



KACPER BŁAZIAK

A-21-6
K-c-125
K-c-124
K-c-123

**BADANIA MECHANIZMÓW REAKCJI ODCZYNNIKÓW NUKLEOFILOWYCH
Z NITROARENAMI Z WYKORZYSTANIEM TECHNIK SPEKTROMETRII MAS
ORAZ METOD OBLICZENIOWYCH**

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.385/16



90000000193798

Praca doktorska wykonana pod kierunkiem
prof. Witolda Danikiewicza w Zespole
Spektrometrii Mas Instytutu Chemii
Organicznej Polskiej Akademii Nauk.



B. Org, 385/16

Składam podziękowania Prof. Witoldowi Danikiewiczowi za wiele cennych uwag, bez których powstanie poniżej rozprawy nie byłoby możliwe, dużą swobodę działania oraz za życzliwość w trakcie całego okresu pracy w Zespole.

Wyrazy podziękowania kieruję również do Prof. Mieczysława Mąkoszy za udzielanie ważnych wskazówek chemicznych oraz cenne dyskusje pozanaukowe.

Poniższa praca doktorska została częściowo sfinansowana dzięki wsparciu Narodowego Centrum Nauki, NCN w ramach grantu pt.: „*Badania mechanizmów reakcji odczynników nukleofilowych z nitroarenami z wykorzystaniem technik spektrometrii mas i metod obliczeniowych*” o numerze UMO-2012/05/B/ST4/01161.

Spis treści

Skróty, symbole i jednostki stosowane w pracy	7
I Wprowadzenie i cel pracy	9
II Przegląd literatury	11
II.1 Reakcje nukleofilów z nitroarenami w fazie skondensowanej	12
II.1.1 Klasyczne ujęcie reakcji S_NAr	16
II.1.2 Podstawienie wodoru S_NArH	18
II.1.3 Czynniki decydujące o mechanizmie reakcji nukleofilowych	24
II.2. Badania reakcji nukleofilowych w fazie gazowej	32
II.2.1. Spektrometry mas stosowane w badaniach reakcji w fazie gazowej	33
II.2.2 Techniki jonizacji w spektrometrii mas	35
II.2.3 Metody pośredniego wytwarzania anionów	38
II.2.4 Badania mechanizmów reakcji anionów z nitroarenami w fazie gazowej	40
II.4 Badania teoretyczne mechanizmów reakcji czynników nukleofilowych z nitroarenami	45
II.4.1 Teoria Funkcjonału Gęstości, DFT	48
II.4.2 Badania reakcji podstawienia aromatycznego metodami obliczeniowymi	55
III Badania własne i dyskusja wyników	59
III.1 Eksperymentalne i teoretyczne badania konkurencyjnych reakcji S_NArH i S_NAr	61
III.1.1 Wybór modelu eksperymentalnego i próby wytwarzania anionów	61
III.1.2 Reakcje anionów <i>N</i> -metylo-2- <i>X</i> -5-nitroanilidów kwasu malonowego (<i>X</i> = H, F, Cl)	66
III.1.3 Reakcje anionów <i>N</i> -metylo-2- <i>X</i> -5-nitroacetanilidów (<i>X</i> = H, F, Cl)	73
III.1.4 Wnioski	82
III.2 Modelowanie kinetycznego efektu izotopowego	84
III.2.1 Reakcja anionu sulfonu chlorometylowo-fenylowego z 4-bromo-2-deuteronitrobenzenem	85
III.2.2 Wnioski i dyskusja wyników	86
III.3 Reakcje nukleofilów z <i>para</i> -halonitrobenzenami	89
III.3.1 Reakcje międzycząsteczkowe	91
III.3.2 Reakcje wewnątrzcząsteczkowe	97
III.3.4 Wnioski	102
III.4 Nukleofilowość, elektrofilowość i aromatyczność w reakcjach S_NArH i S_NAr	103
III.4.1 Aromatyczność	103
III.4.2 Lokalna elektrofilowość i nukleofilowość reagentów	111
III.4.3 Wnioski	123

