



Uniwersytet
ŁÓDZKI

UNIWERSYTET ŁÓDZKI

WYDZIAŁ CHEMII



Katedra Chemii Teoretycznej i Strukturalnej

Autoreferat

(załącznik 2a)

Lilianna Chęcińska

1. Imię i Nazwisko

Lilianna Chęcińska (nazwisko rodowe Świerczyńska)

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

- 16 czerwca 1999 – magister chemii, Wydział Fizyki i Chemii, Uniwersytet Łódzki
Dysertacja pt. Oznaczenie i udokładnienie modelu próbnego struktury kryształu kompleksu monoestru fenylowego kwasu trifenylofosfoniometanofosfonowego z fenolem metodami rentgenowskiej analizy strukturalnej.
Promotor pracy: dr Tomasz A. Olszak
Recenzent pracy: prof. dr hab. Mieczysław Grabowski
- 28 maja 2003 – doktor nauk chemicznych, Wydział Fizyki i Chemii, Uniwersytet Łódzki
Dysertacja pt. Struktura cząsteczek i kryształów nowych pochodnych N,N' -podstawionego fosfonylowanego tiomocznika.
Promotor pracy: prof. dr hab. inż. Maria Bukowska-Strzyżewska (Politechnika Łódzka)
Recenzenci pracy: prof. dr. hab. Zofia Kosturkiewicz (Uniwersytet A. Mickiewicza w Poznaniu)
dr hab. inż. Wojciech Wolf (Politechnika Łódzka)

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych

- od 2003 – adiunkt w Katedrze Chemii Teoretycznej i Strukturalnej, Wydział Chemii, Uniwersytet Łódzki
- 2002 – 2003 – asystent w Zakładzie Krystalografii i Krystalochemii, Wydział Fizyki i Chemii, UŁ
- 1999 – 2003 – student- doktorant, Wydział Fizyki i Chemii, UŁ

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.)

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

Charakterystyka wiązań chemicznych i oddziaływań niekowalencyjnych w oparciu o teoretyczny i/lub eksperymentalny rozkład gęstości elektronowej.

4.2. Publikacje wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

- H1 Lilianna Chęcińska, Sławomir J. Grabowski*
F-H...F-C hydrogen bonds -The influence of hybridization of carbon atom connected with F-acceptor on their properties.
Chemical Physics (2006). 327, 202-208.
 - H2 Lilianna Chęcińska, Stefan Mebs, Christian B. Hübschle, Diana Förster, Wolfgang Morgenroth, Peter Luger*
Reproducibility and transferability of topological data: experimental charge density study of two modifications of *L*-alanyl-*L*-tyrosyl-*L*-alanine.
Organic & Biomolecular Chemistry (2006). 4, 3242-3251.
 - H3 Da'san M.M. Jaradat, Stefan Mebs, Lilianna Chęcińska, Peter Luger*
Experimental charge density of sucrose at 20 K: Bond topological, atomic and intermolecular quantitative properties.
Carbohydrate Research (2007). 342, 1480-1489.
-

- H4. Lilianna Chęcińska, Sergey I. Troyanov, Stefan Mebs, Christian B. Hübschle, Peter Luger*
Examination of intermolecular electronic interactions in the crystal structure of $C_{60}(CF_3)_{12}$ by experimental electron density determination.
Chemical Communications (2007). 4003-4005.
- H5. Lilianna Chęcińska,* Simon Grabowsky, Magdalena Małecka, Agnieszka J. Rybarczyk-Pirek, Andrzej Jóźwiak, Carsten Paulmann, Peter Luger
Experimental and theoretical electron density study of three isoindole derivatives: topological and Hirshfeld surface analysis of weak intermolecular interactions.
Acta Crystallographica (2011). B67, 569-581.
- H6. Lilianna Chęcińska,* Wolfgang Morgenroth, Carsten Paulmann, Dylan Jayatilaka, Birger Dittrich
A comparison of electron density from Hirshfeld-atom refinement, X-ray wavefunction refinement and multipole refinement on three urea derivatives.
CrystEngComm (2013). 15, 2084-2090.
- H7. Lilianna Chęcińska,* Stefan Mebs, Borys Ośmiałowski, Anna Zakrzewska, Krzysztof Ejsmont, Miroslav Kohout
Tuning the electronic properties of the dative N–B bond with associated O–B interaction – the electron localizability indicator from X-ray wavefunction refinement.
ChemPhysChem (2016). DOI: 10.1002/cphc.201600223.
- H8. Maria Kasprzak,* Małgorzata Fabijańska, Lilianna Chęcińska, Leszek Szmigiero, Justyn Ochocki
New look on 3-hydroxyiminoflavanone and its palladium(II) complex: crystallographic and spectroscopic studies, theoretical calculations and cytotoxic activity.
Molecules (2016). 21, 455.

4.3. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Wstęp

Moja przygoda z krystalografią rozpoczęła się w roku 1998, w trakcie wykonywania pracy magisterskiej. Wtedy po raz pierwszy prowadziłam samodzielnie krystalizację substancji, wybierałam monokryształy do badań oraz uczestniczyłam w wykonywaniu pomiaru dyfraktometrycznego. Badania strukturalne oparte na eksperymencie rentgenowskim kontynuowałam przez kilka kolejnych lat w trakcie studiów doktoranckich na Wydziale Fizyki i Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. W latach 1999-2003 badałam struktury kryształów fosfonylowych pochodnych tiomocznika pod kierunkiem prof. Marii Bukowskiej-Strzyżewskiej z Politechniki Łódzkiej, również niezależnie badałam struktury związków syntezowanych w Zakładzie Chemii Bionieorganicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w ramach współpracy z grupą prof. Justyna Ochockiego. Jednocześnie w Zakładzie Krystalografii i Krystalochemii UŁ wspólnie z prof. Sławomirem Grabowskim prowadziłam swoje pierwsze projekty z modelowymi kompleksami tiomocznika, wykorzystując Kwantową Teorię Atomów w Częsteczkach Richarda Badera.¹ Było to pierwsze zetknięcie z teoretycznym rozkładem gęstości elektronowej uzyskanym na podstawie obliczeń kwantowo chemicznych. Analiza topologiczna wiązań wodorowych w oparciu o teoretyczne modele pozwoliła wnikać w analizowane struktury na poziomie elektronowym, co było znacznym osiągnięciem w moich dotychczasowych badaniach strukturalnych opartych jedynie na modelu atomów niezależnych (IAM-Independent Atom Model). W roku 2006 z sukcesem sfinalizowaliśmy projekt [H1], w którym rozważałam naturę niekonwencjonalnych oddziaływań F–H...F–C.

Informacje o strukturze elektronowej można uzyskać nie tylko w oparciu o obliczenia kwantowo chemiczne, ale są one również dostępne z eksperymentu rentgenowskiego dla asferycznych modeli strukturalnych. W trakcie stażu podoktorskiego w grupie prof. Petera Lugera (Free University Berlin) zapoznałam się z eksperymentalnymi metodami uzyskania rozkładu gęstości elektronowej. W ciągu kilku miesięcy stażu brałam czynny udział w prowadzonych tam projektach badawczych. Wtedy właśnie powstały moje pierwsze prace w oparciu o eksperymentalny rozkład gęstości elektronowej. Praca [H2] nad dwiema modyfikacjami tripeptydu L-Ala-L-Tyr-L-Ala była pierwszym osobistym sukcesem w tej dziedzinie: samodzielnie wykonałam obliczenia krystalograficzne w celu uzyskania poprawnego modelu multipolowego i zweryfikowałam rezultaty z eksperymentu za pomocą obliczeń kwantowo chemicznych dla zadanej geometrii z kryształu. W międzyczasie brałam udział w innych projektach związanych z modelowaniem eksperymentalnego rozkładu gęstości elektronowej² [H3,H4].

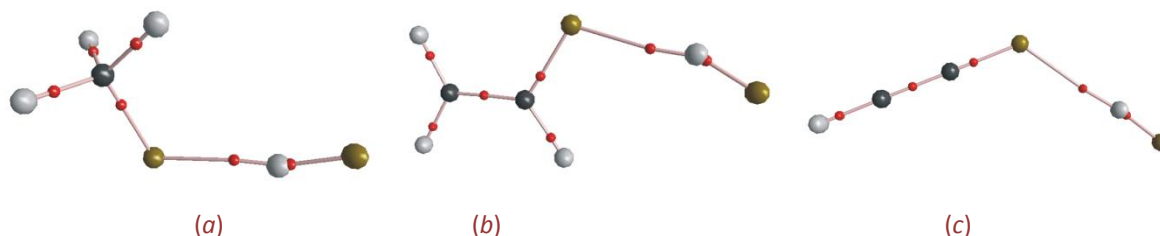
Po powrocie do Łodzi, pomimo braku dyfraktometru w zakładowym laboratorium, kontynuowałam badania dzięki otrzymaniu grantu na wykonywanie wysokorozdzielczych pomiarów rentgenowskich w ośrodku synchrotronowym Hasylab/DESY w Hamburgu. Pomiarów rentgenowskich wykonanych w ramach dwóch projektów, których byłam kierownikiem, zostały wykorzystane w kilku publikacjach, m. in. w pracy [H5], w której poruszyłam tematykę słabych oddziaływań z udziałem elektronów π w pochodnych izoindolu, oraz w pracy [H6], w której został wykorzystany wysokorozdzielczy pomiar dla metylomocznika wykonany w ultra-niskiej temperaturze 8K na stacji badawczej D3/Hasylab. Prace obliczeniowe zawarte w publikacji [H6] wykonałam w trakcie stypendium DAAD (Niemiecka Centrala Wymiany Akademickiej) w Uniwersytecie Georga-Augusta w Getyndze. Znajomość nowych technik badawczych opartych na dopasowaniu funkcji falowej do danych dyfrakcyjnych, dających możliwość wykorzystania niskorozdzielczych danych w modelowaniu rozkładu gęstości elektronowej, wykorzystywałam w pracach związanych z difluoropochodnymi związków boru³ [H7] oraz przy określeniu struktury pochodnych flawanonu [H8]. Kolejne stypendium wyjazdowe do Bremy (Niemcy) pozwoliło mi zarówno utrzymać bezpośredni kontakt z eksperymentem rentgenowskim, jak również rozwinąć techniki badawcze w oparciu o obliczenia kwantowo chemiczne.

Cel naukowy

Podsumowując, moja działalność naukowa po osiągnięciu stopnia doktora nauk chemicznych od 2003 roku jest związana z eksperymentalnym i teoretycznym rozkładem gęstości elektronowej związków organicznych. Głównym celem wszystkich prac w tym zakresie jest interpretacja charakteru wiązań chemicznych i zgłębienie natury oddziaływań niekowalencyjnych.

[H1] Charakterystyka oddziaływań niekowalencyjnych: wiązania wodorowe typu F–H...F–C.

