

**O ZALEŻNOŚCIACH POMIĘDZY
AROMATYCZNOŚCIĄ I EFEKTEM
PODSTAWNIKOWYM W UKŁADACH
JEDNOPIERŚCIENIOWYCH**

ON RELATION BETWEEN SUBSTITUENT EFFECT
AND AROMATICITY IN MONOCYCLIC SYSTEMS

Halina Szatyłowicz^{1*}, Tadeusz Marek Krygowski²

¹ Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej
ul. Noakowskiego 3, 00-664 Warszawa
e-mail: halina@ch.pw.edu.pl

² Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego
ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa
e-mail: tmktyg@chem.uw.edu.pl

Praca dedykowana Profesorowi Aleksandrowi Kollowi z okazji 80. rocznicy urodzin

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Indeksy aromatyczności

2. Charakterystyki efektu podstawnikowego

3. Układy jednopierścieniowe

3.1. Pochodne benzenu i innych pierścieni węglowych

3.2. Układy heterocykliczne

Podsumowanie

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

Dr hab. Halina Szatyłowicz, prof. PW, ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej (1980 r.), z którym związała swoją dotychczasową działalność zawodową i naukową. Doktorat obroniła w 1992 r., promotorem był prof. dr hab. Henryk Buchowski, zaś stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych uzyskała w 2009 r. Obecnie jest profesorem nadzwyczajnym w Zakładzie Chemii Fizycznej Wydziału Chemicznego PW. Od 2016 r. jest przewodniczącą Sekcji Fizykochemii Związków Organicznych.

Zainteresowania naukowe: zagadnienia związane z fizyczną chemią organiczną, najogólniej można je opisać jako poszukiwanie i próby wyjaśnienia zależności pomiędzy strukturą związku a jego reaktywnością.



 <https://orcid.org/0000-0002-7034-6985>

Prof. dr hab. Tadeusz Marek Krygowski (ur. 1937 r. w Poznaniu), emerytowany (od 2008 r.) profesor na Wydziale Chemii UW. Studia chemiczne ukończył na Wydziale Chemii UAM w Poznaniu (1961 r.), doktorat pod kierunkiem prof. Wiktora Kemuli na Wydziale Chemii UW (1969 r.) i tamże habilitacja (1973 r., UW) oraz tytuł profesora nadzwyczajnego od 1983 i profesora zwyczajnego od 1991 r.

Profesor Krygowski wielokrotnie był wyróżniany i nagradzany przez Polskie Towarzystwo Chemiczne – medalami Jana Zawidzkiego (2001 r.) oraz Jędrzeja Śniadeckiego (2008 r.), został zaszczycony członkostwem honorowym Polskiego Towarzystwa Chemicznego (2005 r.). Ponadto otrzymał Nagrodę Premiera RP (2002 r.), Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego (2008 r.) oraz Nagrodę Wydziału III PAN im. Marii Skłodowskiej-Curie (2004 r.). W roku 2010 został uhonorowany Nagrodą Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej, a dwa lata później godnością doktora honoris causa na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego.

Był prodziekanem Wydziału Chemii UW (1980–1982), prezesem PTChem (w latach 1994–1997 oraz 2002–2008) był członkiem tytularnym IUPAC i przewodniczącym Komisji Strukturalnej i Mechanistycznej Chemii Organicznej IUPAC.

Zainteresowania naukowe: chemia strukturalna układów pi-elektronowych, wiązanie wodorowe, efekty podstawnikowe i rozpuszczalnikowe w chemii organicznej, ostatnio – zastosowania teorii grafów w chemii węglowodorów benzenoidowych.



 <https://orcid.org/0000-0002-5255-7738>

ABSTRACT

Aromaticity/aromatic and substituent/substituent effects belong to the most commonly used terms in organic chemistry and related fields. They are used for more than a century, and so far are the subject of thousands publications a year.

The quantitative description of the aromaticity of planar π -electron cyclic molecules is based on four criteria: (i) they are more stable than their acyclic unsaturated analogues, (ii) bonds have intermediate lengths between those for the single and double ones, (iii) external magnetic field induces π -electron ring current, and (iv) aromatic systems prefer reactions in which the π -electron structure is preserved. conserved. Quantitative characteristics based on these criteria, named as aromaticity indices, allow to relate aromaticity to the substituent effect. This latter can be described using either traditional Hammett-type substituent constants or characteristics based on quantum-chemistry. For this purpose, the energies of properly designed homodesmotic reactions and electron density distribution are used. In the first case, a descriptor named SESE (substituent effect stabilization energy) is obtained, while in the second case – cSAR (charge of the substituent active region), which is the sum of the charge of the *ipso* carbon atom and the charge of the substituent. The application of these substituent effect descriptors to a set of π -electron systems, such as: benzene, quinones, cyclopenta- and cyclohepta-dienes, as well as some azoles, allowed to draw the following conclusions:

(i) The less aromatic the system, the stronger the substituent influences the π -electron system. Highly aromatic systems are resistant to the substituent effect, in line with the organic chemistry experience that aromatic compounds dislike reactions leading to changes in the π -electron structure of the ring.

(ii) Intramolecular charge transfer (resonance effect) is privileged in cases where the number of bonds between the electron-attracting and electron-donating atoms is even. These effects are much weaker when this number is odd. Classically, it may be related to traditional para vs meta substituent effects in benzene derivatives. We should note that in electron-accepting groups, such as CN or NO₂ (and others), electron-accepting atoms are second counting from C_{ipso}.

(iii) In all cases, when the substituent changes number of π -electrons in the ring in the direction of $4N+2$, its aromaticity increases, for example electron-donating substituents in exocyclic substituted pentafulvene, or a halogen atom in complexes with heptafulvene.

Keywords: aromaticity, HOMA, NICS, substituent effect, Hammett constants, quantum chemistry modeling

Słowa kluczowe: aromatyczność, HOMA, NICS, efekt podstawnikowy, stałe Hammetta, metody chemii kwantowej

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ASE	– aromatyczna energia rezonansu (ang. <i>aromatic stabilization energy</i>)
cc	– współczynnik korelacji (ang. <i>correlation coefficient</i>)
CFI	– indeks przepływu ładunku (ang. <i>charge flow index</i>)
cSAR	– ładunek aktywnego obszaru podstawnika (ang. <i>charge of the substituent active region</i>)
DRE	– energia rezonansu Dewara (ang. <i>Dewar resonance energy</i>)
FLU	– indeks fluktuacji gęstości ładunku (ang. <i>aromatic fluctuation index</i>)
HOMA	– model aromatyczności za pomocą oscylatora harmonicznego (ang. <i>harmonic oscillator model of aromaticity</i>)
HMO	– teoria orbitali molekularnych Hückela (ang. <i>Hückel molecular orbital theory</i>)
HOSE	– model oscylatora harmonicznego w zastosowaniu do energii stabilizacji (ang. <i>harmonic oscillator stabilization energy</i>)
NICS	– przesunięcie chemiczne niezależne od jądra (ang. <i>nucleus independent chemical shift</i>)
PDI	– indeks delokalizacji <i>para</i> (ang. <i>para-delocalization index</i>)
pEDA	– indeks donorowo-akceptorowy elektronów π (ang. <i>pi-electron donor-acceptor index</i>)
RE	– energia rezonansu (ang. <i>resonance energy</i>)
REPE	energia rezonansu w przeliczeniu na elektron π (ang. <i>resonance energy per pi-electron</i>)
SE	– efekt podstawnikowy (ang. <i>substituent effect</i>)
SESE	– energia stabilizacji wpływu podstawnika (ang. <i>substituent effect stabilization energy</i>)

