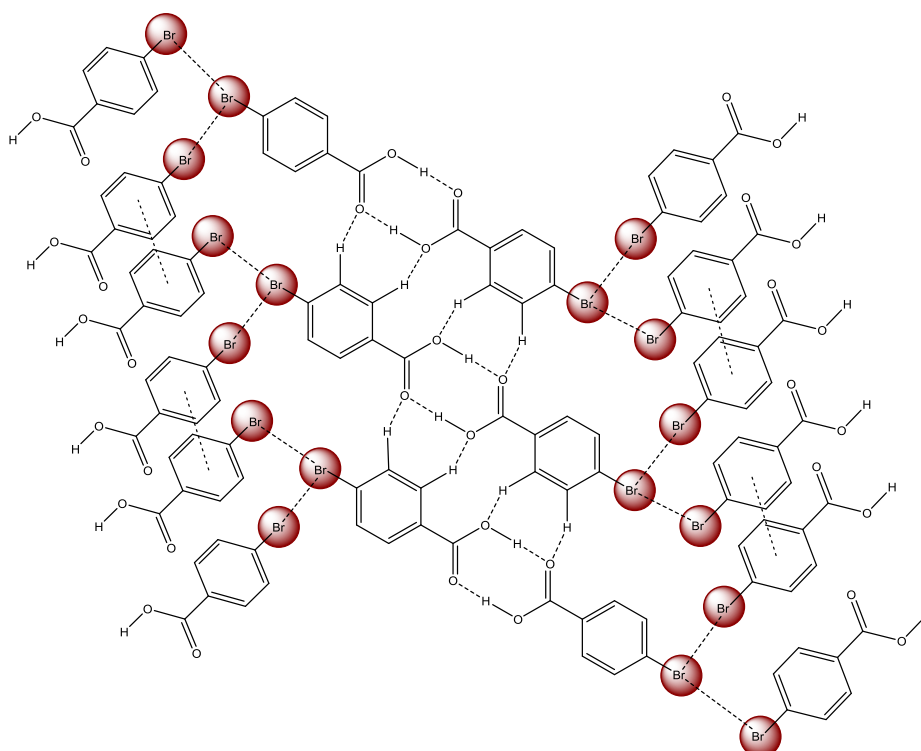
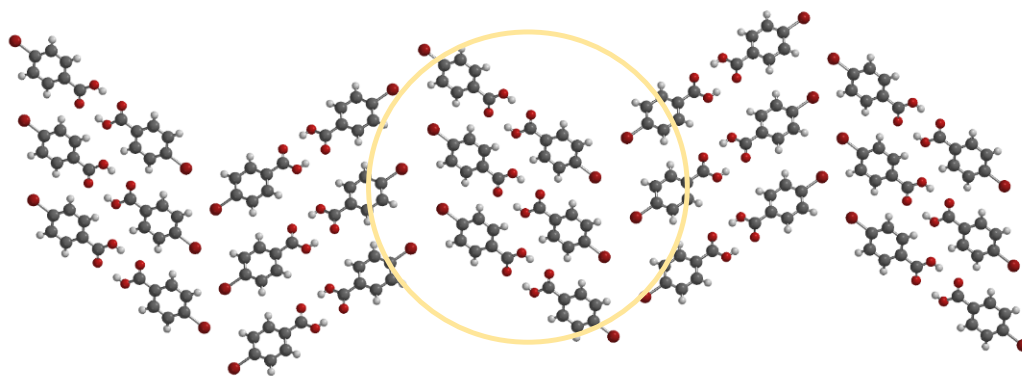
	4-klorbenzojeva kiselina	4-brombenzojeva kiselina
CSD kod	CLBZAP10 <sup>69</sup>	BRBZAP01 <sup>70</sup>
Molekulska formula	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> ClO <sub>2</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> BrO <sub>2</sub>
Molekulska masa	156.7	156.7
Kristalni sustav	Triklinski	Monoklinski
Kristalografska grupa	P $\bar{1}$	P2 <sub>1</sub> /n
<i>a</i> /Å	3.7710(6)	3.8539(10)
<i>b</i> /Å	6.1286(6)	6.037(2)
<i>c</i> /Å	14.1741(17)	29.338(10)
$\alpha$ /°	92.279(8)	90
$\beta$ /°	94.710(6)	93.162(14)
$\gamma$ /°	92.639(4)	90
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	325.812	681.539
<i>Z</i>	2	4
$\rho$ /g cm <sup>-3</sup>	1.596	1.959
<i>T</i> /K	89	100
<i>R</i> -faktor/%	2.96	3.60



**Slika 7. Motiv pakiranja molekula u kristalu *para*-klorbenzojeve kiseline.**

Uočeno je kako u slučaju kristalne strukture *para*-klorbenzojeve kiseline dolazi do gustog pakiranja molekula u kristalu tako da su sve molekule smještene u paralelnim pomaknutim ravninama između kojih je najvažnija interakcija  $\pi$ -elektronskih sustava aromatičnog benzenskog prstena, odnosno  $\pi \cdots \pi$  kontakti. Unutar jedne ravnine molekule *para*-klorbenzojeve kiseline naizmjenično ostvaruju vodikove veze i halogen-halogen interakcije tipa I (Slika 7.). Također dolazi do nastajanja stepenaste mreže međumolekulskih interakcija ostvarivanjem  $C-H \cdots O=C$ ,  $C-O(H) \cdots H-C$  i  $C-H \cdots Cl-C$  interakcija.

Molekule *para*-brombenzojeve kiseline pakiraju se drugačije nego molekule *para*-klorbenzojeve kiseline. Iako je većina gore opisanih interakcija gotovo jednaka, osnovna razlika je u načinu povezivanja molekula preko halogen-halogen interakcija. U slučaju klora dolazi do tip I interakcije, a u slučaju broma do tip II interakcije. To se odražava na slaganje dimera (povezanih vodikovom vezom) koji su u slučaju *para*-klorbenzojeve kiseline povezani linearno, a u slučaju *para*-brombenzojeve kiseline stvaraju cik-cak (engl. *zig-zag*) strukturu (Slika 8.).



Slika 8. Motiv pakiranja molekula u kristalu *para*-brombenzojeve kiseline.

#### 5.4 Analiza Hirshfeldove površine

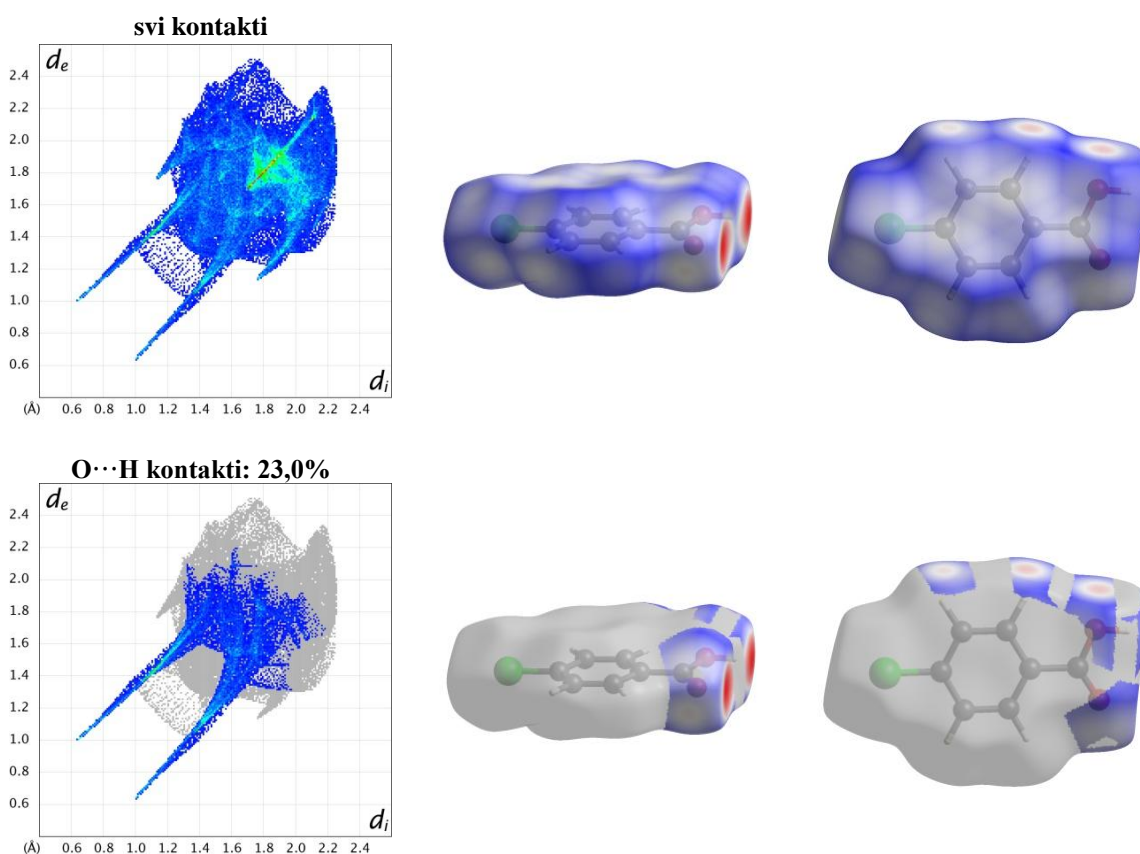
Analiza Hirshfeldove površine korištena je u radu kako bi se odredile fine razlike koje proizlaze iz kristalnog pakiranja molekula odabranih *para*-halogenbenzojevih kiselina. Mapiranjem  $d_{\text{norm}}$  vrijednosti na Hirshfeldovu površinu iz grafa “otiska prsta” za određenu molekulu mogu se odrediti točno određena područja Hirshfeldove površine koja su uključena u specifičnu interakciju sa susjednom molekulom, kao i njihov doprinos svim bliskim kontaktima molekule.

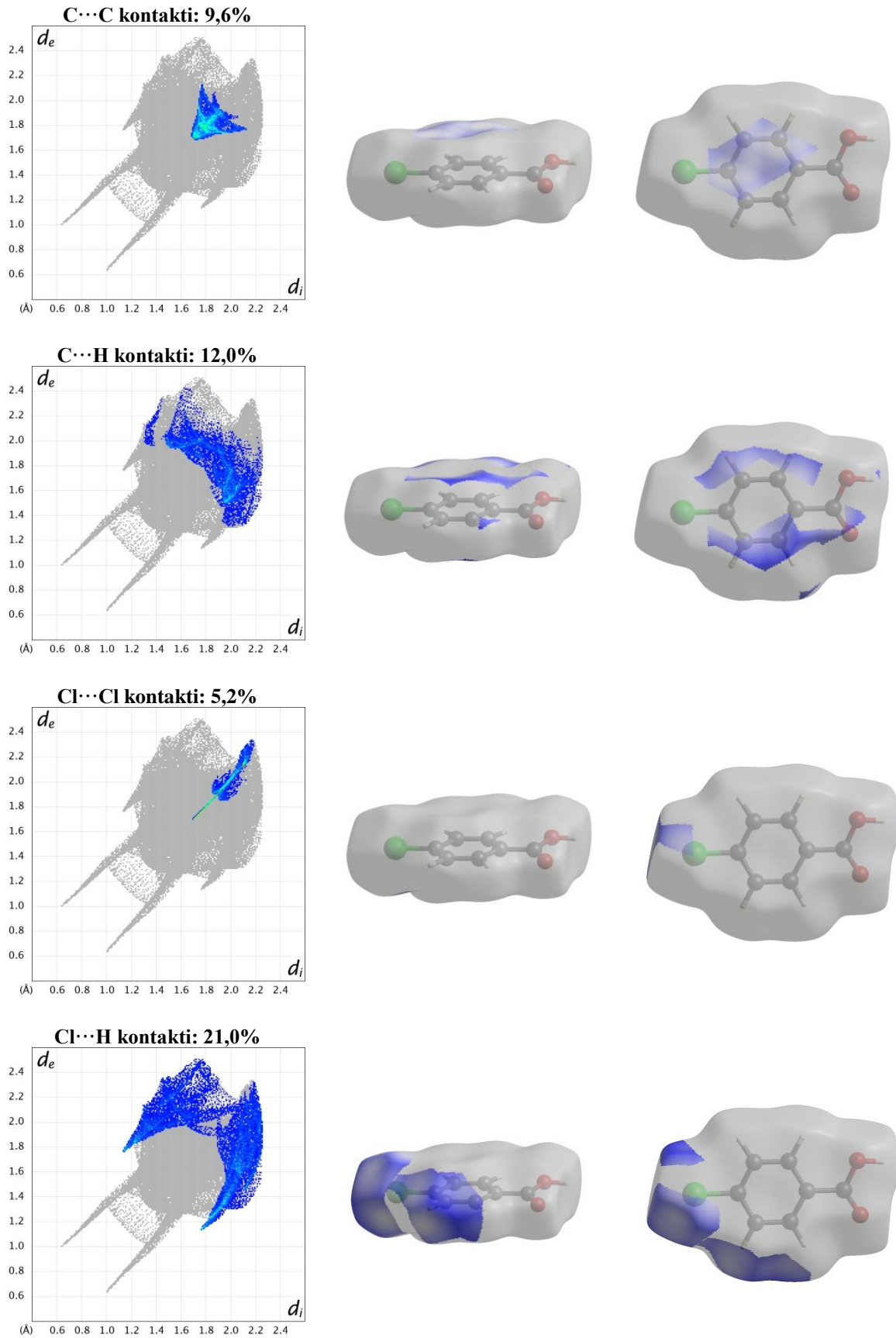
Usporedbom mapiranih površina može se vidjeti da je većina interakcija kod obje molekule gotovo podjednaka (Slika 9. i Slika 10.). Značajan doprinos  $\text{O}\cdots\text{H}$  kontakata posljedica je prvenstveno vodikove veze između karboksilnih skupina kiselina. Dio

interakcije posljedica je također C–H $\cdots$ O vodikovih veza. Slaganje aromatskih sustava preko paralelno pomaknutih prstenova također je prisutno u obje *para*-halogenbenzojeve kiseline što potvrđuju C $\cdots$ C i C $\cdots$ H kontakti koji se protežu iznad i ispod aromatskih prstenova.

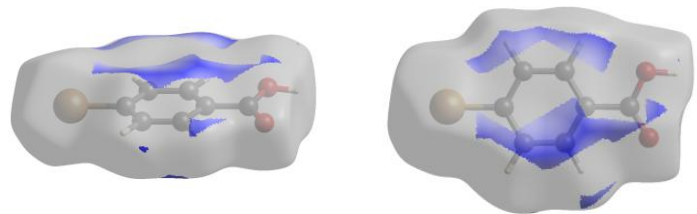
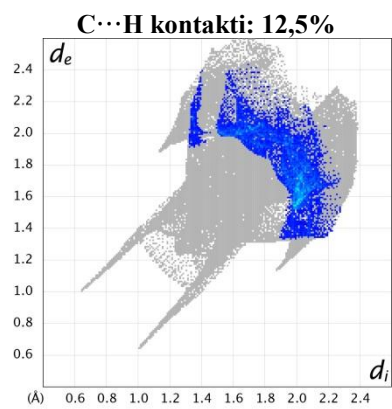
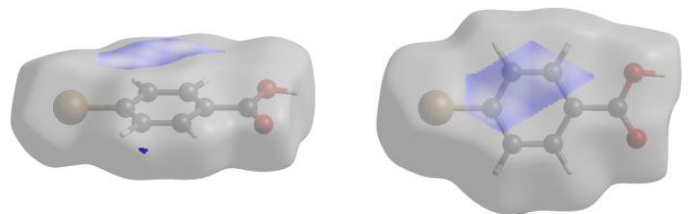
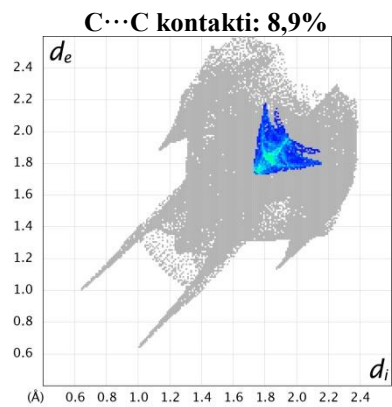
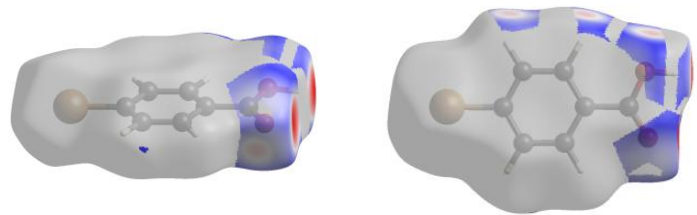
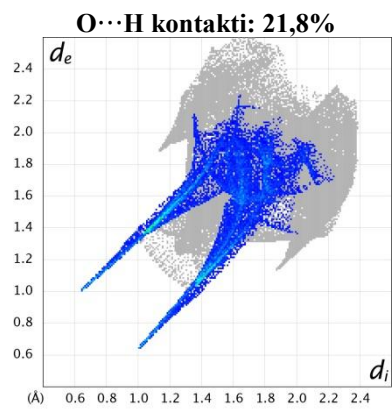
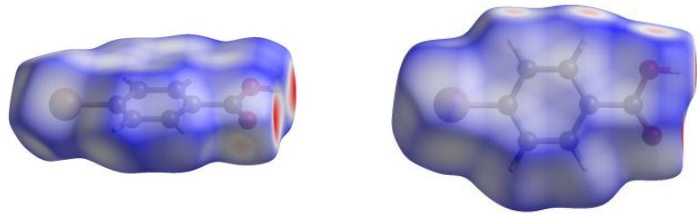
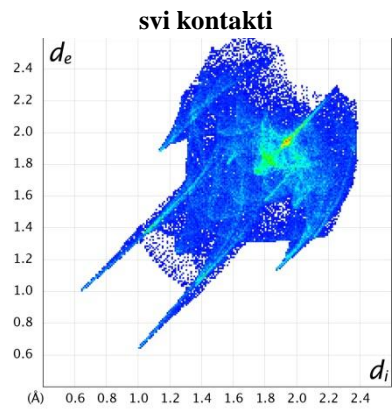
Osnovna razlika proizlazi iz načina povezivanja molekula halogen-halogen interakcijom. U slučaju klora dolazi do bliskog kontakta isključivo linearno u produžetku kovalentne  $\sigma$ -veze, dok u slučaju broma postoje dva bliska kontakta, svaki s još jednom molekulom *para*-brombenzojeve kiseline. Prvi način slaganja odgovara opisanom tipu I interakcije, a drugi tipu II između dva halogena atoma. Potrebno je spomenuti i veliki udio X $\cdots$ H bliskih kontakata (21% kod Cl i 25% kod Br) u kojima sudjeluju vodikovi atomi vezani na aromatski prsten.

Ovakva analiza Hirshfeldove površine omogućila je predlaganje tri tipa dimera koji se međusobno razlikuju načinom povezivanja molekula. Dimeri povezani vodikovim vezama i  $\pi\cdots\pi$  kontaktima vrlo su slični u oba sustava, neovisno o halogenom atomu. Dimeri povezani halogen-halogen interakcijom bit će modelirani na najjednostavniji način. Pretpostavit će se da u slučaju Cl dominira tip I interakcije, a u slučaju Br tip II interakcije između dvije molekule. Na ovoj razini istraživanja zbog jednostavnosti zanemarit će se prateće X $\cdots$ H interakcije koje bi također mogle doprinijeti stabilizaciji sustava.

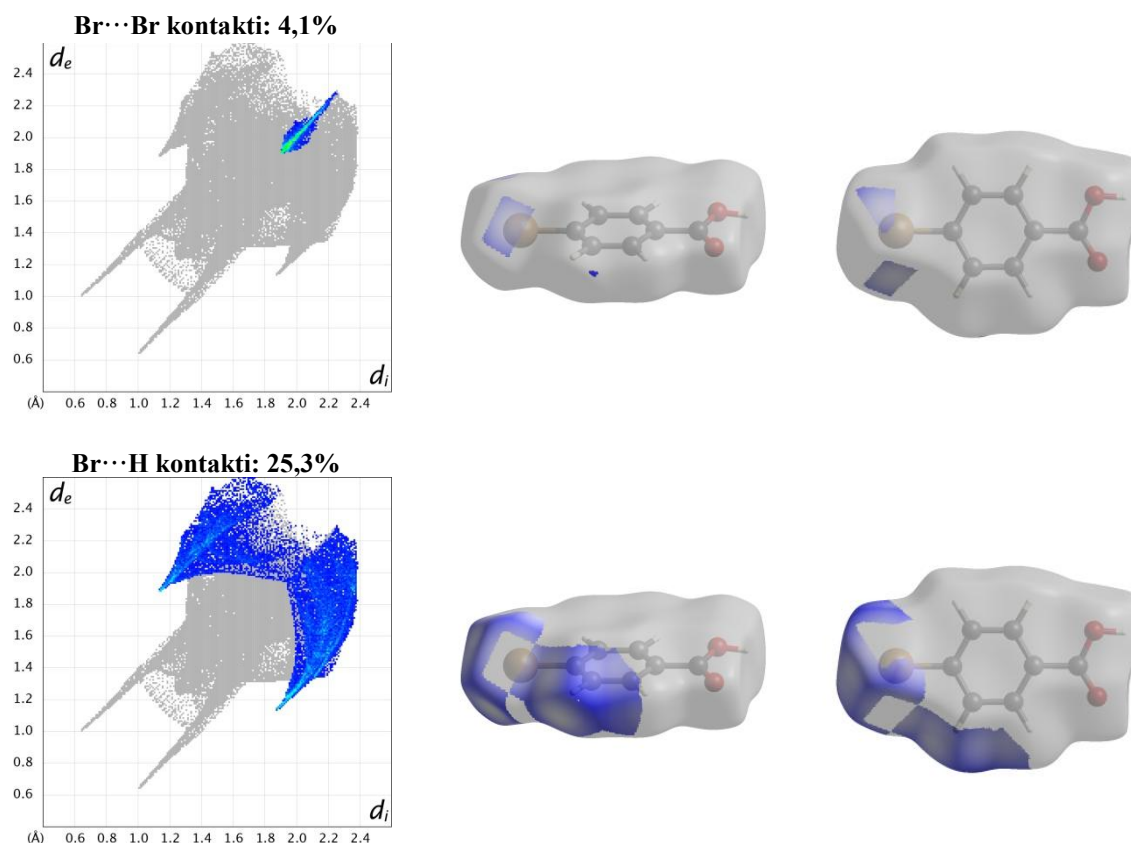




**Slika 9.** Graf “otiska prsta” s udjelom odabranih bliskih međumolekulskih kontakata. Hirshfeldova površina mapirana s  $d_{\text{norm}}$  vrijednostima za odabrani bliski međumolekulski kontakt za jednu molekulu *para*-klorbenzojeve kiseline u kristalu.







**Slika 10.** Graf “otiska prsta” s udjelom odabranih bliskih međumolekulskih kontakata. Hirshfeldova površina mapirana s  $d_{\text{norm}}$  vrijednostima za odabrani bliski intermolekulski kontakt za jednu molekulu *para*-brombenzojeve kiseline u kristalu.

