

## NOWE SPOJRZENIE NA EFEKT PODSTAWNIKOWY

### A NEW LOOK AT THE SUBSTITUENT EFFECT

**Halina Szatyłowicz<sup>1</sup>, Tadeusz M. Krygowski<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego  
ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa  
e-mail: tmkryg@chem.uw.edu.pl

---

*Praca dedykowana Profesorowi Lucjanowi Sobczykowi z okazji 90. rocznicy urodzin*

---

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Kwantowo-chemiczne modele efektu podstawnikowego
2. Klasyczny efekt podstawnikowy
3. Odwrotny efekt podstawnikowy
4. Natura efektu podstawnikowego
5. Wpływ podstawnika na  $\sigma$ - i  $\pi$ -elektronową strukturę układu
6. Wpływ podstawnika na właściwości transmitera

Podsumowanie

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

---

**Dr hab. inż. Halina Szatyłowicz** 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, stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych uzyskała w 2009 r. Obecnie jest adiunktem w Zakładzie Chemii Fizycznej Wydziału Chemicznego PW. Od 2016 r. jest przewodniczącą Sekcji Fizykochemii Związków Organicznych PTChem. Zainteresowania naukowe: zagadnienia związane z fizyczną chemią organiczną, najogólniej można je opisać jako poszukiwanie i próby wyjaśnienia zależności pomiędzy strukturą związku a jego reaktywnością.

**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.

## ABSTRACT

Classical view on the substituent effect (SE) is associated with an empiric approach presented 80-years ago by Hammett [1]. He proposed a simple formula to represent the effect of a substituent upon the rate or equilibrium constants of a reaction in which the reacting group is in a side chain attached to the ring and introduced quantitative descriptors of the SE named substituent constants  $\sigma$ , defined in terms of dissociation constants of *meta*- and *para*- substituted benzoic acids. Then the Hammett's equation relied on using them to describe SE for various physicochemical properties,  $P(X)$ , by means of linear regression like  $P(X)=\rho\cdot\sigma$ , where  $\rho$  is so called reaction constants describing sensitivity of a system in question on the SE. Application of the quantum chemistry modeling allowed to find descriptors (independent of empirical approaches) which are characterized by clear physical meaning and are accessible by use of standard computational packages.

The oldest descriptor is based on homodesmotic reaction  $[X-R-Y + R = R-X + R-Y]$  in which energy of products is subtracted from that of substrates [32]. The model is named as SESE (substituent effect stabilization energy) and its values are usually well correlated with empirical constants  $\sigma$ , or their modifications.

Ten years ago Sadlej-Sosnowska introduced [23, 24] an effective descriptor of SE based on atomic charges of a substituent X and the *ipso* carbon atom named cSAR(X) (charge of the substituent active region). Unlike atomic charges at substituent,  $q(X)$ , the cSAR(X) values correlate well with the Hammett substituent constants [25].

Recently as an interesting and showing new aspects descriptor of SE appeared a model making use of population of electrons at sigma and pi orbitals of planar pi-electron systems (or their fragments), named as sEDA and pEDA [33]. Again in particular cases these descriptors correlate with the Hammett  $\sigma$ . This descriptor allowed to reveal how strong is SE on population of pi-electron systems in substituted derivatives of benzene, and how much is this different for *para* and *meta* substituted species. Analysis of the relation of pEDA vs sEDA for *meta* and *para* substituted derivatives of nitrobenzene revealed that sEDA values increase with a decrease of electronegativity of the linking atom [47]. The above mentioned action of the sigma structure is modulated by the remaining part of the substituent as well as its pi-electron structure. This part of substituents (including also the linking atom) is responsible for an interplay of the sigma structure with the pi-electron one.

Application of cSAR(X) for series of *meta*- and *para*- substituted phenol and phenolate derivatives [36] revealed that reverse substituent effect, i.e. the effect of impact of the functional group Y on the electron accepting/donating power of the substituent in systems like X-R-Y may be as large as the overall differences in these kind of properties between NO and NMe<sub>2</sub>! In the  $\sigma$  constants scale this is full range of  $\sigma$  for uncharged substituents, 1.73 units of  $\sigma$ .

Application of cSAR for CH<sub>2</sub> groups in 1-X-bicyclo[2.2.2]octane derivatives and using the regression of cSAR(CH<sub>2</sub>) against cSAR(X) values allowed to document that substituent effect in these systems is inductive in nature [39].

In summary, substituent effect descriptors based on quantum chemistry modeling are usually consistent with the empirical ones, but are able to present more detailed information on physical aspects of the problem.

**Keywords:** substituent effect, Hammett constants, quantum chemistry modeling

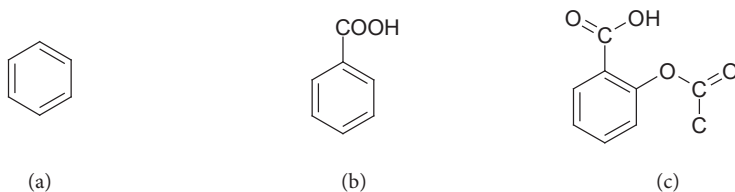
**Słowa kluczowe:** efekt podstawnikowy, stałe Hammetta, metody chemii kwantowej

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

BCO	– bicyklo[2.2.2]oktan
cSAR	– ładunek aktywnego obszaru podstawnika (ang. <i>charge of the substituent active region</i> )
HMO	– metoda Hückla (ang. <i>Hückel molecular orbital</i> )
HOMA	– model aromatyczności za pomocą oscylatora harmonicznego (ang. <i>harmonic oscillator model of aromaticity</i> )
pEDA	– indeks donorowo-akceptorowy elektronów $\pi$ (ang. <i><math>\pi</math> electron donor-acceptor index</i> )
SE	– efekt podstawnikowy (ang. <i>substituent effect</i> )
sEDA	– indeks donorowo-akceptorowy elektronów $\sigma$ (ang. <i><math>\sigma</math> electron donor-acceptor index</i> )
SESE	– energia stabilizacji wpływu podstawnika (ang. <i>substituent effect stabilization energy</i> )
VDD	– deformacja gęstości Voronoi'a (ang. <i>Voronoi deformation density</i> )

## WPROWADZENIE

Z jakościowego punktu widzenia, efekt podstawnikowy jest wszechobecny, zawsze gdy korzystamy w życiu codziennym z dobrodziejstw rozlicznych związków chemicznych. Przykładem mogą być trzy związki chemiczne, których cząsteczki różnią się obecnością grup funkcyjnych, nazywanych często podstawnikami. Są to trujący i kancerogeny benzen, jego pochodna – kwas benzoesowy, którego sole sodowa lub wapniowa są uznanymi konserwantami (E-211 i E-213) oraz kwas acetylosalicylowy, znany jako aspiryna (Schemat 1).