WPROWADZENIE

Pojęcie aromatyczności (*aromaticity/aromatic*) należy do najczęściej używanych w chemii i naukach pokrewnych – średnio ukazuje się 35 publikacji dziennie na ten temat [1]. Efekt podstawnikowy (*substituent/substituent effect*) jest też popularnym terminem, ukazuje się średnio ok. 12 publikacji dziennie. Mimo takiej popularności obu terminów, prac łączących te dwa zagadnienia jest znacznie mniej: średnio dziennie ~2. Obie koncepcje, aromatyczność i efekt podstawkowy, mają długą (ponad stuletnią) historię, natomiast ich ilościowy opis jest trochę młodszy. Oba pojęcia (zjawiska) nieustająco fascynują i inspirują do szukania nowych charakterystyk, które umożliwią zarówno opis i porównanie właściwości fizycznych, chemicznych i biochemicznych związków jak i projektowanie nowych związków, wykorzystywanych w chemii, biochemii i dziedzinach pokrewnych.

Po raz pierwszy chemiczna idea aromatyczności pojawiła się jako koncepcja strukturalna. Kekule przypisał ten termin związkom zawierającym pierścień benzenowy [2], natomiast rok później Erlenmayer [3] jako aromatyczne wskazał związki o właściwościach podobnych do pochodnych benzenu.

Powszechnie wiadomo, że benzen jest substancją trującą i kancerogenną. Natomiast jego pochodna – kwas benzoesowy, w postaci soli sodowej lub wapniowej są uznanymi konserwantami, zaś kwas acetylosalicylowy to powszechnie stosowany lek, znany jako aspiryna [4]. Pierwsze ilościowe ujęcie opisu efektu podstawnikowego zaproponował Louis Plack Hammett [5], na podstawie wyników badań podstawionych pochodnych kwasów benzoesowych. Jego idee i zastosowania są do dziś wykorzystywane w codziennej pracy naukowej chemików.

Jak widać, aromatyczność i efekt podstawnikowy łączą obiekty badań, zwłaszcza gdy pierścień jest transmitterem efektu podstawnika. Ważnym jest zatem spojrzenie na ich wzajemne relacje, obserwowane w przypadku podstawionych pochodnych benzenu oraz innych układów jednopierścieniowych. Przed ich zaprezentowaniem, zostaną przedstawione najczęściej wykorzystywane podejścia do ilościowego opisu obu pojęć.

1. INDEKSY AROMATYCZNOŚCI

W tradycyjnym rozumieniu [6], jako związki aromatyczne przyjęto określać, w latach sześćdziesiątych, płaskie cykliczne układy π -elektronowe wykazujące następujące właściwości [7, 8]:

- (i) są one bardziej trwałe od ich acyklicznych analogów [9, 10],
- (ii) mają długości wiązań pośrednie między długościami wiązań pojedynczych i podwójnych,
- (iii) zewnętrzne pole magnetyczne indukuje π -elektronowy prąd kołowy, powodujący wzrost podatności diamagnetycznej [7, 11],
- (iv) chętniej ulegają reakcji substytucji niż addycji [12].

Powyższe kryteria mają swoje ilościowe deskryptory, zwane czasem indeksami aromatyczności.

ad (i) *Koncepcja energii rezonansu* (ang. *resonance energy*, RE) [13, 14] jako różnicy energii zdelokalizowanego układu π -elektronowego i jego zlokalizowanego analogu pozwala oszacować ilościowo aromatyczność układu. Energie mogą pochodzić zarówno z pomiarów kalorymetrycznych [15], jak i można je wyznaczać metodami chemii kwantowej [16–18], tzw. DRE (ang. *Dewar resonance energy*) [19]. Zastosowanie HMO (ang. *Hückel Molecular Orbital theory*) pozwoliło wyznaczyć RE dla ogromnej liczby karbo- i hetero- cyklicznych cząsteczek π -elektronowych. Przeliczone wartości RE na elektron π , REPE (ang. *Resonance energy per π -electron*) [20–23] stały się wielkościami intensywnymi, pozwalającymi na porównanie właściwości aromatycznych układów o różnych rozmiarach [24]. Im większa wartość REPE tym układ jest bardziej aromatyczny. Aktualnie termin RE zastępuje się często pojęciem ASE (ang. *Aromatic Stabilization Energy*) [25], a liczba modyfikacji ASE jest bardzo duża, zależy nie tylko od metody obliczeniowej ale też od wybranego układu odniesienia. W artykule przeglądowym [25] w przypadku benzenu przedstawionych jest aż 15 takich układów. Interesującym podejściem energetycznym jest koncepcja HOSE (ang. *Harmonic Oscillator Stabilization Energy*), pozwalająca nie tylko na ocenę energetyczną układu π -elektronowego [20, 22] ale także na oszacowanie udziału struktur rezonansowych go opisujących [26], z bardzo dobrą zgodnością z innymi tego typu opracowaniami [27, 28].

ad (ii) *Geometryczne indeksy aromatyczności*. Ilościowe wykorzystanie wyrównania długości wiązań jako deskryptora aromatyczności A_j zaproponowali Julg i Francois [29], w postaci znormalizowanej funkcji wariancji długości wiązań peryferyjnych, tak aby dla benzenu $A_j = 1$ a dla butadienu $A_j = 0$. Rok później został zaproponowany podobny indeks, oparty na rzędach wiązania [30], obliczanych metodą HMO. Kolejnym krokiem była koncepcja odniesienia wartości długości wiązań, d_p , nie do średniej długości wiązań ale do empirycznej wielkości nazwanej *optymalną długością wiązania*, d_{opt} , tj. taką jaką dane wiązanie (są tu rozważane także układy z heteroatomami) miało by w układzie idealnie aromatycznym [31, 32]. Indeks ten nazwano HOMA (ang. *Harmonic Oscillator Model of Aromaticity*), w przypadku węglowodorów ma postać (1):

$$\text{HOMA} = 1 - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \alpha (d_{opt} - d_i)^2 \quad (1)$$

gdzie n jest liczbą wiązań CC, $\alpha = 257,7$ jest stałą empiryczną taką aby HOMA = 0 dla układów niearomatycznych i HOMA = 1 dla układów, w których $d_{opt} = 1,388 \text{ \AA}$, zaś d_i są długościami wszystkich wiązań w danym układzie.