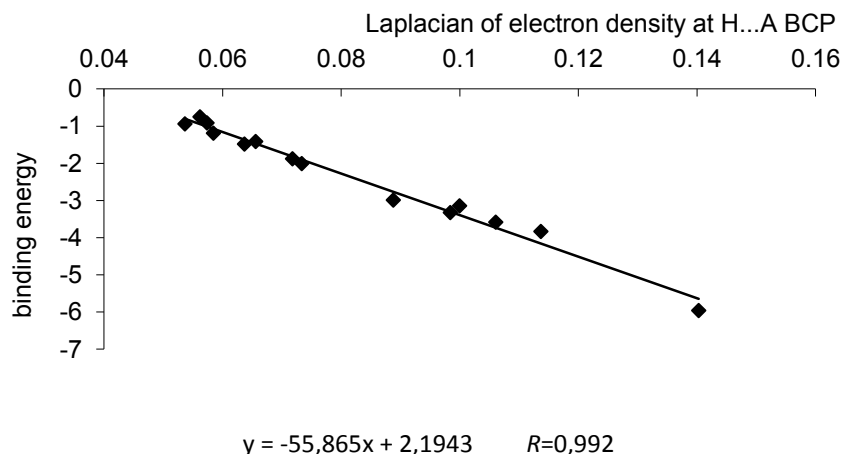
W pierwszej publikacji [H1], wchodzącej w skład cyklu habilitacyjnego, została podjęta tematyka specyficznych, niekonwencjonalnych wiązań wodorowych typu F–H...F–C w oparciu o obliczenia kwantowo chemiczne. Inspiracją był wzrost zainteresowania oddziaływaniami z atomem fluoru. W tym projekcie cząsteczka fluorowodoru jest donorem protonu, a fluoropochodne metanu, etenu i etynu są akceptorami protonu. Przykładowe badane układy zostały przedstawione na Rysunku 1. Zgodnie z definicją Paulinga, zakładającą, że wiązania wodorowe są tworzone pomiędzy silnie elektroujemnymi atomami powiązany atomem wodoru,⁴ atom fluoru może być zarówno donorem, jak i akceptorem protonu. W literaturze cząsteczka HF jest postrzegana jako silny donor protonu,⁵ podczas gdy fragmenty strukturalne typu C–F jako słabe akceptory protonu.⁶ Przeprowadzone badania miały na celu analizę właściwości oddziaływań typu F–H...F–C, ze szczególnym naciskiem na wpływ hybrydyzacji atomu węgla na aktywność akceptorową atomu fluoru z nim związanego. Ponadto rozważany był także efekt podstawnikowy, czyli wpływ podstawienia kolejnych atomów fluoru w cząsteczkach akceptora protonu na moc tworzonych oddziaływań.



Rysunek 1. Grafy molekularne wybranych kompleksów: $\text{H}_3\text{CF}\cdots\text{HF}$ (a), $\text{H}_2\text{C}=\text{CHF}\cdots\text{HF}$ (b) oraz $\text{HC}\equiv\text{CF}\cdots\text{HF}$ (c).

Metodyka: Pełna optymalizacja geometrii badanych kompleksów została wykonana na kilku poziomach przybliżenia, używając zarówno metody DFT, jak i Møllera-Plesseta (MP2): B3LYP/6-311++G(d,p), MP2/6-311++G(d,p), MP2/aug-cc-pVDZ. Energie wiążące kompleksów zostały skorygowane poprzez zastosowanie poprawki wg Boys & Bernardi⁷ na błąd superpozycji bazy (*ang.* basis set superposition error). W badaniach wykorzystano Kwantową Teorię Atomów w Cząsteczkach w celu scharakteryzowania punktów krytycznych wiązań, szczególnie tych przypisanych oddziaływaniu proton...akceptor protonu H...F, wiązaniu donorowemu H–F oraz wiązaniu C–F w ugrupowaniu akceptorowym.

W oparciu o obliczenia na poziomie przybliżenia MP2/aug-cc-pVDZ można zaobserwować wydłużenie wiązania donorowego H–F (cząsteczka fluorowodoru) w wyniku kompleksowania z cząsteczkami fluoropochodnych węglowodorów w zakresie 0,001 – 0,01Å. Długość wiązania H–F w cząsteczce wolnego fluorowodoru wynosi 0,925Å, podczas gdy najdłuższe wiązanie donorowe H–F (0,935Å) występuje w kompleksie fluorometanu z fluorowodorem, zaś najkrótsze (0,926Å) można wskazać w kompleksach: $\text{F}_3\text{CF}\cdots\text{HF}$, $\text{HC}\equiv\text{CF}\cdots\text{HF}$ oraz $\text{FC}\equiv\text{CF}\cdots\text{HF}$. Najkrótsze oddziaływanie proton...akceptor protonu ($d_{\text{H}\cdots\text{F}}=1,740\text{Å}$) odpowiada najdłuższemu wiązaniu donorowemu HF we wspomnianym kompleksie $\text{H}_3\text{CF}\cdots\text{HF}$. Energie wiążące badanych kompleksów korelują liniowo z parametrami geometrycznymi, tj. długością wiązania donorowego HF i akceptorowego H...F. Najwyższa wartość energii wiążącej wynosi 5,96kcal/mol dla kompleksu $\text{H}_3\text{CF}\cdots\text{HF}$, a najniższe wartości poniżej 1kcal/mol można wskazać dla akceptorów typu F_3CF , $\text{HC}\equiv\text{CF}$, $\text{FC}\equiv\text{CF}$.



Rysunek 2. Wykres zależności pomiędzy energią wiążącą a laplasjanem gęstości elektronowej w punkcie krytycznym oddziaływania H...F (poziom przybliżenia MP2/aug-cc-pVDZ).

Zgodnie z wcześniejszymi pracami na temat charakterystyki wiązań wodorowych nieco lepsze korelacje od tych rozpatrujących energię wiązania wodorowego vs. parametry geometryczne można wykreślić dla parametrów topologicznych.⁸ Rysunek 2 przedstawia zależność liniową pomiędzy wartościami energii wiążącej a wartościami laplasjanu gęstości elektronowej w punkcie krytycznym oddziaływania H...F. W przypadku badanych kompleksów korelacje liniowe (zarówno te wykreślone dla parametrów geometrycznych, jak i topologicznych) ze współczynnikami korelacji (R) bliskimi jedności mogą wynikać z jednolitego charakteru rozpatrywanych układów. Należy tutaj wspomnieć, że wszystkie trendy i korelacje pomiędzy parametrami geometrycznymi, topologicznymi i energetycznymi znalezione w oparciu o wyniki z obliczeń na poziomie MP2/aug-cc-pVDZ można również wskazać dla pozostałych poziomów obliczeń: B3LYP/6-311++G(d,p), MP2/6-311++G(d,p), przy czym trudno wskazać ogólne tendencje dla podobieństw i różnic w otrzymanych wartościach na różnych poziomach przybliżenia.

Najważniejsze obserwacje i wnioski:

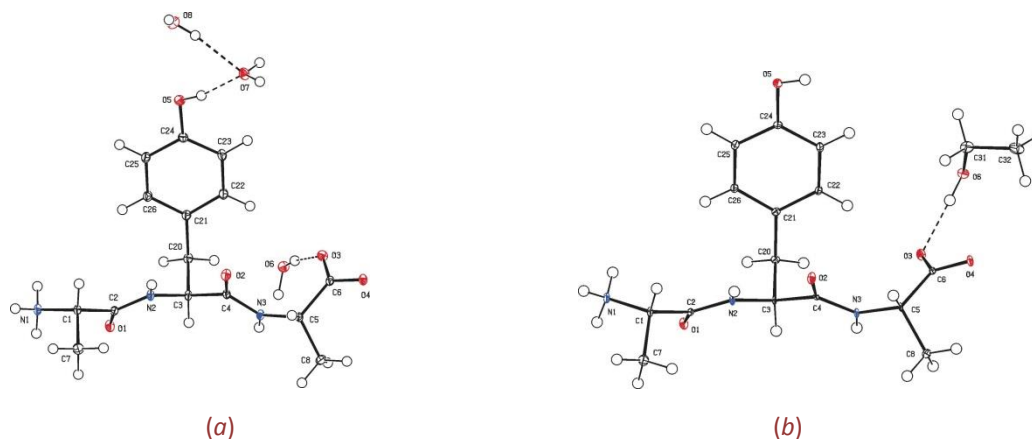
- Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe typu F—H...F—C są słabymi oddziaływaniami, energie wiążące badanych kompleksów utożsamiane z energią oddziaływania międzycząsteczkowego H...F zostały oszacowane w zakresie 5,96 – 0,82 kcal/mol.
- Zaobserwowano widoczny wpływ hybrydyzacji atomów węgla na właściwości rozpatrywanych układów. Rozpatrując wiązanie C—F w cząsteczce będącej akceptorem protonu, moc wiązania wodorowego wzrasta w kolejności C(sp)→C(sp²)→C(sp³).
- Wpływ podstawnika fluorowego: energia wiążąca badanych kompleksów maleje wraz ze wzrostem liczby atomów fluoru bezpośrednio związanych z atomem węgla w cząsteczce akceptora, przykładowy szereg dla fluoropochodnych metanu: H₃C—F, H₂FC—F, HF₂C—F, F₃C—F. Podobny efekt podstawnikowy jest również obserwowany dla kompleksów z fluoropochodnymi etenu i etynu.

Zastosowanie:

W ostatnich latach zauważalne jest zwiększone zainteresowanie oddziaływaniami z grupą akceptorową C—F, tzw. organicznym fluorem (*ang.* organic fluorine), w związkach organicznych ze względu na szerokie zastosowanie organicznych fluoropochodnych w przemyśle farmaceutycznym i agrochemicznym⁹ oraz w medycynie.¹⁰ Tym samym wzrosła liczba badań strukturalnych, w których istotną rolę odgrywają oddziaływania z atomem fluoru, np. oddziaływania C—H...F—C.¹¹ W tym kontekście wyniki przeprowadzonych badań w projekcie [H1] rozpatrującym wiązania wodorowe typu F—H...F—C oraz wnioski z nich płynące stanowią solidną podstawę merytoryczną do kolejnych projektów na temat pokrewnych oddziaływań.

[H2] Odtwarzalność i przenaszalność właściwości atomowych i wiązań w badaniach eksperymentalnej gęstości elektronowej tripeptydu L-Ala-L-Tyr-L-Ala.

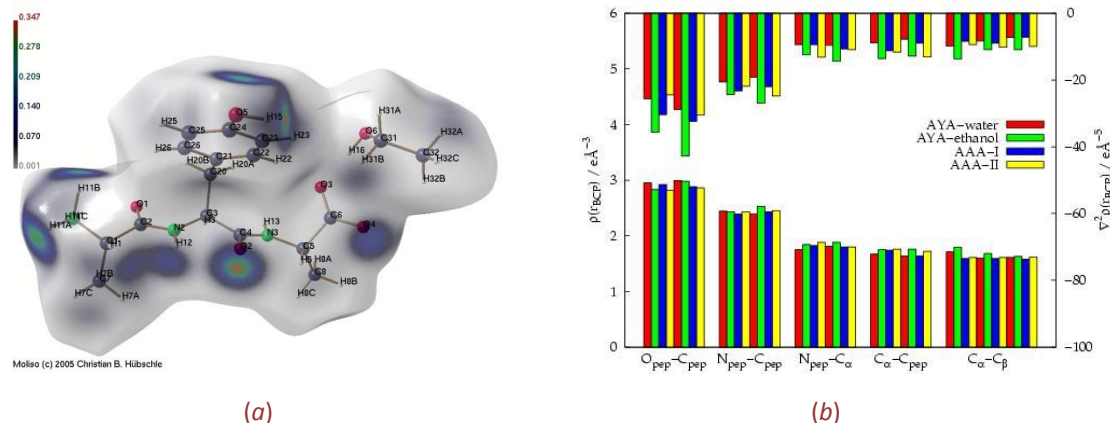
Publikacja [H2] jest drugą spośród pięciu w ramach projektu obejmującego badania eksperymentalnego rozkładu gęstości elektronowej tripeptydów o ogólnym wzorze L-Ala-Xxx-L-Ala (gdzie Xxx jest jednym z 20 naturalnie występujących aminokwasów).¹² Pierwsze opublikowane wyniki dotyczyły referencyjnego tripeptydu L-Ala-L-Ala-L-Ala.^{12a} Projekt [H2] obejmował badania gęstości elektronowej dwóch modyfikacji tripeptydu L-Ala-L-Tyr-L-Ala: w formie hydratu [$C_{15}H_{21}N_3O_5 \times 2,634H_2O$] (**1**) oraz w formie solwatu z etanolem [$C_{15}H_{21}N_3O_5 \times C_2H_5OH$] (**2**) (Rysunek 3). Różne modyfikacje badanego tripeptydu zostały otrzymane w wyniku zastosowania odmiennych technik krystalizacji. Struktury molekularne i krystaliczne zostały wcześniej opublikowane w formie raportu strukturalnego, a w rozpatrywanej pracy [H2] cała uwaga została skupiona na analizie struktur elektronowych w oparciu o eksperymentalny model multipolowy badanych modyfikacji i porównaniu ich z modelem teoretycznym uzyskanym z obliczeń kwantowo chemicznych. Dysponując dobrej jakości danymi rentgenowskimi dla dwóch modyfikacji tego samego tripeptydu, głównym celem wnikliwej analizy opartej na technice AIM było określenie zakresów odtwarzalności i przenaszalności zarówno parametrów topologicznych wiązań chemicznych, jak i zintegrowanych właściwości atomowych. Zakresy odtwarzalności i przenaszalności w badaniach tzw. gęstościowych były wcześniej opracowane m. in. dla heksapeptydu i strychniny w różnych warunkach eksperymentu rentgenowskiego.¹³ Niemniej jednak analiza rozkładu gęstości elektronowej dla tej samej cząsteczki tripeptydu w różnym (choć porównywalnym ze względu na podobieństwo oddziaływań międzycząsteczkowych) otoczeniu krystalicznym (woda *versus* etanol) oraz w różnych warunkach przeprowadzenia eksperymentu (promieniowanie synchrotronowe, $T=9K$ *versus* $MoK\alpha$, $T=20K$) pozwoliła rozszerzyć zakres możliwych czynników wpływu. Dodatkowym aspektem było określenie wpływu zmiany centralnego aminokwasu na przenaszalność badanych parametrów poprzez porównanie ich z tymi uzyskanymi dla referencyjnego tripeptydu L-Ala-L-Ala-L-Ala. W roku 2009 nastąpiło podsumowanie projektu L-Ala-Xxx-L-Ala.^{12d}



Rysunek 3. Struktury molekularne dwóch modyfikacji tripeptydu L-Ala-L-Tyr-L-Ala: w formie hydratu (a) oraz solwatu C_2H_5OH (b).