Schemat 1. Pochodne benzenu (a), kwas benzoesowy (b) i kwas *ortho*-acetylobenzoesowy (c)  
 Scheme 1. Derivatives of benzene (a), benzoic acid (b) and *ortho*-acetylbenzoic acid (c)

Pierwsza udana próba ilościowego ujęcia efektu podstawnikowego została zrealizowana przez Louisa P. Hammetta [1, 2], a jej idee i zastosowania są do dzisiaj obecne w codziennej pracy naukowej chemików. Podstawą podejścia Hammetta było założenie modelu podobieństwa między wpływem podstawnika na stałe dysocjacji kwasowo-zasadowej podstawionych pochodnych kwasu benzoesowego, a efektem działania analogicznych podstawników na inne reakcje zachodzące w podobnych układach. Zostały zdefiniowane stałe podstawnikowe  $\sigma$  (1), jako ilościowa miara efektu podstawnikowego w *meta* i *para* podstawionych pochodnych:

$$\sigma_{m(p)} = \lg K_X - \lg K_H \quad (1)$$

gdzie  $K_X$  i  $K_H$  są stałymi dysocjacji kwasowej podstawionego i niepodstawionego kwasu benzoesowego.

Relacje między wpływem podstawników na właściwości fizykochemiczne  $P$  (mogą to być stałe kinetyczne, stałe równowagi, właściwości spektralne, elektrochemiczne i inne układów podobnych do pochodnych benzenu) a stałymi  $\sigma_{m(p)}$ , opisuje równanie Hammetta (2):

$$P(X) = \rho \sigma(X) \quad (2)$$

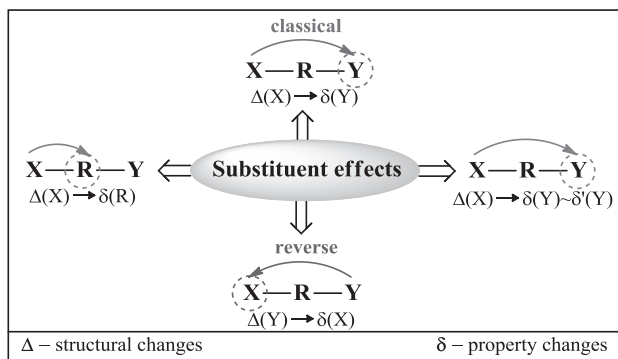
gdzie  $\rho$  jest tzw. stałą reakcji, określającą czułość badanej reakcji (procesu fizykochemicznego) na efekt podstawników  $X$ .

W monografii [2] podane są 52 zastosowania równania (2) do takich reakcji jak jonizacja fenoli, alkaliczna hydroliza benzamidów, estryfikacja kwasów benzo- esowych i innych.

W drugiej połowie XX wieku równanie Hammetta (lub jego modyfikacje) znalazło zastosowanie w elektrochemii [3, 4], w spektroskopii [5, 6] i wielu innych dziedzinach [7–9]. Istotą efektu podstawnikowego jest to, że mechanizm oddziały- wań między podstawnikiem X a miejscem reakcji (procesu fizykochemicznego) Y w układzie X-R-Y bardzo silnie zależy od rodzaju podstawnika (X), rodzaju trans- mitera (R) oraz miejsca reakcji (Y). Stąd pojawiły się w połowie lat 50. i 60. XX wieku liczne modyfikacje; wyznaczono stałe podstawnikowe dla reakcji z miejscem reakcji elektrono-donorowym ( $\sigma^-$ ) [10] i elektrono-akceptorowym ( $\sigma^+$ ) [11], a także rozdzielano efekt podstawnikowy na składową rezonansową ( $\sigma_r$ ) i indukcyjną ( $\sigma_I$ ) [12, 13]. Równanie (3) przedstawia ugruntowany w połowie XX wieku (i często do dziś akceptowany) pogląd, że w przypadku efektu podstawnikowego z pozycji *para* udziały efektu indukcyjnego i rezonansowego są sobie równe, natomiast w przy- padku oddziaływań z pozycji *meta* dominującą rolę (~2/3 udziału) stanowi efekt indukcyjny.

$$\sigma_p = \sigma_{\text{ind}} + \sigma_{\text{rez}} \quad (3)$$

Różnica w mechanizmie oddziaływań jest przyczyną odmiennych wartości stałych podstawnikowych  $\sigma_m$  i  $\sigma_p$ . Warto nadmienić, że wymienione wyżej modele opisu efektów podstawnikowych mają bardzo dużo modyfikacji. Jednakże ich istota, co do metody, jest taka sama – są to modele oparte na wnioskowaniu *per analogiam*, w odniesieniu do pewnych referencyjnych reakcji (procesów fizykochemicznych), dla których zakłada się pewien domniemany model oddziaływań [14].



Schemat 2. Modelowe ujęcie skutków efektu podstawnikowego (graficzny abstrakt [15])

Scheme 2. Model approach to substituent effects. Reproduced from Ref. [15] with permission from the PCCP Owner Societies

Zanim przejdziemy do omówienia różnego rodzaju sposobów opisu efektu podstawnikowego, warto zwrócić uwagę na kilka możliwych realizacji tego efektu.

Modelowe ujęcie efektu podstawnikowego przedstawia Schemat 2 (jest to abstrakt graficzny publikacji [15]). Zauważmy, że formalnie można wyróżnić cztery rodzaje efektu podstawnikowego:

- (I) **klasyczny**, czyli wpływ podstawnika X na właściwości miejsca reakcji (grupy Y),  $\Delta(X) \rightarrow \delta(Y)$
- (II) wpływ podstawnika X na różne cząstkowe właściwości grupy funkcyjnej Y (np. długości wiązań, kąty walencyjne, przesunięcia chemiczne atomów, itd.),  $\Delta(X) \rightarrow \delta(Y) \sim \delta^{\circ}(Y)$
- (III) wpływ podstawnika na właściwości transmittera **R**,  $\Delta(X) \rightarrow \delta(\mathbf{R})$
- (IV) **odwrotny efekt podstawnikowy** czyli wpływ grupy funkcyjnej Y na właściwości elektronowe (donorowe lub akceptorowe) podstawnika X:  $\Delta(Y) \rightarrow \delta(X)$