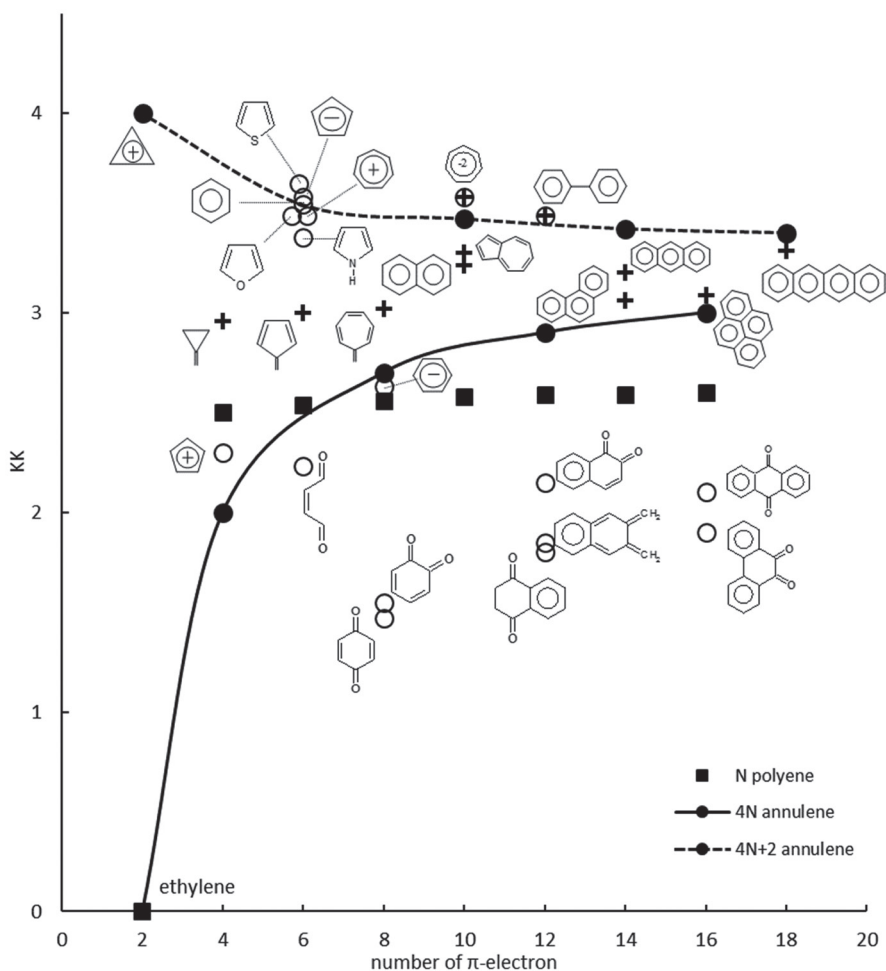
Wartości parametrów empirycznych dla układów z heteroatomami są podane w publikacjach [32–37]. Bardzo ważną zaletą indeksu HOMA jest to, że można go stosować do dowolnego fragmentu π -elektronowego cząsteczki, znajdując w ten

sposób informację o delokalizacji jego elektronów π . Indeks HOMA ma kilka modyfikacji [38–40], które jednak nie zmieniają jego zasadniczej idei.

ad (iii) *Magnetyczne indeksy aromatyczności*. Początkowo aromatyczność łączono z takimi właściwościami magnetycznymi jak wzbudzany zewnętrznym polem magnetycznym prąd pierścieniowy (ang. *ring current*) [41] i związana z nim egzaltacja podatności magnetycznej [42–44]. Warto zauważyć, że ta ostatnia wielkość opisuje cząsteczkę jako całość. Ważnym przełomem było zaproponowanie przez Schleyera [45] ilościowej miary aromatyczności, w postaci ujemnej wartości absolutnej wielkości przesłaniania obliczanej w geometrycznym środku cząsteczki (pierścienia), nazwanej NICS (ang. *Nucleus Independent Chemical Shift*). NICS zależy *explicite* od wartości prądu kołowego pierścienia i może służyć do oceny delokalizacji jego elektronów π . Aktualnie NICS jest obliczany także w innych miejscach cząsteczki, lub określany jako jego składowa tensora prostopadła do płaszczyzny cząsteczki, tj. NICS(1)zz [46, 47]. Pewną wadą NICS jest to, że jego wartości zależą od wielkości pierścienia.

ad (iv) Jedynym ilościowym, a równocześnie ogólnym, ujęciem charakteru aromatycznego cząsteczek π -elektronowych opartym na braku ich skłonności do ulegania reakcji addycji, gdy możliwa jest reakcja konkurencyjna czyli substytucja, jest indeks KK [48]. Jest on zdefiniowany jako ilość energii π -elektronowej (obliczana metodą HMO) jaką cząsteczka traci w wyniku reakcji addycji w pozycji r i s, gdy w tych pozycjach następuje zmiana hybrydyzacji z sp^2 na sp^3 . Im większa jest wartość KK, tj. większa strata energii powodowanej przez reakcję addycji, tym trudniej zachodzi ta reakcja i tym bardziej aromatyczna jest cząsteczka. Dzięki zastosowaniu indeksu KK możliwa była klasyfikacja układów π -elektronowych na aromatyczne (wg reguły Hückela zawierające $4N+2$ elektrony π) oraz anty-aromatyczne (zawierające $4N$ elektronów π), co w przypadku annulenów dokonane było przy okazji zastosowania różnie zdefiniowanych energii rezonansu [49, 50]. Dodatkowo, indeks KK pozwolił do takiej klasyfikacji włączyć inne układy π -elektronowe, jak pokazuje to Rys. 1 [51]. Przedstawione krzywe opisują anuleny $4N+2$ (górną, przerywaną) i $4N$ (dolną, ciągłą), pozostałe cząsteczki (również nie pierścieniowe) mają oznaczenia indywidualne. Uogólnienie w/w podejścia przedstawili Krygowski i Kruszewski [52].

Oprócz przedstawionych wyżej charakterystyk aromatyczności, są jeszcze podejścia oparte na właściwościach elektronowych cząsteczek, w szczególności na wartości ładunków π -elektronowych na atomach. Już w 1970 r. zaproponowano indeks aromatyczności D_q zdefiniowany jako suma wartości bezwzględnych różnic między wartością średnią ładunku π -elektronowego (wyznaczanego metodą HMO) a poszczególnymi ładunkami na atomach węgla w cząsteczce [53]. Im większa jest wartość D_q tym mniejsza aromatyczność układu. Bardziej nowoczesne są podejścia oceniające fluktuacje elektronów między sąsiadującymi atomami w układzie, FLU [54], albo indeks delokalizacji elektronów w pozycji para, PDI [55]. Więcej informacji o nowoczesnych elektronowych indeksach aromatyczności można znaleźć w pracy przeglądowej [56].



Rysunek 1. Zależność KK od liczby elektronów pi cząsteczki [51]

Figure 1. Dependence of KK index on the number of pi-electrons in molecules. Reprinted (adapted) from *Tetrahedron Lett.*, 1970, **11**, 1311 [51]. Copyright (1970), with permission from Elsevier

W świetle takiej różnorodności metod ilościowego opisu aromaticzności, warto postawić pytanie; w jakim stopniu są one równoważne? Problem ten podjęło wielu autorów [57–62]. Odpowiedzią jest stwierdzenie, że w sensie przybliżonym są one porównywalne [63] i to tym bardziej im w większym stopniu rozpatrywane układy są do siebie podobne strukturalnie.

2. CHARAKTERYSTYKI EFEKTU PODSTAWNIKOWEGO

Od dawna wiadomo, że wprowadzenie podstawnika i jego zmiany mogą w decydujący sposób zmienić właściwości chemiczne, fizyczne a nawet bioche-

miczne cząsteczek chemicznych. Hammett, jako pierwszy, zaproponował ilościowy opis efektu podstawnikowego [5, 64], wprowadzając pojęcie stałej podstawnikowej σ zdefiniowanej jako

$$\sigma = \lg K(X) - \lg(H) \quad (2)$$

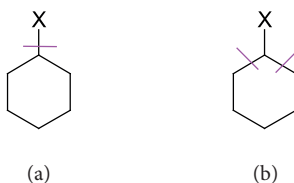
gdzie $K(X)$ i $K(H)$ są stałymi równowagi dysocjacji kwasowo-zasadowej podstawionego i niepodstawionego kwasu benzoowego w warunkach normalnych w wodzie.