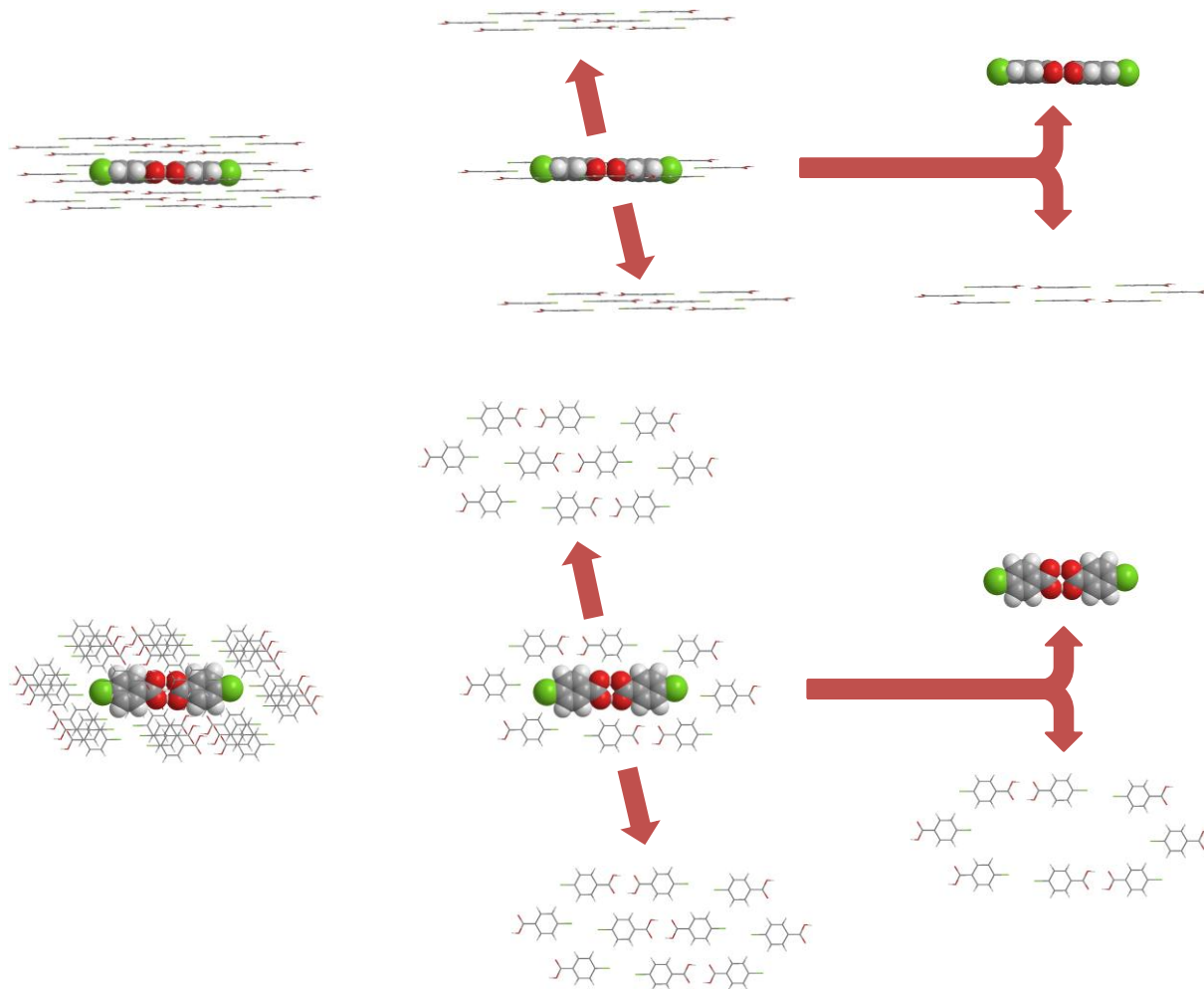
## 5.5 Odabir modelnih sustava

Na temelju prethodnih razmatranja odabrani su modelni sustavi za daljnju analizu koji su uključivali određeni tip međumolekulske interakcije. Optimizacija takvih izoliranih dimera jedino je u slučaju vodikove veze dala geometriju usporedivu s onom u kristalu. U slučaju  $\pi$ -slaganja došlo je do distorzije geometrije i savijanja aromatskih prstenova. Kod halogen-halogen interakcije geometrija nije konvergirala u strukturu usporedivu s onom u kristalu.

Stoga je potrebno bilo predložiti novi pristup u modeliranju međumolekulskih interakcija u kristalu na način da se središnji sustav okruži molekulama kao u kristalu. Središnji sustav će biti modeliran na najvišoj razini teorije, a okolni sustav na nižim razinama teorije u skladu s prethodno opisanom ONIOM pristupom.

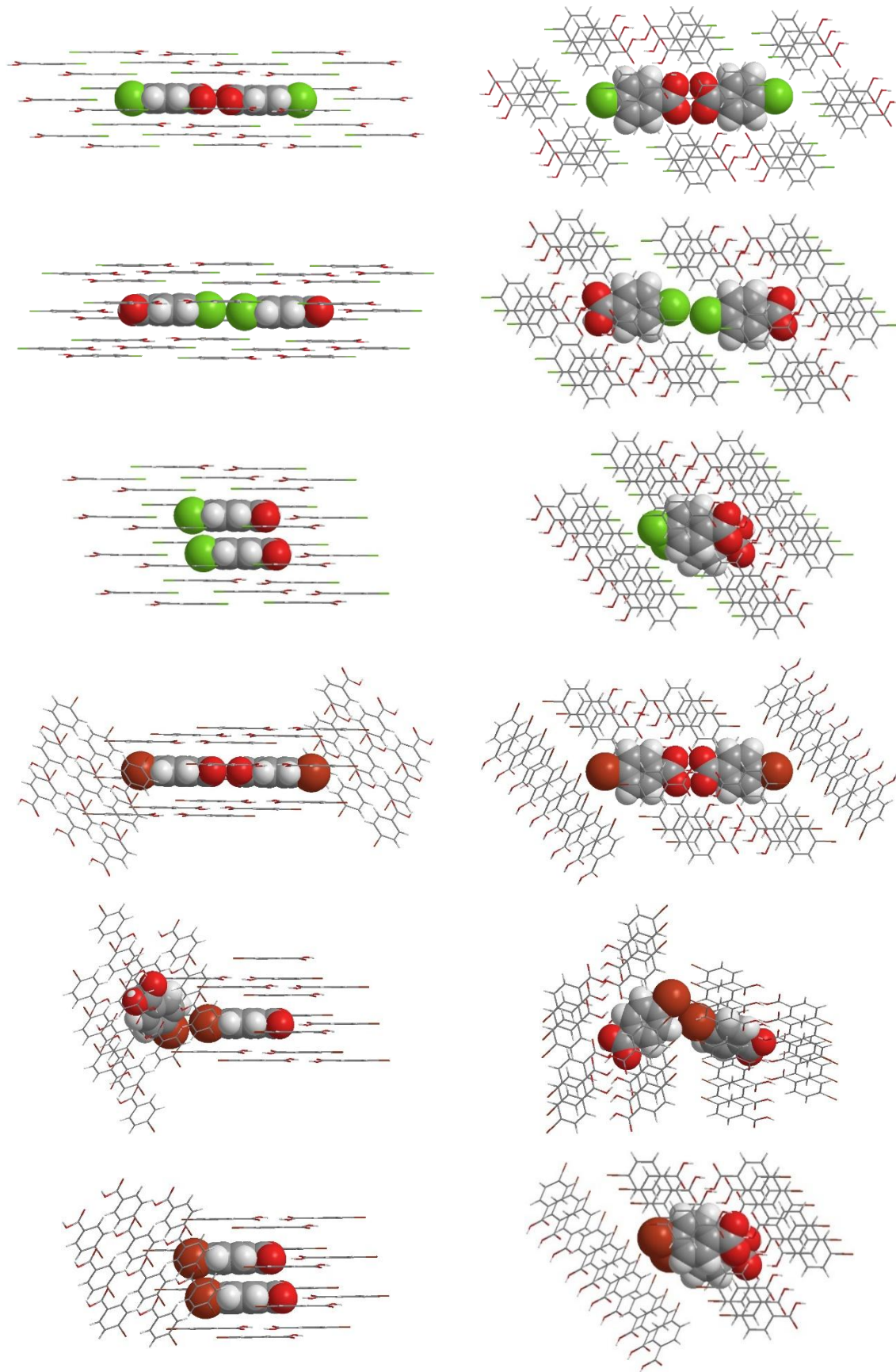
Odabir modelnog sustava detaljno je prikazan na primjeru dimera s vodikovom vezom *para*-klorbenzojeve kiseline. Središnji dimer (dvije molekule) najprije je u ravnini okružen najmanjim mogućim brojem susjednih molekula (njih osam). Tako je definirana struktura u dvije dimenzije sastavljena od ukupno deset molekula. Nakon toga postavljena

su još dva dodatna sloja, svaki od deset molekula, jedan iznad, a drugi ispod prethodno definirane ravnine (Slika 11.).



**Slika 11. Dvorazinski ONIOM modelni sustav (trideset molekula) sastavljen od središnjeg sustava (dvije molekule, kalotni model) i okoline (dvadeset osam molekula, štapići). Pogled duž dvije osi.**

Na sličan način odabrani su i ostali modelni sustavi (Slika 12.). Odabir broja molekula u *para*-brombenzojevoj kiselini bio je puno zahtjevniji s obzirom da u tom slučaju dolazi do tipa II interakcije između halogenih atoma i gotovo okomitog slaganja molekula jednih prema drugima.



Slika 12. Odabrani dvorazinski ONIOM modelni sustavi *para*-klorbenzojeve kiseline (vodikova veza, halogen-halogen interakcija,  $\pi$ -kontakt) i *para*-brombenzojeve kiseline (vodikova veza, halogen-halogen interakcija,  $\pi$ -kontakt).

## 5.6 Optimizacija dimera – utjecaj funkcionala i osnovnog skupa

Analizom dobivenih geometrija optimiziranih monomera *para*-halogenbenzojevih kiselina uočeno je kako ne dolazi do značajnih razlika i odstupanja u geometriji s obzirom na geometriju monomernih molekula u kristalnom pakiranju. Zaključci su doneseni na temelju RMSD vrijednosti superpozicijom optimiziranih i eksperimentalno određenih geometrija molekula. Isti postupak proveden je na dimerima *para*-klorbenzojeve kiseline i *para*-brombenzojeve kiseline prilikom čega su testirana četiri funkcionala – B3LYP, B3LYP-D3, M06-2X i  $\omega$ B97X-D u kombinaciji s pet osnovnih skupova: 6-31G(d,p), 6-311G(d), 6-311G(d,p), 6-311+G(d,p) i 6-311++G(d,p)).

Podudaranje teorijskih i eksperimentalnih podataka analizirano je superpozicijom geometrija u programu Maestro uspoređujući RMSD vrijednosti, pomoću koje se mogu preklopiti kristalna struktura i struktura dobivena optimizacijom geometrije. Slika 13. i Slika 14. predstavljaju grafički prikaz i usporedbu RMSD vrijednosti, odnosno nekorigiranih i korigiranih energija interakcija za odabrane računske modele optimiziranih dimera *para*-halogenbenzojeve kiseline s vodikovom vezom. Energije interakcija izračunate su prema formuli

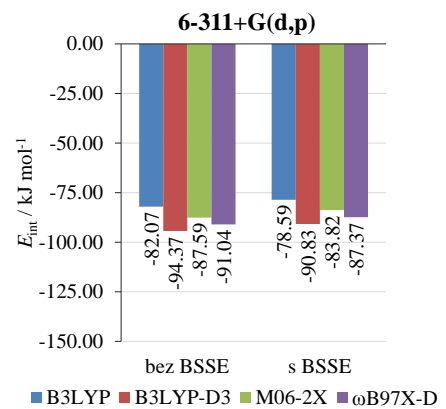
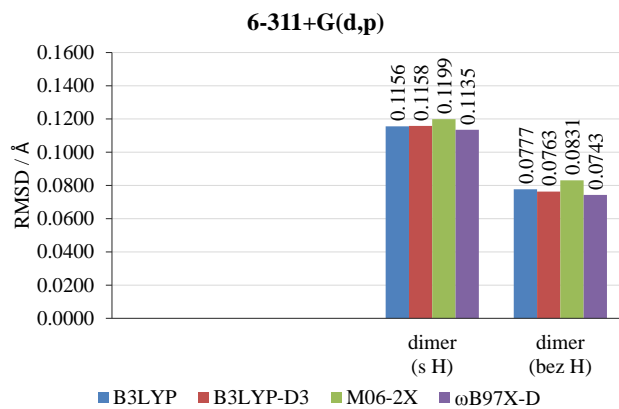
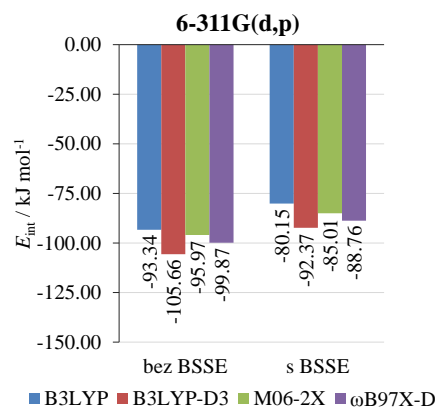
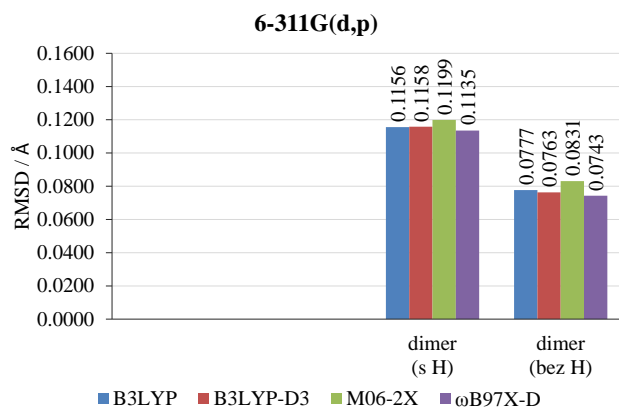
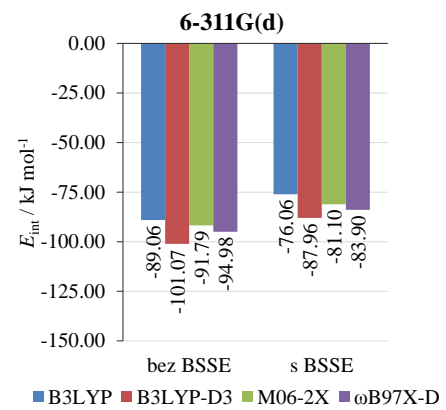
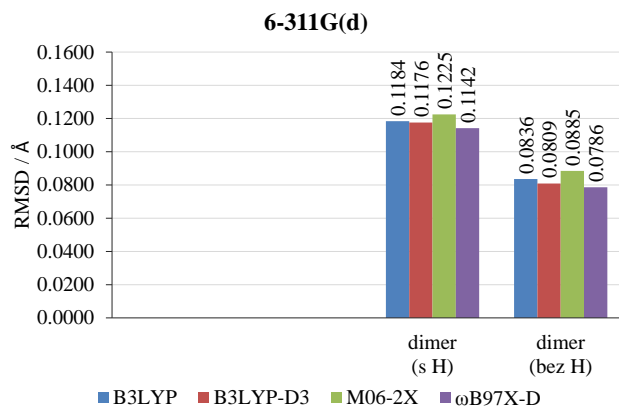
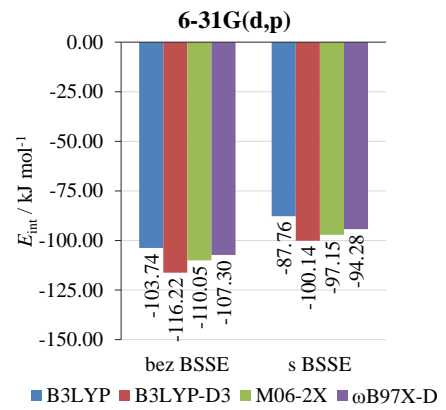
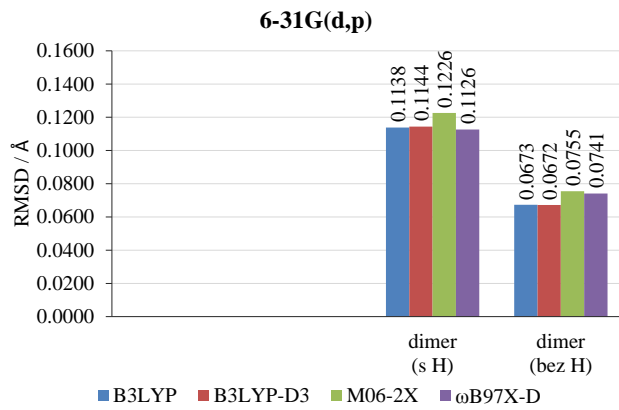
$$\Delta E(AB) = E_{AB}^{AB}(AB) - (E_A^A(A) + E_B^B(B))$$

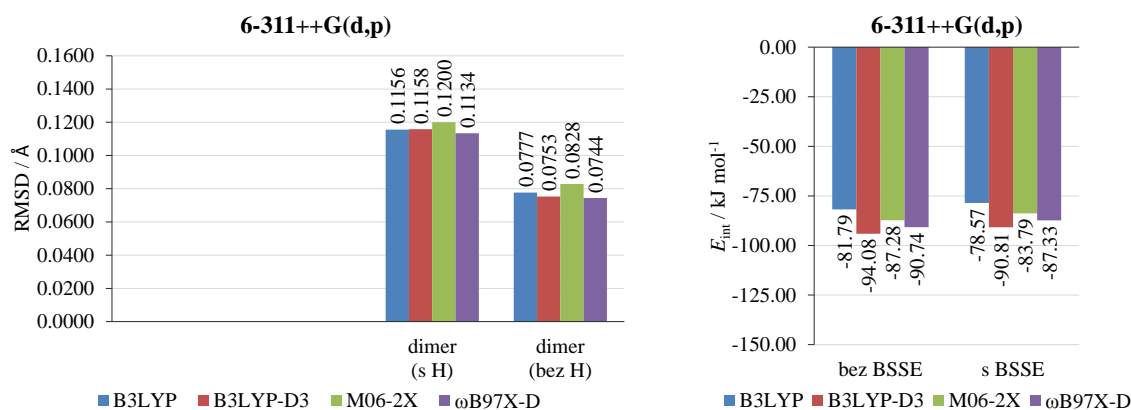
gdje je  $E_Y^Z(X)$  energija sustava X, geometrije Y, dobivena korištenjem osnovnog skupa Z. Counterpoise korekcijske energije interakcija za superpoziciju osnovnog skupa izračunate su prema formuli

$$\begin{aligned} \Delta E^{CP}(AB) &= \Delta E_{AB}^{AB}(AB) - (E_A^A(A) + E_B^B(B)) + \\ &+ [E_{AB}^A(A) - E_{AB}^{AB}(A) + E_{AB}^B(B) - E_{AB}^{AB}(B)] \\ &= \Delta E(AB) + \delta_{AB}^{BSSE} \end{aligned}$$

gdje  $\Delta E(AB)$  predstavlja energiju interakcije dimera AB, a  $\delta_{AB}^{BSSE}$  pozitivnu counterpoise korekciju energije interakcije za dimer AB.

Usporede li se RMSD vrijednosti može se uočiti kako te vrijednosti ne ovise značajno o odabiru računalne metode. Iznimka je funkcional M06-2X koji daje neznatno veće RMSD vrijednosti bez obzira na odabrani osnovni skup. Objašnjenje zašto su RMSD vrijednosti veće u slučaju uspoređivanja svih i samo teških atoma leži u činjenici kako rendgenskim difrakcijskim kristalografskim metodama određivanja kristalne strukture nije moguće definirati točan položaj vodikovih atoma u molekulama.



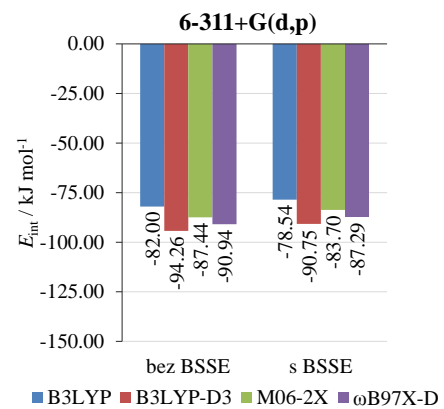
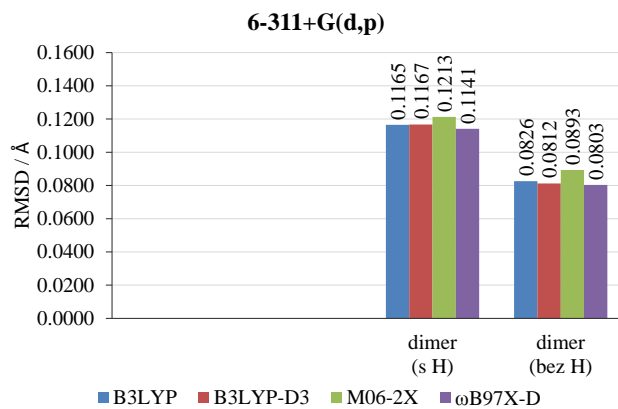
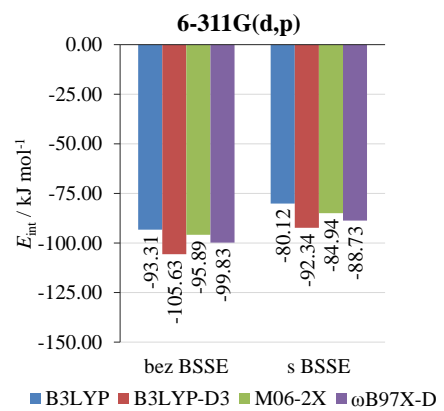
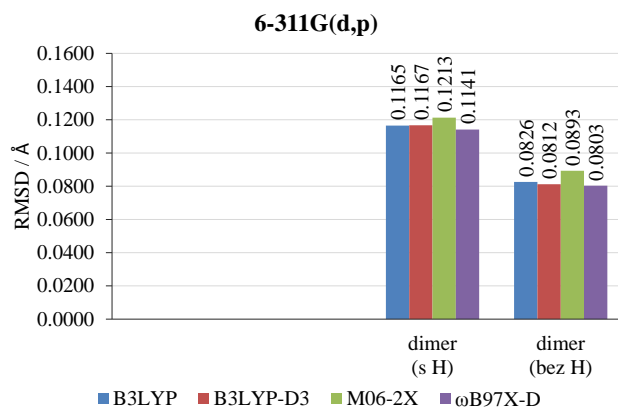
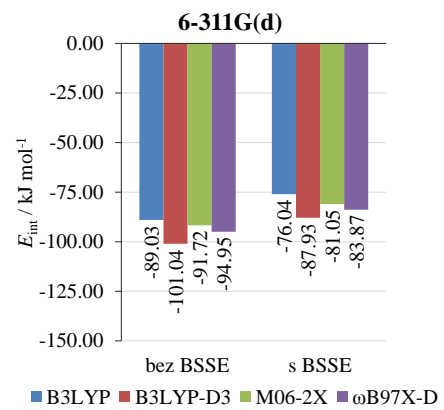
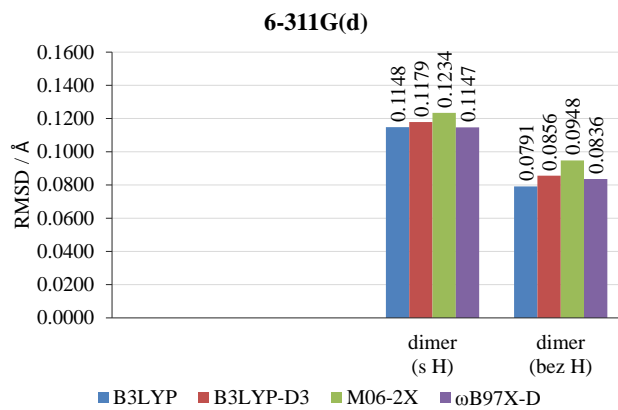
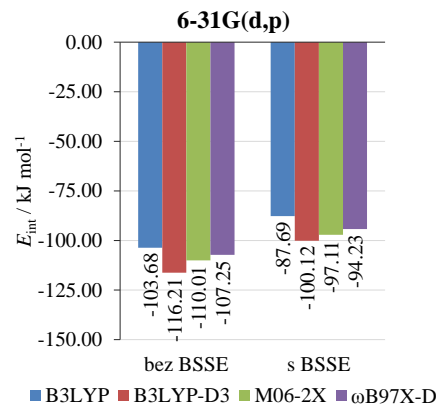
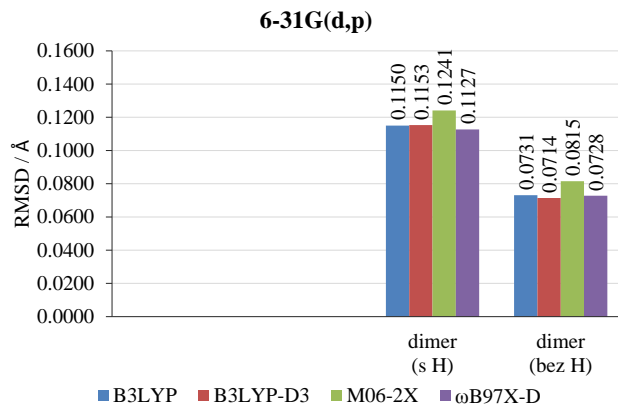