W niniejszym projekcie analizie topologicznej zostały poddane również wiązania wodorowe charakterystyczne dla obu form krystalicznych. W oparciu o wartości energii wiązania wodorowego [energia oszacowana na podstawie relacji zaproponowanej przez Espinose i in. $E_{HB}=25300 \times \exp(-3,6 \times (H \cdots A))$ kJ/mol],¹⁴ grupa hydroksylowa tyrozyny tworzy najsilniejsze wiązanie wodorowe, a najsłabsze oddziaływania są typu $N_{pep}-H \cdots O_{pep}$. Międzycząsteczkowe wiązania wodorowe w kryształach formy (**2**) zostały graficznie zaprezentowane na powierzchni Hirshfelda ($\rho_{mol}/\rho_{crys}=0,5$) (Rysunek 4a). Obszary charakteryzujące się podwyższonymi wartościami gęstości elektronowej wskazują miejsce i moc wiązań wodorowych.

Rysunek, wygenerowany za pomocą programu MOLISO,¹⁵ który umożliwia również wizualizację cząsteczki w trzech wymiarach, został zauważony przez edytora czasopisma Organic & Biomolecular Chemistry i umieszczony na okładce woluminu z publikacją [H2].



Rysunek 4. Powierzchnia Hirshfelda modyfikacji (2) tripeptydu z etanolem z naniesioną gęstością elektronową z kryształu (w $e\text{\AA}^{-3}$) (a). Porównanie eksperymentalnych właściwości topologicznych (gęstość elektronowa i odpowiadający jej laplasjan) różnych typów wiązań w łańcuchu peptydowym dla dwóch modyfikacji tripeptydu L-Ala-L-Tyr-L-Ala oraz dwóch niezależnych cząsteczek L-Ala-L-Ala-L-Ala (b).

Najważniejsze obserwacje i wnioski:

- Odtwarzalność podstawowych topologicznych właściwości 23 wiązań chemicznych (z wykluczeniem tych do atomów wodoru), tj. gęstości elektronowej w punkcie krytycznym wiązania (ρ_{bcp}) i odpowiadającego jej laplasjanu ($\nabla^2\rho_{\text{bcp}}$) dla dwóch modyfikacji tripeptydu L-Ala-L-Tyr-L-Ala, kształtuje się na poziomie $0,07e\text{\AA}^{-3}$ oraz $4,9e\text{\AA}^{-5}$ (wartości średnie). Stąd, biorąc pod uwagę wcześniejsze rezultaty, w badaniach eksperymentalnej gęstości elektronowej odtwarzalność tych właściwości została zaproponowana w przedziale do $0,1e\text{\AA}^{-3}$ dla ρ_{bcp} oraz 3-5 $e\text{\AA}^{-5}$ dla $\nabla^2\rho_{\text{bcp}}$.
- Zgodność ww. parametrów topologicznych dla modelu multipolowego dwóch modyfikacji tripeptydu L-Ala-L-Tyr-L-Ala (eksperyment) z tymi uzyskanymi dla modelu teoretycznego za pomocą obliczeń dla zadanej geometrii z kryształu (obliczenia kwantowo chemiczne) jest porównywalna z ww. zakresami odtwarzalności (przy wykluczeniu w rozważaniach wiązań polarnych O-C, dla których znaczące niezgodności zostały przypisane właściwościom funkcji radialnych).
- Odtwarzalność podstawowych zintegrowanych właściwości atomowych tj. objętości basenu atomowego (V_{001}) i ładunku (Q_{001}) w łańcuchu peptydowym dwóch modyfikacji tripeptydu L-Ala-L-Tyr-L-Ala, wynosi odpowiednio $0,8\text{\AA}^3$ oraz $0,1e$.
- Przenaszalność topologicznych właściwości wiązań chemicznych oraz zintegrowanych właściwości atomowych obserwowana dla dwóch modyfikacji tripeptydu L-Ala-L-Tyr-L-Ala i dwóch niezależnych cząsteczek tripeptydu referencyjnego L-Ala-L-Ala-L-Ala w łańcuchu peptydowym mieści się w tych samych zakresach, co wyżej wskazana odtwarzalność (Rysunek 4b).

Zastosowanie:

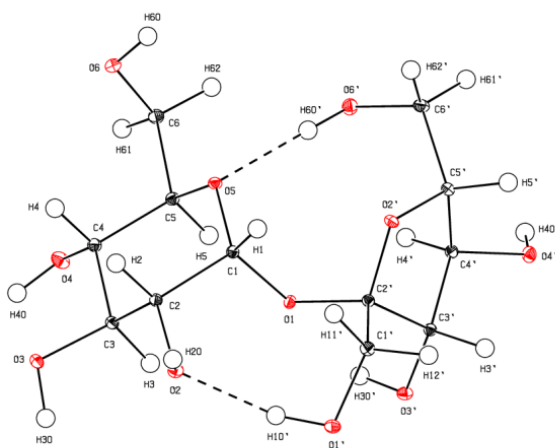
Zweryfikowana w projekcie odtwarzalność i przenaszalność właściwości topologicznych potwierdza zasadność stosowanych przybliżeń najbliższego i następnego najbliższego sąsiada w badaniach nad rozwijaniem baz pseudoatomów i innych im podobnych, szczególnie pomocnych w modelowaniu makromolekuł.

Wysokorozdzielcze dane dla obu form tripeptydu L-Ala-L-Tyr-L-Ala zostały wykorzystane do udokładnienia rozkładu gęstości elektronowej za pomocą alternatywnej metody maksymalnej entropii (MEM).¹⁶

[H3] Charakterystyka wiązań kowalencyjnych i oddziaływań niekowalencyjnych: badania eksperymentalnej gęstości elektronowej dla sacharozy.

Pomimo że popularny 'cukier' znany jest na naszych stołach od dawna, dopiero w połowie XX wieku zostało opublikowane pierwsze doniesienie na temat struktury sacharozy w oparciu o dane rentgenowskie, zaś kolejne bardziej dokładne charakterystyki w oparciu o badania zarówno rentgenowskie, jak i neutronowe pojawiły się w latach 70-tych ubiegłego wieku.¹⁷ W roku 2012 opublikowano strukturę wysokociśnieniowej odmiany polimorficznej (+)-sacharozy.¹⁸ Między innymi ze względu na znaczną liczbę atomów tworzących cząsteczkę, sacharoza (podobnie do większości innych węglowodanów) przez długi czas nie była obiektem badań eksperymentalnej gęstości elektronowej. Brak informacji o takich doniesieniach skłonił nas do podjęcia próby otrzymania eksperymentalnego rozkładu gęstości elektronowej i porównania go z rozkładem teoretycznym otrzymanym z obliczeń dla zadanej geometrii z kryształu na poziomie B3LYP/6-311++G(3df, 3pd).

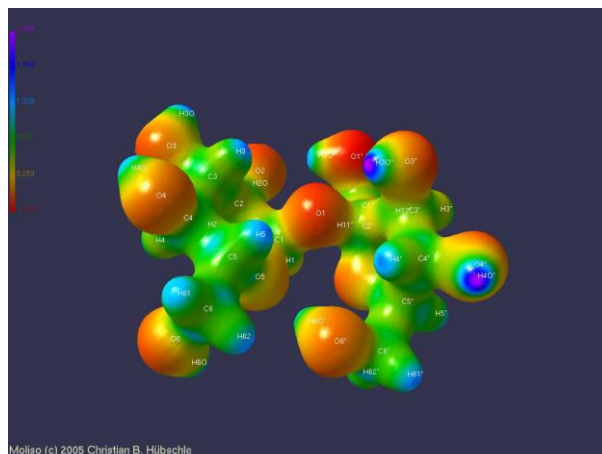
Głównym celem projektu było otrzymanie struktury elektronowej sacharozy oraz charakterystyka wiązań chemicznych i mostków wodorowych w oparciu o wysokorozdzielczy model multipolowy (Rysunek 5).



Rysunek 5. Struktura molekularna sacharozy.

Jakościowy opis struktury elektronowej sacharozy został oparty na analizie właściwości punktów krytycznych dwóch podstawowych typów wiązań chemicznych O–C oraz C–C. Przykładowo została zaobserwowana bardzo dobra zgodność eksperymentalnych i teoretycznych parametrów topologicznych dla niepolarnych wiązań C–C; różnica średnich wartości gęstości elektronowej dla obu modeli wyniosła $0,04e\text{\AA}^{-3}$, zaś w przypadku średnich wartości laplasjanu jedynie $0,2e\text{\AA}^{-5}$. Szczegółowej analizie topologicznej zostało poddanych również 9 wiązań wodorowych typu O–H...O, spośród których dwa oddziaływania są wewnątrzcząsteczkowe, a reszta międzycząsteczkowych. W pracy zostały przedstawione mapy statycznej gęstości deformacyjnej obrazujące np. znaczne przesunięcie obszaru wolnej pary elektronowej atomu tlenu O2 w stronę atomu H10' w porównaniu ze znacznie słabszym efektem deformacyjnym obserwowanym dla atomu tlenu O5 w kierunku atomu wodoru H60'. Na podstawie analizy parametrów geometrycznych, topologicznych i energetycznych stwierdzono, że wewnątrzcząsteczkowe oddziaływanie O1–H10'...O2 jest silniejsze od O6'–H60'...O5. Najśłabszymi oddziaływaniami okazały się międzycząsteczkowe wiązania wodorowe: O4–H40...O2' oraz O4–H40...O6 tworzące układ podwójnie donorowo rozwidlone wiązania wodorowego.

Dla wiązań wodorowych typu O–H...O występujących w kryształach sacharozy zostały wykreślone zależności gęstości elektronowej, laplasjanu oraz parametru λ_3 w funkcji odległość proton...akceptor protonu H...O. Otrzymane krzywe zostały porównane z analogicznymi relacjami literaturowymi.¹⁹



Rysunek 6. Eksperymentalny potencjał elektrostatyczny naniesiony na izopowierzchnię gęstości elektronowej cząsteczki sacharozy ($\rho=0,5e\text{\AA}^{-3}$).