Podstawowym założeniem koncepcji Hammetta było, że zmiany właściwości chemicznych (co potem rozszerzono na inne właściwości, $P(X)$), innych podstawionych układów będą podobne do tych obserwowanych w kwasach benzoowych i zatem będą skorelowane ze stałymi podstawnikowymi $\sigma(X)$ w postaci równania (3), zwanego równaniem Hammetta:

$$P(X) = \rho\sigma(X) + \text{const} \quad (3)$$

gdzie ρ jest tzw. stałą reakcji i zależy od rodzaju reakcji/procesu oraz warunków jej przeprowadzenia i opisuje **czułość reakcji/procesu na efekt podstawnikowy**.

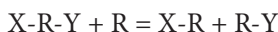
Ostatnio, Sadlej-Sosnowska [65, 66] zaproponowała metodę oceny efektu podstawnikowego w oparciu o zastosowanie metod obliczeniowych chemii kwantowej, wprowadzając pojęcie „charge of the substituent active region”, cSAR(X), zdefiniowanego jako suma ładunków atomowych podstawnika X oraz ładunku na podstawionym atomie węgla, C_{ipso} : $\text{cSAR}(X) = q(X) + q(C_{\text{ipso}})$. Wartości cSAR(X) dobrze korelują ze stałymi podstawnikowymi [65, 66], a w dwu-podstawionych pochodnych X-Ph-Y (Y – miejsce reakcji) pozwalają oszacować przeniesienie ładunku (ang. *charge transfer*) z X do Y [67]. W odróżnieniu od ładunku na podstawniku, $q(X)$, niezależnie od metody obliczania ładunków atomowych wartości cSAR(X) dobrze korelują ze sobą [68]. Wiąże się to z faktem, że wiązania C-X mogą być bardzo polarne, podczas gdy wiązania CC są wolne od tej cechy, co pokazano na Schemacie 1.



Schemat 1. Graficzna prezentacja definicji $q(X)$ (a) i cSAR(X) (b)

Scheme 1. Graphical presentation of $q(X)$ (a) and cSAR(X) (b) definitions

Użytecznym sposobem opisu efektu podstawnikowego jest zaproponowana wcześniej reakcja homodesmotyczna [69, 70]



Energia tej reakcji, nazwana SESE (ang. *Substituent Effect Stabilization Energy*), jest energetycznym deskryptorem efektu podstawnikowego, obliczanym zgodnie z równaniem (4)

$$SESE = E(X-R) + (E(R-Y) - [E(X-R-Y) + E(R)]) \quad (4)$$

Wartości SESE są ona na ogół dobrze skorelowane ze stałymi podstawnikowymi [71]. Dodatkowo wartości SESE ($SESE > 0$) oznaczają, że oddziaływania wewnątrzcząsteczkowe $X \cdots Y$ mają charakter stabilizujący cząsteczkę $X-R-Y$.

Szersze omówienie kwantowo-chemicznych modeli efektu podstawnikowego przedstawiliśmy dwa lata temu [4].

3. UKŁADY JEDNOPIERŚCIENIOWE

3.1. POCHODNE BENZENU I INNYCH PIERŚCIENI WĘGLOWYCH

Pierwszą ilościową próbą określenia zależności aromatyczności cząsteczki od efektu podstawnikowego było zastosowanie indeksu D_q do 10 monopodstawionych pochodnych benzenu [53]. Równanie (5) przedstawia równanie regresji liniowej D_q względem wartości bezwzględnej stałych podstawnikowych Hammetta σ_p :

$$D_q = -0,915 |\sigma_p| + 0,084 \quad (5)$$

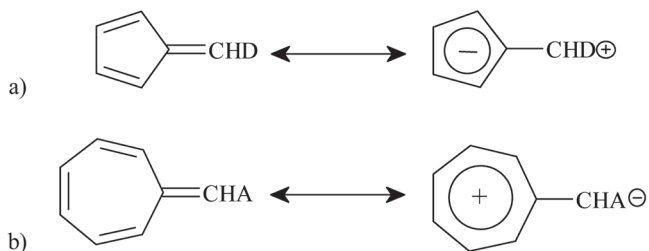
Współczynnik korelacji wynosi $-0,946$.

Powyższa zależność oznacza, że im silniej oddziałuje podstawnik z pierścieniem benzenowym, tym większe są zmiany ładunków π -elektronowych na atomach węgla pierścienia i tym większe są wartości D_q i tym mniejsza aromatyczność pierścienia.

Zastosowanie bardziej nowoczesnych indeksów aromatyczności do takich samych układów miało miejsce ponad trzydzieści lat później [72], wykorzystano następujące indeksy: ASE, HOMA [32], NICS's [47] i PDI [55]. W badaniach uwzględniono 19 podstawników, a do ich opisu użyto stałych σ . W rezultacie, z wyjątkiem ASE, nie potwierdziły się wyniki równania (5); wszystkie pozostałe indeksy wskazały na dużą odporność pierścienia benzenowego na zaburzenie jego struktury π -elektronowej przez wprowadzenie podstawnika. Jest to w zgodzie ze znaną regułą chemii organicznej, że struktura elektronowa układów aromatycznych jest odporna na działanie czynników zewnętrznych (substytucja *vs* addycja) [12].

Naturalną konsekwencją powyższej konkluzji było sprawdzenie wpływu podstawników na układy π -elektronowe o niskiej aromatyczności. Klasycznymi przykładami takich układów są pentafulwen i heptafulwen (Schemat 2). Należy spodzie-

wać się, że elektrono-donorowy podstawnik podnosi aromatyczność pentafulwenu, natomiast elektrono-akceptorowy podnosi ją w przypadku heptafulwenu. W obu przypadkach liczba elektronów π w pierścieniach zbliża się do $4N+2 = 6$.



Schemat 2. Pentafulwen (a) i heptafulwen (b)

Scheme 2. Pentafulvene (a) and heptafulvene (b)

Wpływ podstawników na delokalizację elektronów π w pierścieniu (tj. aromatyczność) w egzocyklicznie podstawionych pochodnych fulwenu opracowano wykorzystując dane doświadczalne geometrii cząsteczek [73], zastosowane do wyznaczenia indeksu HOMA [74]. Znalaziono bardzo duży zakres zmienności wartości HOMA, od $-0,106$ dla 6-(4-dimetylo-aminofenylo)fulwenu do $0,702$ dla 6-dimetyloaminopiperidyno-fulwenu. Natomiast największą wartość, $\text{HOMA} = 0,986$, wyznaczono w przypadku soli wapniowej di-cyclopentadienylowej, gdzie pierścień pięcioczłonowy jest częścią anionu i ma już 6 elektronów π , a zatem spełnia regułę $4N+2$ Hückela. Podobne wyniki uzyskano dla kompleksu pentafulwenu z litem [75], a następnie jego kompleksów z innymi metalami alkalicznymi [76]: Li, Na, K, Rb oraz Cs, stosując różnorodne indeksy aromatyczności (NICS, HOMA, pEDA). W przypadku wolnego pentafulwenu $\text{HOMA} = -0,297$, natomiast w badanych układach $\text{HOMA} \sim 0,56$, wartości te (zmiany aromatyczności) są zgodnie ze wskazaniami pozostałych indeksów aromatyczności.