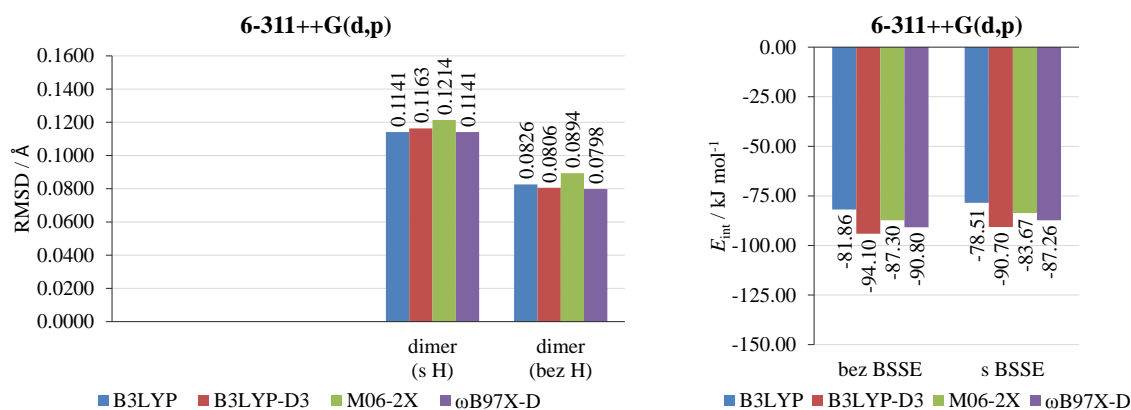
**Slika 13. Grafički prikaz ovisnosti RMSD vrijednosti i energija interakcije prilikom superpozicije optimizirane geometrije dimera *para*-klorbenzojeve kiseline (vodikova veza) s eksperimentalno određenom geometrijom o kombinaciji funkcionala i osnovnog skupa.**

Na ovaj način moguće je bilo usporediti samo geometrije dimera odabranih molekula koje ostvaruju vodikovu vezu. Prilikom proučavanja ostala dva tipa interakcija tijekom optimizacije došlo je do manje distorzije optimizirane strukture u slučaju  $\pi$ -slaganja. Halogen-halogen interakcija optimizacijom nije dala rezultat usporediv s kristalnom strukturom.

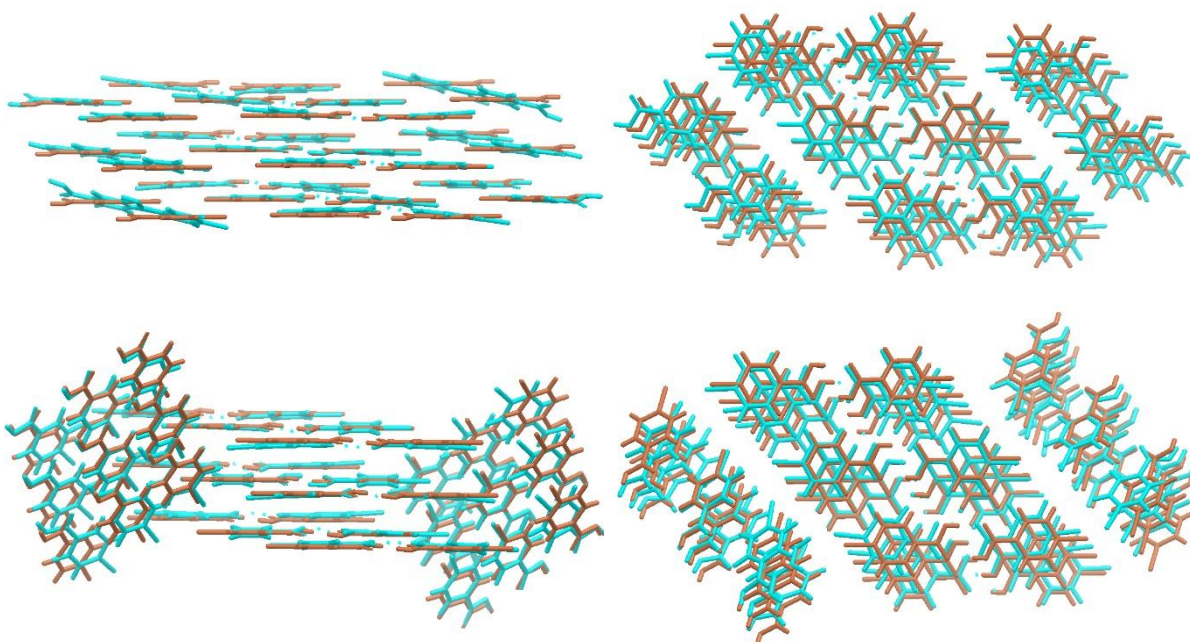
Uspoređuju li se dijagrami za energiju interakcije vodikove veze optimiziranih dimernih sustava, vidljivo je kako je ta energija interakcije za oba modelna sustava ima najveću apsolutnu vrijednost za funkcional B3LYP-D3 u kombinaciji s bilo kojim osnovnim skupom. Isto tako uočava se kako je ona najveća kod funkcionala B3LYP, a poprilično slična za ostala dva funkcionala s uključenim disperznim interakcijama. Izračunate vrijednosti energije interakcije vodikove veze veće su od najčešćih literaturnih vrijednosti što je i očekivano. Naime karboksilne funkcionalne skupine u dimernim molekulama *para*-halogenbenzojeve kiseline ostvaruju ukupno dvije vodikove veze s obzirom na njihov položaj u kristalu. Dobivene vrijednosti energije jedne vodikove veze u prosjeku iznose oko 45 do 50  $\text{kJ mol}^{-1}$  ovisno o kojoj karboksilnoj kiselini je riječ, dok su eksperimentalne vrijednosti energija interakcija za vodikovu vezu dosta manje.

Iz dobivenih rezultata i grafičkih prikaza (Slika 13. i Slika 14.) nije bilo moguće sa sigurnošću odabrati kombinaciju funkcionala i osnovnog skupa za daljnje modeliranje. Nijedna kombinacija nije pokazala znatno odstupanje u slučaju modeliranja vodikove veze. S obzirom da ovim pristupom nije bilo moguće uspješno opisati halogen-halogen interakcije i  $\pi \cdots \pi$  kontakte, bilo je potrebno odabrati novi način tretiranja sustava i opisivanja međumolekulskih interakcija u kristalu.





Slika 14. Grafički prikaz ovisnosti RMSD vrijednosti i energija interakcije prilikom superpozicije optimizirane geometrije dimera *para*-brombenzojeve kiseline (vodikova veza) s eksperimentalno određenom geometrijom o kombinaciji funkcionala i osnovnog skupa.



Slika 15. Modelni sustav modelirani ONIOM metodom B3LYP-D3/6-311++G(d,p)/PM6 bez narinutih ograničenja (plavo) superponiran s eksperimentalno određenom geometrijom (smeđe) u programu Maestro. Vrijednosti RMSD (bez H) za *para*-klorbenzojevu kiselinu iznosi 0,5984 Å, a RMSD (bez H) za *para*-brombenzojevu kiselinu iznosi 0,6436 Å.

## 5.7 ONIOM pristup

Optimizacija geometrije ranije navedenih višerazinskih sustava najprije je provedena ONIOM metodom u računalnom programu Gaussian bez ikakvih ograničenja prilikom optimizacije. Rezultirajuće geometrije nisu bile posve zadovoljavajuće s obzirom da je došlo do odstupanja molekula u odnosu na strukturu u kristalu. Najveće razlike mogu se vidjeti usporedbom rubnih molekula modelnih sustava što je prikazuje Slika 15. dobivena superpozicijom geometrija u programu Maestro. Takve optimizirane strukture nisu bile potpuno realistične i usporedive s eksperimentalnim podacima i geometrijom u



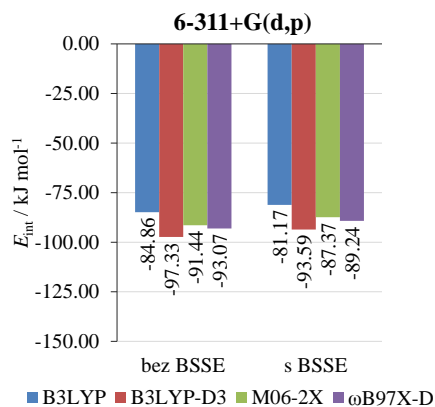
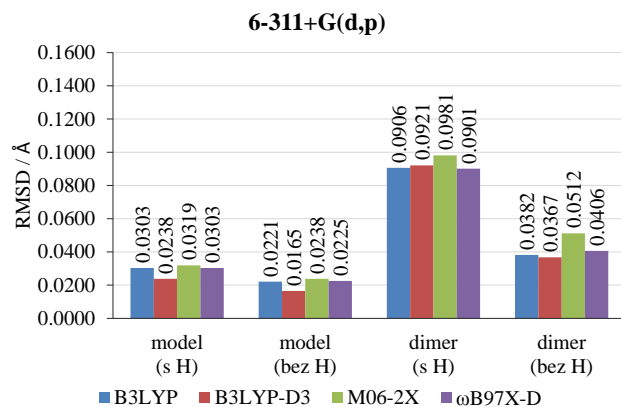
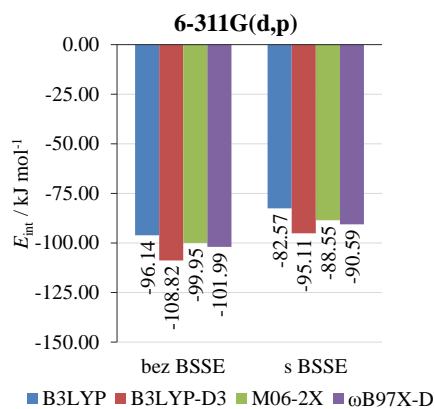
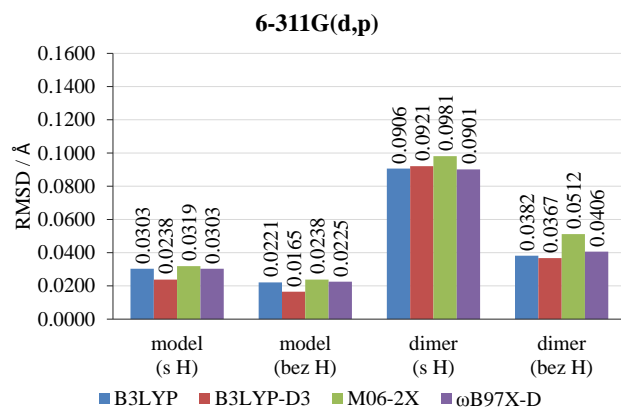
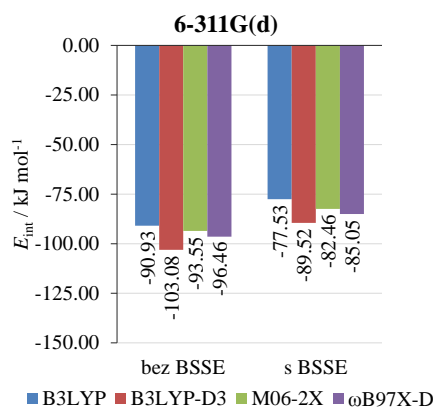
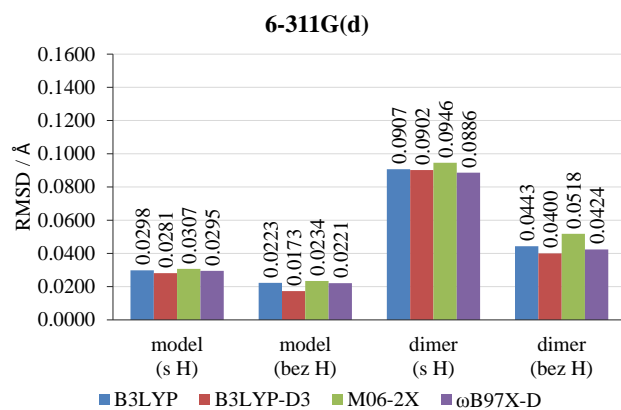
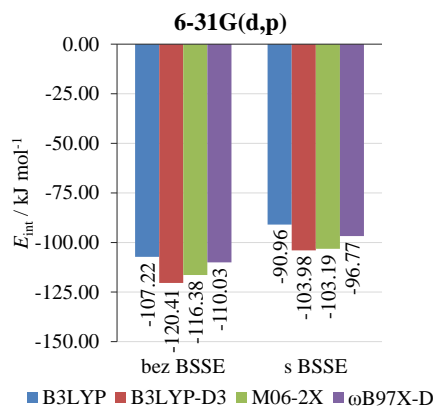
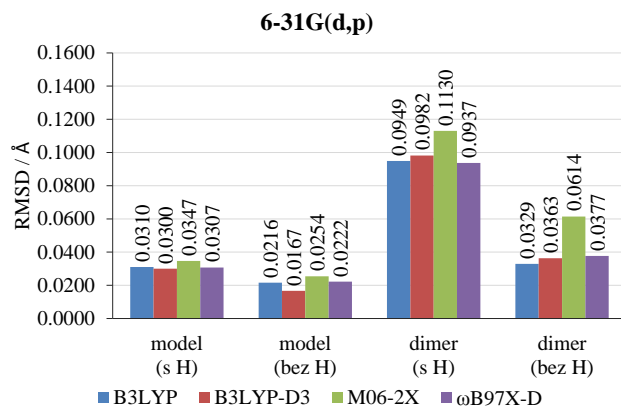
kristalu. Također, ONIOM računi nisu konvergirali ni nakon velikog broja optimizacijskih koraka već se nastavilo pomicanje rubnih molekula iz ravnine. Ovo je najvjerojatnije posljedica povoljnih međumolekulskih interakcija između molekula na rubovima odabranih sustava, većinom u slučaju slobodnih karboksilnih skupina koje ostvaruju vodikove veze. Slika 15. prikazuje superponirane geometrije tako tretiranih sustava ONIOM metodom bez ograničenja, s pripadajućim RMSD vrijednostima.

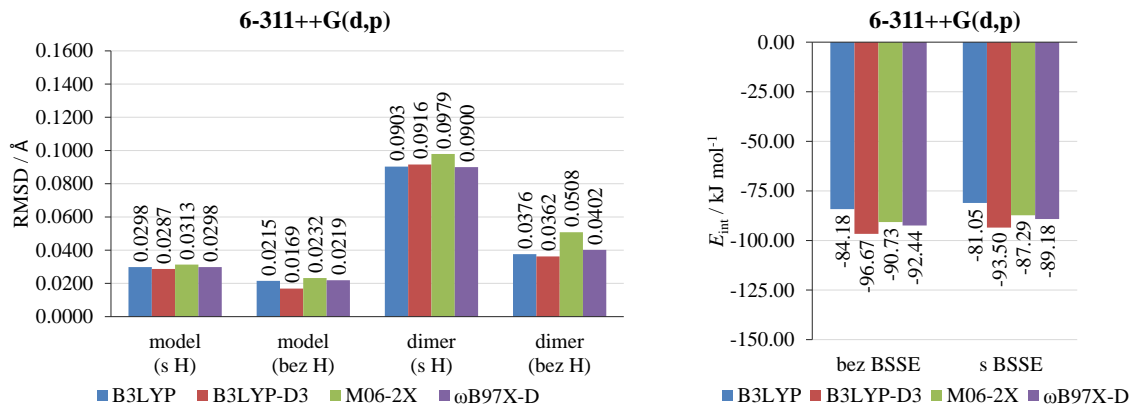
## 5.8 ONIOM metoda – utjecaj funkcionala i osnovnog skupa

Prethodno opisanom problemu konvergencije pristupilo se tako da su odabrani modelni sustavi u daljnjim računima optimizirani prilagođenom ONIOM metodom. Sloj molekula koji okružuje središnji dimer tijekom optimizacije je fiksiran, odnosno “zamrznut” (engl. *frozen*). Na taj način simulirala se ista okolina oko središnjeg sustava poput one iz kristala.

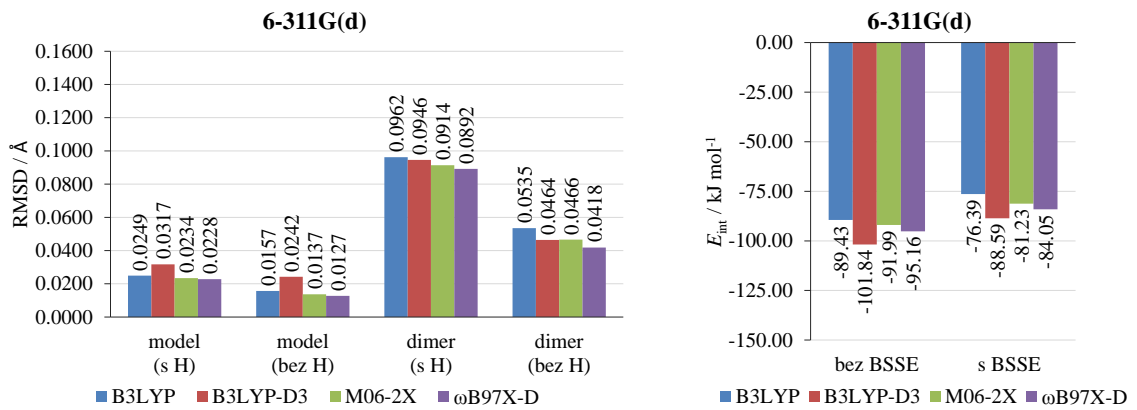
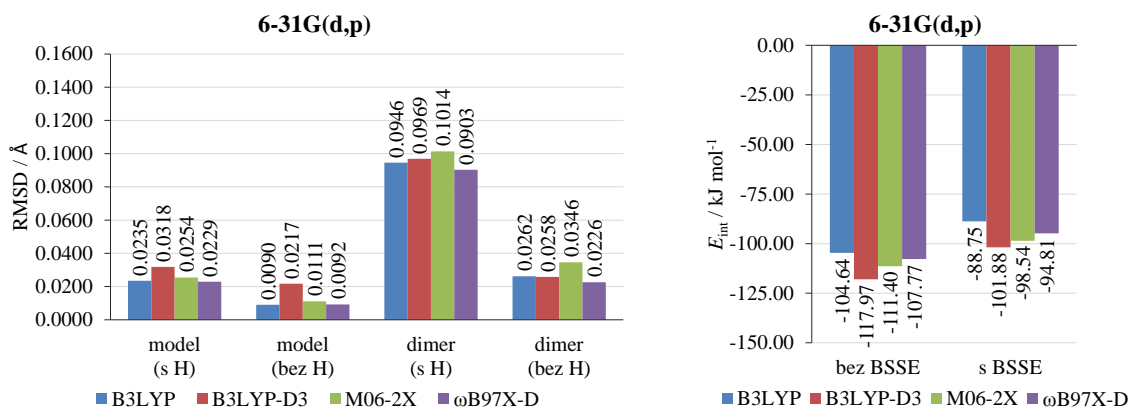
Kao što je opisano kod dimera, za procjenu kvalitete optimizirane geometrije korištene su RMSD vrijednosti. Pored njih izračunate su i energije interakcije. Svi optimizacijski računi provedeni na odabranim modelnim sustavima modificiranim ONIOM pristupom konvergirali su u konačnom broju optimizacijskih ciklusa prilikom čega su dobivene optimizirane geometrije usporedive s onima u kristalu. Ponovno su testirana četiri funkcionala – B3LYP, B3LYP-D3, M06-2X i  $\omega$ B97X-D u kombinaciji s pet osnovnih skupova: 6-31G(d,p), 6-311G(d), 6-311G(d,p), 6-311+G(d,p) i 6-311++G(d,p).