Efekty podstawnikowe typu (I)-(III) opisywane były w ramach zastosowania stałych podstawnikowych równaniami typu (2). Efekty typu (IV) podważają „stałość” stałych podstawnikowych. Trzeba zauważyć, że taką zależność stałej podstawnikowej od rodzaju grupy funkcyjnej zauważył już Hammett [1,2]: wartość stałej podstawnikowej grupy nitrowej wynosi 0,78 gdy reakcją referencyjną jest dysocjacja kwasów benzoesowych ( $Y = \text{COOH}$ ), natomiast w przypadku fenoli oraz anilin ( $Y = \text{OH}$  lub  $\text{NH}_2$ ) stała ta ma wartość 1,27. Można powiedzieć, że stałe podstawnikowe są wiarygodnymi deskryptorami efektu podstawnikowego, ale tylko w przypadku układów, w których wewnątrzcząsteczkowe oddziaływania  $X \cdots Y$  wykazują daleko idące podobieństwo do odpowiednich reakcji referencyjnych. W przeciwnym razie trzeba korzystać z regresji planarnych (równanie 4) (dwuparametrowych) i stosować zarówno stałe rezonansowe ( $\sigma_R$ ), jak i indukcyjne ( $\sigma_I$ ):

$$P(X) = \rho_I \sigma_I + \rho_R \sigma_R \quad (4)$$

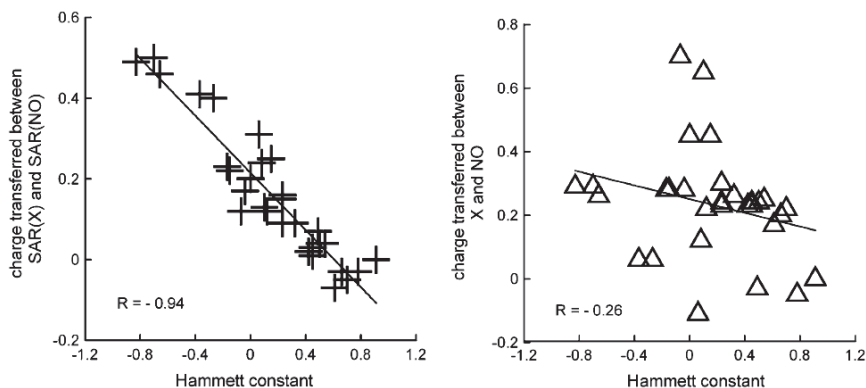
A to prowadzi do pewnych trudności interpretacyjnych (stałe te chociaż ideowo niezależne, matematycznie nie są one jednak liniowo niezależne) [7]. W rezultacie pojawia się niepewność w interpretacji współczynników nachylenia  $\rho_I$  oraz  $\rho_R$ . Dlatego też, tego typu podejścia nie były zbyt popularne. Znacząco lepsze wydają się być perspektywy zastosowania metod chemii kwantowej.

## 1. KWANTOWO-CHEMICZNE MODELE EFEKTU PODSTAWNIKOWEGO

Równoległe z rozwojem wspomnianych powyżej metod *par excellence* empirycznych, z pewnym opóźnieniem pojawiły się propozycje wykorzystujące metody chemii kwantowej. Wiąże się to z interpretacją, jaką efektowi podstawnikowemu nadał sam Hammett [2, str. 196]: „*A substituent produces, in general, different changes in electron density on a different carbon atoms in the ring; consequently, its effect differs according to the relative of substituent and reaction group.*”

W związku z powyższym, do opisu efektu podstawnikowego Jaffe zaproponował wykorzystanie polaryzowalności obliczanych metodą HMO [16], a Dewar i współpracownicy stosowali pole siłowe i obliczane ładunki na atomach [17]. Prób tego typu było więcej [18], ale nie zostały one przyjęte do praktycznych zastosowań. W ostatnich dekadach pojawiły się prace wykorzystujące do opisu efektu podstawnikowego idee potencjału elektrostatycznego [19–22]. Ostatnio znaczną popularność i szersze zastosowania zyskały trzy podejścia modelowe:

- (I) **cSAR** (*charge of substituent active region*), model zaproponowany przez Sadlej-Sosnowską [23–25]. cSAR(X) jest sumą ładunków atomowych na podstawniku X oraz na węglu *ipso*. Wartości cSAR(X) są tym bardziej ujemne im bardziej elektrono-akceptorowym podstawnikiem jest X. W odróżnieniu od ładunku na podstawniku,  $q(X)$ , wartości cSAR(X) dobrze korelują ze stałymi podstawnikowymi (Rys. 1).

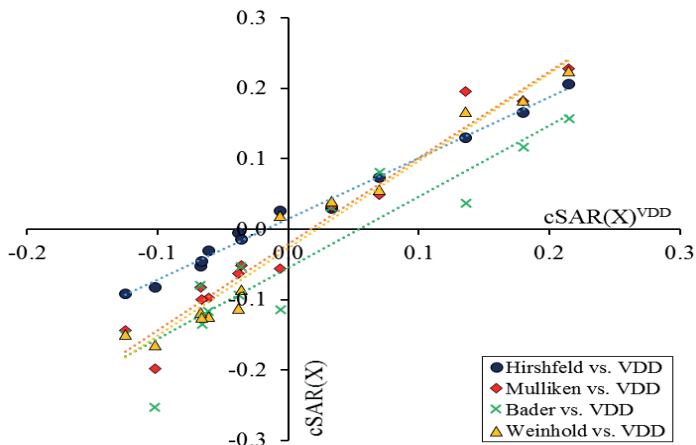


Rysunek 1. Zależności parametru przeniesienia ładunku z podstawnika X na grupę nitrozową wyrażone przez zależności różnicy cSAR oraz ładunku atomowego na podstawniku względem stałych sigma [25]

Figure 1. Para-nitrosobenzenes: plots of the charge transferred between active regions of substituents and of NO functional group (left) and the charge transferred between substituents and the NO functional group themselves (right). Reprinted from [25] with permission of Springer

Bardzo ważną właściwością modelu cSAR(X) jest to, że wartości wyznaczone za pomocą różnych metod obliczania ładunków atomowych są w znacznym stopniu skorelowane (Rys. 2) [26].





Rysunek 2. Zależności liniowe pomiędzy wartościami cSAR(X) wyznaczonymi metodami: Hirshfelda [27], Mullikena [28], Badera (AIM) [29] oraz Weinholda (NBO) [30] odłożone względem VDD Voronoy'a [31] dla para-X-podstawionych pochodnych nitrobenzenu [26]

Figure 2. Linear regressions between cSAR(X) values calculated by means of Hirshfeld [27], Mulliken [28], Bader [29] and Weinhold [30] atomic charge assessments plotted against the Voronoy charges [31], VDD, for para-X-substituted nitrobenzene derivatives [26] (an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License)

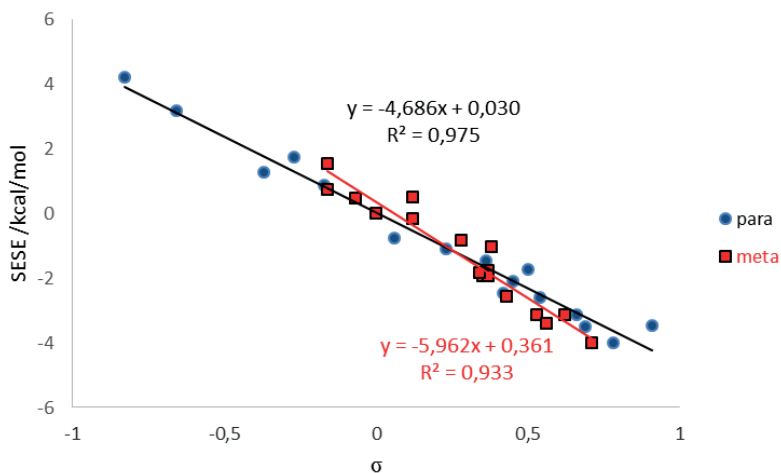
(II) **Reakcje homodesmetyczne** (por. [32]), które dla efektu podstawnikowego mają postać:



Odjęcie energii produktów od substratów (mogą to być dane zarówno termodynamiczne, jak i obliczone metodami chemii kwantowej) daje charakterystykę energetyczną efektu podstawnikowego, zwaną SESE (ang. *substituent effect stabilization energy*). Ujemna wartość SESE świadczy o destabilizującym efekcie podstawnikowym w układzie X-R-Y.