Badano również 29 egzocyklicznie podstawionych pochodnych pentafulwenu (Schemat 2a), analizując wpływ podstawnika na delokalizację π -elektronową w pierścieniu [77], do opisu której wykorzystano prąd pierścieniowy, HOMA i pEDA (suma obsadzeń orbitali π -elektronowych pierścienia) [78]. Stwierdzono bardzo dobrą korelację pomiędzy HOMA i pEDA ($R^2 = 0,988$), zgodnie z poniższym równaniem:

$$\text{HOMA} = 1,502 \text{ pEDA} - 0,239 \quad (6)$$

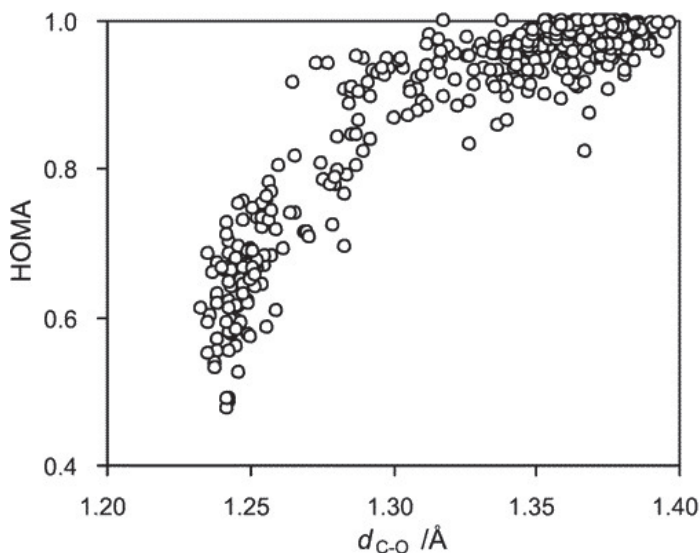
W zależności od elektrono-donorowych/akceptorowych zdolności podstawników, wartości HOMA zmieniają się w bardzo dużym zakresie (od $\sim -0,5$ do $\sim 0,7$).

Hipotezę, że elektrono-akceptorowy podstawnik powinien spowodować wzrost aromatyczności pierścienia heptafulwenu potwierdziły wyniki badań jego kompleksów z atomami chlorowców (F, Cl, Br, I i At) [79]. Do opisu aromatyczności wykorzystano indeksy: HOMA, pEDA i NICS. W pierścieniu heptafulweniowym

znajduje się 7 π -elektronów, a ich oddziaływanie z atomami chlorowca prowadzi do przeniesienia ładunku na ten atom i w konsekwencji powstaje anion chlorowcowy. Proces ten powoduje zmianę wartości HOMA z 0,165 dla wolnej cząsteczki do 0,640 dla soli fluorowej. Obserwowana zmiana jest tym większa im bardziej elektroujemny jest chlorowiec. Co więcej, tu również stwierdzono bardzo dobrą korelację pomiędzy HOMA i pEDA ($cc = -0,999$) oraz pomiędzy energią oddziaływań i NICS ($cc = -0,995$).

Spektakularnym przykładem wpływu podstawnika na aromatyczność pierścienia benzenowego jest zależność HOMA pierścienia od podstawników w przypadku wielopodstawionych pochodnych fenolu [80], w których „moc wiązań wodorowych” jest charakteryzowana przez długość wiązania CO. Zależność, uzyskaną na podstawie wyników badań krystalograficznych [73], przedstawia Rysunek 2.

Symulacja podobnego typu oddziaływań metodami chemii kwantowej, wykorzystując prosty model *p*-podstawionych fenoli oddziaływujących z jonem fluorkowym, doprowadziła do bardzo podobnego obrazu [81, 82]. Dodatkowo, udokumentowano dobrą korelację pomiędzy indeksami HOMA i NICS, wykorzystanymi do opisu aromatyczności pierścienia.

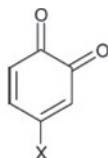


Rysunek 2. Zależność HOMA od długości wiązania C–O, d_{CO} dla różnie podstawionych pochodnych fenolu [80]

Figure 2. Relationship of HOMA on C–O bond length, d_{C-O} , for variously substituted phenols interacting with bases. Reprinted with permission from J. Chem. Inf. Comput. Sci., 2004, 44, 2077 [80]. Copyright (2004) American Chemical Society

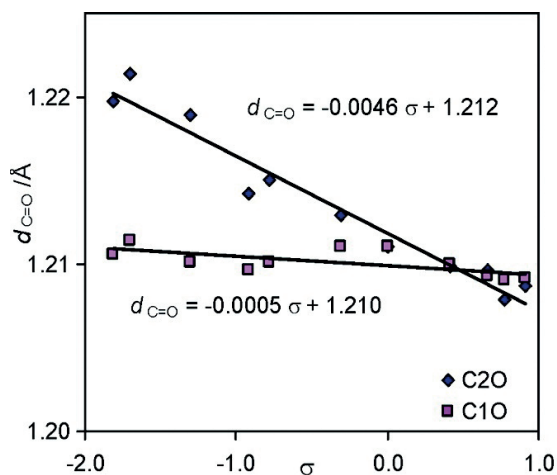
Przykładami słabo- albo nawet niearomatycznych układów π -elektronowych są chinony, a dwie grupy karbonylowe mają dwie różne ścieżki (drogi) oddziaływania z podstawnikiem. Zastosowanie indeksów: HOMA, MCI, DI oraz FLU, do jedenastu 4-podstawionych pochodnych 1,2-benzo-chinonu (Schemat 3) pokazało

różnicę w delokalizacji w zależności od drogi oddziaływania [83]. Bardzo wyraźnie widać to na wykresie zależności długości wiązania CO od stałej podstawnikowej σ_p (σ_p^+ dla podstawników elektrono-donorowych), przedstawionym na Rysunku 3. Im bardziej elektrono-donorowy podstawnik, tym większy *charge transfer* do grupy karbonylowej i tym dłuższe wiązanie, co więcej – jedna z grup karbonylowych jest znacząco bardziej wrażliwa na efekt podstawnikowy.