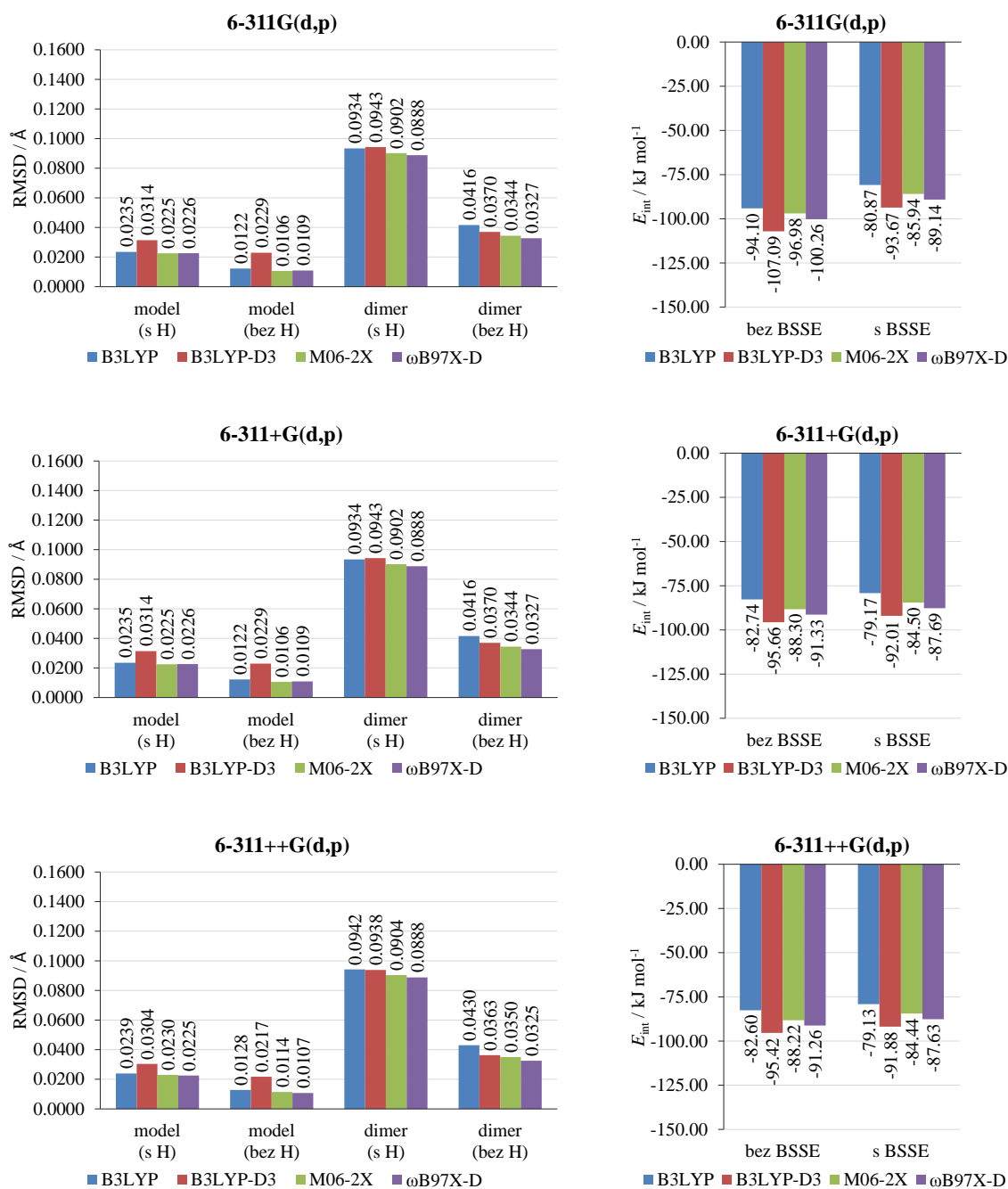
Ovakvom prilagođenom ONIOM metodom svi dimeri konvergirali su u konačnu geometriju bez obzira na tip interakcije između njih, odnosno uspješno su modelirani svi tipovi ispitivanih međumolekulskih interakcija (vodikove veze, halogen-halogen interakcija i  $\pi \cdots \pi$  interakcija), a ne isključivo vodikova veza. Radi usporedbe, to nije bilo moguće postići optimizacijom samih dimera bez okolnih molekula. Ovom metodom analizirana su sva tri tipa međumolekulskih interakcija. Zanimljivo je spomenuti kako su RMSD vrijednosti dimera određenih ONIOM metodom (Slika 16. i Slika 17.) nešto manje od RMSD vrijednosti klasično optimiziranih dimera bez okolnih molekula (Slika 13. i Slika 14.). Tako dobivene vrijednosti energija interakcije jedne vodikove veze u dimeru *para*-halogenbenzojeve kiseline (Slika 13. i Slika 14.) također su usporedive s literaturnim podacima i s prethodno spomenutim vrijednostima energija interakcije za optimizirane dimere (Slika 16. i Slika 17.) te iznose oko -45 do -50 kJ mol<sup>-1</sup>.





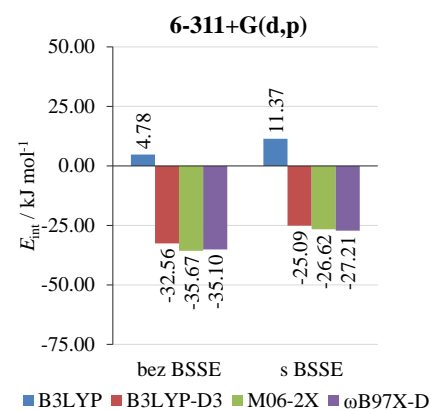
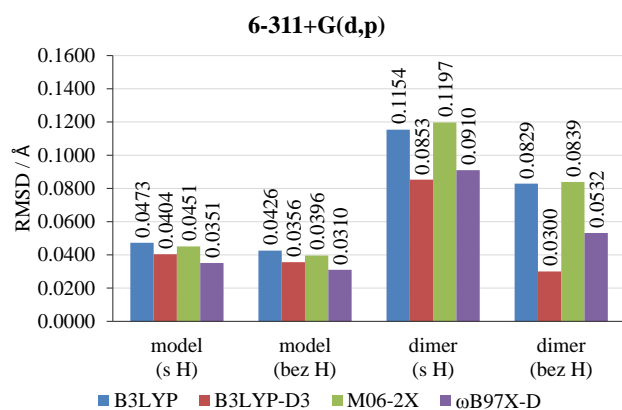
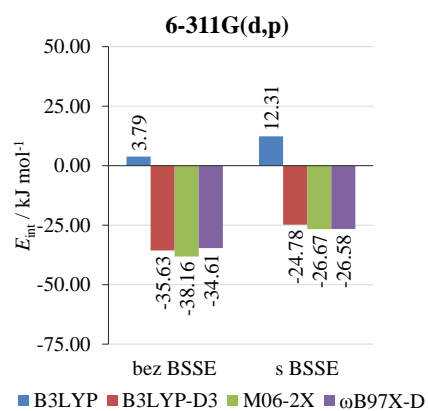
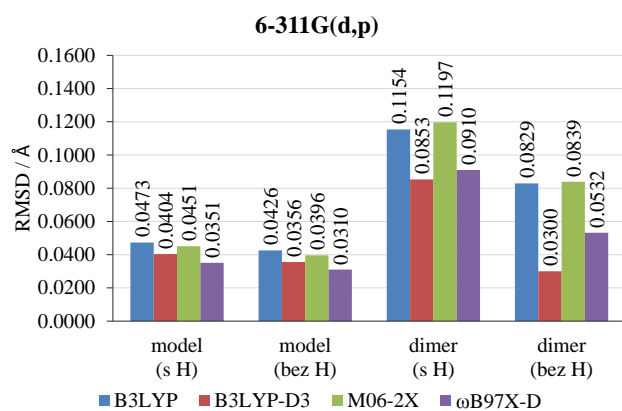
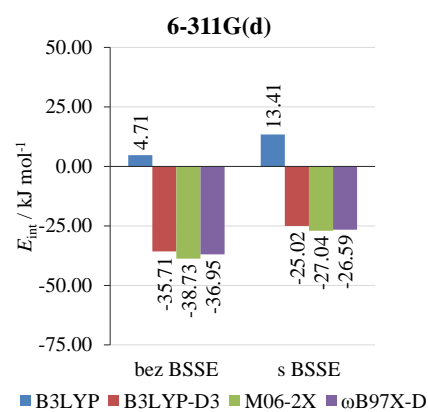
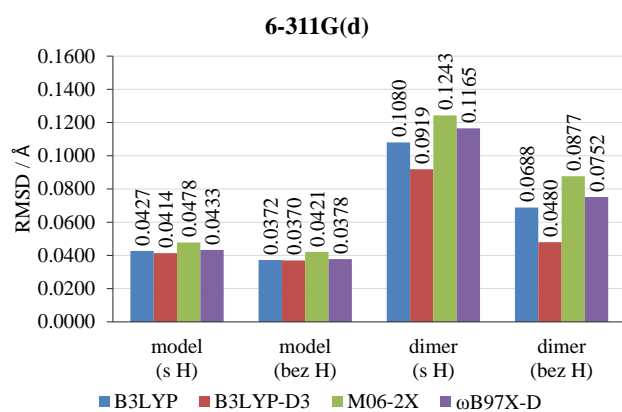
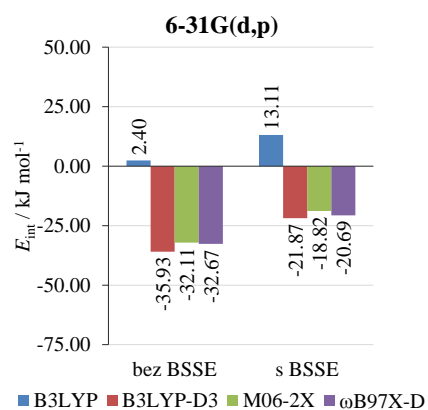
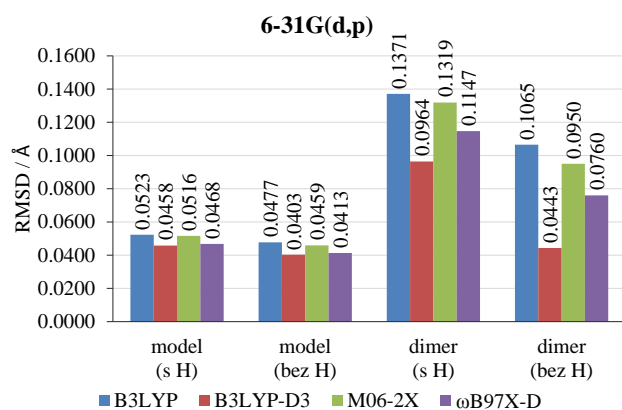
Slika 16. RMSD vrijednosti i energija interakcije dimera *para*-klorbenzojeve kiseline (vodikova veza) dobivenih ONIOM metodom (fiksirane okolne molekule).

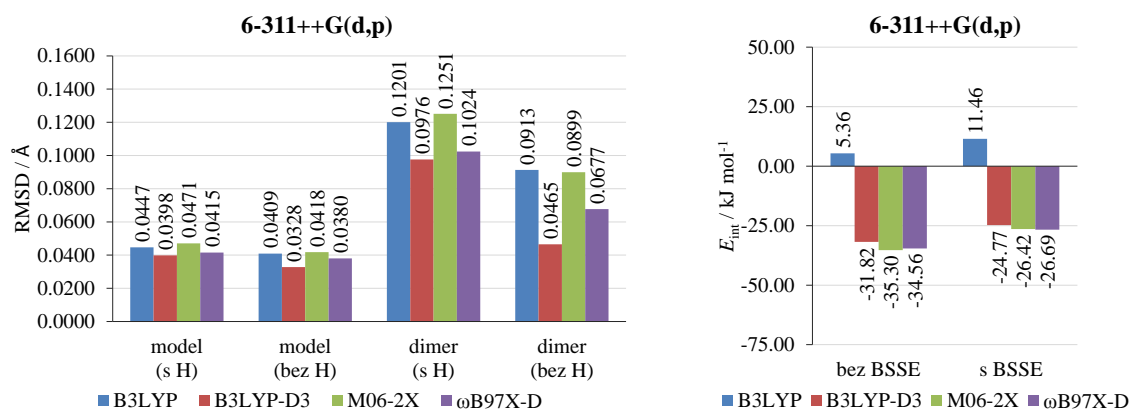




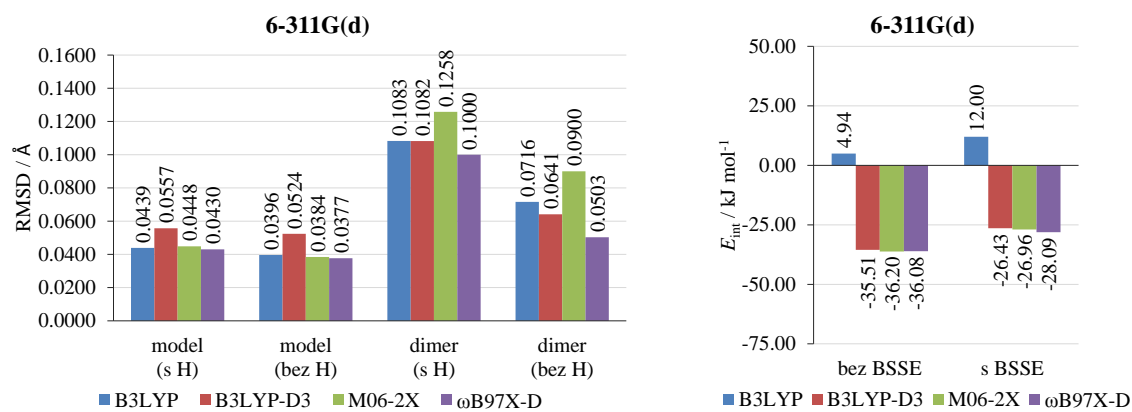
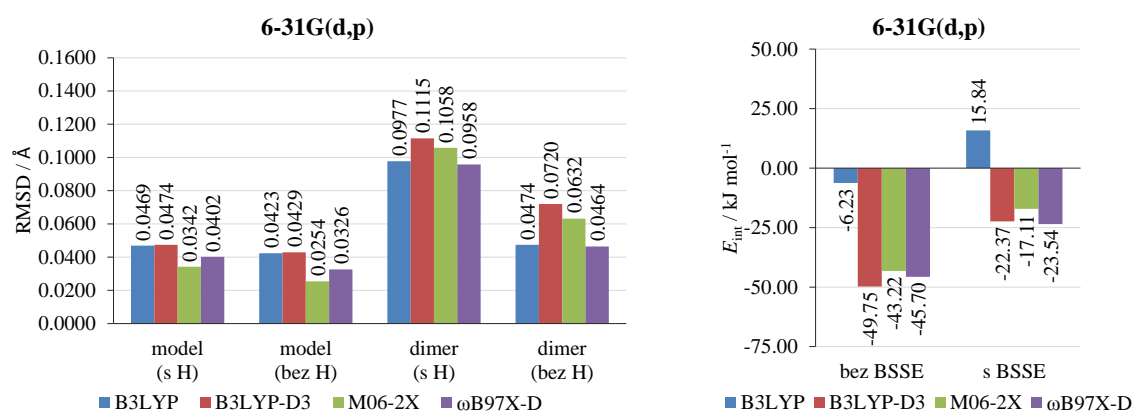
Slika 17. RMSD vrijednosti i energija interakcije dimera *para*-brombenzojeve kiseline (vodikova veza) dobivenih ONIOM metodom (fiksirane okolne molekule).

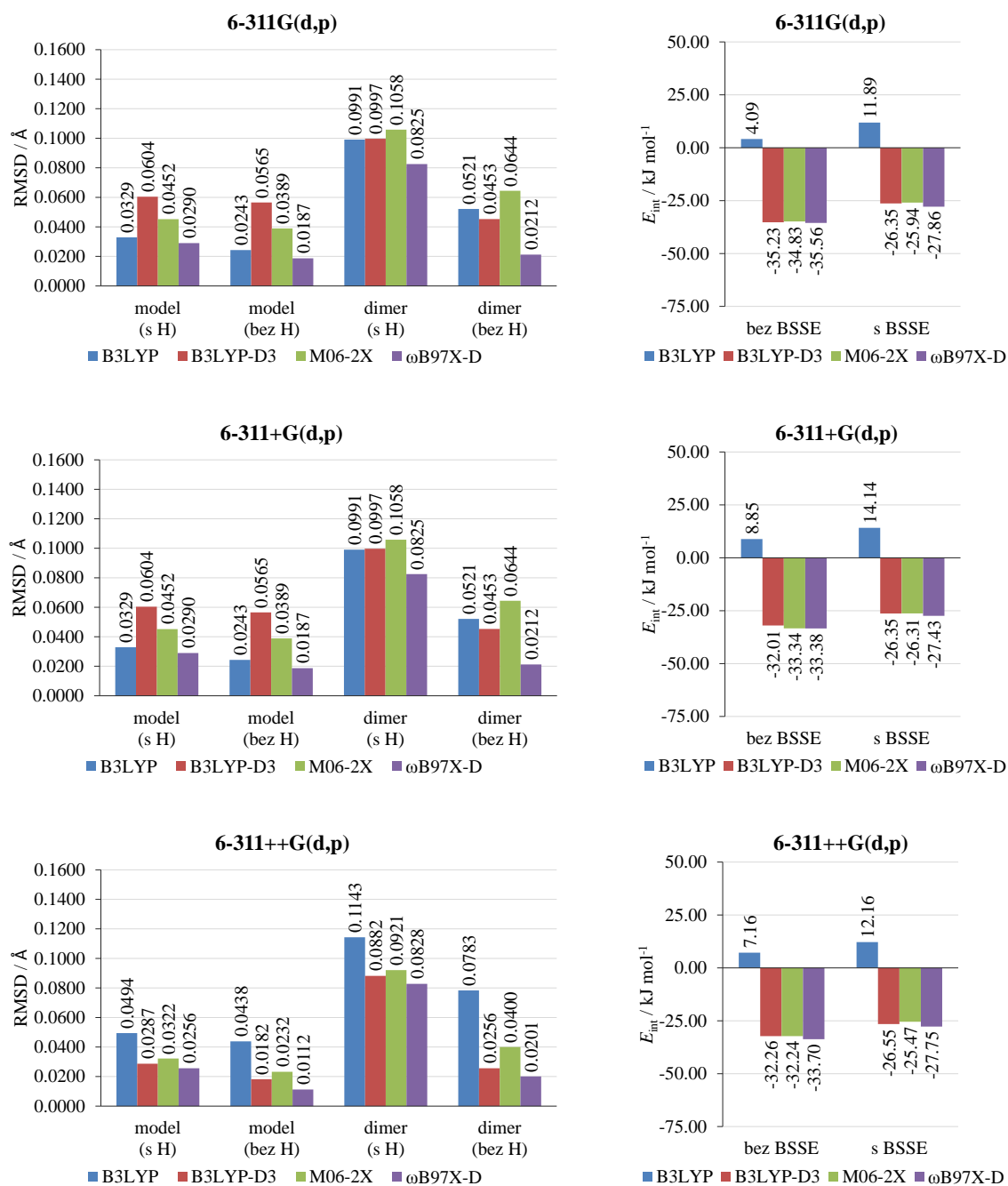
Nadalje, uspoređeni su podaci dobiveni računalnim tretiranjem modelnog sustava koji prikazuje  $\pi \cdots \pi$  kontakte modificiranim ONIOM pristupom, Slika 18. za *para*-klorbenzojevu kiselinu i Slika 19. za *para*-brombenzojevu kiselinu.





Slika 18. RMSD vrijednosti i energija interakcije dimera *para*-klorbenzojeve kiseline ( $\pi \cdots \pi$  kontakt) dobivenih ONIOM metodom (fiksirane okolne molekule).



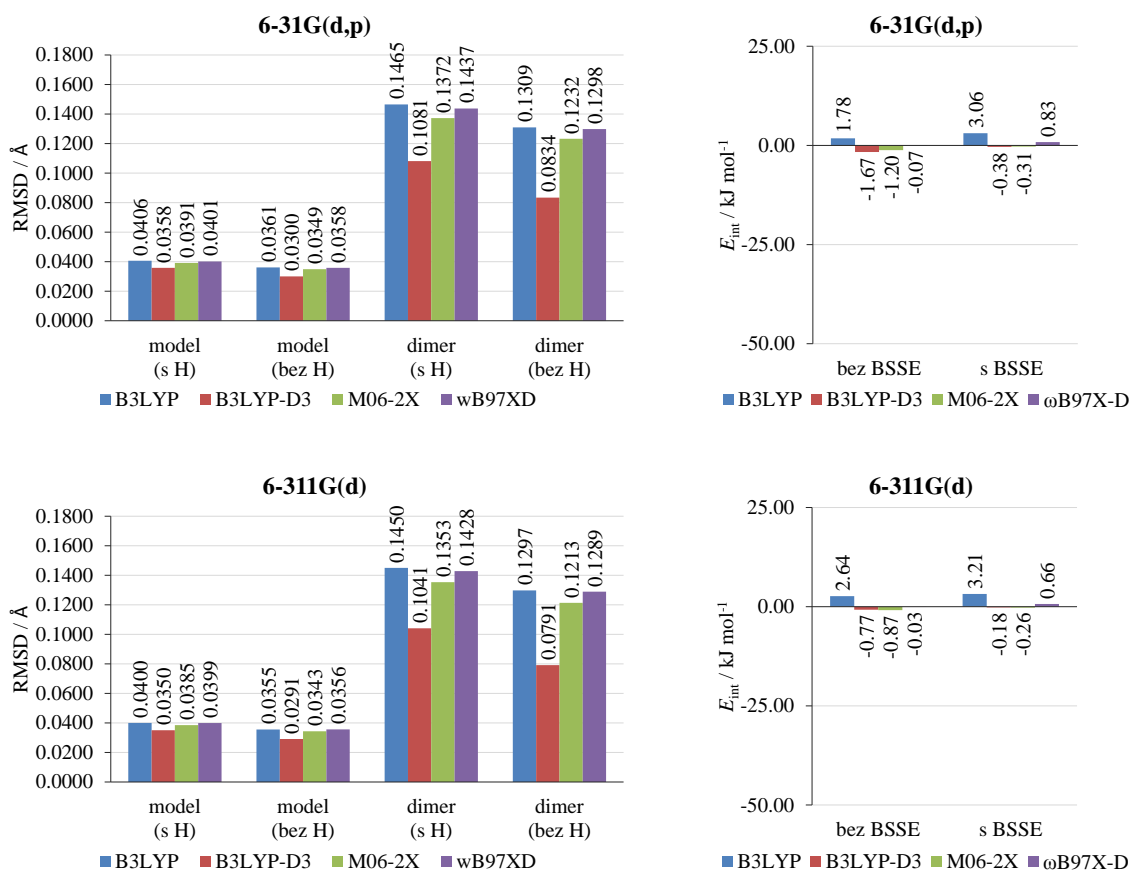


**Slika 19.** RMSD vrijednosti i energija interakcije dimera *para*-brombenzojeve kiseline ( $\pi \cdots \pi$  kontakt) dobivenih ONIOM metodom (fiksirane okolne molekule).

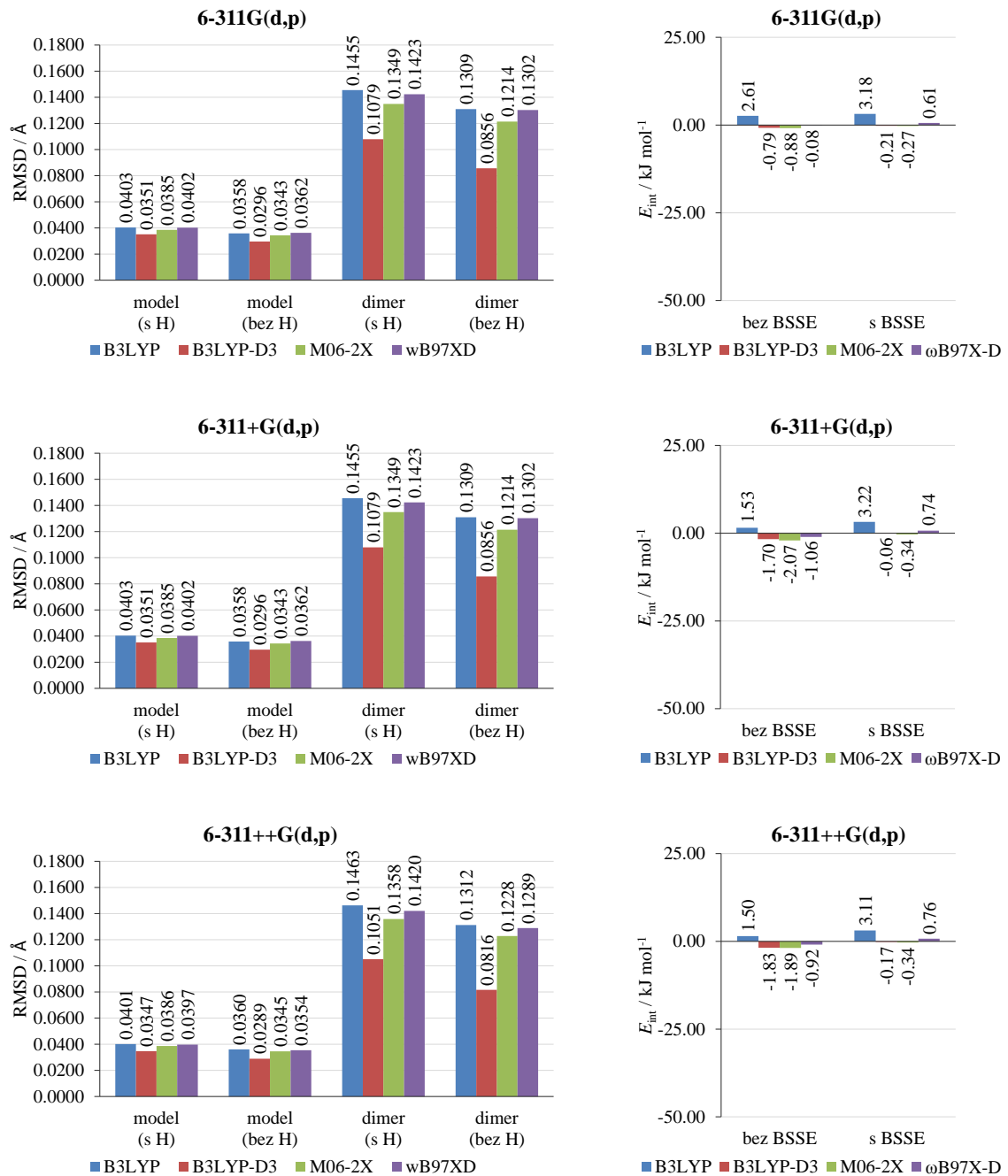
Najbolje slaganje optimizirane geometrije s eksperimentalnom geometrijom daju funkcionali s dobrim opisom disperznih interakcija B3LYP-D3 i ωB97XD u kombinaciji s fleksibilnim osnovnim skupom 6-311++G(d,p). Uspoređujući energije interakcija jasno je vidljivo kako hibridni funkcional B3LYP, bez uključenih disperznih korekcija, u kombinaciji s bilo kojim osnovnim skupom loše opisuje energiju  $\pi \cdots \pi$  interakcije. Funkcionalni s uključenim disperznim interakcijama (B3LYP-D3, ωB97X-D, M06-2X) u kombinaciji s bilo kojim od odabranih osnovnih skupova daju slične vrijednosti energija

interakcije  $\pi$ -kontakta, u prosjeku oko  $-25 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Također je bitno uočiti kako pomaknuto  $\pi$ -slaganje nije jedina međumolekulska interakcija između dvije paralelne monomerne jedinice *para*-halogenbenzojeve kiseline. Analizom Hirshfeldove površine može se vidjeti kako dolazi do privlačnih međumolekulskih interakcija između karboksilnog kisikovog atoma iz jedne i karboksilnog ugljikovog atoma druge molekule što za posljedicu ima dodatnu stabilizaciju tako promatranog dimernog sustava. Energija interakcije između  $\pi$ -elektronskih sustava dvije benzenske jezgre (dobivene zamjenom supstituenata s vodikom na postojećoj geometriji) iznosi oko  $-9 \text{ kJ mol}^{-1}$ , što je u skladu s literaturnim vrijednostima za taj tip međumolekulske interakcije.