Ponadto w rozważaniach nad strukturą elektronową sacharozy zostało również podjęte zagadnienie rozkładu potencjału elektrostatycznego. Powszechnie wiadomo, że trójwymiarowy rozkład potencjału elektrostatycznego może być pomocny w określeniu reaktywności badanych substancji. Regiony z ujemnym potencjałem są identyfikowane z centrami nukleofilowymi, podczas gdy obszary z dodatnim potencjałem elektrostatycznym są potencjalnymi centrami elektrofilowymi. W niniejszym projekcie potencjał elektrostatyczny dla cząsteczki sacharozy został obliczony z wysokorozdzielczych danych eksperymentalnych przy użyciu metody Su i Coppensa²⁰ oraz przedstawiony na izopowierzchni gęstości elektronowej (Rysunek 6). Dla cząsteczki sacharozy widoczny jest obszar ujemnego potencjału elektrostatycznego wokół atomów tlenu, podczas gdy obszary wokół atomów wodoru odznaczają się dodatnimi wartościami. Ponadto warto zauważyć, że atomy wodoru biorące udział w wiązaniach wodorowych (w grupach hydroksylowych) charakteryzują się bardziej dodatnim potencjałem (obszary oznaczone kolorem fioletowym, patrz legenda do Rysunku 6) niż atomy wodoru związane z atomami węgla.

Najważniejsze obserwacje i wnioski:

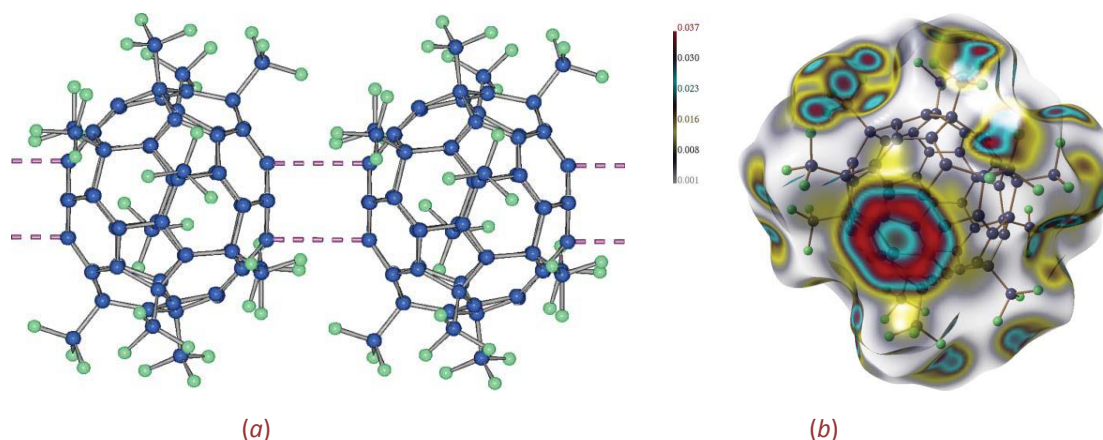
- Analiza eksperymentalnego rozkładu gęstości elektronowej dla cząsteczki sacharozy dostarczyła informacji na temat właściwości atomów, wiązań chemicznych i oddziaływań niekwalencyjnych.
- Zaobserwowany został wpływ anomerycznego atomu węgla. Endocykliczne wiązania typu O–C do anomerycznych atomów węgla tj. O5–C1 w pierścieniu 5-członowym i O2'–C2' w pierścieniu 6-członowym charakteryzują się o 10-20% wyższą gęstością elektronową w punkcie krytycznym niż w przypadku wiązań O5–C5 oraz O2'–C5'.

Zastosowanie:

W roku 2009, prezentowany w pracy [H3] model multipolowy sacharozy na bazie wysokorozdzielczych danych rentgenowskich ($d=0,43\text{\AA}$, $T=20\text{K}$) został porównany z alternatywnym ułożeniem tej struktury za pomocą metody Inwariomów²¹ opartym na pomiarze niskorozdzielczym ($d=0,85\text{\AA}$, $T=20\text{K}$).²² Analiza porównawcza tych modeli wykazała dobrą zgodność parametrów topologicznych i zintegrowanych, a tym samym potwierdziła wiarygodność formalizmu Inwariomów.

[H4] Charakterystyka oddziaływań niekowalencyjnych: oddziaływania międzycząsteczkowe w $C_{60}(CF_3)_{12}$.

Kolejny projekt badawczy oparty na analizie eksperymentalnego rozkładu gęstości elektronowej dotyczy trifluorometylowej pochodnej fullerenu, $C_{60}(CF_3)_{12}$ (Rysunek 7a). Tytułowy związek krystalizuje w grupie przestrzennej $R\bar{3}$. Symetria S_6 charakteryzuje zarówno pojedynczą molekułę, jak również organizację cząsteczek w sieci krystalicznej. Taka niepowtarzalna symetria ma wpływ na właściwości fizyczne, m.in. na rozpuszczalność i lotność.²³ Celem badań w oparciu o rozkład eksperymentalnej gęstości elektronowej było określenie struktury elektronowej $C_{60}(CF_3)_{12}$ ze szczególnym uwzględnieniem oddziaływań międzycząsteczkowych. W strukturze krystalicznej cząsteczki związku układają się w kolumny wzdłuż krystalograficznej osi Z. Odległość pomiędzy 'biegunowymi' 6-członowymi pierścieniami (sześciokątami) wynosi 3.311Å. Takie upakowanie prawdopodobnie stabilizuje strukturę podczas procesów rozpuszczania i parowania.



Rysunek 7. Schemat oddziaływania międzycząsteczkowego pomiędzy 6-członowymi pierścieniami w kryształ $C_{60}(CF_3)_{12}$ (a). Powierzchnia Hirshfelda cząsteczki $C_{60}(CF_3)_{12}$ z naniesioną gęstością elektronową z kryształu (w $e\text{Å}^{-3}$) (b).

Najważniejsze obserwacje i wnioski:

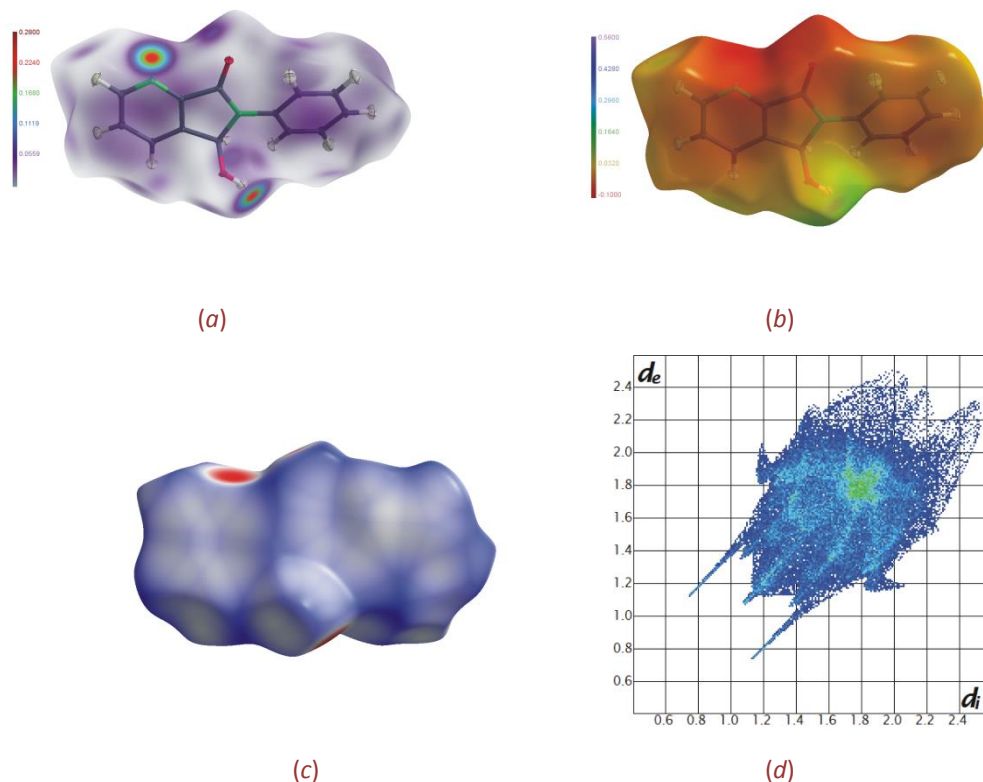
- Zaobserwowano widoczny wpływ podstawienia trzech atomów fluoru zarówno na właściwości atomu węgla, do którego są przyłączone, jak również na atomy węgla z klatki fullerenowej bezpośrednio związane z grupami $-CF_3$. Dla atomu węgla w grupie $-CF_3$ można wskazać znaczne zmniejszenie objętości basenu atomowego, $V_{001}C(\text{exo-F}_3)=3,24(4) \text{ \AA}^3$ wspomagane dodatnim ładunkiem, $Q=1,69e$, kompensującym w znacznej mierze wpływ trzech ujemnie naładowanych atomów fluoru.
- Wzmocnienie ww. efektu podstawnikowego zostało zweryfikowane w cząsteczce CF_4 na podstawie teoretycznego rozkładu gęstości elektronowej. Kolejny atom fluoru powoduje dalsze zmniejszenie objętości basenu atomowego węgla ($1,89\text{ \AA}^3$) i wzrost dodatniego ładunku tego atomu ($2,52e$).
- Analiza topologiczna punktów krytycznych wiązania, pierścienia i i klatki dla międzycząsteczkowego oddziaływania pomiędzy 'biegunowymi', niepodstawionymi pierścieniami w cząsteczce fullerenu wykazała niskie wartości gęstości elektronowej $0,002-0,004e\text{Å}^{-3}$, niemniej jednak wizualizacja powierzchni Hirshfelda badanej cząsteczki z naniesioną gęstością elektronową z kryształu w sposób jednoznaczny pozwala zidentyfikować rozległy obszar słabego oddziaływania (Rysunek 7b).

[H5] Charakterystyka oddziaływań niekowalencyjnych: analiza słabych oddziaływań międzycząsteczkowych w oparciu o eksperymentalny i teoretyczny rozkład gęstości elektronowej trzech pochodnych izoindolu.

W oparciu o wysokorozdzielcze pomiary synchrotronowe została przeprowadzona analiza eksperymentalnego rozkładu gęstości elektronowej dla modeli multipolowych trzech pochodnych (aza)izoindolu. Układ dwóch skondensowanych pierścieni (5- i 6-członowych), stanowiący szkielet badanych cząsteczek, charakteryzuje się rozległym obszarem zdelokalizowanych elektronów π , co zostało potwierdzone przez analizę indeksu aromatyczności HOMA,²⁴ współczynnika delokalizacji²⁵ oraz eliptyczności wiązania.²⁶ Ponadto w badanych strukturach można wyróżnić jeden lub dwa pierścienie fenylowe. Głównym celem pracy była analiza słabych oddziaływań międzycząsteczkowych, począwszy od bardziej popularnych typu C–H...O, poprzez te z udziałem wspomnianych elektronów π , a skończywszy na wzbudzających kontrowersje kontaktach typu H...H. Oddziaływania typu C–H... π są reprezentowane przez bliskie kontakty C...H, zaś oddziaływania stakingowe π ... π odpowiednio przez C...N oraz C...C.