Schemat 3. 4-X-1,2-benzochinony, X = NO, NO₂, CN, CHO, H, Me, OMe, OH, NH₂, NHMe i NMe₂

Scheme 3. 4-X-1,2-benzoquinones, X = NO, NO₂, CN, CHO, H, Me, OMe, OH, NH₂, NHMe and NMe₂

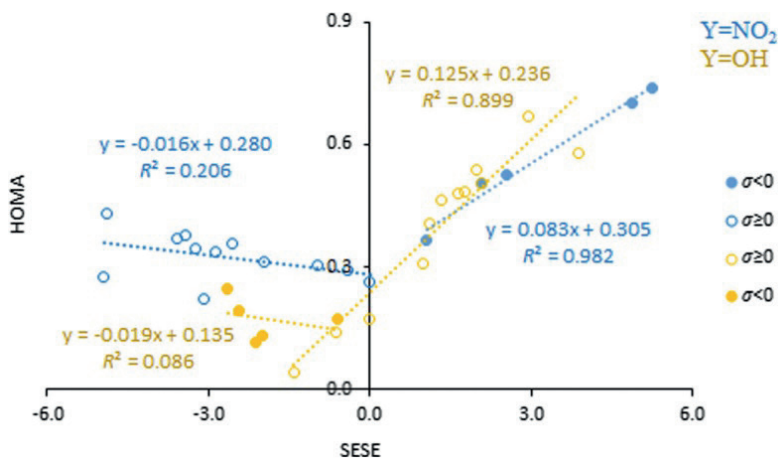


Rysunek 3. Zależność $d_{C=O}$ od stałej podstawnikowej σ (σ_p^+ dla podstawników elektrono-donorowych, dla pozostałych σ_p) [83]

Figure 3. Dependence of CO bond lengths, $d_{C=O}$, on substituent constants σ (σ_p^+ for electron-donating substituents and for others σ_p). Reprinted with permission from J. Org. Chem., 2011, 76, 550 [83]. Copyright (2011) American Chemical Society

Podobne zależności otrzymano w przypadku relacji pomiędzy HOMA oraz MCI a stałymi podstawnikowymi. Z uzyskanych równań liniowych wynika, że większe są zmiany nachylenia dla oddziaływań podstawnika X w pozycji 4 z grupą karbonylową C2O niż z C1O, czyli silniejsze są oddziaływania na drodze OC2C3C4 niż OC1C6C5C4. Wyniki te pozwalają na sformułowanie prostej reguły [83]: **jeżeli między atomem elektrono-akceptorowym i elektrono-donorowym liczba wiązań jest parzysta, wówczas uprzywilejowany jest efekt rezonansowy, tj. przeniesienie ładunku.**

Przeprowadzone zostały również systematyczne badania wpływu podstawnika na delokalizację π -elektronową i właściwości transmisyjne 3-X i 4-X di-podstawionych pochodnych benzenu (BEN) i cykloheksa-1,3-dienu (CHD), X = NMe₂, NH₂, OH, OMe, CH₃, H, F, Cl, CF₃, CN, CHO, COMe, CONH₂, COOH, NO₂, NO. Właściwości podstawników charakteryzowano wykorzystując zarówno deskryptory oparte na chemii kwantowej: cSAR i SESE, jak również tradycyjne stałe podstawników Hammetta, natomiast delokalizację π -elektronową oszacowano przy użyciu indeksu HOMA. Wyniki dla 4-X podstawionych 1-nitro i 1-hydroksy pochodnych CHD [84] przedstawiono na Rysunku 4. W obu seriach (Y = NO₂ i OH) stwierdzono, że gdy właściwości elektronowe podstawników są przeciwne do właściwości ustalonej grupy (Y), wartości HOMA dobrze korelują z SESE, ze znaczną wartością współczynnika kierunkowego. Efekt ten nie jest obserwowany, jeśli X i Y mają podobne właściwości, czyli oba są elektrono-donorowe lub elektrono-akceptorowe.



Rysunek 4. Zależności HOMA od SESE dla 4-X-CHD-NO₂ i 4-X-CHD-OH pochodnych
 Figure 4. Dependences of HOMA on SESE for 4-X-CHD-NO₂ and 4-X-CHD-OH series. Reused from [84], this work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Koncepcja cSAR umożliwia opis właściwości transmisyjnych podstawnika z danej pozycji do centrum reakcji. Wskaźnik przepływu ładunku (ang. *charge flow index*, CFI) zdefiniowano jako:

$$\text{CFI} = \text{cSAR}(\text{Y}) - \text{cSAR}(\text{X}) \quad (7)$$

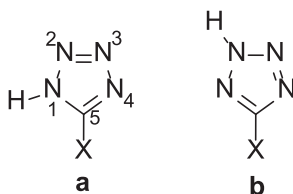
Wyznaczone zależności liniowe $\text{CFI}_{1-3 \text{ X-CHD-Y}}$ vs $\text{CFI}_{1-4 \text{ X-CHD-Y}}$ oraz $\text{CFI}_{1-3 \text{ X-BEZ-Y}}$ vs $\text{CFI}_{1-4 \text{ X-BEN-Y}}$ umożliwiły porównanie transmisji efektu podstawnikowego w obu seriach, w każdej z nich uwzględniono sześć ustalonych grup (Y = NO₂, COOH, COO⁻, OH, O⁻ i NH₂). Wartości współczynników kierunkowych wskazują na słabszą transmisję z pozycji *meta* (3-) niż z pozycji *para* (4-). Co więcej, efekt ten

(słabsza transmisja) jest znacznie silniejszy w przypadku pochodnych cykloheksa-1,3-dieniu niż benzenu, średnie wartości współczynników kierunkowych wynoszą odpowiednio 0,532 i 0,735. Należy dodać, że współczynniki determinacji wyznaczonych korelacji były większe niż 0,92.

3.2. UKŁADY HETEROCYKLICZNE

Aromatyczność pięcioczłonowych pierścieni zawierających atom(y) azotu, nazywanych azolami, także zależy od obecności podstawników. Tetrazol (Schemat 4) występuje w dwóch formach tautomerycznych (1*H* i 2*H*) i podobnie jak benzen ma 6 elektronów π . Badania C5-podstawionych pochodnych ($X = \text{AlH}_2, \text{BeH}, \text{BH}_2, \text{CCH}, \text{CF}_3, \text{CHO}, \text{Cl}, \text{CN}, \text{F}, \text{Me}, \text{NH}_2, \text{NO}, \text{NO}_2, \text{OH}, \text{SH}, \text{SiH}_3$) pokazały [85], że zmiana struktury π -elektronowej, opisana przez pEDA, zależy wyraźnie od stałych podstawnikowych:

1 <i>H</i> tautomer	pEDA = $-0,146 \sigma_p^+ - 0,034$	cc = $-0,905$
2 <i>H</i> tautomer	pEDA = $-0,141 \sigma_p^+ - 0,031$	cc = $-0,924$



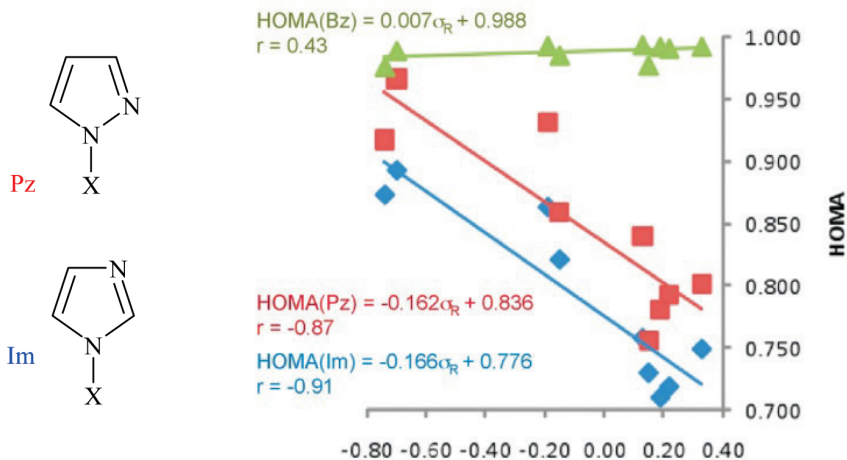
Schemat 4. C5-X podstawione pochodne 1*H* (a) i 2*H* (b) tautomerów tetrazolu

Scheme 4. C5-X substituted 1*H* (a) and 2*H* (b) tetrazoles

Ponadto, obsadzenie orbitali 2p_z wszystkich atomów azotu, z wyjątkiem N3, dobrze koreluje z wartościami pEDA ($cc \geq 0,95$). Brak korelacji w przypadku atomu N3 może sugerować, że ta pozycja w 1*H* i 2*H* tetrazolach przypomina do pewnego stopnia pozycję *meta* w benzenie. Potwierdziły to analogiczne badania mono-podstawionych pochodnych benzenu. Analogiczne zależności obsadzenia orbitali 2p_z atomów węgla w pozycji *o*- i *p*- od pEDA mają wysoki poziom korelacji (odpowiednio $cc = 0,971$ i $0,968$) i dodatnie wartości współczynników nachylenia, natomiast w przypadku pozycji *m*- $cc = -0,781$, z nachyleniem ujemnym. Ten efekt jest jakby dodatkowym obrazem przyczyn dla których wpływ podstawnika w *o*- i *p*- pochodnych benzenu tak się różni od takich oddziaływań dla *m*-pochodnych.