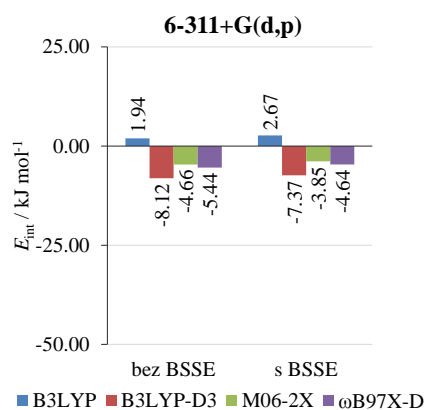
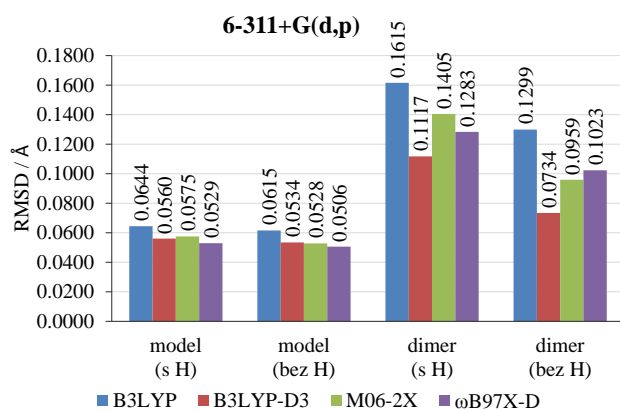
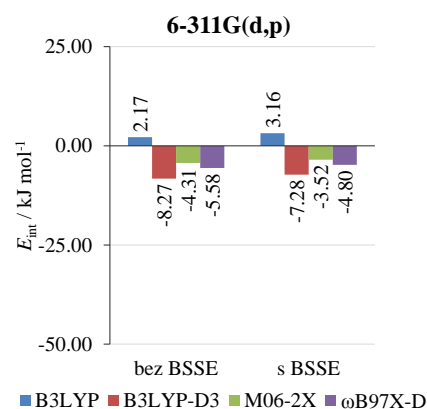
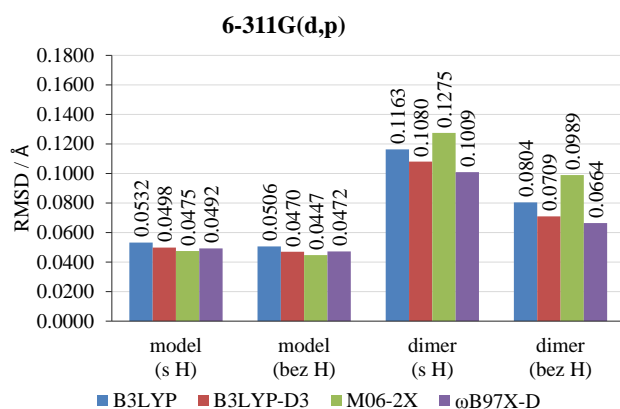
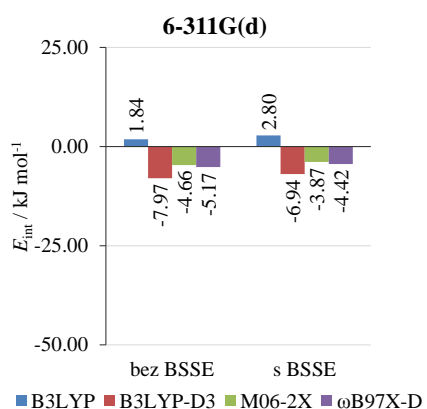
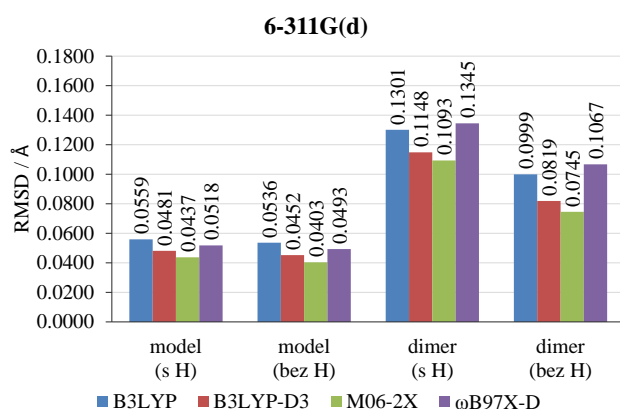
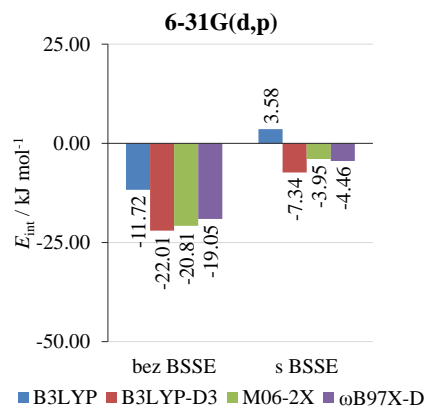
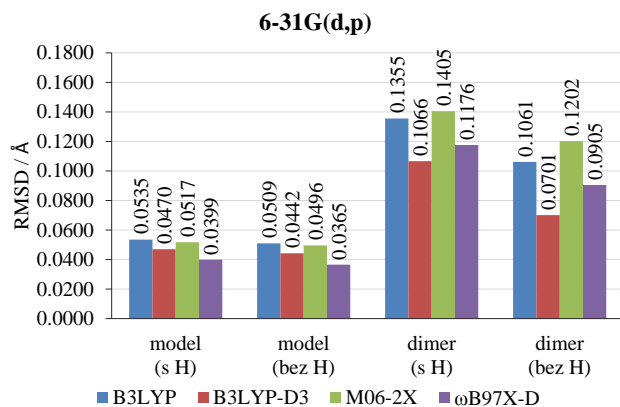
Nadalje, istraživani su modelni sustavi koji sadrže dimernu centralnu jedinicu koja prikazuje halogen-halogen interakcije. Kod kristalne strukture *para*-klorbenzojeve kiseline pronađena je halogen interakcija tipa I, dok je kod kristala *para*-brombenzojeve kiseline pronađena halogen-halogen interakcija tipa II. Dobiveni rezultati sažeti su u obliku grafova koje prikazuju Slika 20. za *para*-klorbenzojevu kiselinu i Slika 21. za *para*-brombenzojevu kiselinu.

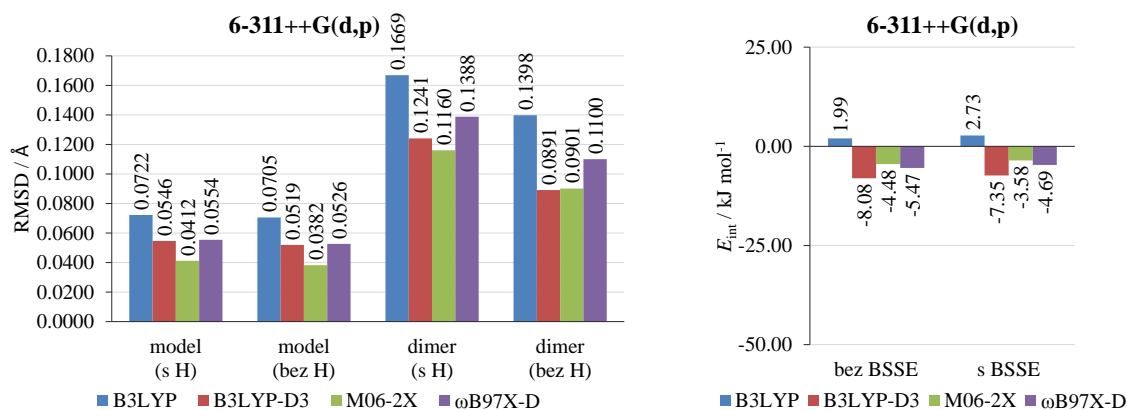






Slika 20. RMSD vrijednosti i energija interakcije dimera *para*-klorbenzojeve kiseline (halogen-halogen interakcija) dobivenih ONIOM metodom (fiksirane okolne molekule).





**Slika 21. RMSD vrijednosti i energija interakcije dimera *para*-brombenzojeve kiseline (halogen-halogen interakcija) dobivenih ONIOM metodom (fiksirane okolne molekule).**

Usporedimo li dobivene RMSD vrijednosti za dimere *para*-halogenbenzojeve kiseline (klor i brom) u halogen-halogen interakciji, jasno je vidljivo kako funkcionali s uključenom disperznom interakcijom (B3LYP-D3, M06-2X, ωB97X-D) daju puno bolju korelaciju s eksperimentalnim podacima, prilikom čega najbolje slaganje (najmanje RMSD vrijednosti) sa strukturom iz kristala određenom difrakcijskim metodama pokazuju računi provedeni s funkcionalom B3LYP-D3 u kombinaciji s osnovnim skupom 6-311++G(d,p). Ako se pak promotre i usporede energijski dijagrami za pojedini modelni sustav, može se zaključiti kako su u slučaju *para*-klorbenzojeve kiseline (tip I) energije interakcije oko 0 kJ mol<sup>-1</sup> što znači da ne dolazi do značajne stabilizacije povezivanjem molekula na taj način. Radi usporedbe, kod *para*-brombenzojeve kiseline (tip II) interakcije su povoljnije, a energije interakcija iznose između -3,5 i -7,4 kJ mol<sup>-1</sup> ovisno o računalnoj metodi. Vrijednosti energije međumolekulskih interakcija dobivenih funkcionalom B3LYP, koji nema dobar opis disperznih interakcija ključnih za pravilan opis slabih halogen veza, iznose u prosjeku oko 3 kJ mol<sup>-1</sup>. Funkcional M062X i ωB97XD daju slične vrijednosti energija interakcija dok funkcional B3LYP-D3 daje različite, ali dvostruko manje vrijednosti energija interakcija.

Najbolje slaganje s eksperimentom i najmanje RMSD vrijednosti za dimere *para*-halogenbenzojeve kiseline (klor i brom) ima kombinacija funkcionala B3LYP-D3 s osnovnim skupom 6-311++G(d,p). Ovaj funkcional pokazao se boljim u modeliranju halogen-halogen interakcije i π···π kontakata, posebice kod derivata s klorom.

## 5.9 Utjecaj relaksacije sustava na ONIOM i modeliranje hipotetskih sustava

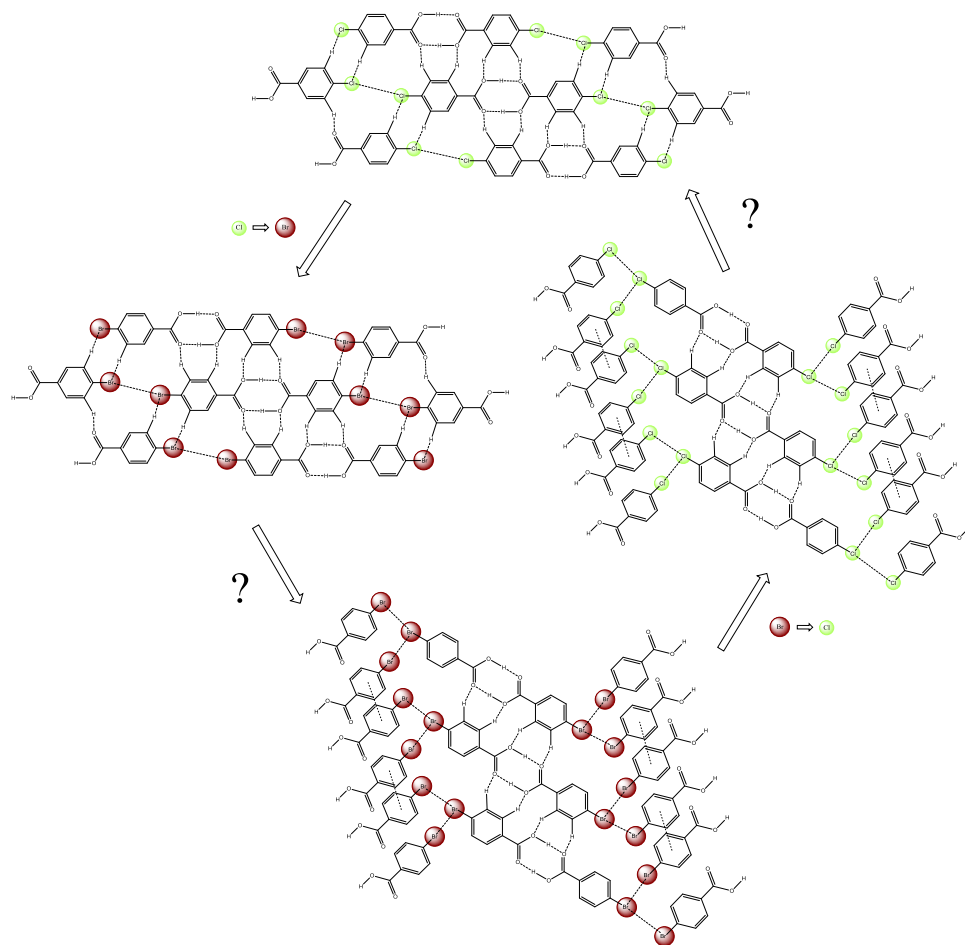
S odabranom kombinacijom funkcionala i osnovnog skupa (B3LYP-D3/6-311++G(d,p)), provedeno je istraživanje utjecaja relaksacije sustava na geometrijske i energijske parametre za pojedini tip međumolekulske interakcije. Pod relaksacijom sustava mislimo na nekoliko optimizacijskih koraka cijelog sustava na najnižoj razini teorije (PM6) bez nametnutih ograničenja. Nakon toga modelirani su hipotetski modeli kristalnih sustava *para*-klorbenzojeve kiseline i *para*-brombenzojeve kiseline, kako bi se istražio utjecaj zamjene halogena u kristalnoj strukturi. Naime, već je spomenuto kako je osnovna razlika između sustava upravo u načinu povezivanja slojeva putem halogen-halogen interakcija.

Relaksacijski utjecaj istražen je na oba realna modelna sustava (*para*-klorbenzojeva kiselina i *para*-brombenzojeva kiselina) uključujući sve odabrane međumolekulske interakcije (vodikovu vezu, halogen-halogen interakciju i  $\pi$ - $\pi$  kontakt). Relaksacijski utjecaj i slični načini modeliranja sustava nužni su prilikom daljnjeg modeliranja hipotetskih sustava kod kojih su atomi halogena zamijenjeni u početnim eksperimentalno određenim kristalnim strukturama. Tehnika relaksacije sustava prvenstveno služi kao daljnji pokazatelj kvalitete izbora računalne metode, pogotovo ako želimo proučavati hipotetske modelne sustave i hipotetske međumolekulske interakcije. Fiksiranje položaja atoma i molekula okolnog sustava u hipotetskom modelu zadržavajući parametre iz realnog sustava nije najbolje rješenje jer se time uvodi značajna pogreška. Na primjer, nije moguće jednostavno zamijeniti atom klora s atomom broma zadržavajući iste položaje ostalih atoma (iste udaljenosti veza) i očekivati točne rezultate. S druge strane, relaksacijom bi sustav mogao završiti u potpuno drugačijoj geometriji od one koju se ispituje u hipotetskom sustavu. Nadalje, ograničena optimizacija centralnog dimera u ispitivanoj interakciji dala bi pogrešne rezultate i zaključke o geometriji i energiji međumolekulskih interakcija. Stoga su generirani hipotetski modelni sustavi. Također je testiran utjecaj relaksacije modelnih sustava na vrijednosti energija interakcija.

Metoda relaksacije obuhvaćala je početnu optimizaciju čitavog sustava na semiempirijskoj razini teorije PM6 metodom, prilikom čega je odabran niz točaka optimizacijskog ciklusa (0, 5, 10, 15, 20, 50, 100, 150). To su bile geometrije koje odgovaraju određenom optimizacijskom koraku. Tijekom optimizacije opaženo je kako do najveće promjene energije sustava dolazi na samom početku optimizacije (prvih 15-20

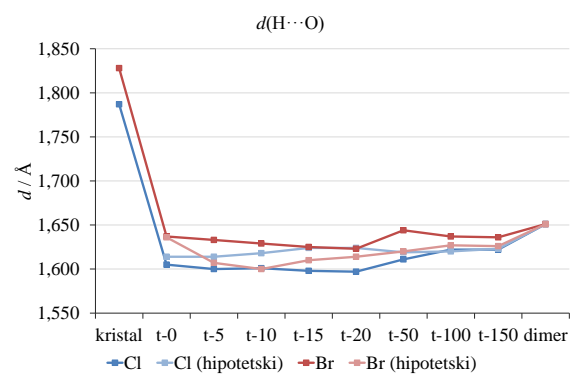
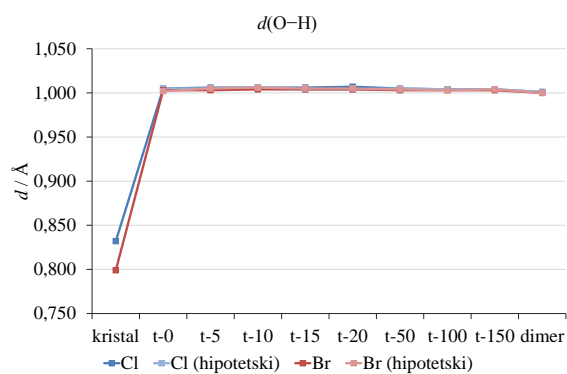
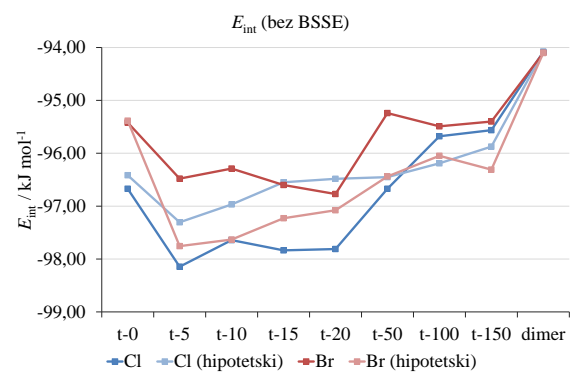
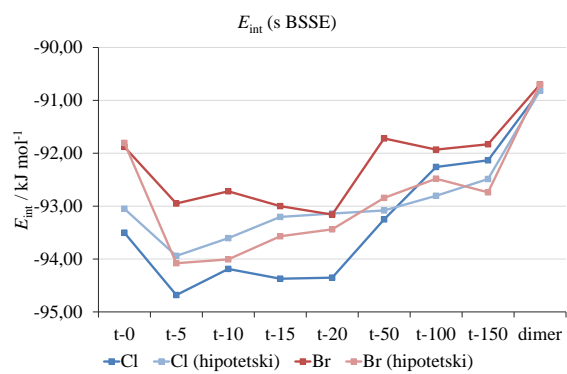
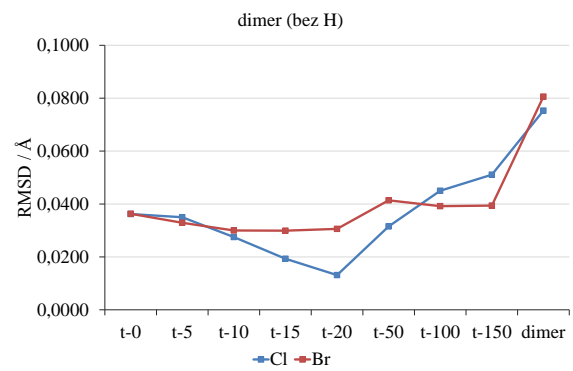
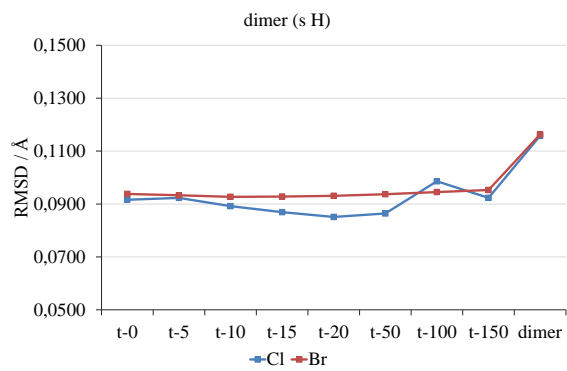
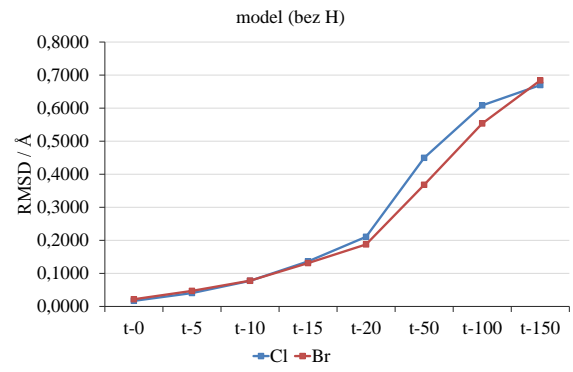
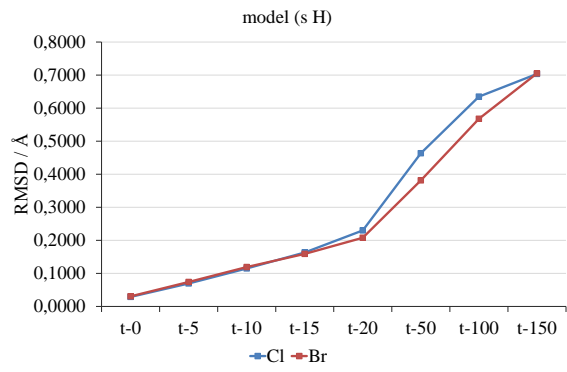
točaka). Nakon stabilizacije energije sustava (i smanjenja gradijenta), geometrija se više drastično ne mijenja, ali takva konvergirana geometrija ne mora nužno biti slična onoj za koju se želi ispitati interakcija u hipotetskom modelu. Odabrane geometrije zatim su tretirane prilagođenom ONIOM metodom kao što je već opisano. Molekulama okolnog sloja fiksiran je položaj tijekom optimizacije dok je za svaku odabranu točku (geometriju) centralni dimer optimiziran na visokoj razini teorije odabranim B3LYP-D3/6-311++G(d,p) računskim modelom. U pravilu, optimizacija označena kao t-0 (na početnoj geometriji iz kristala) za realni sustav jednaka je već opisanim optimizacijama tijekom traženja optimalne DFT metode i osnovnog skupa.