Analiza topologiczna tych oddziaływań w oparciu o Kwantową Teorię Atomów w Cząsteczkach ujawniła, że wartości gęstości elektronowej w punkcie krytycznym kontaktów H...C(π) są nieco niższe niż dla kontaktów (C)H...O. Różnice są bardziej widoczne w gęstościach energii lokalnej, gdzie dla oddziaływań typu C–H... π wartości G , V i H (gęstość energii kinetycznej, potencjalnej i całkowitej elektronów) są o połowę niższe niż dla mostków (C)H...O. Ponadto dla słabych oddziaływań z udziałem elektronów π zachowana jest tendencja, że suma odległości d_1 i d_2 , czyli tych od punktu krytycznego do atomu, jest nieco dłuższa (0,03-0,05Å) niż bezpośrednia odległość między atomami d . Jednocześnie długość całkowitej ścieżki kontaktu l jest znacznie dłuższa (aż do 0,4Å) od odległości geometrycznej d . Dla porównania dla tzw. wiązań bananowych typu C–O oraz C–C w epoksydach różnica pomiędzy bezpośrednią długością wiązania a długością odpowiadających jej ścieżek l wynosi jedynie 0,01-0,02Å.²⁷ Dla kontaktów C...C oraz C...N charakteryzujących oddziaływania stakingowe π ... π można wskazać te same zależności pomiędzy parametrami topologicznymi jak dla kontaktów H...C(π) pomimo znacznej różnicy w ich długościach. Takie relacje potwierdzają porównywalną moc ww. oddziaływań z udziałem elektronów π . Porównując parametry topologiczne, jak gęstość elektronowa i odpowiadający jej laplasjan, oraz parametry energetyczne zależne od topologicznych, tj. G , V , H , eksperyment *kontra* obliczenia kwantowo chemiczne dla zadanej geometrii z kryształu, widoczna jest tendencja utrzymywania się wyższych wartości dla modelu multipolowego. Można to przypisywać wzajemnemu wzmacnianiu międzycząsteczkowych oddziaływań poprzez wpływ pola krystalicznego, tj. zachowaniu kompletu oddziaływań w sieci. Należałoby tutaj wykluczyć wpływ efektów geometrycznych, gdyż obliczenia zostały przeprowadzone dla układów kilku cząsteczek z zachowaniem geometrycznych relacji z kryształu. Analiza QTAIM międzycząsteczkowych kontaktów H...H, dla których zostało potwierdzone istnienie punktów krytycznych i ścieżek wiązań, wykazała podobieństwo parametrów topologicznych tych oddziaływań do tych z udziałem elektronów π , jakkolwiek okazały się one słabsze od dotychczas analizowanych w literaturze.²⁸

W pracy zostały przedstawione powierzchnie Hirshfelda badanych cząsteczek pochodnych (aza)izoindolu z naniesioną gęstością elektronową i potencjałem elektrostatycznym z kryształu (Rysunek 8 a-b) i porównane z powierzchniami Hirshfelda z naniesioną znormalizowaną funkcją geometryczną d_{norm} stosowaną w oprogramowaniu CrystalExplorer²⁹ (Rysunek 8c). Parametr d_{norm} jest sumą stosunków odległości od punktu na powierzchni Hirshfelda do najbliższego atomu wewnątrz (d_i) i na zewnątrz (d_e) powierzchni oraz promieni van der Waalsa tych atomów (r_i^{vdW}).³⁰ Zastosowane podejścia umożliwiają weryfikację oddziaływań międzycząsteczkowych oraz ich graficzną interpretację. Druga ze wspomnianych metod umożliwia również ilościową analizę wszystkich kontaktów za pomocą dwuwymiarowego histogramu, przedstawiającego kombinację wartości d_i i d_e (Rysunek 8d). Taka reprezentacja graficzna, zwana odciskiem palca, pozwala na uzyskanie dodatkowych informacji o oddziaływaniach w badanych strukturach, np. możliwa jest selekcja poszczególnych typów kontaktów i określenie ich udziału procentowego. W trzech badanych strukturach izoindoli największy udział w tworzeniu struktury supramolekularnej jest przypisany oddziaływaniom H...H, co nie jest zaskoczeniem, gdyż atomy wodoru stanowią zewnętrzną 'warstwę' cząsteczek, co sprzyja tworzeniu bliskich kontaktów H...H (choć niekoniecznie tych najkrótszych).



Rysunek 8. Powierzchnia Hirshfelda cząsteczki związku (II) z naniesioną asferyczną gęstością elektronową z kryształu (w $e\text{\AA}^{-3}$) (a) oraz z naniesionym potencjałem elektrostatycznym z kryształu (w $e\text{\AA}^{-1}$) (b) (reprezentacje MolecoolQT).³¹ Powierzchnia Hirshfelda cząsteczki związku (II) z naniesionym parametrem geometrycznym d_{norm} (c) oraz odpowiadający jej tzw. odcisk palca (d) (reprezentacje Crystal Explorer).

Najważniejsze obserwacje i wnioski:

- Na podstawie eksperymentalnego i teoretycznego rozkładu gęstości elektronowej dla trzech pochodnych (aza)izoidolu zostały scharakteryzowane słabe oddziaływania międzycząsteczkowe typu C–H \cdots O, C–H \cdots π , $\pi\cdots\pi$ oraz międzycząsteczkowe kontakty typu H \cdots H. Oddziaływania z udziałem elektronów π zostały opisane na podstawie kontaktów typu H \cdots C(π) oraz C,N(π) \cdots C,N(π) (patrz dyskusja).
- Analiza molekularnych powierzchni Hirshfelda z naniesionym parametrem geometrycznym d_{norm} umożliwia identyfikację wszystkich typów oddziaływań międzycząsteczkowych wraz z określeniem ich procentowych udziałów, natomiast te same powierzchnie molekularne z naniesioną gęstością elektronową lub potencjałem elektrostatycznym z kryształu pozwalają rozróżnić udziały kowalencyjne od elektrostatycznych dla tych oddziaływań.
- Interpretacja charakteru kontaktów H \cdots H (np. rozróżnienie oddziaływań przyciągających od odpychających) opiera się na subtelnych zmianach w rozkładzie gęstości elektronowej i może się różnić w zależności od użytej metody badawczej, tak jak ma to miejsce w omawianym projekcie w przypadku porównania eksperymentalnego rozkładu gęstości elektronowej z teoretycznym na podstawie obliczeń kwantowo chemicznych dla zadanej geometrii z kryształu.

Zastosowanie:

Wnioski z pracy stanowią materiał do dalszych badań eksperymentalnych i rozważań teoretycznych³² nad zrozumieniem charakteru słabych oddziaływań międzycząsteczkowych, które są odpowiedzialne za tworzenie struktur supramolekularnych.

[H6] Charakterystyka wiązań chemicznych: porównanie modelu multipolowego z rozkładem gęstości elektronowej uzyskany z udokładnienia funkcji falowej.

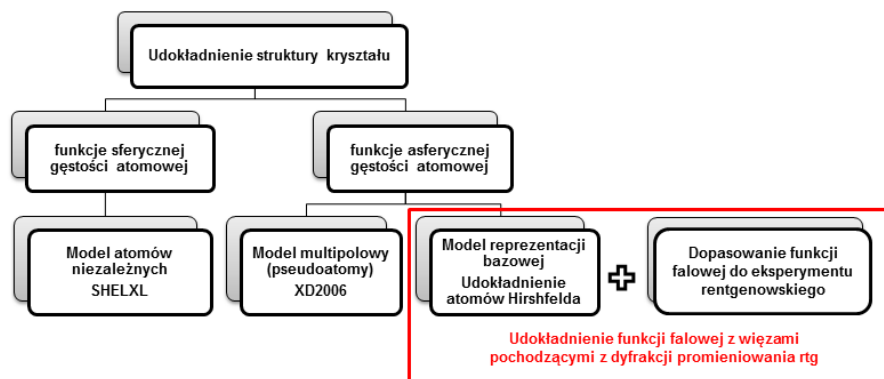
Celem projektu badawczego [H6] była rekomendacja tzw. modelu reprezentacji bazowej, uzyskanego z udokładnienia funkcji falowej z wiązaniami pochodzącymi z dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego (*ang.* X-ray wavefunction refinement-XWR),³³ w badaniach eksperymentalnej gęstości elektronowej. Obecnie najbardziej popularnym asferycznym modelem strukturalnym jest model multipolowy. W udokładnieniu multipolowym gęstość elektronowa w kryształach jest sumą atomowych funkcji gęstości.³⁴ Asferyczność atomów (zwanych pseudoatomami) uzyskuje się poprzez wprowadzenie do udokładnienia parametrów multipolowych. Zamiast jednak modelować tzw. pseudoatomy, funkcje asferycznej gęstości atomowej można otrzymać z obliczeń kwantowo chemicznych, na czym bazuje metoda atomów Hirshfelda (*ang.* Hirshfeld-atom refinement - HAR).³⁵ Strategia tej metody jest oparta na założeniu, że kryształ składa się z cząsteczek, których gęstość elektronowa jest superpozycją teoretycznej gęstości izolowanej cząsteczki. Następnie technika partycjonowania Hirshfelda³⁶ pozwala na wydzielenie tzw. atomów Hirshfelda, czyli na podział gęstości molekularnej na funkcje asferycznej gęstości atomowej. Atomy Hirshfelda są udokładniane metodą najmniejszych kwadratów i w efekcie uzyskuje się położenie asferycznych atomów w komórce elementarnej. Jednocześnie w metodzie HAR, dla asferycznego modelu cząsteczki w kryształach, można wygenerować odpowiadającą mu funkcję falową, którą następnie można wykorzystać w procedurze dopasowywania funkcji falowej do danych pochodzących z dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego. Procedura dopasowywania funkcji falowej do danych eksperymentalnych (*ang.* X-ray constrained wavefunction fitting - XCW)³⁷ łączy idee metody najmniejszych kwadratów z metodą wariacyjną. Systematyczny wzrost wartości zmiennego parametru λ przy jednoczesnej minimalizacji statystycznego czynnika zgodności χ^2 prowadzi do udokładnienia parametrów elektronowych w granicach akceptowalnego błędu eksperymentalnego. W 2012 roku kombinacja ww. metod, HAR oraz XCW, została nazwana w literaturze jako udokładnienie funkcji falowej z wiązaniami pochodzącymi z dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego.³³

W pracy [H6] zostało przedstawione porównanie kilku asferycznych modeli strukturalnych trzech pochodnych mocznika w oparciu o wysokorozdzielcze dane rentgenowskie: model multipolowy jako model referencyjny (znany w literaturze fachowej) oraz model reprezentacji bazowej HAR z symulacją pola krystalicznego (+/-) poprzez wprowadzenie do obliczeń klastra ładunków i dipoli wokół udokładnianej cząsteczki, model reprezentacji bazowej HAR bez symulacji pola krystalicznego oraz model reprezentacji bazowej XWR (Rysunek 9). Wszystkie modele reprezentacji bazowej, HAR oraz XWR, zostały otrzymane przy pomocy programu Tonto³⁸ z wykorzystaniem funkcjonału BLYP³⁹ oraz baz Dunninga: cc-pVDZ oraz cc-pVTZ.⁴⁰

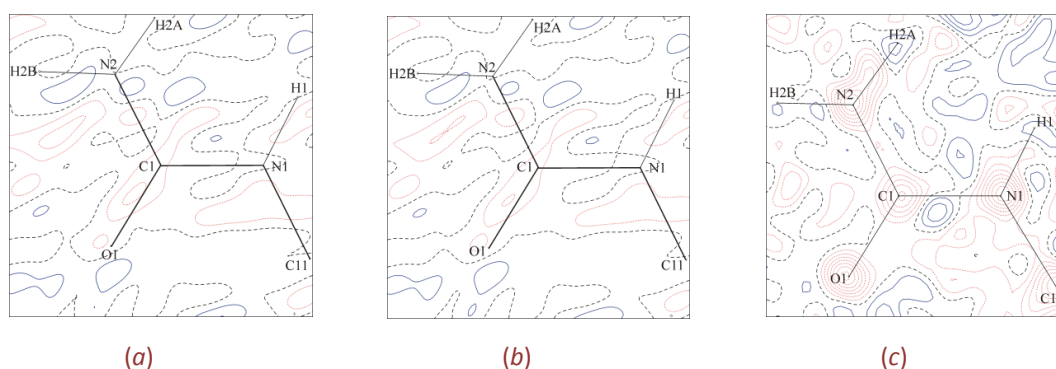
W dyskusji wyników przedstawionej w pracy [H6] zostały porównane parametry końcowe każdego rodzaju udokładnienia badanych struktur, mapy szczątkowej i deformacyjnej gęstości elektronowej, geometrie rozważanych cząsteczek, podstawowe parametry topologiczne (ρ_{bcpr} , $\nabla^2\rho_{bcpr}$) w punktach krytycznych wiązań oraz właściwości atomowe (V_{001} , N_{001} , Q) po integracji basenów atomowych zgodnie z metodą Atomów w Cząsteczkach.