Różnice między wpływem podstawnika na aromatyczność w mono-podstawionych pochodnych benzenu i pirazolu oraz imidazolu, w każdym przypadku pierścieni zawiera 6 elektronów π , jest doskonale pokazana na Rysunku 5 [86]. W przeciwieństwie do powyżej omawianych tetrazoli, w badanych pochodnych pirazolu i imidazolu podstawnik jest dołączony do atomu azotu. Do opisu aromatyczności pierścieni wykorzystano indeks HOMA. W przypadku podstawników elektrono-

-donorowych ($\sigma < 0$) wartości HOMA są większe niż 0,8, natomiast dla podstawników elektrono-akceptorowych – mniejsze niż 0,8. W tym ostatnim przypadku podstawniki wyciągają elektrony π z pierścienia, prowadząc do utworzenia układów nie spełniających zasady $4N + 2$.



Rysunek 5. Korelacje pomiędzy indeksem HOMA a rezonansową stałą podstawnika (σ_R) dla pochodnych benzenu (Bz), pirazolu (Pz) i imidazolu (Im) [86]

Figure 5. Correlations between HOMA aromaticity index and resonance substituent constant (σ_R) for substituted benzene (Bz), pyrazole (Pz) and imidazole (Im) derivatives. Adapted with permission from J. Phys. Chem. A, 2011, 115, 8571 [86]. Copyright 2011 American Chemical Society

PODSUMOWANIE

Zjawiska znane jako aromatyczność i efekt podstawnika są jednym z najważniejszych zagadnień w chemii, biochemii i dziedzinach pokrewnych. Do ilościowego opisu aromatyczności najczęściej używane są indeksy oparte na energii, geometrii (na przykład HOMA), właściwościach magnetycznych (na przykład NICS) i strukturze elektronowej (np. FLU). Efekt podstawnikowy najczęściej jest charakteryzowany przez stałe podstawnika (np. stałe Hammetta). Jednakże, rozwój metod obliczeniowych umożliwił zastosowanie deskryptorów efektu podstawnika wyznaczanych w oparciu o metody chemii kwantowej. W tym celu wykorzystywane są energie odpowiednio zaprojektowanych reakcji homodesmotycznych, rozkład gęstości elektronowej lub potencjał elektrostatyczny. Oczywiście, możliwość ich zastosowania jest weryfikowana przez porównanie „nowych” deskryptorów z otrzymanymi przy użyciu opisu klasycznego (czyli stałe typu Hammetta). Wśród nowych koncepcji fizykochemicznych opisu efektu podstawnikowego najbardziej obiecują-

cym podejściem jest cSAR, który pozwala badać zarówno klasyczne jak i odwrotne efekty podstawników.

Wzajemne relacje między aromatywnością a efektem podstawnikowym można podsumować następująco:

- (i) Im mniej aromatywny jest układ, tym bardziej wrażliwy na efekt podstawnika. Silnie aromatywnie cząsteczki są odporne na działanie podstawników.
- (ii) Wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie ładunku (efekt rezonansowy) jest znacznie bardziej efektywne w przypadku parzystej liczby wiązań pomiędzy atomami elektrono-akceptorowymi i elektrono-donorowymi grup w układzie π -elektronowym.
- (iii) Wewnątrzcząsteczkowe oddziaływania – transmisja efektu podstawnika – są znacznie słabsze w układach podstawionych w pozycjach 1,3 (czyli typu *meta*) niż w pozycjach 1,4 (typu *para*).

PODZIĘKOWANIA

H.S. dziękuje Politechnice Warszawskiej za finansowe wsparcie pracy w ramach dotacji statutowej. Autorzy dziękują mgr Annie Jezuita za współpracę w edytorskim przygotowaniu artykułu.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] ISI Web of Science, retrieved in December 2018.
- [2] A. Kekule, Bull. Soc. Chim. France, 1865, **3**, 96.
- [3] E. Erlenmayer E., Ann. d. Chem. u. Pharm., 1866, **137**, 327.
- [4] H. Szatyłowicz H., T.M Krygowski, Wiad. Chem., 2017, **71**, 497.
- [5] L.P. Hammett, J. Am. Chem. Soc., 1937, **59**, 96.
- [6] T.M Krygowski, M.K. Cyrański, Z. Czarnocki, G. Haefelinger, A.R. Katritzky, Tetrahedron Report 520, Tetrahedron, 2000, **56**, 1783.
- [7] F. Sondheimer, Pure Appl. Chem., 1964, 859.
- [8] M.J.S. Dewar, Tetrahedron (Suppl), 1966, **8**, 75.
- [9] L. Pauling, G.W. Wheland, J. Chem. Phys., 1933, **1**, 362.
- [10] G.W Wheland, *The theory of resonance and its application to organic chemistry*, J. Wiley, New York 1944.
- [11] R.C. Haddon, V.R. Haddon, I.J. Jackman, Top. Curr. Chem., 1971, **12**, 2.
- [12] M.B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, Wyd. 5, J. Wiley, 2001, str. 681.
- [13] L. Pauling, I. Sherman, J. Chem. Phys., 1933, **1**, 606.
- [14] L. Pauling, *The nature of the chemical bond*, Cornell Univ. Press, Ithaca, 1960, str. 195.
- [15] N. Cohen, S.W. Benson, Chem. Rev., 1993, **93**, 2419.
- [16] M.J.S. Dewar, G.J. Gleicher, J. Am. Chem. Soc., 1965, **87**, 699.
- [17] M.J.S. Dewar, C. de Llano, J. Am. Chem. Soc., 1969, **91**, 789.
- [18] M.J.S. Dewar, A. Harget, N. Trinajstić, J. Am. Chem. Soc., 1969, **91**, 6321.