(III) **Modele pEDA i sEDA** [33]. Wartości pEDA i sEDA określają licznosc obsadzenia orbitali pi i sigma w danym płaskim fragmencie cząsteczki.

Zastosowanie wspomnianych wyżej modeli w systematycznych badaniach efektu podstawnikowego prowadzi do kilku interesujących konstatacji. W przypadku serii reakcyjnych X-R-Y, w których przebadano układy z 16 podstawnikami (X = NMe<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, OMe, CH<sub>3</sub>, H, F, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, CHO, COMe, CONH<sub>2</sub>, COOH, NO<sub>2</sub>, NO) oraz pięcioma (sześcioma) „miejscami reakcji” Y = NO<sub>2</sub> [34], COOH i COO<sup>-</sup> [35], NH<sub>2</sub> [15], OH i O<sup>-</sup> [36], okazało się, że relacje między cSAR(X) i SESE względem stałych podstawnikowych  $\sigma_m$  i  $\sigma_p$  są znacznie lepsze (wyższy współczynnik determinacji  $R^2$ ) dla *para* podstawionych pochodnych niż w układach *meta*, pomimo zastosowania odpowiednich stałych (Rys. 3).



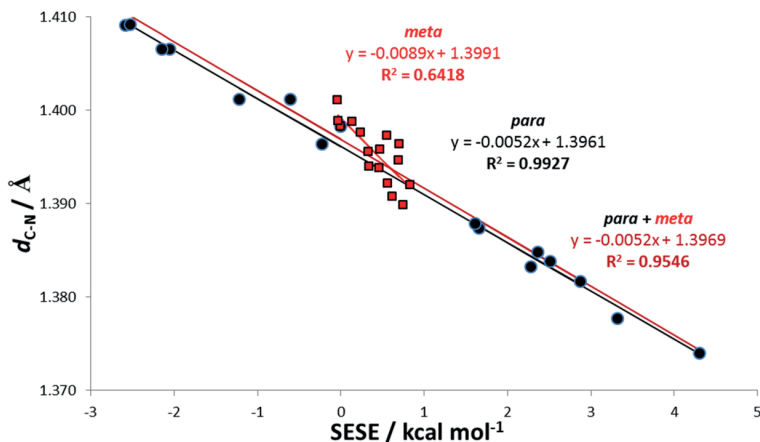
Rysunek 3. Zależność SESE od stałych podstawnikowych dla *meta*- i *para*-podstawionych pochodnych nitrobenzenu [34]

Figure 3. Dependences of SESE on the substituent constants for *meta*- and *para*-substituted nitrobenzene derivatives [34] (an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License)

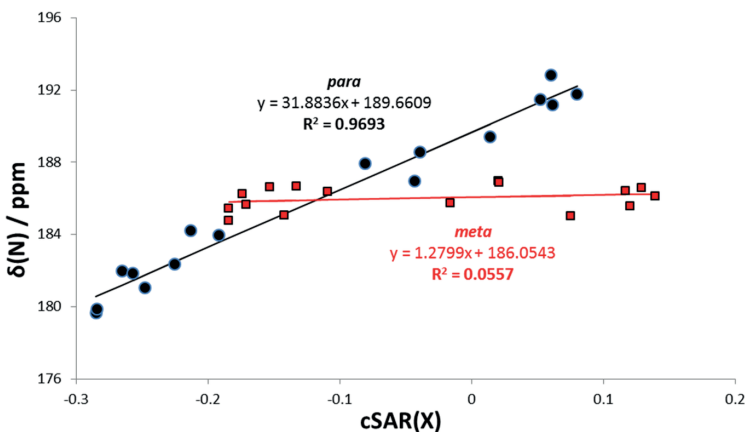
## 2. KLASYCZNY EFEKT PODSTAWNIKOWY

Przedstawiony powyżej parametr SESE jest także dobrym deskrytorem klasycznego efektu podstawnikowego, czyli typu (I), widzimy wyraźnie gorszą zależność dla *meta* podstawionych pochodnych (Rys. 4).

Podobnie wygląda zależność przesunięcia chemicznego atomu azotu,  $\delta(N)$ , od cSAR(X) *meta* i *para* podstawionych pochodnych aniliny [15] (Rys. 5). Jak widzimy, o ile zależności dla pochodnych *para* podstawionych układów dobrze spełniają regresje liniowe, to w przypadku *meta* pochodnych, sytuacja jest wyraźnie gorsza. Co więcej – występują inne zależności liniowe dla *meta* i *para* podstawionych pochodnych. Jest to sprzeczne z ideą Hammetta, że zależności dla tych układów powinny być wspólne.

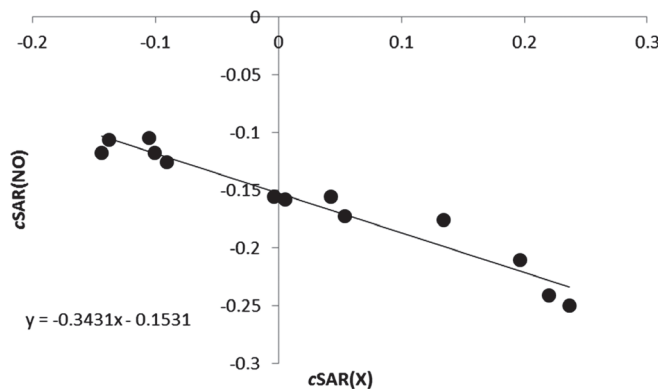


Rysunek 4. Zależności pomiędzy  $d_{\text{CN}}$  i SESE *meta*- i *para*-podstawionych pochodnych aniliny [15]  
 Figure 4. Dependences of  $d_{\text{CN}}$  on SESE for *meta*- and *para*-substituted aniline derivatives. Reproduced from Ref. [15] with permission from the PCCP Owner Societies



Rysunek 5. Zależność przesunięcia chemicznego atomu azotu,  $\delta(\text{N})$ , od cSAR(X) dla *meta*- i *para*-podstawionych pochodnych aniliny [15]  
 Figure 5. Dependences of chemical shift at nitrogen atom  $\delta(\text{N})$  on cSAR(X) for *meta*- and *para*-substituted aniline derivatives. Reproduced from Ref. [15] with permission from the PCCP Owner Societies

Zastosowanie liniowych regresji cSAR(Y) vs cSAR(X) pozwoliło ocenić czułość efektu podstawnikowego, w zależności od rodzaju grupy funkcyjnej Y. Wartości współczynnika nachylenia takich zależności liniowych dla Y = F, CF<sub>3</sub>, NMe<sub>2</sub> i NO są odpowiednio: -0,225, -0,262, -0,397 oraz -0,343 [37]. Widać wyraźnie, jak czułość efektu zależy od zdolności donorowo-akceptorowych grupy Y. Rysunek 6 przedstawia przykład jednej takiej relacji.