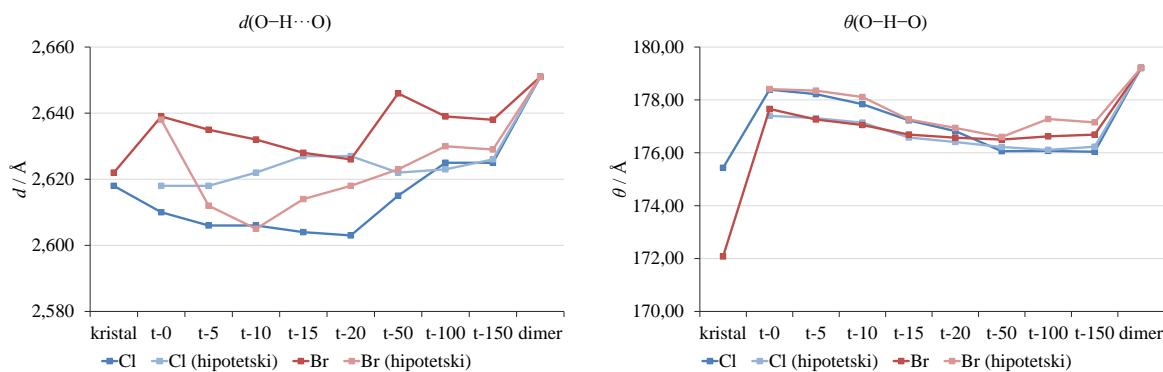
Nadalje, konstruirani su hipotetski modelni sustavi *para*-halogenbenzojeve kiseline (Cl i Br), u kojima su zamijenjeni atomi halogena, a računalno su tretirani na sličan način kao i eksperimentalno određeni kristalni modelni sustavi, relaksacijom početne geometrije i odabirom niza točaka (0, 5, 10, 15, 20, 50, 100 i 150), prilikom čega je svaka od tih odabranih geometrija dalje optimizirana slojevitim ONIOM pristupom s fiksiranim položajima okolnih molekula. U ovom stupnju istraživanja tehnika relaksacije sustava pokazala se ključnom, baš iz razloga što takvi hipotetski sustavi ne postoje i potrebno je dodatno istražiti utjecaj okolnih molekula na međumolekulske interakcije središnjeg dimera. S obzirom na nepostojanje referentnih geometrija i kristalnih struktura s kojima bi se ovakvi optimizirani hipotetski modeli uspoređivali, izračunate su energije pojedinih međumolekulskih interakcija i uspoređeni su međusobno geometrijski parametri optimiziranih struktura bez računa RMSD vrijednosti. Usporedbom rezultata za hipotetske modelne sustave s rezultatima dobivenim za realne modelne sustave *para*-halogenbenzojevih kiselina, očekivano je kako će prilikom optimizacije hipotetskih modela doći do značajne promjene geometrije prilikom istraživanja halogen-halogen interakcija, u smislu da će jedna početna hipotetska geometrija preferirano prelaziti u drugu, odnosno da će atomi klora težiti ka ostvarivanju halogen interakcija tipa I, dok bi atomi broma trebali težiti ka ostvarivanju međumolekulskih halogen interakcija tipa II. Isto tako ova pretpostavka trebala bi biti potvrđena odgovarajućim vrijednostima za energiju halogen-halogen interakcije (Slika 22.).



**Slika 22. Pretpostavka o ispitivanim realnim i hipotetskim geometrijama molekula u kristalu. Prikazana je jednostavna zamjena halogena postojećim geometrijama. Upitnici odgovaraju očekivanim promjenama koje su posljedica izmjene halogena.**

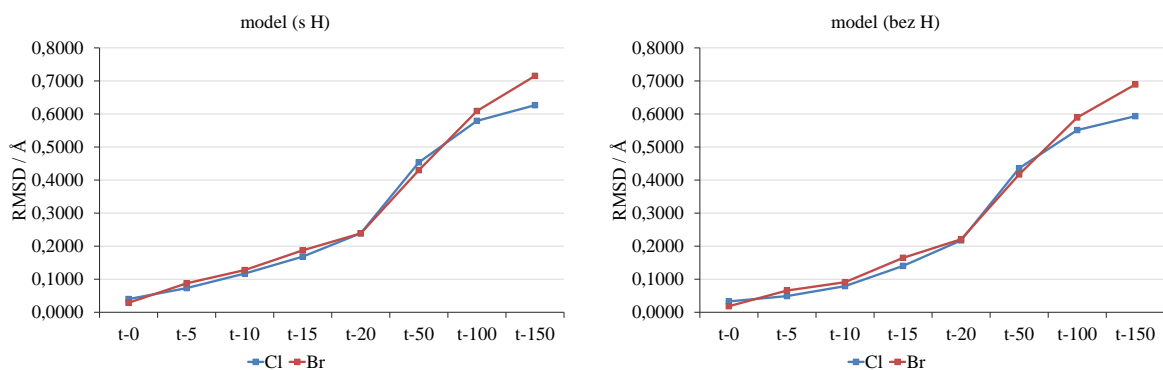
Utjecaj relaksacije odabranih modelnih sustava i hipotetskih modelnih sustava s centralnim dimerom koji ostvaruje vodikove veze prikazuje Slika 23. Istraživanjem utjecaja relaksacije utvrđeno je kako je odstupanje optimizirane geometrije manje, odnosno RMSD vrijednosti su najmanje od točke 5 do točke 20, što potvrđuju i vrijednosti energija interakcije kod oba modelna sustava *para*-halogenbenzojeve kiseline. Taj raspon minimuma za vrijednosti energija interakcija potvrđuje pretpostavku o povoljnom utjecaju relaksacije na energiju međumolekulskih interakcija za dimer koji ostvaruje vodikovu vezu. Naveden je relaksacijski utjecaj na RMSD vrijednosti i vrijednosti energija interakcije realnih i hipotetskih modelnih sustava za vodikovu vezu (Tablica D1.).



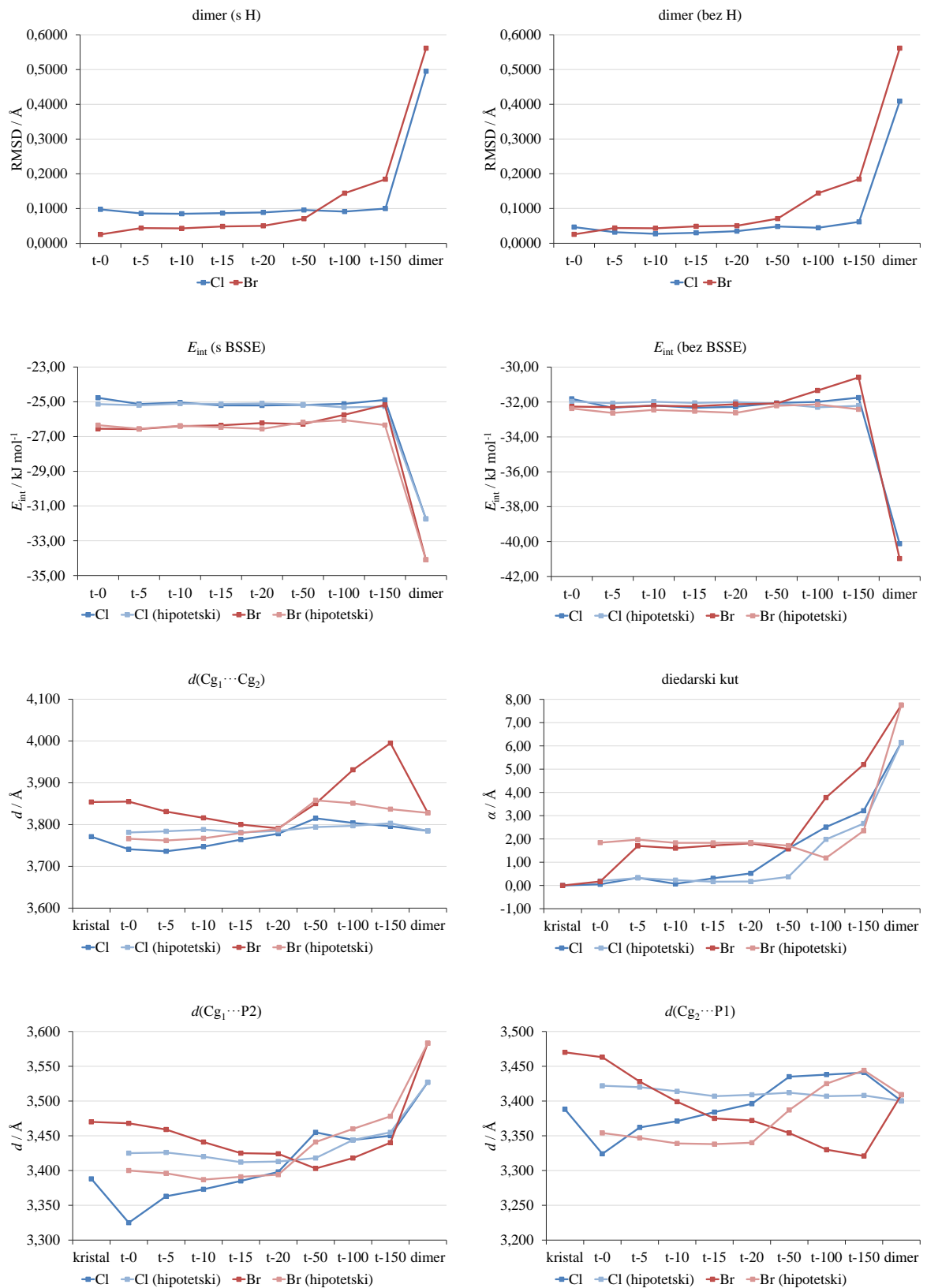


**Slika 23. Utjecaj relaksacije sustava na RMSD vrijednosti, energiju interakcije i geometrijske parametre modelnih sustava i hipotetskih modelnih sustava *para*-halogenbenzojeve kiseline (Cl i Br) za vodikovu vezu.**

U slučaju istraživanja slabih međumolekulskih interakcija  $\pi \cdots \pi$  slaganja dimera modelnih sustava i hipotetskih modelnih sustava uočeno je kako ne dolazi do značajne promjene u optimiziranoj geometriji sustava s obzirom na izbor točke relaksacijskog ciklusa. Daljnjom optimizacijom točaka iz relaksacijskog ciklusa, vrijednost energije interakcije  $\pi$ -kontakta drastično se ne mijenja, što potvrđuju i relativno konstantne vrijednosti geometrijskih parametara. Isto tako može se komentirati kako optimizacijom samog dimera u vakuumu vrijednost energije interakcije drastično opada, a razlog tomu leži u činjenici kako dolazi do povećanja diedarskog kuta između dviju ravnina koje definiraju benzenski prstenovi, a time i značajne distorzije geometrije dimera u odnosu na geometriju iz kristala, što se odražava i na RMSD vrijednosti. Hipotetski modelni sustavi u kojima su atomi halogena zamijenjeni u početnim modelnim geometrijama ponašaju se na sličan način, što očitito ukazuje na gotovo zanemariv utjecaj atoma halogena u ovom tipu  $\pi \cdots \pi$  međumolekulske interakcije. Tablica D3. prikazuje je relaksacijski utjecaj na RMSD vrijednosti i vrijednosti energija interakcije realnih i hipotetskih modelnih sustava u slučaju  $\pi \cdots \pi$  kontakta.





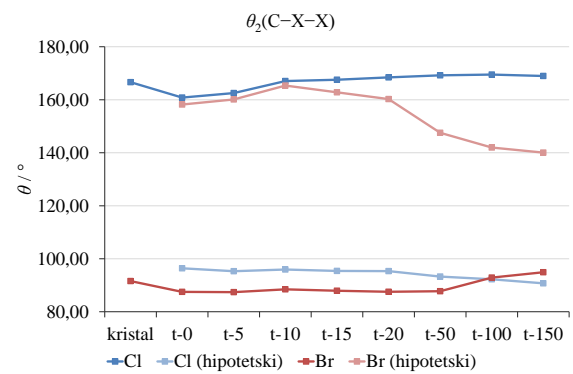
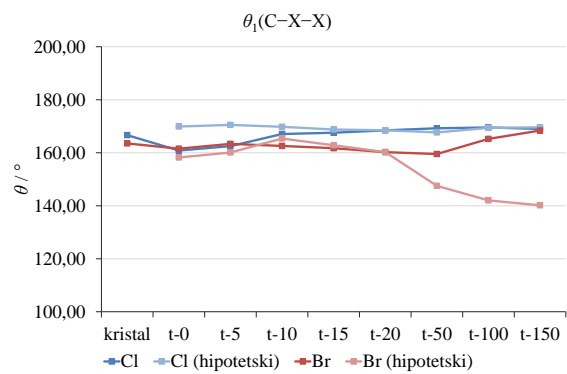
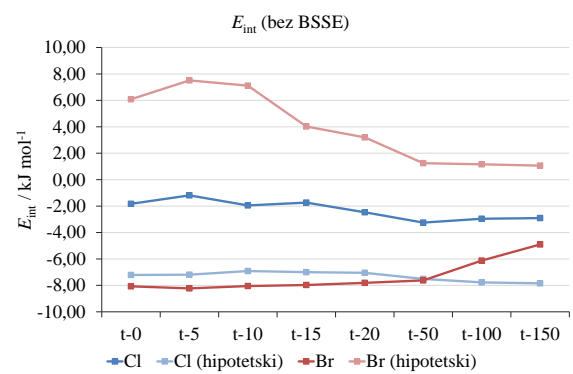
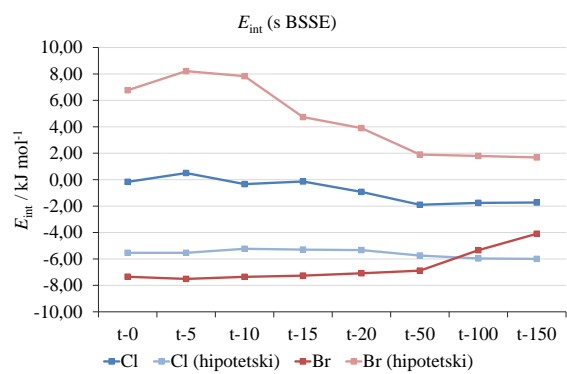
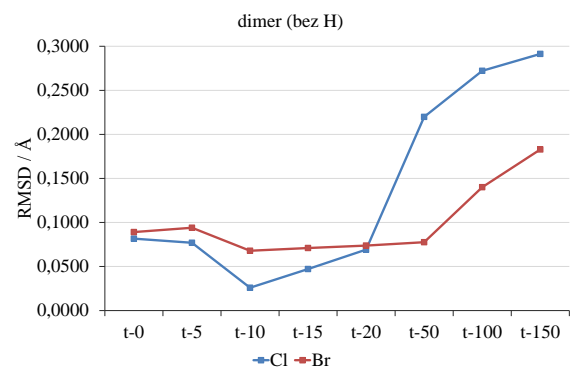
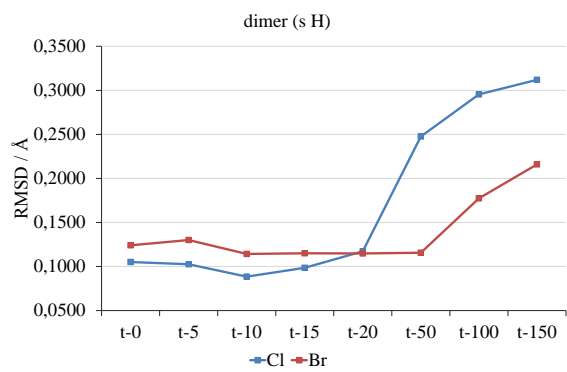
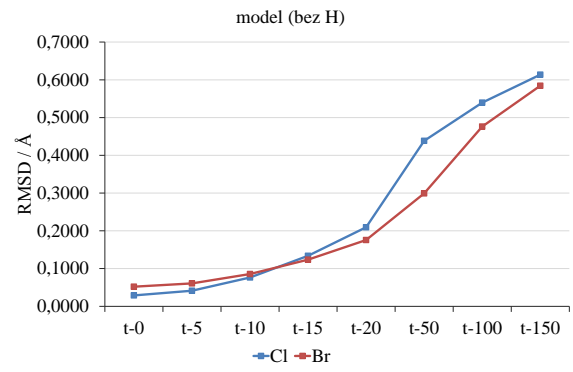
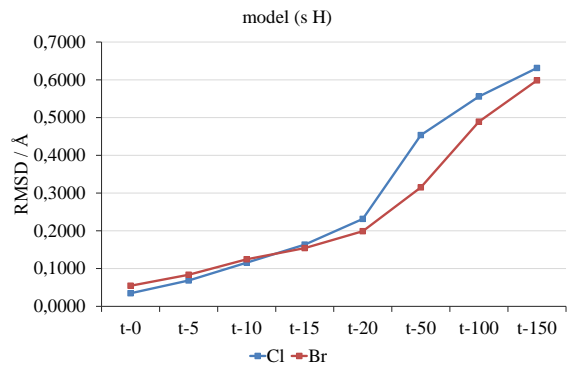


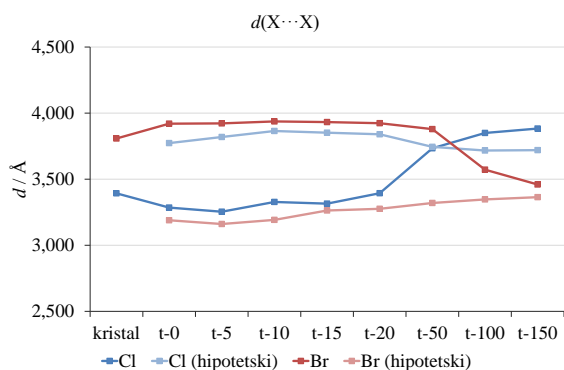
**Slika 24.** Utjecaj relaksacije sustava na RMSD vrijednosti, energiju interakcije i geometrijske parametre modelnih sustava i hipotetskih modelnih sustava *para*-halogenbenzojeve kiseline (Cl i Br) za  $\pi \cdots \pi$  kontakt.

Istraživanje utjecaja relaksacije strukture na halogen-halogen interakciju prikazuje Slika 25. gdje su uspoređene RMSD vrijednosti i vrijednosti energija interakcije, dok Tablica D6. prikazuje relaksacijsku ovisnost odabranih geometrijskih parametara za definiciju halogen-halogen interakcije. Generirani grafovi ponovno ukazuju na povoljan utjecaj relaksacije geometrije, s obzirom na činjenicu da su RMSD vrijednosti najmanje od 5 do 20 točke.

U slučaju kristalnog pakiranja *para*-brombenzojeve kiseline, gdje dolazi do jače i povoljnije halogen-halogen interakcije tipa II, pronađeno je kako zamjenom atoma klora realne kristalne strukture s atomima broma dolazi do manje povoljnog načina kristalnog pakiranja molekula i opažene veće vrijednosti energija interakcije takvih hipotetskih modela *para*-brombenzojeve kiseline u tipu I. Taj fenomen može se objasniti veličinom atoma broma, elektronegativnošću i povećanom pozitivnošću  $\sigma$ -šupljine s obzirom na atom klora. Daljnjom optimizacijom dolazi do distorzije geometrije hipotetskog modelnog sustava prilikom čega dolazi do značajnog smanjenja kutova  $\theta_1$  i  $\theta_2$ , a molekule *para*-brombenzojeve kiseline pomiču se jedna iznad druge i savijaju izvan ravnine, kako bi preklapanje negativnog elektrostatskog potencijala jednog atoma broma i pozitivne  $\sigma$ -šupljine drugog atoma broma u interakciji bilo što veće. Na temelju dobivenih računalnih rezultata donesen je zaključak kako se molekule *para*-brombenzojeve kiseline neće pakirati prema tipu I halogen interakcija u kristalnoj strukturi, već će naprotiv, ostvarivati preferirano tip II halogen interakcija u kristalu, što je i eksperimentalno opaženo.

Prilikom proučavanja halogen-halogen interakcija kod hipotetskih modelnih sustava *para*-klorbenzojeve kiseline, pronađeno je kako molekule dimera derivata s klorom u halogen-halogen interakciji tipa II imaju manju i povoljniju vrijednost energije međumolekulske interakcije nego u realnom modelnom kristalnom sustavu *para*-klorbenzojeve kiseline (tip I). Ovi rezultati nisu u skladu s očekivanjem i eksperimentalno opaženim podacima o pakiranju kristalne strukture *para*-klorbenzojeve kiseline. Objašnjenje bi moglo ležati u činjenici kako halogen interakcije nisu jedini tip interakcija do kojeg dolazi tijekom slaganja u tipu II. Analiza Hirshfeldove površine također pokazuje veliku zastupljenost interakcija između atoma halogena i atoma vodika vezanih za benzensku jezgru. U sljedećem poglavlju AIM analiza potvrdila je postojane C–H $\cdots$ X interakcije u tipu II slaganja molekula. Potrebno je daljnje proučavanje ovog sustava s ciljem objašnjavanja i definiranja međumolekulskih interakcija ključnih za selektivno i preferirano pakiranje molekula u kristalu.





**Slika 25.** Utjecaj relaksacije sustava na RMSD vrijednosti, energiju interakcije i geometrijske parametre modelnih sustava i hipotetskih modelnih sustava *para*-halogenbenzojeve kiseline (Cl i Br) za halogen-halogen interakciju.