Na szczególną uwagę zasługują niemalże identyczne mapy szczątkowej gęstości elektronowej wygenerowane po udokładnieniu metodą atomów Hirshfelda i procedurze dopasowywania funkcji falowej do eksperymentu. Jednak nie ich podobieństwo jest tutaj najważniejsze (skutek małego wpływu pola krystalicznego na cząsteczkę), ale fakt, że różnią się one zasadniczo od mapy wygenerowanej dla modelu multipolowego. Mapy dla modelu reprezentacji bazowej są niemalże całkowicie płaskie w przeciwieństwie do modelu multipolowego, co wskazuje na znacznie lepszą jakość modelu strukturalnego HAR czy też XCW (Rysunek 10).

Ponadto czynnik zgodności χ^2 okazał się być lepszą miarą dokładności dopasowania eksperymentalnych czynników struktury do tych wynikających z zaproponowanego modelu, zarówno w metodzie HAR, jak i XCW, gdyż szczególnie w tej drugiej procedurze, zgodnie z wcześniejszymi wnioskami twórców metody, zmiany powszechnie stosowanego wskaźnika niezgodności R są mniej dynamiczne niż w przypadku χ^2 .



Rysunek 9. Schemat przedstawiający rozważane modele strukturalne i zależności między nimi.



Rysunek 10. Mapy szczątkowej gęstości elektronowej dla *N*-metylomocznika po udokładnieniu metodą atomów Hirshfelda (+/-) (a), po przeprowadzonej procedurze dopasowania funkcji falowej do eksperymentu (b) oraz dla modelu multipolowego (c).

Najważniejsze obserwacje i wnioski:

- Wskaźniki poprawności udokładnienia badanych struktur (R , R_w , S , χ^2) uzyskane z wykorzystaniem bazy cc-pVTZ są najlepsze, przy czym na uwagę zasługują fakt, że te uzyskane za pomocą bazy cc-pVDZ dają porównywalne rezultaty. W oparciu o ten wniosek, baza cc-pVDZ jest szczególnie zalecana dla struktur bardziej rozbudowanych, dla których z różnych względów baza 'triple zeta' jest wykluczona.
- Zaletą metody udokładnienia atomów Hirshfelda jest udokładnienie atomów wodoru bez więzów w pozycjach wskazujących zgodność długości wiązań X-H (gdzie X=N, C) z danymi neutronograficznymi.
- Asferyczny model struktury uzyskany metodą atomów Hirshfelda jest dokładniejszy od asferycznego modelu multipolowego, o czym świadczą między innymi mniejsze odchylenia standardowe parametrów geometrycznych.
- Rozkład gęstości elektronowej uzyskany za pomocą dwuetapowej procedury (HAR+XCW) udokładnienia funkcji falowej jest poprawny (w oparciu o weryfikację podstawowych kryteriów oceny jakości modelu asferycznego) i zasługuje na uwagę krytalografów.

Zastosowanie:

Metoda udokładnienia atomów Hirshfelda dostarcza informacji o strukturze molekularnej i z powodzeniem może być stosowana również w oparciu o standardowe, niskorozdzielcze dane rentgenowskie³ [H7,H8]. Asferyczny model reprezentacji bazowej, pomimo wielu dotąd nierozwiązanych ograniczeń technicznych (brak możliwości udokładnienia nieuporządkowania atomów i kilku cząsteczek w części symetrycznie niezależnej komórki elementarnej), może się wkrótce okazać konkurencyjny dla modelu atomów niezależnych (IAM).

[H7] Charakterystyka wiązań chemicznych: parametry Indeksu Lokalizowalności Elektronowej (ELI-D) uzyskane z udokładnienia funkcji falowej.

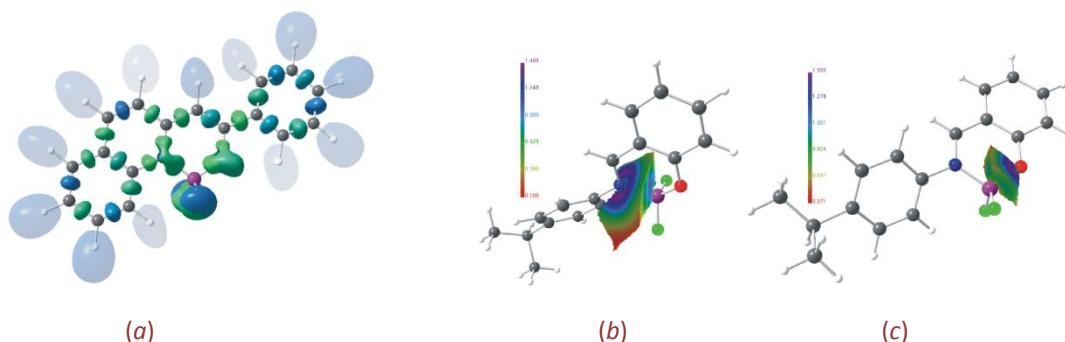
Barwniki będące difluoropochodnymi związków boru cieszą się ogromnym zainteresowaniem ze względu na ich właściwości fluorescencyjne.⁴¹ Pomimo licznych badań strukturalnych tego typu związków, szczególnie w oparciu o dane spektroskopowe czy obliczenia teoretyczne w tym zakresie,⁴² pierwsza analiza wiązań typu B–X, gdzie X=N,O,F, tworzących rdzeń N–BF₂–O, została przedstawiona w roku 2013.³ Projekt badawczy [H7] wiąże się ze wspomnianą pracą: dwa związki boru [difluoroboranyl 2-benzoilometylenochinoliny (**1**) oraz difluoroboranyl 2-(4-trifluorometylo)benzoilometylenochinoliny (**2**)], dla których poprzednio zostały przedstawione struktury elektronowe w oparciu o udokładnienie funkcji falowej z niskorozdzielczych danych dyfrakcyjnych, zostały użyte do porównania z trzecią pochodną [difluoroboranyl salicylideno-(4-izopropyl)aniliny (**3**)], dla której również zaproponowano eksperymentalny model bazowy XWR.

Interpretacja charakteru wiązań N–B oraz O–B została przeprowadzona w oparciu o zestaw tzw. wskaźników przestrzennych (*ang.* real-space bonding indicators), otrzymanych dzięki zastosowaniu dwóch uzupełniających się metod: Kwantowej Teorii Atomów w Częsteczkach oraz Indeksu Lokalizowalności Elektronowej⁴³, (ELI-D). Kombinacja obu tych metod zarówno dostarcza informacji o charakterze wiązań chemicznych i oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych, jak również pozwala określić obszary niewiążące, np. wolne pary elektronowe.

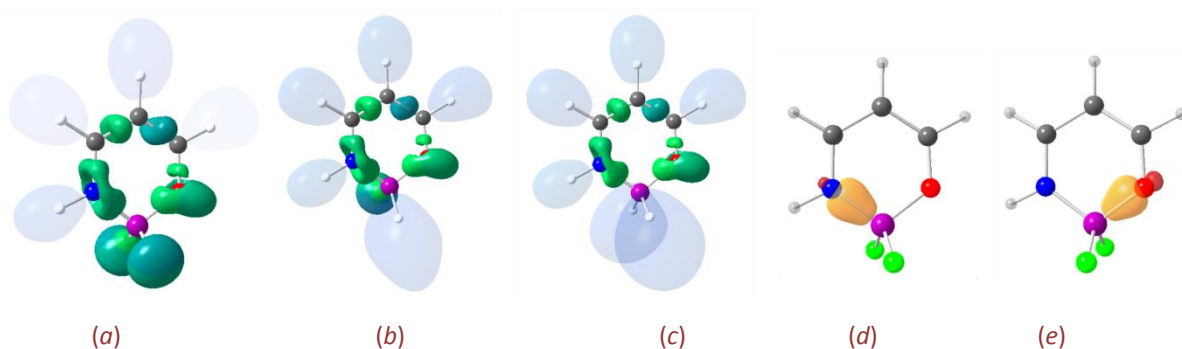
Do najważniejszych i najczęściej używanych wskaźników przestrzennych zaliczają się następujące parametry: gęstość elektronowa w punkcie krytycznym wiązania (ρ_{bcp}) i odpowiadający jej laplasjan ($\nabla^2\rho_{\text{bcp}}$), eliptyczność wiązania (ϵ), indeks delokalizacji (δ), stosunek gęstości energii kinetycznej do gęstości elektronowej (G/ρ_{bcp})^{5a} zwany stopniem jonowości oraz stosunek gęstości energii całkowitej do gęstości elektronowej (H/ρ_{bcp})^{5a} zwany stopniem kowalencyjności. Ponadto zastosowanie metody zwanej Indekssem Lokalizowalności Elektronowej dostarcza informacji na temat populacji domen ELI-D (ELI_{pop}) oraz ich objętości (V_{001}^{ELI}). Wskaźnikiem, który łączy w sobie techniki QTAIM oraz ELI-D, jest indeks Raub-Jansena⁴⁴ (RJI), który ilościowo (np. procentowo) określa liczbę elektronów domeny ELI-D pozostającą w obrębie określonego basenu atomowego.

Dla wszystkich trzech struktur krystalicznych właściwości ELI-D zostały otrzymane nie tylko dla cząsteczek w fazie gazowej po optymalizacji geometrii (model opt), ale również dla modelu teoretycznego o geometrii zgodnej z tą z kryształu (model sp). Jednak najważniejszym osiągnięciem jest uzyskanie parametrów ELI-D z funkcji falowej dopasowanej do danych rentgenowskich (Rysunek 11). Do tej pory tylko dwukrotnie podjęto taką próbę.⁴⁵

W celu zgłębienia natury współistniejących ze sobą wiązań typu N–B oraz O–B zaproponowano również dziesięć układów modelowych, które pozwalają zbadać wpływ zmiennego otoczenia. Dzięki temu możliwe było także określenie efektu podstawnikowego przy zmianie dwóch atomów fluoru na atom/atomy wodoru. Uzupełnieniem analizy wiązań w oparciu o wskaźniki przestrzenne była charakterystyka tych oddziaływań w oparciu o orbitale Fermiego⁴⁶ uzyskane dla trzech form referencyjnego układu modelowego (F₂/FH/H₂) (Rysunek 12d-e).



Rysunek 11. Reprezentacja eksperymentalnych domen ELI-D dla związku (**1**) ($Y = 1.50$) (a); rozkład ELI-D naniesiony na domenę wiązania N–B (b) oraz O–B (c) dla związku (**3**).



Rysunek 12. Reprezentacja teoretycznych domen ELI-D dla referencyjnego układu modelowego z dwoma atomami fluoru (a), jednym atomem fluoru i wodorem (b) oraz dwoma atomami wodoru (c) ($Y=1.40$). Przykładowe reprezentacje orbitali Fermiego dla basenu atomu boru w referencyjnym modelu z dwoma atomami fluoru: do atomu azotu (d) i atomu tlenu (e).

Każdemu basenowi atomowemu B, N, O, F (lub H) w obrębie rdzenia $N-BF_2-O$ zostało przypisanych pięć orbitali Fermiego: orbital rdzenia atomu, orbitale opisujące wiązania chemiczne danego atomu i orbitale wolnych par elektronowych. Między innymi niskie obsadzenie orbitali (0,2 – 0,3) zintegrowanych w basenie atomu boru potwierdza ich małe przenikanie. Tym samym mała ilość uwspólnionych elektronów wskazuje na niskie udziały kowalencyjne w wiązaniach do atomu boru.