Rysunek 6. Zależność cSAR(Y) od cSAR(X) dla *para* podstawionych pochodnych nitrozobenzenu [37]  
 Figure 6. Dependence of cSAR(Y) on cSAR(X) for *para* substituted nitrosobenzene derivatives. Reprinted with permission from [37]. Copyright 2014 American Chemical Society

Wielkości te (współczynniki kierunkowe) ideowo są odpowiednikami stałych  $\rho$  w równaniu Hammetta, ale zauważmy, że cSAR(X) i cSAR(Y) są w tej samej skali wielkości, podczas gdy w równaniu Hammetta  $\rho$  zależy od rodzaju reakcji (procesu) i dla różnych reakcji są to wielkości nieporównywalne. Dodatkowo, tego typu relacje możemy konstruować dla dowolnych układów chemicznych także takich, dla których nie znamy wartości stałych podstawnikowych.

### 3. ODWROTNY EFEKT PODSTAWNIKOWY

Model cSAR(X) oddaje nieocenione usługi dla zrozumienia, jak znaczące mogą być różnice w zdolności elektrono-donorowych/akceptorowych podstawników X, w zależności od właściwości elektronowych grupy funkcyjnej Y. Tabela 1 [36] przedstawia wartości cSAR(X) wyznaczone w *meta* i *para* podstawionych pochodnych fenolu i anionu fenolanowego. Natomiast wartości  $\Delta$  przedstawiają zakres zmienności właściwości donorowych/akceptorowych podstawników, w zależności od grupy funkcyjnej OH lub O<sup>-</sup> i od położenia podstawników względem nich. Zauważmy, że ten zakres waha się między 0,340 (dla COCl) a 0,152 (dla H), i są to wielkości porównywalne ze zmiennością cSAR(X) wszystkich badanych podstawników (0,337 w przypadku *para*-X-Ph-O<sup>-</sup> pochodnych). A więc: **zmienność zdolności donoro-akceptorowych danego podstawnika może być tego samego rzędu co zmienność tych właściwości, biorąc pod uwagę wszystkie podstawniki w serii!** Warto też zauważyć, że różnice wartości cSAR(X) dla *meta*- i *para*- podstawionych pochodnych są dużo mniejsze, zwłaszcza dla pochodnych fenolu, dla którego położenie *meta* jest z punktu widzenia reaktywności elektronoakceptorowe. Zauważmy też, że dla fenolanów wartości  $\Delta 2$  są dla podstawników elektrono-akceptorowych 2–3 razy większe niż dla elektrono-donorowych. Wyraźnie widać tu efekty rezonansowe.

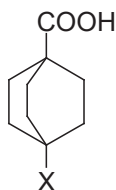
Tabela 1. Wartości cSAR(X) dla X-Ph-OH i X-Ph-O<sup>-</sup>; Δ1 i Δ2 oznaczają zakresy zmienności cSAR dla poszczególnych podstawników X w podstawionych pochodnych fenolu i fenolanów, zaś Δ dla obu serii łącznie [36]

Table 1. cSAR(X) for X-Ph-OH and X-Ph-O<sup>-</sup>; Δ1, Δ2 and Δ denote range of cSAR variability for particular X in phenols, phenolates and both series, respectively [36]

X	X-Ph-OH			X-Ph-O <sup>-</sup>			Δ
	<i>para</i>	<i>meta</i>	Δ1	<i>para</i>	<i>meta</i>	Δ2	
NO	-0,162	-0,122	0,040	-0,439	-0,270	0,169	0,317
NO <sub>2</sub>	-0,163	-0,129	0,035	-0,441	-0,276	0,165	0,312
CN	-0,167	-0,138	0,029	-0,373	-0,272	0,101	0,235
COCl	-0,162	-0,123	0,039	-0,463	-0,308	0,155	0,340
CF <sub>3</sub>	-0,113	-0,087	0,026	-0,314	-0,219	0,095	0,227
COMe	-0,097	-0,063	0,034	-0,362	-0,222	0,139	0,299
COOH	-0,115	-0,082	0,033	-0,368	-0,232	0,136	0,286
CHO	-0,130	-0,096	0,034	-0,382	-0,244	0,138	0,286
CONH <sub>2</sub>	-0,079	-0,048	0,031	-0,333	-0,201	0,132	0,285
Cl	-0,064	-0,037	0,027	-0,228	-0,180	0,048	0,191
F	-0,044	-0,019	0,024	-0,176	-0,128	0,049	0,157
H	-0,017	0,007	0,024	-0,146	-0,087	0,059	0,152
Me	0,013	0,039	0,026	-0,147	-0,088	0,059	0,186
OMe	0,042	0,073	0,031	-0,133	-0,074	0,059	0,206
OH	0,030	0,058	0,028	-0,126	-0,067	0,058	0,184
NH <sub>2</sub>	0,072	0,108	0,035	-0,130	-0,044	0,087	0,238
NMe <sub>2</sub>	0,095	0,137	0,042	-0,169	-0,086	0,083	0,306
zakres	0,262	0,275	0,018	0,337	0,265	0,121	

#### 4. NATURA EFEKTU PODSTAWNIKOWEGO

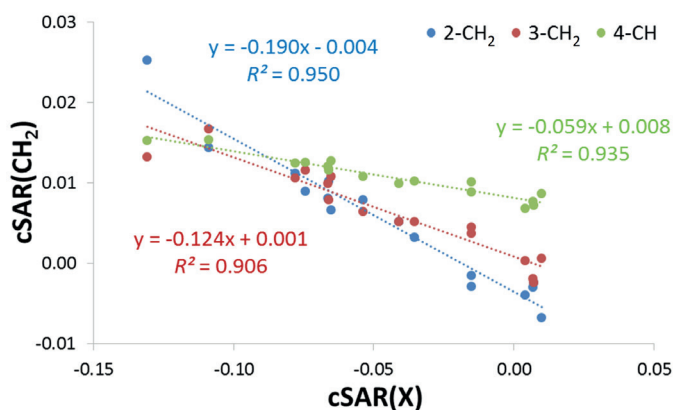
Kolejnym godnym zauważenia zastosowaniem modelu cSAR(X) jest wykorzystanie go do oceny efektu indukcyjnego. Klasyczne podejście zaproponowane przez Roberta i Morelanda [38], oparte jest na założeniu, że oddziaływania między podstawnikiem X a grupą funkcyjną w 1,4-podstawionym kwasie bicyklo[2.2.2]oktanowym mają charakter indukcyjny, gdyż wszystkie atomy węgla w szkieletcie węglowodorowym mają hybrydyzację sp<sup>3</sup> (Schemat 3) (pominięto wodory grup CH<sub>2</sub>).