- [19] S.W. Sleyden, J.F. Liebman, *Chem. Rev.* 2001, **101**, 1541.
- [20] B.A. Jr. Hess, L.J. Schaad, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 305.
- [21] B.A. Jr. Hess, L.J. Schaad, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 2413.
- [22] B.A. Jr. Hess, L.J. Schaad, *J. Org. Chem.*, 1971, **36**, 3418.
- [23] B.A. Jr. Hess, L.J. Schaad, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 3907.
- [24] L.J. Schaad, B.A. Jr. Hess, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 1465.
- [25] M.K. Cyrański, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 3773.
- [26] T.M. Krygowski, R. Anulewicz, J. Kruszewski, *Acta Cryst.*, 1983, **B39**, 732.
- [27] M. Randic, *Tetrahedron*, 1977, **33**, 1905.
- [28] A. Ciesielski, T.M. Krygowski, M.K. Cyranski, A.T. Balaban, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2011, **13**, 3737.
- [29] A. Julg, P. Françoise, *Theor. Chim. Acta*, 1967, **7**, 249.
- [30] W. Kemula, T.M. Krygowski, *Tetrahedron Lett.*, 1968, 5135.
- [31] J. Kruszewski, T.M. Krygowski, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 3839.
- [32] T.M. Krygowski, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 1993, **33**, 70.
- [33] I.D. Madura, T.M. Krygowski, M.K. Cyrański, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 14913.
- [34] K.K. Zborowski, L.M. Proniewicz, *Polish J. Chem.*, 2009, **83**, 477.
- [35] K.K. Zborowski, I. Alkorta, J. Elguero, L.M. Proniewicz, *Struct. Chem.*, 2012, **23**, 595.
- [36] K.K. Zborowski, I. Alkorta, J. Elguero, L.M. Proniewicz, *Struct. Chem.*, 2013, **24**, 543.
- [37] K.K. Zborowski, I. Alkorta, J. Elguero, *Struct. Chem.*, 2016, **27**, 91.
- [38] E.D. Raczyńska, M. Hallman, K. Kolczyńska, T. Stępniewski, *Symmetry*, 2010, **2**, 1485.
- [39] C.P. Frizzo, M.A.P. Martins, *Struct. Chem.*, 2012, **23**, 375.
- [40] M. Andrzejak, P. Kubisiak, K.K. Zborowski, *Struct. Chem.*, 2013, **24**, 1171.
- [41] J.F. Labarre, F. Garnier, *J. Chim. Phys.*, 1967, **64**, 1664.
- [42] H.J. Dauben, J.D. Wilson, J.L. Laity, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 811.
- [43] R.C. Benson, W.H. Flygare, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 7523.
- [44] W.H. Flygare, *Chem. Rev.*, 1974, **74**, 653.
- [45] P.v.R. Schleyer, C. Maerker, A. Dransfeld, H. Jiao, N.J.R. van Eikema Hommes, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 6317.
- [46] M.K. Cyrański, T.M. Krygowski, M. Wisiorowski, N.J.R. van Eikema Hommes, P.v.R. Schleyer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 177.
- [47] Z. Chen, C.S. Wannere, C. Carminboef, R. Puchta, P.v.R. Schleyer, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 3842.
- [48] J. Kruszewski, T.M. Krygowski, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 319.
- [49] M.J.S. Dewar, G.J. Gleicher, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **87**, 1965.
- [50] H.P. Figeys, *Tetrahedron*, 1970, **26**, 5225.
- [51] T.M. Krygowski, *Tetr. Lett.*, 1970, **11**, 1311.
- [52] T.M. Krygowski, J. Kruszewski, *Bull. Acad. Polon. Sci. Ser. Sci. Chim.*, 1972, **20**, 993.
- [53] T.M. Krygowski, *Bull. Acad. Polon. Sci. Ser. Sci. Chim.*, 1970, **18**, 463.
- [54] E. Matito, M. Duran, M. Sola, *J. Chem. Phys.*, 2005, **122**, 14109.
- [55] J. Poater, M. Fradera, M. Duran, M. Sola, *Chem. Eur. J.*, 2003, **9**, 400.
- [56] F. Feixas, E. Matito, J. Poater, M. Sola, *Chem. Soc. Rev.*, 2015, **44**, 6434.
- [57] A.R. Katritzky, P. Barczyński, G. Musumarra, D. Pisano, M. Szafran, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 7.
- [58] P.v.R. Schleyer, P.K. Freeman, H. Jiao, B. Goldfuss, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1995, **34**, 337.
- [59] T.M. Krygowski, A. Ciesielski, C.W. Bird, A. Kotschy, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 1995, **35**, 203.
- [60] G.P. Bean, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 2497.
- [61] A.R. Katritzky, M. Karelson, S. Sild, T.M. Krygowki, K. Jug, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 5228.
- [62] N. Sadlej-Sosnowska, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 8737.

- [63] M.K. Cyrański, T.M. Krygowski, A.R. Katritzky, P.v.R. Schleyer, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 1333.
- [64] L.P. Hammett, *Physical Organic Chemistry*, Mc Graw-Hill, N.Y. 1940, 1st Ed.
- [65] N. Sadlej-Sosnowska, *Polish J. Chem.*, 2007, **81**, 1123.
- [66] N. Sadlej-Sosnowska, *Chem. Phys. Lett.* 2007, **447**, 192.
- [67] T.M. Krygowski, N. Sadlej-Sosnowska, *Struct. Chem.*, 2011, **22**, 17.
- [68] O.A. Stasyuk, H. Szatyłowicz, C. Fonseca Guerra, T.M. Krygowski, *Struct. Chem.*, 2015, **26**, 905.
- [69] P. George, M. Trachtman, C.W. Bock, A.M. Brett, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1976, **2**, 1222.
- [70] A. Pross, L. Radom, R.W. Taft, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 818.
- [71] T. Siodła, W.P. Oziminski, M. Hoffmann, H. Koroniak, T.M. Krygowski, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 7321.
- [72] T.M. Krygowski, K. Ejsmont, M.K. Stepien, J. Poater, M. Sola, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 6634.
- [73] F.H. Allen, *Acta Crystallogr., Sec. B: Struct. Sci.*, 2002, **58**, 380.
- [74] T.M. Krygowski, A. Ciesielski, M. Cyranski, *Chem. Papers*, 1995, **49**, 128.
- [75] W.P. Oziminski, T.M. Krygowski, P.W. Fowler, A. Soncini, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 4880.
- [76] W.P. Oziminski, T.M. Krygowski, S. Noorizadeh, *Struct. Chem.*, 2012, **23**, 931.
- [77] T.M. Krygowski, W.P. Oziminski, M. Palusiak, P.W. Fowler, A.D. McKenzie, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2010, **12**, 10740.
- [78] W.P. Oziminski, J.C. Dobrowolski, *J. Phys. Org. Chem.*, 2009, **22**, 769.
- [79] T.M. Krygowski, W.P. Oziminski, M.K. Cyranski, *J. Mol. Mod.*, 2012, **18**, 2453.
- [80] T.M. Krygowski, H. Szatyłowicz, J.E. Zachara, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 2004, **44**, 2077.
- [81] T.M. Krygowski, J.E. Zachara, H. Szatyłowicz, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 7038.
- [82] T.M. Krygowski, H. Szatyłowicz, J.E. Zachara, *J. Chem. Inf. Mod.*, 2005, **45**, 652.
- [83] H. Szatyłowicz, T.M. Krygowski, M. Palusiak, J. Poater, M. Sola, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 550.
- [84] H. Szatyłowicz, A. Jezuita, T. Siodła, K.S. Varaksin, K. Ejsmont, M. Shahamirian, T.M. Krygowski, *Struct. Chem.*, 2018, **29**, 1201.
- [85] W.P. Oziminski, T.M. Krygowski, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 6316.
- [86] C. Curutcher, J. Poater, M. Sola, J. Elguero, *J. Phys. Chem. A*, 2011, **115**, 8571.

Praca wpłynęła do Redakcji 16 lutego 2019 roku