## 5.10 QTAIM analiza odabranih geometrija

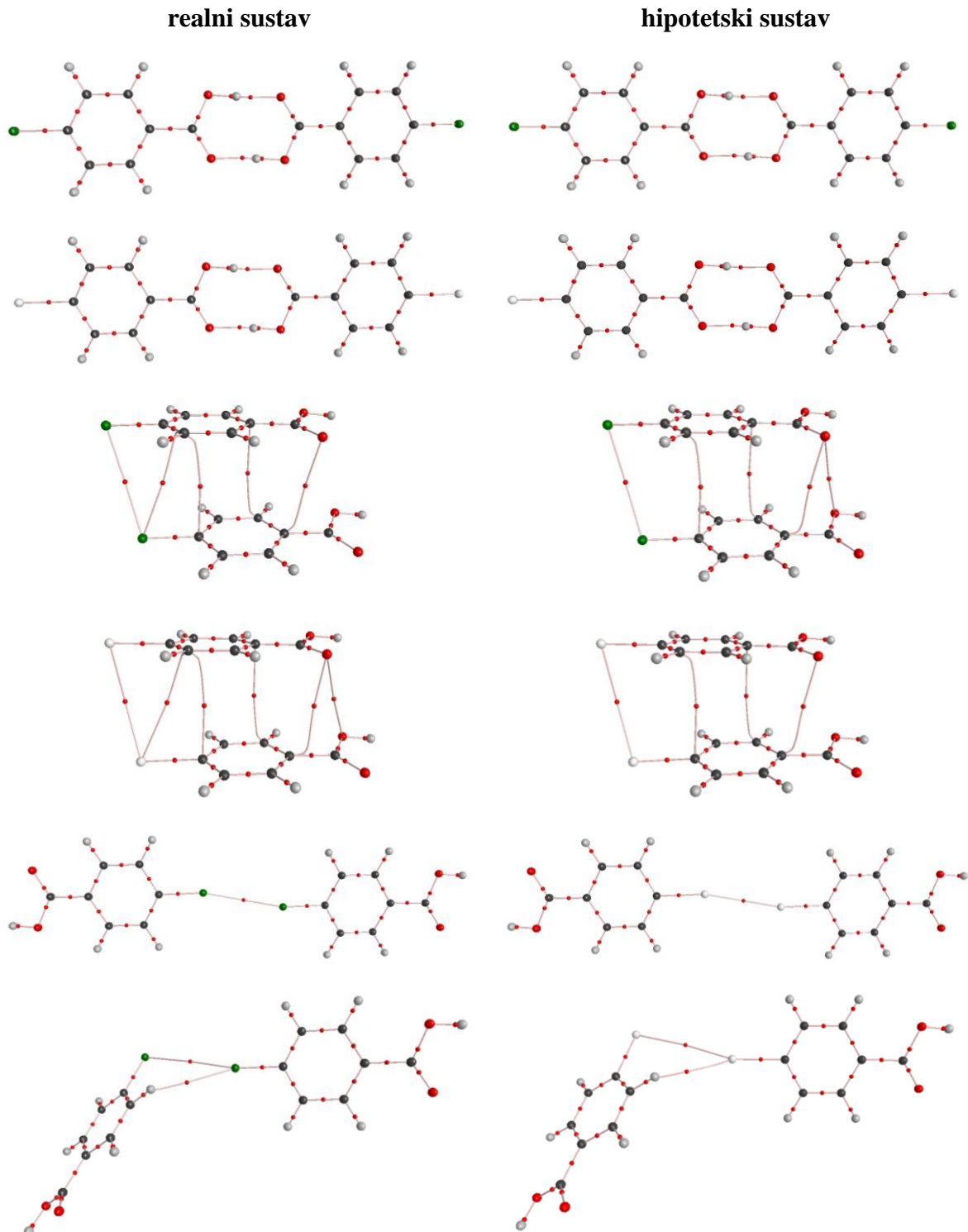
Na temelju topološke analize elektronske gustoće QTAIM metodom mogu se vidjeti svi tipovi interakcija u realnim i hipotetskim sustavima (Slika 26.). Vodikova veza klasično je predstavljena kritičnom točkom veze između atoma vodika i akceptora vodika. S obzirom na vrijednost Laplaciana  $\nabla^2\rho$  (pozitivna vrijednost) i gustoće lokalne elektronske energije  $H(r)$  (negativna vrijednost) vodikova veza  $O-H\cdots O$  može se procijeniti kao umjereno jaka veza, s djelomičnim kovalentnim karakterom. Svi ostali tipovi interakcija s obzirom na Rozasove kriterije i pozitivne vrijednosti topoloških parametara mogu se okarakterizirati kao slabije i većinom elektrostatske.

U slučaju  $\pi\cdots\pi$  kontakata mogu se vidjeti kritične točke veza između atoma koji su postavljeni jedni iznad drugih. Osim očekivanih  $C\cdots C$  interakcija, mogu se uočiti i  $C\cdots O$ ,  $C\cdots X$  i  $C\cdots O$  interakcije. Vrijednosti  $\nabla^2\rho$  i  $H(r)$  općenito su najmanje u slučaju  $C\cdots C$  kontakata ukazujući na najjaču interakciju između ovih atoma.

U slučaju tip I halogen-halogen interakcije može se vidjeti kako su vrijednosti  $\nabla^2\rho$  i  $H(r)$  za  $Cl\cdots Cl$  interakciju manje od onih za sličnu  $Br\cdots Br$  interakciju u hipotetskom modelu. Time je uz prije izračunatu nepovoljnu energiju interakcije (pozitivne vrijednosti) za hipotetski model *para*-brombenzojeve kiseline potvrđeno kako i vrijednosti topoloških parametara ukazuju na ipak slabiju vezu između Br u usporedbi s Cl.

Međutim, modelirani tip II u slučaju Cl pokazao je povoljniju energiju interakcije od one za tip I. Topološkom analizom je utvrđeno da halogeni atom osim u  $X\cdots X$  interakciji sudjeluje u dodatnom tipu  $C-H\cdots X$  interakcije koji sigurno doprinosi stabilizaciji sustava, pogotovo u slučaju klora gdje su vrijednosti najmanje. Zanimljivo je primijetiti kako je tip II interakcije jači od tipa I interakcije kod oba halogena. S obzirom

da u slučaju tipa II ova interakcija nije izolirana, postavlja se pitanje boljeg odabira modelnog sustava koji ne bi uključivao takve dodatne interakcije, ili modifikacije postojećeg modela s povećanim brojem monomera u središnjem sustavu gdje bi se utjecaj ovih veza promatrao na većem uzorku.



Slika 26. Kritične točke veza koje opisuju pojedini tip interakcije u realnom i hipotetskom sustavu.

## 6 Zaključak

U radu je proučavan novi računalni pristup modeliranju međumolekulskih interakcija u kristalu primjenom ONIOM metode. Istražene su međumolekulske interakcije u kristalnim sustavima *para*-klor i *para*-brombenzojeve kiseline. Analizom Hirshfeldove površine utvrđeno je kako su za pakiranje molekula odgovorne vodikove veze, halogen-halogen interakcije i  $\pi \cdots \pi$  kontakti. Najveća razlika u kristalnom pakiranju ovih derivata prisutna je u području između dva halogena. Derivat s klorom ostvaruje tip I, a derivat s bromom tip II halogen-halogen interakcije.

Cilj ovog rada bilo je reproduciranje geometrije u kristalu između odabranih molekula povezanih određenim tipom interakcije (vodikova veza,  $\pi \cdots \pi$  kontakt, halogen-halogen interakcija). Izborni kriteriji za odabir optimalnog računskog modela temeljeni su na usporedbi računске i eksperimentalne geometrije (RMSD vrijednosti), te izračunatoj energiji interakcije između odabranog para molekula. Ispitan je utjecaj četiri DFT funkcionala (B3LYP, B3LYP-D3, M06-2X i  $\omega$ B97X-D) u kombinaciji s pet osnovnih skupova (6-31G(d,p), 6-311G(d), 6-311G(d,p), 6-311+G(d,p) i 6-311++G(d,p)).

Optimizirane geometrije molekula *para*-halogenbenzojevih kiselina pokazuju dobro slaganje s eksperimentalnim geometrijama.

Optimizirani parovi molekula (dimeri) povezani specifičnom interakcijom odabrani su iz kristalne strukture. Na taj je način bilo moguće modelirati samo vodikove veze, čije se optimizirane geometrije nisu značajno razlikovale od geometrija molekula u kristalu. Izračunata energija vodikove veze iznosi oko  $50 \text{ kJ mol}^{-1}$  za *para*-klorbenzojevu kiselinu i oko  $45 \text{ kJ mol}^{-1}$  za *para*-brombenzojevu kiselinu. Ostale tipove interakcija ( $\pi \cdots \pi$  kontakt, halogen-halogen interakcija) nije bilo moguće modelirati izdvajanjem izoliranog para molekula iz kristalne strukture. Pokazalo se kako je potrebno uvesti novi računski pristup za opisivanje slabih međumolekulskih interakcija u kristalu.

ONIOM metoda korištena je za modeliranje svih vrsta interakcija. Provedena je na geometriji iz kristala podijeljenoj u više razina. Središnji par molekula modeliran je na DFT razini teorije, dok su okolne molekule tretirane semiempirijskom PM6 metodom. Kao najbolji računski model pokazao se B3LYP-D3/6-311++G(d,p) na temelju najmanjih odstupanja između izračunate i eksperimentalne geometrije. Kao dobar izbor pokazala se prilagođena ONIOM metoda u kojoj su položaji okolnih molekula fiksirani tijekom optimizacije, a središnji par molekula (dimer) optimiziran bez ograničenja. Na ovaj način uspješno su modelirana sva tri tipa interakcija. Dobivene RMSD vrijednosti pokazale su

manje odstupanje optimiziranih od eksperimentalnih geometrija u usporedbi s klasično optimiziranim dimerima u vakuumu. Izračunate energije vodikove veze također su u rasponu od 45 do 50 kJ mol<sup>-1</sup>. Energije interakcije između para molekula povezanih  $\pi \cdots \pi$  kontaktima iznose oko -25 kJ mol<sup>-1</sup>. Energije interakcije između para molekula povezanih preko halogena iznose oko 0 kJ mol<sup>-1</sup> za tip I *para*-klorbenzojeve kiseline, odnosno oko -7 kJ mol<sup>-1</sup> za tip II *para*-brombenzojeve kiseline.

S ciljem modeliranja hipotetskih struktura dobivenih zamjenom atoma klora i broma u prethodno opisanim sustavima s halogen-halogen interakcijom, bilo je potrebno proučiti utjecaj relaksacije na RMSD i energije interakcija. ONIOM metoda s fiksiranim položajem okolnih molekula provedena je na nekoliko točaka iz prethodnog optimizacijskog ciklusa bez ikakvih ograničenja. Na taj način dobivene su usporedive vrijednosti energija interakcija između realnih i hipotetskih sustava koji uključuju vodikove veze i  $\pi \cdots \pi$  kontakte.

S obzirom na razlike u slaganju molekula preko atoma halogena, pokazalo se da je tip II interakcije povoljniji za Br $\cdots$ Br, nego Cl $\cdots$ Cl interakciju. Također je potvrđeno kako je tip I interakcije u slučaju Br $\cdots$ Br energijski nepovoljan (pozitivna energija interakcije). Navedeno je u skladu s eksperimentalnim podacima. Međutim, pokazalo se kako bi tip II ipak bio povoljniji od tipa I interakcije u slučaju Cl $\cdots$ Cl. Opaženo se može objasniti detaljnijim uvidom u odabrani modelni sustav. Naime, međumolekulske interakcije okarakterizirane QTAIM metodom pokazale su u slučaju tipa II, osim halogen-halogen interakcije, također dodatnu C–H $\cdots$ X interakciju koja doprinosi stabilizaciji sustava.

U ovom radu opisano je korištenje ONIOM metode u proučavanju međumolekulskih interakcija u kristalu. Osim vodikovih veza, uspješno su modelirani  $\pi \cdots \pi$  kontakti i halogen-halogen interakcije. Navedena metoda dovoljno je robusna za procjene interakcija u realnim i hipotetskim sustavima. ONIOM metoda rezultirala je dobrim opisom geometrija koje su usporedive s onima u kristalu. Izračunate energije interakcija pokazuju očekivane trendove kada se povežu s eksperimentalnim podacima. Međutim, odabir modelnog sustava od iznimne je važnosti prilikom odabira molekula između kojih će se proučavati interakcije. U budućim istraživanjima dodatno će se promotriti C–H $\cdots$ X interakcije koje su nerazdvojive od X $\cdots$ X interakcija u slučaju tipa II *para*-halogenbenzojevih kiselina.

## 7 Literatura

- <sup>1</sup> G. R. Desiraju, *Crystal Engineering: The Design of Organic Solids*, Elsevier Science,
- <sup>2</sup> C. B. Aakeröy, A. M. Beatty, *Aust. J. Chem.* **54** (2001) 409–421.
- <sup>3</sup> W. Steurer, *Z. Kristallogr.* **219** (2004) 391–446.
- <sup>4</sup> J. R. Hook, H. E. Hall, *Solid State Physics*, 2. izd., Manchester Physics Series, John Wiley & Sons, 2010.
- <sup>5</sup> H. M. Yamamoto, J. Yamaura, R. Kato, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 5905–5913.
- <sup>6</sup> Y. H. Luo, B. W. Sun, *Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectrosc.* **120** (2014) 381–388.
- <sup>7</sup> C. F. Zipp, M. A. Fernandes, H. M. Marques, J. P. Michael, C. B. Perry, *Cryst. Growth Des.* **11** (2011) 1431–1436.
- <sup>8</sup> S. R. Vippagunta, H. G. Brittain, D. J. W. Grant, *Drug Delivery Rev.* **48** (2001) 3–26.;
- <sup>9</sup> J. Karpinska, A. Eleben, P. McArdle, *Cryst. Growth Des.* **11** (2011) 2829–2838.
- <sup>10</sup> Z. Ma, B. Moulton, *J. Chem. Crystallogr.* **39** (2009) 913–918.
- <sup>11</sup> J. D. Dunitz, A. Gavezzoti, *Cryst. Growth Des.* **5** (2005) 2180.
- <sup>12</sup> G. R. Desiraju, *Journal of chemical sciences.* **122(5)** (2010) 667–675.
- <sup>13</sup> M. S. Silberberg, *Chemistry: Molecular Nature of Matter & Change*, 6. izd., McGraw-Hill Higher Education, 2011.
- <sup>14</sup> L. Brammer, E. A. Bruton, P. Sherwood, *Cryst. Growth Des.* **1** (2001) 277–290.
- <sup>15</sup> G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* **35** (2002) 565–573.
- <sup>16</sup> P. Metrangolo, H. Neukirch, T. Pilati, G. Resnati, *Acc. Chem. Res.* **38** (2005) 386–395.
- <sup>17</sup> G. R. Desiraju, T. Stienen, *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*, Oxford University Press, Oxford, 2001.
- <sup>18</sup> R. C. Gundakaram, K. A. Padmanabhan, G. R. Desiraju, *Chem. Eur. J.* **12** (2006) 2222–2234.
- <sup>19</sup> E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt, *Pure. Appl. Chem.* **83(8)** (2011) 1637–1641.
- <sup>20</sup> I. Kodrin, *Konformacijska analiza ferocenskih peptida*. Doktorska disertacija, Zagreb, Prirodoslovno–matematički fakultet, 2011.
- <sup>21</sup> (a) C. B. Aakeröy, M. Fasulo, N. Schultheiss, J. Desper, C. J. Moore, *Am. Chem. Soc.* **129** (2007) 13772–13773.; (b) C. B. Aakeröy, J. Desper, B. A. Helfrich, P. Metrangolo, T. Pilati, G. Resnati, A. Stevenazzib, *Chem. Commun.* (2007) 4236–4238.; (c) K. Raatikainen, K. Rissanen, *Chem. Sci.* **3** (2012) 1235–1239.
- <sup>22</sup> G. R. Desiraju, R. J. Parthasarathy, *Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 8725–8726.
- <sup>23</sup> (a) T. Sakurai, M. Sundaralingam, G. A. Jeffrey, *Acta Crystallogr.* **16** (1963) 354–363.; (b) N. Ramasubbu, R. Parthasarathy, P. J. Murray–Rust, *Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 4308–4314.
- <sup>24</sup> P. Politzer, J. S. Murray, T. Clark, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **12(28)** (2010) 7748–7757.
- <sup>25</sup> (a) J. S. Murray, P. Lane, T. Clark, P. Politzer, *J. Mol. Model.* **13** (2007) 1033–1038.; (b) K. E. Riley, P. Hobza, *J. Chem. Theory Comput.* **4** (2008) 232–242.; (c) S. Triguero, R. Llusar, V. Polo, M. Furmigue, *Cryst. Growth Des.* **8** (2008) 2241–2247.
- <sup>26</sup> (a) E. A. Meyer, R. K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem., Int. Ed.* **42** (2003) 1210–1250; (b) F. J. M. Hoeben, P. Jonkheijm, E. W. Meijer, A. P. H. J. Schenning, *Chem. Rev.* **105** (2005) 1491–1546.
- <sup>27</sup> S. K. Seth, D. Sarkar, A. Roy, T. Kar, *CrystEngComm* **13** (2011) 6728–6741.
- <sup>28</sup> J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, 2009.



- <sup>29</sup> X. Chen, M. Tong, *Supramolecular Interactions in Directing and Sustaining Coordination Molecular Architectures*, John Wiley & Sons, Ltd, (2006) 219–263.
- <sup>30</sup> P. Metrangolo, G. Resnati, T. Pilati, R. Liantonio, F. Meyer, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. **45(1)** (2007) 1–15.
- <sup>31</sup> C. B. Aakeröy, P. D. Chopade, C. Ganser, J. Desper, *Chem. Commun.* **47(16)** (2011) 4688–4690.
- <sup>32</sup> A. J. Rybarczyk–Pirek, L. Chęcińska, M. Małecka, S. Wojtulewski, *Cryst. Growth Des.* **13** (2013) 3913–3924.
- <sup>33</sup> F. L. Hirshfeld, *Theor. Chim. Acta* **44** (1977) 129–138.
- <sup>34</sup> J. J. McKinnon, M. A. Spackman, A. S. Mitchell, *Acta Cryst. B* **60** (2004) 627–668.
- <sup>35</sup> M. A. Spackman, D. Jayatilaka, *Cryst. Eng. Comm.* **11** (2009) 19–32.
- <sup>36</sup> Y. H. Luo, C. G. Zhang, B. Xu, B. W. Sun, *Cryst. Eng. Commun.* **14** (2012) 6860.
- <sup>37</sup> J. J. McKinnon, D. Jayatilaka, M. A. Spackman, *Chem. Commun.* (2007) 3814.
- <sup>38</sup> Y. H. Luo, G. G. Wu, S. L. Mao, B. W. Sun, *Inorg. Chim. Acta* **397** (2013) 1.
- <sup>39</sup> P. Panini, T. P. Mohan, U. Gangwar, R. Sankollid, D. Chopra, *CrystEngComm* **15** (2013) 4549–4564.
- <sup>40</sup> J. J. McKinnon, M. A. Spackman, A. S. Mitchell, *Acta Cryst. B* **60** (2004) 627–668.
- <sup>41</sup> C. J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry*, 2. izd., John Wiley & Sons, Ltd, USA 2004.
- <sup>42</sup> F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, 2. izd., John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- <sup>43</sup> S. Dapprich, I. Komáromi, K. S. Byun, K. Morokuma, M. J. Frisch, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **462** (1999) 461–462.
- <sup>44</sup> T. Vreven, K. Morokuma, *Annual Reports in Comp. Chem.* **2** (2006) 35–51.
- <sup>45</sup> M. Torrent, T. Vreven, D. G. Musaev, K. Morokuma, O. Farkas, H. B. Schlegel, *JACS* **124** (2002) 192.
- <sup>46</sup> R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Oxford University Press, 1995.
- <sup>47</sup> P. L. A. Popelier, *Atoms in Molecules An Introduction*, Prentice Hall. 2000.
- <sup>48</sup> U. Koch, P. L. A. Popelier, *J. Phys. Chem.* **99** (1995) 9747–9754.
- <sup>49</sup> Mercury: visualization and analysis of crystal structures, C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* **39** (2006) 453–457.
- <sup>50</sup> S. Dapprich, I. Komáromi, K. S. Byun, K. Morokuma and M. J. Frisch, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **462** (1999) 1.
- <sup>51</sup> T. Vreven, K. Morokuma, Ö. Farkas, H. B. Schlegel, M. J. Frisch, *J. Comp. Chem.* **24** (2003) 760.
- <sup>52</sup> M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Jr. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N. J. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V.

- Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian 09, Revision D.01; Gaussian: Wallingford CT, 2009.
- <sup>53</sup> A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **98** (1993) 5648–5652.
- <sup>54</sup> S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.*, **132** (2010) 154104.
- <sup>55</sup> Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **120** (2008) 215–241.
- <sup>56</sup> J. D. Chai, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **10** (2008) 6615–6620.
- <sup>57</sup> J. J. P. Stewart, *J. Mol. Model.* **13** (2007) 1173–1213.
- <sup>58</sup> Maestro, version 9.1, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2011.
- <sup>59</sup> S. F. Boys, F. Bernardi, *Mol. Phys.* **19** (1970) 553.
- <sup>60</sup> S. Simon, M. Duran, J. J. Dannenberg, *J. Chem. Phys.* **105** (1996) 11024–11031.
- <sup>61</sup> Spartan'10 Wavefunction, Inc. Irvine, CAY. Shao, L. F. Molnar, Y. Jung, J. Kussmann, C. Ochsenfeld, S. T. Brown, A. T. B. Gilbert, L. V. Slipchenko, S. V. Levchenko, D. P. O'Neill, R. A. DiStasio Jr., R. C. Lochan, T. Wang, G. J. O. Beran, N. A. Besley, J. M. Herbert, C. Y. Lin, T. Van Voorhis, S. H. Chien, A. Sodt, R. P. Steele, V. A. Rassolov, P. E. Maslen, P. P. Korambath, R. D. Adamson, B. Austin, J. Baker, E. F. C. Byrd, H. Dachsel, R. J. Doerksen, A. Dreuw, B. D. Dunietz, A. D. Dutoi, T. R. Furlani, S. R. Gwaltney, A. Heyden, S. Hirata, C. P. Hsu, G. Kedziora, R. Z. Khalliulin, P. Klunzinger, A. M. Lee, M. S. Lee, W. Z. Liang, I. Lotan, N. Nair, B. Peters, E. I. Proynov, P. A. Pieniazek, Y. M. Rhee, J. Ritchie, E. Rosta, C. D. Sherrill, A. C. Simmonett, J. E. Subotnik, H. L. Woodcock III, W. Zhang, A. T. Bell, A. K. Chakraborty, D. M. Chipman, F. J. Keil, A. Warshel, W. J. Hehre, H. F. Schaefer, J. Kong, A. I. Krylov, P. M. W. Gill, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **8** (2006) 3172.
- <sup>62</sup> R. D. Dennington II, T. A. Keith, J. M. Millam, GaussView 5.0, Wallingford, CT, 2009.
- <sup>63</sup> ChemBio3D Ultra 2012 v13, PerkinElmer
- <sup>64</sup> M. A. Spackman, D. Jayatilaka, *CrystEngComm* **11** (2009) 19–32.
- <sup>65</sup> S. K. Wolff, D. J. Grimwood, J. J. McKinnon, D. Jayatilaka, M. A. Spackman, CrystalExplorer 2.0, University of Western Australia, Perth, Australia, 2007.
- <sup>66</sup> R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Oxford University Press, 1995.
- <sup>67</sup> (a) F. Biegler-König, J. Schömböhm, D. J. Bayles, *J. Comput. Chem.* **22** (2001) 545–559.; (b) F. Biegler-König, J. Schönbohm, *J. Comput. Chem.* **23** (2002) 1489–1494.
- <sup>68</sup> The Cambridge Crystallographic Data Centre, Cambridge, UK, 2014.
- <sup>69</sup> J. Simpson, *Private Communication* (2009).
- <sup>70</sup> F. R. Fronczek, *Private Communication* (2003).