Schemat 3. 1,4-podstawiony kwas bicyklo[2.2.2]oktanowy

Scheme 3. 4-X-bicyclo[2.2.2]octane-1-carboxylic acids

Zastosowanie modelu cSAR do grup  $\text{CH}_2$  w monopodstawionych pochodnych 1-X-bicyklo[2.2.2]oktanu (1-X-BCO) i odniesienie wartości  $\text{cSAR}(\text{CH}_2)$  do  $\text{cSAR}(\text{X})$  pokazało, że współczynniki nachylenia otrzymanych zależności liniowych mają się do siebie jak 3:2:1 (Rys. 7) [39]. Taką relację przewiduje się dla efektu indukcyjnego [9].



Rysunek 7. Zależności  $\text{cSAR}(\text{CH}_2)$  w pozycjach 2–4 od  $\text{cSAR}(\text{X})$  dla podstawionych pochodnych 1-X-BCO [39]

Figure 7. Dependence of  $\text{cSAR}(\text{CH}_2)$  in positions 2–4 on  $\text{cSAR}(\text{X})$  for 1-X-BCO derivatives [39] (ACS Author Choice License)

Od niemal pół wieku prowadzona jest dysputa, czy oddziaływania, jakie obserwujemy dla 1,4-dwupodstawionych pochodnych są realizowane przez wiązania (a więc jako efekt indukcyjny) czy – na przykład – jako oddziaływania elektrostatyczne typu dipol-dipol, nazywane w związku z tym jako *field effect*. Wartości stałych podstawnikowych  $F$ , które zdefiniowano dla tego typu oddziaływań, traktowanych jako indukcyjne lub jako efekt pola elektrostatycznego, są dostępne w zbiorczym przeglądzie Tafta i in. [40] Warto jednak zaznaczyć, że badania przeprowadzone przez Topsoma [41, 42], a później Exnera [43], z zastosowaniem metody izolowanych cząsteczek wykazały, że efekt pola jest zaniedbywalny. Tak więc pierwotna koncepcja Roberta i Morelanda [38], potwierdzona także przez podobne badania pochodnych chinuklidyny [44–46], okazuje się słuszna, zwłaszcza wobec prezen-

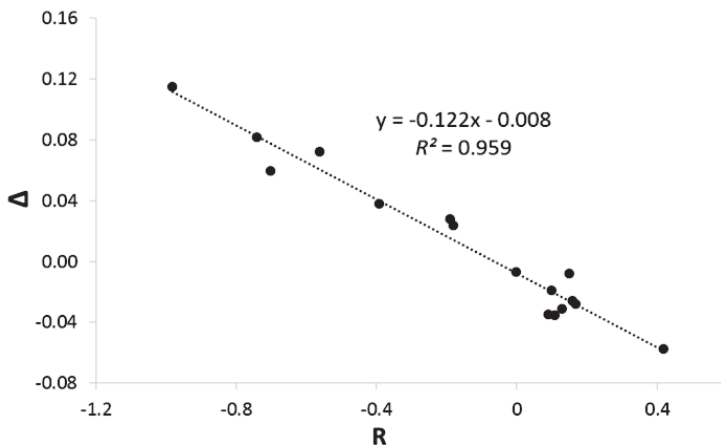
wanych wyników w pracy [39]. Wartości stałych indukcyjnych  $\sigma_{\text{ind}}$  z pracy Roberta [38] były wielokrotnie i na różne sposoby wykorzystywane w rozważaniach dotyczących oceny efektów rezonansowych (równanie 3). Tabela 2 przedstawia zestawienie stałych podstawnikowych  $\sigma_p$ , oraz deskryptorów efektu indukcyjnego/pola Foraz rezonansowego R z danymi dla 1-X-BCO i X-Ph. Różnica wartości cSAR(X) w 1-X-BCO oraz X-Ph –  $\Delta$ , jest miarą efektu rezonansowego przy założeniu, że odległości między X i Y w obu omawianych układach są blisko siebie [12, 13].

Tabela 2. Wartości cSAR(X) dla mono-podstawionych pochodnych benzenu i BCO [39]  
Table 2. cSAR(X) values for monosubstituted benzene and BCO derivatives [39]

	$\sigma_p^a$	F <sup>a</sup>	R <sup>a</sup>	1-X-BCO	X-Ph	$\Delta$
				cSAR(X)	cSAR(X)	
NO	0,91	0,49	0,42	-0,074	-0,132	-0,058
NO <sub>2</sub>	0,78	0,65	0,13	-0,109	-0,140	-0,031
CN	0,66	0,51	0,15	-0,131	-0,139	-0,008
CF <sub>3</sub>	0,54	0,38	0,16	-0,065	-0,091	-0,026
COMe	0,50	0,33	0,17	-0,041	-0,069	-0,028
COOH	0,45	0,34	0,11	-0,054	-0,089	-0,035
CHO	0,42	0,33	0,09	-0,066	-0,101	-0,035
CONH <sub>2</sub>	0,36	0,26	0,10	-0,035	-0,055	-0,019
Cl	0,23	0,42	-0,19	-0,078	-0,050	0,028
F	0,06	0,45	-0,39	-0,066	-0,028	0,038
H	0,00	0,03	0,00	0,007	0,000	-0,007
Me	-0,17	0,01	-0,18	0,007	0,030	0,024
OMe	-0,27	0,29	-0,56	-0,015	0,057	0,072
OH	-0,37	0,33	-0,70	-0,015	0,044	0,059
NH <sub>2</sub>	-0,66	0,08	-0,74	0,010	0,091	0,081
NMe <sub>2</sub>	-0,83	0,15	-0,98	0,004	0,119	0,115
zakres	1,73			0,141	0,259	

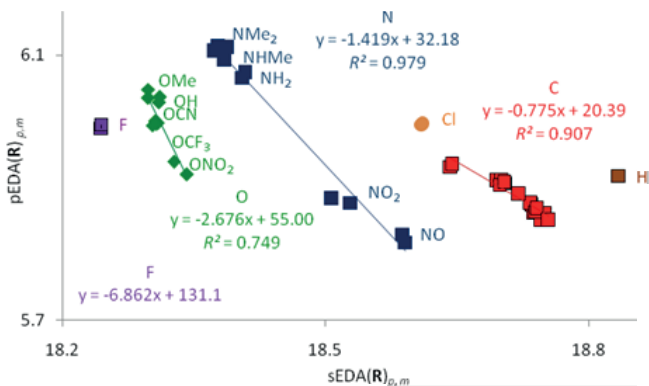
<sup>a</sup> Dane wg [40].