Najważniejsze obserwacje i wnioski:

- W rzeczywistych strukturach kryształów **1 – 3** pierścien benzenowy skondensowany z pierścieniem heterocyklicznym zawierającym rdzeń $N-B-O$ (struktury **1** i **2**) wpływa podobnie jak podstawienie grupy fenylowej przy atomie węgla sąsiadującym z atomem tlenu (struktura **3**) na wskaźniki przestrzenne opisujące naturę wiązań $N-B$ oraz $O-B$. Analiza odpowiednich układów modelowych odzwierciedla podobny wpływ sprzężenia wiązań w badanych układach rzeczywistych.
- W rzeczywistych strukturach kryształów **1 – 3** oraz związkach modelowych z rdzeniem $N-BF_2-O$ wiązaniu $N-B$ została przypisana natura wiązania koordynacyjnego (*ang.* *dative bond*), a wiązanie $O-B$ scharakteryzowano jako silnie spolaryzowane, choć porównywalne wartości wielu wskaźników przestrzennych pozwalają również określić te wiązania jako pośrednie między spolaryzowanymi a koordynacyjnymi.
- Wpływ zmiany podstawników z dwóch atomów fluoru na jeden atom fluoru i jeden atomu wodoru oraz dwa atomy wodoru do atomu boru w układach modelowych z rdzeniem $N-B-O$ jest zauważalny w nieznacznym wydłużeniu wiązań $N-B$ oraz $O-B$, wzroście udziałów jonowych i eliptyczności tych kontaktów, przy czym wspomniane trendy są bardziej wyraźne dla wiązania $O-B$.
- Dla atomów fluoru związanych z atomem boru został oszacowany znaczny udział w kontaktach niewiążących z dalej położonymi atomami (tutaj F, N, O) w obrębie rdzenia $N-B-O$ modelowych pierścieni (indeksy delokalizacji tych kontaktów wynoszą przybliżeniu 0,16). Taka właściwość atomów fluoru wydaje się kontrastować z polarnym charakterem wiązania $F-B$.
- Atomy wodoru związane z atomem boru wykazują również niespotykanie wysoki udział w kontaktach niewiążących, porównywalny do udziału w tworzeniu wiązania $H-B$.
- Wpływ koniugacji jest widoczny poprzez porównanie referencyjnego układu sprzężonego z układem nasyconym. W tym drugim następuje znaczne wydłużenie wiązania $N-B$ przy jednoczesnym skróceniu wiązania $O-B$ oraz maleje efektywny ładunek na atomie azotu, a wzrasta na atomie tlenu. Atom azotu wraz z przyłączonym do niego atomem wodoru oddaje elektrony do łańcucha $C-C-C-O$.

Zastosowanie:

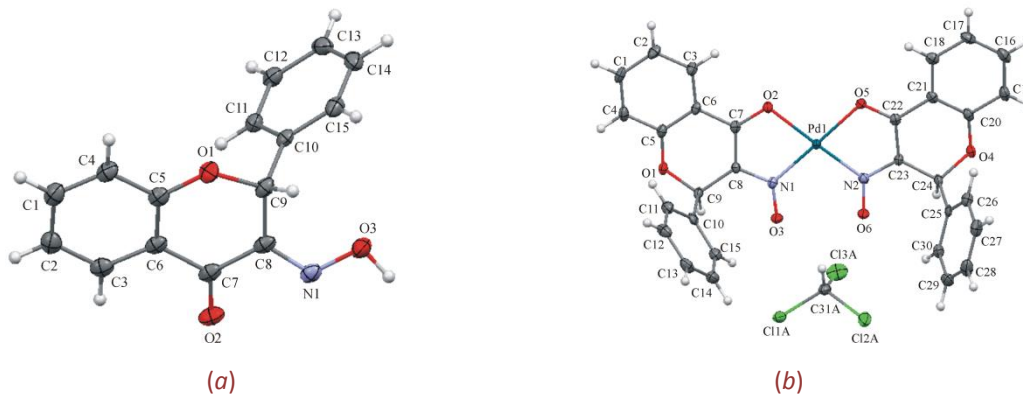
Szczegółowa wiedza na temat właściwości elektronowych badanych układów może zostać wykorzystana przy projektowaniu nowych struktur w kategorii barwników fluorescencyjnych.

Ponadto zaproponowany zestaw wskaźników przestrzennych, wynikający z zastosowanych technik QTAIM oraz ELL-D, w połączeniu z analizą orbitali Fermiego pozwala opisać naturę wiązań chemicznych w różnych aspektach.

[H8] Charakterystyka wiązań chemicznych: struktura elektronowa syntetycznych pochodnych flawanonu

W ostatnich latach obserwuje się wzmożone zainteresowanie zastosowaniem flawonoidów w przemyśle medycznym i farmaceutycznym ze względu na ich potencjalne działanie przeciwwirusowe, antybakteryjne oraz przeciwnowotworowe. W literaturze zostały również opisane oddziaływania synergiczne pomiędzy flawonoidami i jonami metali, co dodatkowo wpłynęło na zintensyfikowanie badań biologicznych ukierunkowanych na kompleksy z ligandami zawierającymi azot w poszukiwaniu mniej toksycznych i bardziej selektywnych środków przeciwnowotworowych.⁴⁷

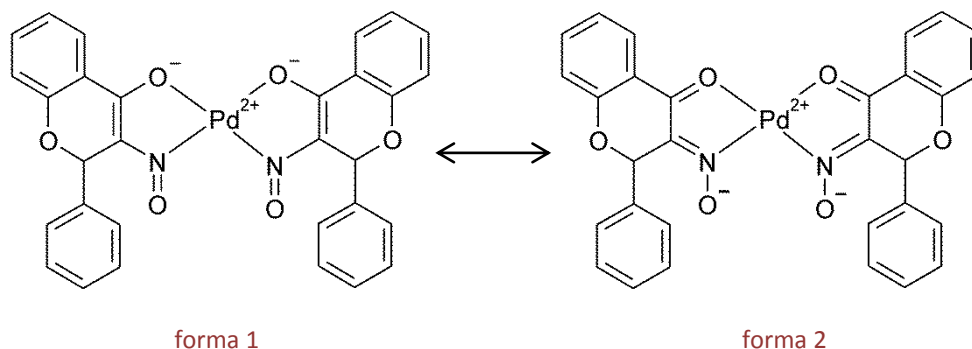
W artykule [H8] badania strukturalne zostały wykorzystane w celu określenia struktury krystalicznej syntetycznej pochodnej flawanonu (**1**) i kompleksu palladu(II) z tym ligandem (**2**) (Rysunek 13). Dla obu badanych związków został udokładniony model atomów niezależnych oraz została przeprowadzona optymalizacja geometrii cząsteczek na poziomie BLYP/cc-pVTZ. Taki sam poziom przybliżenia został zastosowany w udokładnieniu funkcji falowej z wiązami pochodzącymi z dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego przeprowadzonym dla liganda (**1**) w oparciu o niskorozdzielcze dane dyfrakcyjne. Dla modeli strukturalnych uzyskanych zarówno z obliczeń XWR, jak i kwantowo chemicznych została przeprowadzona analiza wiązań chemicznych w oparciu o wskaźniki przestrzenne. Podobnie jak w poprzedniej pracy [H7] została wykorzystana Kwantowa Teoria Atomów w Cząsteczkach oraz metoda Indeksu Lokalizowalności Elektronowej.



Rysunek 13. Struktura molekularna liganda (**1**) (a) oraz kompleksu palladu z tym ligandem (**2**) (b).

Podstawowym fragmentem strukturalnym cząsteczki wolnego liganda (**1**) jest pierścień benzenowy skondensowany z 6-członowym pierścieniem zawierającym atom tlenu. Pierścień heterocykliczny jest podstawiony grupą fenylową, atomem tlenu oraz grupą =N-O-H. Układ dwóch skondensowanych ze sobą pierścieni jest płaski. W strukturze badanego kompleksu palladu (**2**) ligand występuje w formie anionowej. Kation palladu chelatowany jest przez dwa atomy tlenu (O2 i O5) oraz dwa atomy azotu (N1 i N2), co prowadzi do koordynacji płasko-kwadratowej. Sześcioczłonowe pierścienie heterocykliczne są pofałdowane i przyjmują konformację 1,3-dwupełarną. Parametry asymetrii, odpowiednio $C_2=3.9(3)^\circ$ oraz $C_2=1.2(3)^\circ$, wskazują na występowanie osi dwukrotnej przechodzącej przez wiązanie O1–C9 (ligand 1) oraz O4–C24 (ligand 2).

W obrębie analogicznych fragmentów strukturalnych: O2–C7–C8–N1–O3 i O5–C22–C23–N2–O6 (ligand 1/ligand 2) można wskazać znaczną delokalizację elektronów π . Znacznemu skróceniu wiązań C7–C8/C22–C23 oraz N1–O3/N2–O6 w stosunku do wolnego liganda (**1**) towarzyszy wydłużenie wiązań O2–C7/O5–C22 oraz N1–C8/N2–C23. Zmiany geometryczne mają swoje odzwierciedlenie w wartościach gęstości elektronowej w punktach krytycznych tych wiązań oraz odpowiadających im laplasjanów (gęstość elektronowa maleje przy wydłużeniu długości wiązania i odpowiednio wzrasta przy znacznym jego skróceniu). Również obserwuje się istotne zmiany wartości parametrów takich jak eliptyczność wiązania czy indeks delokalizacji. Wykorzystując metodę ELI-D, możliwa była analiza domen wolnych par elektronowych atomów tlenu i azotu.



Rysunek 14. Możliwe formy rezonansowe kompleksu palladu(II) (**2**).

Najważniejsze obserwacje i wnioski:

- W strukturze krystalicznej kompleksu Pd(II) (**2**) monoanionowe formy liganda otaczają jon centralny w konfiguracji *cis*.
- Dla cząsteczki kompleksu palladu można wskazać dwie możliwe formy rezonansowe (Rysunek 14). Na podstawie analizy struktury elektronowej tego kompleksu - forma 1 wydaje się być w kryształach dominująca nad formą 2, przy czym znaczna delokalizacja elektronów obejmuje analogiczne regiony O–C–C–N–O w obrębie obu ligandów.
- Oddziaływania Pd–O mają charakter jonowy, natomiast wiązania Pd–N mają charakter polarny.

Podsumowanie [H1 – H8]

Analiza rozkładu gęstości elektronowej w oparciu o dane dyfrakcyjne i/lub obliczenia kwantowo chemiczne [H1–H8] dostarczyła informacji o strukturze elektronowej badanych układów włącznie z informacją o lokalizacji par elektronowych i charakterystyką wiązań chemicznych oraz słabych oddziaływań niekowalencyjnych. Zaproponowana kombinacja technik badawczych tj. QTAIM oraz ELI-D pozwoliła rozszerzyć zestaw wskaźników przestrzennych pomocnych w interpretacji charakteru wiązań i natury oddziaływań międzycząsteczkowych.

Zarówno metoda udokładnienia atomów Hirshfelda, jak i procedura dopasowania funkcji falowej do eksperymentu (dwa etapy składające się na udokładnienie funkcji falowej) są ciągle mało rozpowszechnione w środowisku chemików-krytalografów. Publikacja [H6] była jedną z pierwszych, w której te metody zostały wykorzystane w badaniach strukturalnych, od czasu pojawienia się w literaturze fachowej oryginalnych publikacji z wprowadzeniem ich metodologii (2008, 1998-2002). Na świecie jest tylko kilka ośrodków, głównie skupionych wokół autorów tych metod, które promują te stosunkowo nowe techniki badawcze.

W ostatnich dwóch projektach [H7,H8] istotną rolę odegrała metoda Indeksu Lokalizowalności Elektronowej, która jest zasadniczo stosowana w badaniach strukturalnych dla modeli teoretycznych. W tym kontekście na szczególną uwagę zasługuje otrzymanie parametrów ELI-D z eksperymentalnego rozkładu gęstości elektronowej na podstawie udokładnienia funkcji falowej w oparciu o niskorozdzielcze dane dyfrakcyjne w ramach projektów badawczych [H7,H8].