## 8 Prilozi

### 8.1 Dodaci

**Tablica D1. Utjecaj relaksacije na RMSD vrijednosti i vrijednosti energije interakcije realnih i hipotetskih modelnih sustava *para*-halogenbenzojeve kiseline (Cl, Br) za vodikovu vezu.**

		kristal	t-0	t-5	t-10	t-15	t-20	t-50	t-100	t-150	dimer
<b>RMSD / Å</b>											
model (s H)	Cl	-	0.0287	0.0693	0.1149	0.1631	0.2299	0.4636	0.6350	0.7037	-
model (bez H)	Cl	-	0.0169	0.0404	0.0772	0.1362	0.2106	0.4496	0.6085	0.6697	-
dimer (s H)	Cl	-	0.0916	0.0923	0.0892	0.0869	0.0851	0.0864	0.0986	0.0923	-
dimer (bez H)	Cl	-	0.0362	0.0350	0.0275	0.0193	0.0131	0.0315	0.0450	0.0511	-
<b><math>E_{int} / \text{kJ mol}^{-1}</math></b>											
s BSSE	Cl	-	-93.50	-94.68	-94.19	-94.37	-94.35	-93.25	-92.26	-92.13	-90.81
bez BSSE	Cl	-	-96.67	-98.15	-97.64	-97.84	-97.81	-96.67	-95.68	-95.56	-94.08

		kristal	t-0	t-5	t-10	t-15	t-20	t-50	t-100	t-150	dimer
<b>RMSD / Å</b>											
model (s H)	Br	-	0.0304	0.0739	0.1191	0.1588	0.2077	0.3814	0.5677	0.7054	-
model (bez H)	Br	-	0.0217	0.0468	0.0780	0.1310	0.1877	0.3681	0.5535	0.6840	-
dimer (s H)	Br	-	0.0938	0.0933	0.0927	0.0928	0.0931	0.0937	0.0945	0.0953	-
dimer (bez H)	Br	-	0.0363	0.0329	0.0300	0.0299	0.0306	0.0414	0.0392	0.0394	-
<b><math>E_{int} / \text{kJ mol}^{-1}</math></b>											
s BSSE	Br	-	-91.88	-92.95	-92.72	-93.00	-93.16	-91.72	-91.93	-91.83	-90.70
bez BSSE	Br	-	-95.42	-96.48	-96.29	-96.60	-96.77	-95.24	-95.49	-95.40	-94.10

		kristal	t-0	t-5	t-10	t-15	t-20	t-50	t-100	t-150	dimer
<b><math>E_{int} / \text{kJ mol}^{-1}</math></b>											
s BSSE	Br (hipotetski)	-	-91.88	-92.95	-92.72	-93.00	-93.16	-91.72	-91.93	-91.83	-90.70
bez BSSE	Br (hipotetski)	-	-95.42	-96.48	-96.29	-96.60	-96.77	-95.24	-95.49	-95.40	-94.10

		kristal	t-0	t-5	t-10	t-15	t-20	t-50	t-100	t-150	dimer
<b><math>E_{int} / \text{kJ mol}^{-1}</math></b>											
s BSSE	Cl (hipotetski)	-	-93.05	-93.94	-93.60	-93.20	-93.14	-93.08	-92.80	-92.49	-90.81
bez BSSE	Cl (hipotetski)	-	-96.42	-97.31	-96.97	-96.55	-96.48	-96.45	-96.19	-95.87	-94.08

Tablica D2. Geometrijski parametri za opis vodikove veze *para*-halogenbenzojeve kiseline (Cl, Br).

	$d(\text{O-H}) / \text{Å}$	$d(\text{H}\cdots\text{O}) / \text{Å}$	$d(\text{O-H}\cdots\text{O}) / \text{Å}$	$\theta(\text{O-H-O}) / ^\circ$
Cl kristal	0.832	1.787	2.618	175.430
Br kristal	0.799	1.828	2.622	172.080
Cl dimer	1.001	1.651	2.651	179.210
Br dimer	1.000	1.651	2.651	179.210
Cl t-0	1.005	1.605	2.610	178.390
Cl t-5	1.006	1.600	2.606	178.220
Cl t-10	1.006	1.601	2.606	177.840
Cl t-15	1.006	1.598	2.604	177.230
Cl t-20	1.007	1.597	2.603	176.820
Cl t-50	1.005	1.611	2.615	176.060
Cl t-100	1.004	1.622	2.625	176.070
Cl t-150	1.004	1.622	2.625	176.040
Br t-0	1.003	1.637	2.639	177.660
Br t-5	1.003	1.633	2.635	177.260
Br t-10	1.004	1.629	2.632	177.050
Br t-15	1.004	1.625	2.628	176.690
Br t-20	1.004	1.623	2.626	176.570
Br t-50	1.003	1.644	2.646	176.500
Br t-100	1.003	1.637	2.639	176.620
Br t-150	1.003	1.636	2.638	176.690
Br (hipotetski) t-0	1.002	1.636	2.638	178.410
Br (hipotetski) t-5	1.005	1.607	2.612	178.350
Br (hipotetski) t-10	1.006	1.600	2.605	178.110
Br (hipotetski) t-15	1.005	1.610	2.614	177.260
Br (hipotetski) t-20	1.005	1.614	2.618	176.940
Br (hipotetski) t-50	1.004	1.620	2.623	176.600
Br (hipotetski) t-100	1.003	1.627	2.630	177.280
Br (hipotetski) t-150	1.004	1.626	2.629	177.150
Cl (hipotetski) t-0	1.005	1.614	2.618	177.400
Cl (hipotetski) t-5	1.005	1.614	2.618	177.310
Cl (hipotetski) t-10	1.005	1.618	2.622	177.140
Cl (hipotetski) t-15	1.004	1.624	2.627	176.580
Cl (hipotetski) t-20	1.004	1.624	2.627	176.410
Cl (hipotetski) t-50	1.005	1.619	2.622	176.220
Cl (hipotetski) t-100	1.004	1.620	2.623	176.110
Cl (hipotetski) t-150	1.004	1.623	2.626	176.230

**Tablica D3. Utjecaj relaksacije na RMSD vrijednosti i vrijednosti energije interakcije realnih i hipotetskih modelnih sustava *para*-halogenbenzojeve kiseline (Cl, Br) za  $\pi \cdots \pi$  kontakt.**

		kristal	t-0	t-5	t-10	t-15	t-20	t-50	t-100	t-150	dimer
<b>RMSD / Å</b>											
model (s H)	Cl	-	0.0398	0.0730	0.1170	0.1682	0.2390	0.4537	0.5792	0.6265	-
model (bez H)	Cl	-	0.0328	0.0488	0.0790	0.1402	0.2175	0.4360	0.5514	0.5934	-
dimer (s H)	Cl	-	0.0976	0.0862	0.0851	0.0870	0.0890	0.0959	0.0914	0.0999	0.4951
dimer (bez H)	Cl	-	0.0465	0.0317	0.0270	0.0300	0.0347	0.0482	0.0446	0.0616	0.4089
<b><math>E_{\text{int}} / \text{kJ mol}^{-1}</math></b>											
s BSSE	Cl	-	-24.77	-25.13	-25.04	-25.21	-25.21	-25.18	-25.12	-24.89	-31.74
bez BSSE	Cl	-	-31.82	-32.33	-32.20	-32.33	-32.28	-32.05	-31.99	-31.75	-40.12

		kristal	t-0	t-5	t-10	t-15	t-20	t-50	t-100	t-150	dimer
<b>RMSD / Å</b>											
model (s H)	Br	-	0.0287	0.0875	0.1277	0.1872	0.2386	0.4301	0.6089	0.7152	-
model (bez H)	Br	-	0.0182	0.0657	0.0911	0.1645	0.2208	0.4171	0.5893	0.6894	-
dimer (s H)	Br	-	0.0882	0.0944	0.0951	0.0983	0.0993	0.1146	0.1736	0.2109	0.4409
dimer (bez H)	Br	-	0.0256	0.0439	0.0430	0.0486	0.0504	0.0707	0.1443	0.1844	0.5614
<b><math>E_{\text{int}} / \text{kJ mol}^{-1}</math></b>											
s BSSE	Br	-	-26.55	-26.57	-26.40	-26.35	-26.22	-26.29	-25.75	-25.18	-34.10
bez BSSE	Br	-	-32.26	-32.30	-32.21	-32.24	-32.13	-32.08	-31.34	-30.59	-40.98

		kristal	t-0	t-5	t-10	t-15	t-20	t-50	t-100	t-150	dimer
<b><math>E_{\text{int}} / \text{kJ mol}^{-1}</math></b>											
s BSSE	Br (hipotetski)	-	-26.35	-26.55	-26.38	-26.47	-26.56	-26.18	-26.05	-26.34	-34.10
bez BSSE	Br (hipotetski)	-	-32.37	-32.63	-32.45	-32.53	-32.62	-32.22	-32.14	-32.42	-40.98

		kristal	t-0	t-5	t-10	t-15	t-20	t-50	t-100	t-150	dimer
<b><math>E_{\text{int}} / \text{kJ mol}^{-1}</math></b>											
s BSSE	Cl (hipotetski)	-	-25.14	-25.20	-25.11	-25.12	-25.10	-25.16	-25.32	-25.28	-31.74
bez BSSE	Cl (hipotetski)	-	-31.97	-32.07	-31.98	-32.05	-32.00	-32.10	-32.30	-32.22	-40.12

Tablica D4. Geometrijski parametri za opis  $\pi \cdots \pi$  kontakta *para*-halogenbenzojeve kiseline (Cl, Br).

	$d(\text{Cg}_1 \cdots \text{Cg}_2) / \text{\AA}$	$d(\text{Cg}_1 \cdots \text{P}_2) / \text{\AA}$	$d(\text{Cg}_2 \cdots \text{P}_1) / \text{\AA}$	$\alpha / ^\circ$	$\beta_1 / ^\circ$	$\beta_2 / ^\circ$
<b>Cl kristal</b>	3.771	3.388	3.388	0.000	0.455	0.455
<b>Br kristal</b>	3.854	3.470	3.470	0.000	0.450	0.450
<b>Cl dimer</b>	3.785	3.527	3.400	6.140	21.280	26.007
<b>Br dimer</b>	3.828	3.583	3.409	7.750	20.610	27.060
<b>Cl t-0</b>	3.741	3.325	3.324	0.050	0.452	0.455
<b>Cl t-5</b>	3.736	3.363	3.362	0.330	0.451	0.451
<b>Cl t-10</b>	3.747	3.373	3.371	0.070	0.451	0.452
<b>Cl t-15</b>	3.764	3.385	3.384	0.310	0.453	0.453
<b>Cl t-20</b>	3.778	3.398	3.396	0.520	0.452	0.454
<b>Cl t-50</b>	3.815	3.455	3.435	1.590	0.438	0.450
<b>Cl t-100</b>	3.804	3.444	3.438	2.510	0.439	0.442
<b>Cl t-150</b>	3.796	3.450	3.441	3.210	0.430	0.436
<b>Br t-0</b>	3.855	3.468	3.463	0.170	0.452	0.455
<b>Br t-5</b>	3.831	3.459	3.428	1.700	0.444	0.463
<b>Br t-10</b>	3.816	3.441	3.399	1.600	0.447	0.472
<b>Br t-15</b>	3.800	3.425	3.375	1.720	0.448	0.477
<b>Br t-20</b>	3.791	3.424	3.372	1.810	0.444	0.475
<b>Br t-50</b>	3.850	3.403	3.354	1.570	0.487	0.513
<b>Br t-100</b>	3.931	3.418	3.330	3.780	0.517	0.560
<b>Br t-150</b>	3.995	3.440	3.321	5.200	0.533	0.589
<b>Br (hipotetski) t-0</b>	3.766	3.400	3.354	1.840	0.445	0.472
<b>Br (hipotetski) t-5</b>	3.762	3.396	3.347	1.970	0.445	0.474
<b>Br (hipotetski) t-10</b>	3.767	3.387	3.339	1.830	0.453	0.481
<b>Br (hipotetski) t-15</b>	3.780	3.391	3.338	1.830	0.458	0.488
<b>Br (hipotetski) t-20</b>	3.789	3.394	3.340	1.840	0.461	0.492
<b>Br (hipotetski) t-50</b>	3.858	3.441	3.387	1.710	0.469	0.499
<b>Br (hipotetski) t-100</b>	3.851	3.460	3.425	1.180	0.455	0.475
<b>Br (hipotetski) t-150</b>	3.837	3.478	3.444	2.350	0.436	0.457
<b>Cl (hipotetski) t-0</b>	3.781	3.425	3.422	0.190	0.437	0.439
<b>Cl (hipotetski) t-5</b>	3.784	3.426	3.420	0.320	0.438	0.442
<b>Cl (hipotetski) t-10</b>	3.788	3.420	3.414	0.230	0.444	0.448
<b>Cl (hipotetski) t-15</b>	3.781	3.412	3.407	0.160	0.445	0.449
<b>Cl (hipotetski) t-20</b>	3.785	3.413	3.409	0.170	0.447	0.450
<b>Cl (hipotetski) t-50</b>	3.794	3.418	3.412	0.370	0.449	0.453
<b>Cl (hipotetski) t-100</b>	3.797	3.444	3.407	1.980	0.435	0.457
<b>Cl (hipotetski) t-150</b>	3.803	3.455	3.408	2.660	0.431	0.460

**Tablica D5. Utjecaj relaksacije na RMSD vrijednosti i vrijednosti energije interakcije realnih i hipotetskih modelnih sustava *para*-halogenbenzojeve kiseline (Cl, Br) za halogen-halogen interakciju.**

		kristal	t-0	t-5	t-10	t-15	t-20	t-50	t-100	t-150	dimer
<b>RMSD / Å</b>											
model (s H)	Cl	-	0.0347	0.0685	0.1157	0.1634	0.2314	0.4536	0.5557	0.6313	-
model (bez H)	Cl	-	0.0289	0.0414	0.0764	0.1337	0.2093	0.4384	0.5397	0.6137	-
dimer (s H)	Cl	-	0.1051	0.1025	0.0885	0.0985	0.1173	0.2476	0.2954	0.3119	-
dimer (bez H)	Cl	-	0.0816	0.0769	0.0259	0.0471	0.0692	0.2198	0.2722	0.2913	-
<b><math>E_{int} / \text{kJ mol}^{-1}</math></b>											
s BSSE	Cl	-	-0.17	0.50	-0.34	-0.14	-0.93	-1.90	-1.76	-1.73	-
bez BSSE	Cl	-	-1.83	-1.19	-1.95	-1.74	-2.47	-3.25	-2.96	-2.91	-

		kristal	t-0	t-5	t-10	t-15	t-20	t-50	t-100	t-150	dimer
<b>RMSD / Å</b>											
model (s H)	Br	-	0.0546	0.0836	0.1246	0.1541	0.1989	0.3150	0.4892	0.5986	-
model (bez H)	Br	-	0.0519	0.0608	0.0856	0.1235	0.1755	0.2992	0.4763	0.5844	-
dimer (s H)	Br	-	0.1241	0.1300	0.1143	0.1150	0.1148	0.1157	0.1774	0.2159	-
dimer (bez H)	Br	-	0.0891	0.0940	0.0679	0.0710	0.0737	0.0776	0.1400	0.1829	-
<b><math>E_{int} / \text{kJ mol}^{-1}</math></b>											
s BSSE	Br	-	-7.35	-7.51	-7.35	-7.26	-7.09	-6.89	-5.34	-4.09	-
bez BSSE	Br	-	-8.08	-8.23	-8.05	-7.97	-7.81	-7.63	-6.13	-4.91	-

		kristal	t-0	t-5	t-10	t-15	t-20	t-50	t-100	t-150	dimer
<b><math>E_{int} / \text{kJ mol}^{-1}</math></b>											
s BSSE	Br (hipotetski)	-	6.77	8.22	7.83	4.73	3.90	1.90	1.79	1.68	-
bez BSSE	Br (hipotetski)	-	6.08	7.51	7.12	4.02	3.20	1.25	1.16	1.06	-

		kristal	t-0	t-5	t-10	t-15	t-20	t-50	t-100	t-150	dimer
<b><math>E_{int} / \text{kJ mol}^{-1}</math></b>											
s BSSE	Br (hipotetski)	-	-5.54	-5.54	-5.23	-5.30	-5.33	-5.74	-5.96	-6.00	-
bez BSSE	Br (hipotetski)	-	-7.22	-7.19	-6.92	-7.00	-7.05	-7.51	-7.77	-7.84	-

Tablica D6. Geometrijski parametri za opis halogen-halogen interakcije *para*-halogenbenzojeve kiseline (Cl, Br).

	$d(X\cdots X) / \text{Å}$	$\theta_1(C-X-X) / ^\circ$	$\theta_2(X-X-C) / ^\circ$	$\tau(C-X-X-C) / ^\circ$
<b>Cl kristal</b>	3.939	166.640	166.640	180.000
<b>Br kristal</b>	3.808	163.520	91.600	179.820
<b>Cl t-0</b>	3.285	160.830	160.820	179.970
<b>Cl t-5</b>	3.254	162.520	162.510	179.960
<b>Cl t-10</b>	3.328	167.080	167.070	179.980
<b>Cl t-15</b>	3.315	167.570	167.560	179.990
<b>Cl t-20</b>	3.394	168.440	168.440	179.980
<b>Cl t-50</b>	3.734	169.220	169.210	179.960
<b>Cl t-100</b>	3.850	169.550	169.520	179.740
<b>Cl t-150</b>	3.883	168.990	168.980	179.960
<b>Br - t0</b>	3.920	161.550	87.520	178.750
<b>Br - t5</b>	3.922	163.350	87.410	178.340
<b>Br - t10</b>	3.937	162.560	88.450	172.770
<b>Br - t15</b>	3.932	161.730	87.940	171.700
<b>Br - t20</b>	3.924	160.220	87.540	170.780
<b>Br - t50</b>	3.879	159.530	87.760	170.320
<b>Br - t100</b>	3.572	165.250	92.910	163.810
<b>Br - t150</b>	3.460	168.390	94.900	160.550
<b>Br (hipotetski) t-0</b>	3.189	158.210	158.200	179.990
<b>Br (hipotetski) t-5</b>	3.161	160.110	160.100	179.970
<b>Br (hipotetski) t-10</b>	3.192	165.370	165.370	179.980
<b>Br (hipotetski) t-15</b>	3.263	162.840	162.820	179.990
<b>Br (hipotetski) t-20</b>	3.276	160.260	160.250	180.000
<b>Br (hipotetski) t-50</b>	3.320	147.530	147.520	179.990
<b>Br (hipotetski) t-100</b>	3.347	142.010	141.980	179.920
<b>Br (hipotetski) t-150</b>	3.364	140.180	140.060	179.990
<b>Cl (hipotetski) - t0</b>	3.773	169.920	96.420	179.810
<b>Cl (hipotetski) - t5</b>	3.819	170.510	95.310	179.830
<b>Cl (hipotetski) t-10</b>	3.865	169.790	95.930	177.820
<b>Cl (hipotetski) t-15</b>	3.852	168.760	95.420	178.890
<b>Cl (hipotetski) t-20</b>	3.840	168.500	95.330	176.580
<b>Cl (hipotetski) t-50</b>	3.745	167.670	93.280	179.870
<b>Cl (hipotetski) t-100</b>	3.717	169.370	92.240	178.860
<b>Cl (hipotetski) t-150</b>	3.720	169.620	90.720	178.750



**Tablica D7. Odabrani topološki parametri u kritičnim točkama veze proučavanih interakcija u realnim i hipotetskim sustavima.**

<b>model</b>	<b>interakcija</b>	$\rho$	$\nabla^2\rho$	$H(r)$
Cl t-20, vodikova veza	O(2)–H(3)···O(16)	0.0576	0.1497	-0.0105
	O(17)–H(18)···O(1)	0.0576	0.1497	-0.0105
Br (hipotetski) t-20, vodikova veza	O(2)–H(3)···O(16)	0.0551	0.1466	-0.0091
	O(17)–H(18)···O(1)	0.0551	0.1466	-0.0091
Br t-20, vodikova veza	O(2)–H(3)···O(19)	0.0538	0.1448	-0.0085
	O(17)–H(18)···O(4)	0.0538	0.1448	-0.0085
Cl (hipotetski) t-20, vodikova veza	O(2)–H(3)···O(19)	0.0537	0.1442	-0.0085
	O(17)–H(18)···O(4)	0.0537	0.1442	-0.0085
Cl t-10, $\pi$ - $\pi$ kontakt	Cl(11)···Cl(26)	0.0053	0.0181	0.0011
	Cl(11)···C(23)	0.0048	0.0155	0.0008
	C(10)···C(23)	0.0060	0.0164	0.0007
	C(14)···C(20)	0.0062	0.0166	0.0007
	C(5)···C(16)	0.0051	0.0172	0.0008
Br (hipotetski) t-10, $\pi$ - $\pi$ kontakt	Cl(11)···Cl(26)	0.0056	0.0171	0.0010
	C(10)···C(23)	0.0059	0.0162	0.0007
	C(14)···C(20)	0.0063	0.0171	0.0007
	C(5)···C(16)	0.0053	0.0181	0.0008
	Br t-10, $\pi$ - $\pi$ kontakt	Br(1)···Br(16)	0.0054	0.0166
Br(1)···C(27)		0.0043	0.0130	0.0007
C(11)···C(27)		0.0054	0.0146	0.0006
C(7)···C(21)		0.0058	0.0153	0.0007
C(6)···O(19)		0.0046	0.0163	0.0008
O(2)···O(19)		0.0047	0.0178	0.0007
Cl(1)···Cl(16)		0.0049	0.0164	0.0010
Cl (hipotetski) t-10, $\pi$ - $\pi$ kontakt	Cl(11)···C(27)	0.0056	0.0151	0.0007
	C(7)···C(21)	0.0057	0.0151	0.0007
	C(6)···O(19)	0.0045	0.0159	0.0008
	O(2)···O(19)	0.0046	0.0175	0.0007
	Cl t-10, halogen-halogen	Cl(11)···Cl(26)	0.0067	0.0304
Br (hipotetski) t-10, halogen-halogen	Br(11)···Br(26)	0.0132	0.0479	0.0018
Br t-10, halogen-halogen	C(27)–H(28)···Br(1)	0.0050	0.0159	0.0008
	Br(16)···Br(1)	0.0042	0.0134	0.0008
Cl (hipotetski) t-10, halogen-halogen	C(27)–H(28)···Cl(1)	0.0028	0.0097	0.0006
	Cl(27)···Cl(1)	0.0030	0.0110	0.0007

## 8.3 Životopis

### Osobni podaci:

Ime i prezime: Marko Hanževački  
Datum i mjesto rođenja: 27. listopada 1990., Bjelovar, Hrvatska  
e-mail: mhanzevacki@chem.pmf.hr

### Obrazovanje:

2012. – 2014. Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet,  
Sveučilište u Zagrebu  
Istraživački sveučilišni diplomski studij kemije,  
grane fizikalna i organska kemija  
2009. – 2012. Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet,  
Sveučilište u Zagrebu  
Sveučilišni preddiplomski studij kemije, Sveučilišni  
prvostupnik kemije  
završni rad: Konformacijska analiza cikloalkana,  
mentor: prof. dr. sc. Zlatko Mihalić  
2005. – 2009. Jezična gimnazija Bjelovar  
1998. – 2005. Osnovna škola Nova Rača

**Jezici:** engleski, njemački

**Stipendije:** Braniteljska stipendija, Državna stipendija

**Sudjelovanje:** Demonstrature u seminarskoj nastavi iz kolegija Molekularno modeliranje, ak. god. 2012./2013. i 2013./2014.  
Demonstrature u praktikumskoj nastavi organske kemije iz kolegija Praktikum organske kemije 1, ak. god. 2012./2013. i 2013./2014.; Praktikum organske kemije 2, ak. god. 2012./2013. i 2013./2014.; Viši praktikum organske kemije, ak. god. 2013./2014.  
Otvoreni dan Kemijskog odsjeka, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, 2012., 2013. i 2014.