Przedstawiona na Rysunku 8 regresja  $\Delta$  względem R dokumentuje bardzo dobrą zgodność między *par excellence* empirycznymi parametrami R, a danymi otrzymanymi za pomocą modelowania kwantowo-chemicznego.

Rysunek 8. Zależność  $\Delta$  względem R [39]Figure 8. Dependence of  $\Delta$  on resonance substituent constant R [39] (ACS Author Choice License)

## 5. WPŁYW PODSTAWNIKA NA $\sigma$ - I $\pi$ -ELEKTRONOWĄ STRUKTURĘ UKŁADU

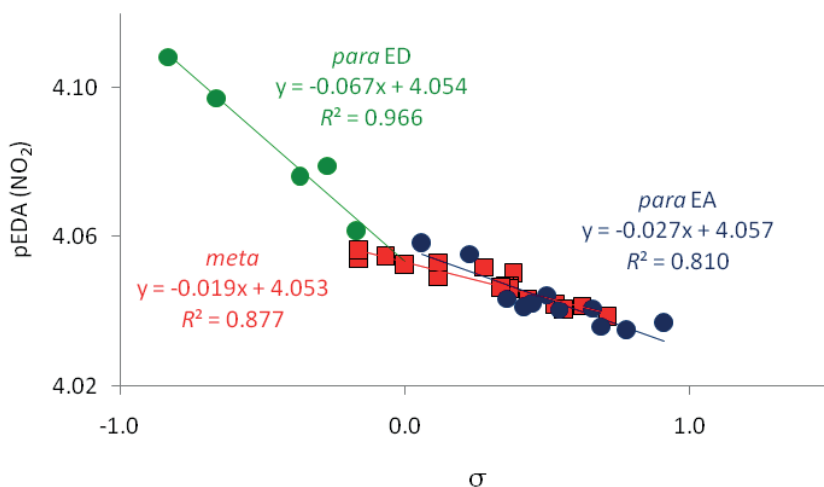
Zastosowanie pEDA i sEDA pozwoliło na opis struktury elektronicznej pierścienia benzenowego ujawniając złożoność relacji między strukturą  $\sigma$ - i  $\pi$ -elektronową, w zależności od rodzaju podstawników (Rys. 9) [47].

Rysunek 9. Zależność pEDA(R) od sEDA(R) dla *meta*- i *para*- podstawionych pochodnych nitrobenzenu. W przypadku czerwonych kwadratów sekwencja jest następująca: Me, CN, CF<sub>3</sub>, CONH<sub>2</sub>, COOH, COMe, COCl, CHO [47]Figure 9. Dependence of pEDA(R) on sEDA(R) for *meta*- and *para*- substituted nitrobenzene derivatives. For red points the sequence is Me, CN, CF<sub>3</sub>, CONH<sub>2</sub>, COOH, COMe, COCl, CHO. Reprinted with permission from [47]. Copyright 2017 American Chemical Society



Zauważmy, że obsadzenie orbitali sigma atomów węgla pierścienia (tj. wartości sEDA) rośnie wraz z obniżaniem się elektroujemności atomu łącznikowego X z pierścieniem. Jednocześnie widać wyraźnie, że w przypadku podstawników o tym samym atomie łącznikowym, zróżnicowanie sEDA zależy też od elektronów  $\pi$  podstawnika. Im bardziej podstawnik jest  $\pi$ -donorowy, tym większe są wartości pEDA i mniejsze sEDA.

Zastosowanie modelu pEDA pozwala wykazać, że wartości pEDA grupy nitrowej dobrze spełniają regułę Hammetta (Rys. 10). Jednakże wartości pEDA( $\text{NO}_2$ ) w układach z elektrodonorowymi podstawnikami w pozycji *para* zależą 2–3 razy silniej od stałych  $\sigma$  niż pozostałe *para* podstawniki, a najsłabsza jest zależność dla *meta* podstawionych pochodnych [47]. W ten sposób intuicyjne domniemania dotyczące struktury elektronowej grupy nitrowej znalazły ilościowy opis.

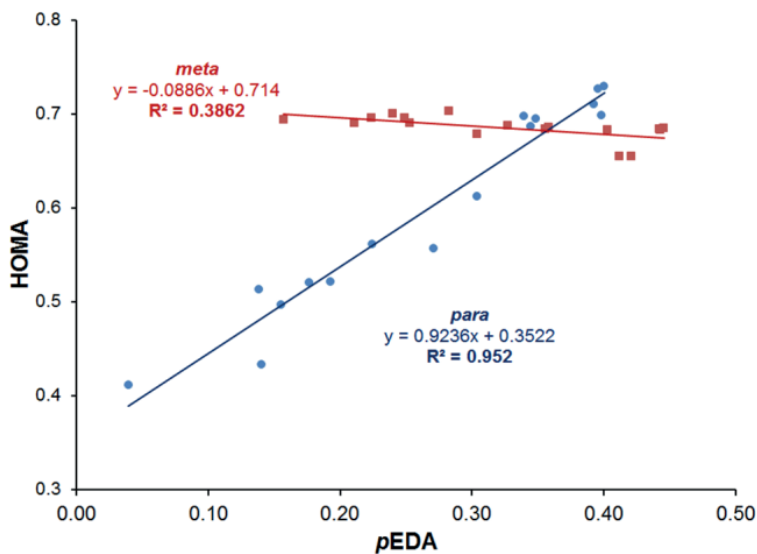


Rysunek 10. Zależności wartości pEDA( $\text{NO}_2$ ) od stałych  $\sigma$  dla *meta*- i *para*-podstawionych pochodnych nitrobenzenu [47]

Figure 10. Dependences of pEDA( $\text{NO}_2$ ) values on substituent constants  $\sigma$  for *meta*- and *para*-substituted nitrobenzene derivatives. Reprinted with permission from [47]. Copyright 2017 American Chemical Society

## 6. WPŁYW PODSTAWNIKA NA WŁAŚCIWOŚCI TRANSMITERA

Analizę wpływu podstawnika na właściwości transmitera, charakteryzowane przez indeks HOMA i populację elektronów  $\pi$  w pierścieniu pochodnych fenolanów, określaną przez pEDA, przedstawia Rysunek 11 [36]. Jak widzimy, różnice otrzymanych zależności dla *meta* i *para* podstawionych pochodnych są dramatyczne, chociaż intuicyjnie zrozumiałe, jednak to ilościowe ujęcie dzięki parametrowi pEDA ujawnia zakres zmienności oraz ich charakter.