4.4. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

Moje pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze opublikowane zostały w 27 artykułach naukowych oraz siedmiu raportach strukturalnych, z czego 24 publikacje i trzy raporty strukturalne ukazały się po doktoracie. Oprócz prac opartych na badaniach eksperymentalnej gęstości elektronowej, innych niż te wymienione w osiągnięciu naukowym do habilitacji, dominują projekty interdyscyplinarne, w których mój udział polega na wykonaniu badań strukturalnych opartych na rentgenowskiej analizie kryształów. Analiza struktury kryształów dotyczy przede wszystkim związków kompleksowych m.in. platyny, palladu, rutenu oraz srebra. To właśnie synteza kompleksów srebra(I) z różnymi ligandami i przeciwjonami, analiza rentgenowska kryształów oraz badanie potencjalnej aktywności mikrobiologicznej i cytotoksycznej nowych kompleksów srebra są podstawą grantu finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki w latach 2015-2018. Beneficjentem grantu jest zespół profesora Justyna Ochockiego z Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Wspólne osiągnięcia naukowe-badawcze zaowocowały trzema nagrodami zespołowymi za cykl publikacji od Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz nagrodą zespołową Ministra Zdrowia. W dorobku naukowym mam również trzy zespołowe nagrody Rektora Uniwersytetu Łódzkiego za cykl publikacji.



Literatura

- ¹ R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*, Oxford University Press, New York, 1990.
- ² S. Grabowsky, T. Pfeuffer, L. Chęcińska, M. Weber, W. Morgenroth, P. Luger, T. Schirmeister (2007). *Eur. J. Org. Chem.* (2007). 2759-2768.
- ³ A. Zakrzewska, E. Kolehmainen, A. Valkonen, E. Haapaniemi, K. Rissanen, L. Chęcińska, B. Osmiałowski (2013). *J. Phys. Chem. A*, 117, 252-256.
- ⁴ L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, Ithaca, NY: Cornell University Press, Ithaca, New York, third edition, 1960.
- ⁵ (a) E. Espinosa & E. Molins (2002). *J. Chem. Phys.*, 117, 5529-5542; (b). M. J. Frisch, J. E. del Bene, J. S. Binkley & H. F. Schaefer (1986). *J. Chem. Phys.*, 84, 2279-2289.
- ⁶ (a) I. Hyla-Kryspin, G. Haufe & S. Grimme (2004). *Chem. Eur. J.*, 10, 3411-3422; (b) J. L. Alonso, S. Antolínez, S. Blanco, A. Lesarri, J. C. López & W. Caminati (2004). *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 3244-3249;
- ⁷ S. F. Boys & F. Bernardi (1970). *Mol. Phys.*, 19, 553-566.
- ⁸ (a) L. F. Pacios (2005). *Struct. Chem.*, 16, 223-241; (b) S. J. Grabowski (2004). *J. Phys. Org. Chem.*, 17, 18-31; (c) S. J. Grabowski (2001). *J. Phys. Chem.*, A105, 10739-10746.
- ⁹ (a) H. Roesky (2011). *Nat. Chem.*, 2, 240; (b) K. Muller, C. Faeh & F. Diederich (2007). *Science*, 317, 1881-1886; (c) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow & V. Gouverneur (2008). *Chem. Soc. Rev.*, 37, 320-330; (d) W. K. Hagmann (2008). *J. Med. Chem.*, 51, 4359-4369; (e) K. L. Kirk (2008). *Org. Proc. Res. Dev.*, 12, 305-321; (f) P. Jeschke (2010). *Pest Manag. Sci.*, 66, 10-27; (g) D. O'Hagan (2010). *J. Fluorine Chem.*, 131, 1071-1081.
- ¹⁰ A. Tressaud & G. Haufe, *Fluorine and Health: Molecular Imaging, Biomedical Materials and Pharmaceuticals*; Elsevier: Amsterdam, 2008.
- ¹¹ (a) D. Chopra (2012). *Cryst. Growth Des.*, 12, 541-546; (b) H.-J. Schneider (2012). *Chem. Sci.*, 3, 1381-1394; (c) P. Panini & D. Chopra (2012). *CrystEngComm*, 14, 1972-1989; (d) T. S. Thakur, M. T. Kirchner, D. Bläser, R. Boese & G. R. Desiraju (2010). *CrystEngComm*, 12, 2079-2085.
- ¹² (a) E. Rödel, M. Messerschmidt, B. Dittrich & P. Luger (2006). *Org. Biomol. Chem.*, 4, 475-481; (b) D. Förster, A. Wagner, C. B. Hübschle, C. Paulmann & P. Luger (2006). *Z. Naturforsch. B*, 62, 696-704; (c) R. Kalinowski, B. Dittrich, C. B. Hübschle, C. Paulmann & P. Luger (2007). *Acta Cryst.*, B63, 753-767; (d) S. Grabowsky, R. Kalinowski, M. Weber, D. Förster, C. Paulmann & P. Luger (2009). *Acta Cryst.*, B65, 488-491.
- ¹³ (a) B. Dittrich, T. Koritsánszky, M. Grosche, W. Scherer, R. Flaig, A. Wagner, H.-G. Krane, H. Kessler, C. Riemer, A. M. M. Schreurs & P. Luger (2002). *Acta Cryst.*, B58, 721-727; (b) M. Messerschmidt, S. Scheins & P. Luger (2005). *Acta Cryst.*, B61, 115-121.
- ¹⁴ E. Espinosa, E. Mollins & C. Lecomte (1998). *Chem Phys. Lett.*, 285, 170-173.
- ¹⁵ C. B. Hübschle & P. Luger (2006). *J. Appl. Cryst.*, 39, 901-904.
- ¹⁶ J. Netzel & S. van Smaalen (2009). *Acta Cryst.*, B65, 624-638.
- ¹⁷ (a) C. A. Beevers, T. R. R. McDonald J. H. Robertson & F. Stern (1952). *Acta Cryst.*, 5, 689-690; (b) G. M. Brown & H. A. Levy (1963). *Science*, 141, 921-923; (c) G. M. Brown & H. A. Levy (1973). *Acta Cryst.*, B29, 790-797; (d) J. C. Hanson, L. C. Sieker & L. H. Jensen (1973). *Acta Cryst.*, B29, 797-808.
- ¹⁸ E. Patyk, J. Skumiel, M. Podsiadło & A. Katrusiak (2012). *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 2146-2150.
- ¹⁹ E. Espinosa, M. Souhassou, H. Lachekar & C. Lecomte (1999). *Acta Cryst.*, B55, 563-572.
- ²⁰ Z. Su & P. Coppens (1992). *Acta Cryst.*, A48, 188-197.
- ²¹ B. Dittrich T. Koritsánszky & P. Luger (2004). *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, 2718-2721.
- ²² B. Dittrich, M. Weber, R. Kalinowski, S. Grabowsky, C. B. Hübschle & P. Luger (2009). *Acta Cryst.*, B65, 749-756.
- ²³ S. I. Troyanov, A. Dimitrov & E. Kemnitz (2006). *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 1971-1974.
- ²⁴ T. M. Krygowski (1993). *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 33, 70-78.
- ²⁵ (a) R. F. W. Bader & M. E. Stephens (1975). *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 7391-7399; (b) X. Fradera, M. A. Austen & R. F. W. Bader (1999). *J. Phys. Chem. A*, 103, 304-314.
- ²⁶ R. F. W. Bader, T. S. Slee, D. Cremer & E. Kraka (1983). *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 5061-5068.
- ²⁷ S. Grabowsky, D. Jayatilaka, S. Mebs & P. Luger (2010). *Chem. Eur. J.*, 16, 12818-12821.
- ²⁸ (a) S. Mebs, S. Grabowsky, D. Förster, R. Kickbusch, M. Hartl, L. L. Daemen, W. Morhenroth, P. Luger, B. Paulus & D. Lentz (2010). *J. Phys. Chem. A*, 114, 10185-10196; (b) S. Mebs, R. Kalinowski, S. Grabowsky, D. Förster, R. Kickbusch, E. Justus, W. Morhenroth, C. Paulmann, P. Luger, D. Gabel & D. Lentz (2011). *J. Phys. Chem. A*, 115, 1385-1395.
- ²⁹ M. A. Spackman & D. Jayatilaka (2009). *CrystEngComm*, 11, 19-32.
- ³⁰ J. J. McKinnon, D. Jayatilaka & M. A. Spackman (2007). *Chem. Comm.* 3814-3816.

-
- ³¹ C. B. Hübschle & B. Dittrich (2011). *J. Appl. Cryst.*, 44, 238-240.
- ³² (a) M. R. V. Jørgensen, V. R. Hathwar, N. Bindzus, N. Wahlberg, Y.-S. Chen, J. Overgaard & B. B. Iversen (2014). *IUCrJ*, 1, 267-280; (b) D. Chopra (2012). *J. Phys. Chem. A*, 116, 9791-9801.
- ³³ S. Grabowsky, P. Luger, J. Buschmann, T. Schneider, T. Schirmeister, A. N. Sobolev & D. Jayatilaka (2012). *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51, 6776-6780.
- ³⁴ N. K. Hansen & P. Coppens (1978). *Acta Cryst.*, A34, 909-921.
- ³⁵ (a) D. Jayatilaka & B. Dittrich (2008). *Acta Cryst.*, A64, 383-393; (b) S.C. Capelli, H.-B. Bürgi, B. Dittrich, S. Grabowsky & D. Jayatilaka (2014). *IUCrJ*, 361-379.
- ³⁶ F. L. Hirshfeld (1977). *Theor. Chim. Acta*, 44, 129-138.
- ³⁷ (a) D. Jayatilaka (1998). *Phys. Rev. Lett.*, 64(4), 798-801; (b) D. Jayatilaka & D. J. Grimwood (2001). *Acta Cryst.*, A57, 76-86.
- ³⁸ D. Jayatilaka & D. J. Grimwood, in *Computational Science - ICCS 2003, Part 4: Tonto, A Fortran Based Object-Oriented System for Quantum Chemistry and Crystallography*, Springer, New York, 2003, 142-151.
- ³⁹ (a) A. D. Becke (1988). *Phys. Rev. A: At., Mol., Opt. Phys.*, 38, 3098-3100; (b) C. Lee, W. Yang & R. G. Parr (1988). *Phys. Rev. B*, 37, 785-789.
- ⁴⁰ T. H. Dunning (1989). *J. Chem. Phys.*, 90, 1007-1023.
- ⁴¹ I. J. Arroyo, R. Hu, G. Merino, B. Z. Tang, E. Pena-Cabrera (2009). *J. Org. Chem.*, 74, 5719-5722.
- ⁴² (a) B. Le Guennic, D. Jacquemin (2015). *Acc. Chem. Res.*, 48, 530-537; (b) D. Frath, J. Massue, G. Ulrich, R. Ziessel (2014). *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53, 2290-2310; (c) S. Chibani, B. Le Guennic, A. Charaf-Eddin, A. D. Laurent, D. Jacquemin (2013). *Chem. Sci.*, 4, 1950-1963.
- ⁴³ (a) M. Kohout (2004). *Int. J. Quantum Chem.*, 97, 651-658; (b) M. Kohout, F. R. Wagner & Y. Grin (2008). *Theor. Chem. Acc.*, 119, 413-420.
- ⁴⁴ (a) S. Raub & G. Jansen (2001). *Theor. Chem. Acc.* 106, 223-232; (b) I. Vidal, S. Melchor & J. A. Dobado (2005). *J. Phys. Chem. A*, 109, 7500-7508.
- ⁴⁵ (a) S. Grabowsky, M. Weber, D. Jayatilaka, Y.-S. Chen, M. T. Grabowski, R. Brehme, M. Hesse, T. Schirmeister, P. Luger (2011). *J. Phys. Chem A*, 115, 12715-12732; (b) S. Grabowsky, D. Jayatilaka, S. Mebs, P. Luger (2010). *Chem. Eur. J.*, 16, 12818-12821.
- ⁴⁶ (a) R. Ponec, A. J. Duben (1999). *J. Comput. Chem.*, 20, 760-771; (b) R. Ponec (1998). *J. Math. Chem.*, 23, 85-103.
- ⁴⁷ (a) M. M. Kasprzak, A. Erxleben & J. Ochocki (2015). *Rsc Advances*, 5, 45853-45877; (b) B. Kosmider, R. Osiecka, E. Ciesielska, L. Szmigiero, E. Zyner & J. Ochocki (2004). *Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 558, 169-179; (c) M. A. Jakupec, M. Galanski & B. K. Keppler (2003). *Rev Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 146, 1-53.
-