Rysunek 11. Zależność HOMA od pEDA dla *meta*- i *para*-podstawionych pochodnych fenolanów [36]  
Figure 11. Dependences of HOMA on pEDA for *meta*- and *para*- substituted phenolate derivatives [36]  
(an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License)

## PODSUMOWANIE

Podsumowując można stwierdzić, że zastosowanie metod chemii kwantowej do opisu efektu podstawnikowego jest bardzo owocne (efektywne). Ilościowe charakterystyki efektu podstawnikowego są zdefiniowane na gruncie właściwości fizycznych i na ogół dobrze korelują z parametrami empirycznymi. Niewątpliwą zaletą przedstawionych charakterystyk jest to, że pozwalają one na głębsze zrozumienie wewnątrzcząsteczkowych oddziaływań nazywanych ogólnie efektami podstawnikowymi, a także możliwość zastosowania do układów, w przypadku których nie ma stosownych stałych podstawnikowych.

## PODZIĘKOWANIA

H.S. dziękuje Politechnice Warszawskiej za finansowe wsparcie pracy w ramach dotacji statutowej.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] L.P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.*, 1937, **59**, 96.
- [2] L.P. Hammett, *Physical Organic Chemistry*, McGraw-Hill, New York 1940.
- [3] P. Zuman, *Substituent Effects in Organic Polarography*, Plenum Press, New York 1967.
- [4] J.S. Jaworski, M.K. Kalinowski, rozdz. 8 w *Similarity models in organic chemistry, biochemistry and related fields*, R. Zalewski, T.M. Krygowski, J. Shorter Eds, Elsevier, Amsterdam 1991.
- [5] A.R. Katritzky, R.D. Topsom, [w:] *Advances in Linear Free Energy Relationships*, N.B. Chapman, J. Shorter (Red.), rozdz. 3, Plenum Press, London 1972.
- [6] C. Laurence, [w:] *Similarity models in organic chemistry, biochemistry and related fields*, rozdz. 3, R. Zalewski, T.M. Krygowski, J. Shorter (Red.), Elsevier, Amsterdam 1991.
- [7] O. Exner, [w:] *Advances in Linear Free Energy Relationships*, rozdz.1, N.B. Chapman, J. Shorter, (Red.), Plenum Press, London 1972, s. 1.
- [8] T.M. Krygowski, B.T. Stępień, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 3482.
- [9] O. Exner, S. Bohm, *Curr. Org. Chem.*, 2006, **10**, 763.
- [10] A. Fischer, G.J. Leary, R.D. Topsom, J. Vaughan, *J. Chem. Soc. B*, **1966**, 782.
- [11] H.C. Brown, Y. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 4979.
- [12] R.W. Taft, I.C. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 2436.
- [13] R.W. Taft, *J. Phys. Chem.*, 1960, **64**, 1805.
- [14] *Similarity Models in Organic Chemistry, Biochemistry and Related Fields*, R.I. Zalewski, T.M. Krygowski, J. Shorter (Red.), Elsevier, Amsterdam 1991.
- [15] H. Szatyłowicz, T. Siodła, O.A. Stasyuk, T.M. Krygowski, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2016, **18**, 11711m
- [16] H.H. Jaffe, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 4261.
- [17] M.J.S. Dewar, R. Golden, J.M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 4187.
- [18] S. Ehrenson, *Progr. Phys. Org. Chem.*, 1964, **2**, 195.
- [19] S. R. Gadre, C.H. Suresh, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 2625.
- [20] B. Galabov, S. Ilieva, H.F. Schaefer III, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 6382.
- [21] N. Sadlej-Sosnowska, *J. Phys. Chem. A* 2007, **111**, 11134.
- [22] B. Galabov, S. Ilieva, B. Hadijeva, Y. Atanasov, H.F. Schaefer III, *J. Phys. Chem.*, 2008, **112**, 6700.
- [23] N. Sadlej-Sosnowska, *Polish J. Chem.*, 2007, **81**, 1123.
- [24] N. Sadlej-Sosnowska, *Chem. Phys. Lett.*, 2007, **447**, 192.
- [25] T.M. Krygowski, N. Sadlej-Sosnowska, *Struct. Chem.*, 2011, **22**, 17.
- [26] O.A. Stasyuk, H. Szatyłowicz, C.F. Guerra, T.M. Krygowski, *Struct. Chem.*, 2015, **26**, 905.
- [27] F.L. Hirshfeld, *Theor. Chim. Acta*, 1977, **44**, 129.
- [28] R.S. Mulliken, *J. Chem. Phys.*, 1955, **23**, 1833.
- [29] R.W.F. Bader, *Atoms in molecules a quantum theory*, Clarendon Press, 1990.
- [30] F. Weinhold, C.R. Landis, *Valency and bonding A natural bond orbital donor-acceptor perspective*, Cambridge University Press, 2005.
- [31] F.M. Bickelhaupt, N.I.R. van Eikema Hemmes, C.F. Guerra, E.J. Barends, *Organometallics*, 1996, **15**, 1823.
- [32] M.K. Cyranski, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 3773.
- [33] W.P. Oziminski, J.C. Dobrowolski, *J. Phys. Org. Chem.*, 2009, **22**, 769.
- [34] H. Szatyłowicz, A. Jezuita, K. Ejsmont, T.M. Krygowski, *Struct. Chem.*, 2017, **28**, 1125.
- [35] K.S. Varaksin, H. Szatyłowicz, T.M. Krygowski, *J. Mol. Struct.*, 2017, **1137**, 581.
- [36] M. Shahamirian, H. Szatyłowicz, T.M. Krygowski, *Struct. Chem.*, 2017, DOI: 10.1007/s11224-017-0965-4.

- [37] T. Siodla, W.P. Oziminski, M. Hoffmann, H. Koroniak, T.M. Krygowski, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 7321.
- [38] J.D. Roberts, W.T. Moreland, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 2167.
- [39] H. Szatyłowicz, T. Siodla, T.M. Krygowski, *ACS Omega*, 2017, **2**, 1746.
- [40] C. Hansch, A. Leo, A. R.W. Taft, *Chem. Rev.*, 1991, **91**, 165.
- [41] R.D. Topsom, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 39.
- [42] R.D. Topsom, *Acc. Chem. Res.*, 1983, **16**, 292.
- [43] O. Exner, S. Bohm, *Chem. Eur. J.*, 2003, **9**, 4723.
- [44] J. Palacek, J. Hlavaty, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 1973, **38**, 1985.
- [45] C.A. Grob, M.G. Schlageter, *Helv. Chim. Acta*, 1974, **57**, 509.
- [46] I.A. Koppel, M. Mishima, L.M. Stock, R.W. Taft, R.D. Topsom, *J. Phys. Org. Chem.*, 1993, **6**, 685.
- [47] H. Szatyłowicz, A. Jezuita, K. Ejsmont, T.M. Krygowski, *J. Phys. Chem. A* 2017, DOI: 10.1021/acs.jpca.7b03418.