III.5 Względne szybkości reakcji addycji nukleofila do pierścienia podstawionego nitrobenzenu.....	125
III.5.1 Reakcje 4-X-nitrobenzenów	125
III.5.2 Reakcje 3-X-nitrobenzenów	129
III.5.3 Reakcje 2-X-nitrobenzenów	135
III.5.4 Reakcje 2-X-4-Y-nitrobenzenów	142
III.5.6 Wnioski.....	146
III.6 Wpływ rozpuszczalnika i temperatury na parametry kinetyczne reakcji.....	147
III.6.1 Wpływ rozpuszczalnika w ujęciu teoretycznym	147
III.6.2 Wpływ temperatury na stabilność produktów reakcji	152
III.6.3 Wnioski.....	156
IV Wnioski końcowe	157
V Część eksperymentalna.....	160
V.1 Synteza związków modelowych	160
V.2 Ogólne procedury pomiarów spektralnych	162
V.3 Widma fragmentacyjne	163
V.4 Oprogramowanie i infrastruktura obliczeniowa.....	170
V.5 Szczegóły ogólnej procedury obliczeniowej metodami DFT	171
V.6 Szczegóły obliczeń wskaźników reaktywności.....	172
V.6.1. Indeks aromatyczności HOMA	172
V.6.2. Elektrofilowość i nukleofilowość globalna i lokalna	173
V.7 Wybór metody obliczeniowej oraz dodatkowe parametry energetyczne reakcji.....	175
Załącznik do rozdziału III.3.....	178
Załącznik do rozdziału III.5.....	182
Załącznik do rozdziału III.6.....	189
Literatura.....	190
Spis grafiki	195
Spis tabel.....	201
Skrócony opis pracy w języku polskim	206
Skrócony opis pracy w języku angielskim.....	208
Dorobek naukowy.....	210

Skróty, symbole i jednostki stosowane w pracy

f_k^-, f_k^+ – funkcje Fukui;

k_B – stała Boltzmanna;

$\rho_N(\vec{r}), \rho_{N+1}(\vec{r}), \rho_{N-1}(\vec{r})$ – gęstości elektronowe układów $N, N+1, N-1$ elektronowych;

ω^- – nukleofilowość;

ω^+ – elektrofilowość;

CI, APCI – jonizacja chemiczna, jonizacja chemiczna pod ciśnieniem atmosferycznym, (*Chemical Ionization, Atmospheric Pressure Chemical Ionization*);

CID – dysocjacja wywoływana zderzeniami (*Collisio-Induced Dissociation*);

DFT – Teoria Funkcjonału Gęstości, (*Density Functional Theory*);

DMF – *N,N*-dimetyloformamid;

DMSO – dimetylosulfotlenek;

EA – powinowactwo do elektronu (*Electron Affinity*);

EI – jonizacja elektronami, (*Electron Ionization*);

ES, ESI – jonizacja typu elektrosprej (elektrozpraszanie), (*Electrospray, Electrospray Ionization*);

FA – *Flowing Afterglow* (typ spektrometru mas z reaktorem gazowym - brak polskiego tłumaczenia nazwy);

FT-ICR – typ spektrometru, analizator cyklotronowego rezonansu jonów z fourierowską transformacją wyników, (*Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance*);

G – energia swobodna Gibbsa;

H – entalpia;

h – stała Plancka;

HOMA – indeks aromatyczności (*The Harmonic Oscillator Model of Aromaticity*);

IE – energia jonizacji (*Ionization energy*);

IRMPD – technika fragmentacji w spektrometrii mas, (*InfraRed Multiple Photon Dissociation Spectroscopy*);

k – stała szybkości reakcji;

KIE – kinetyczny efekt izotopowy, (*Kinetic Isotope Effect*).

LG – grupa odchodząca, (*Leaving Group*);

Me – grupa metylowa;

MS – spektrometria mas, (*Mass Spectrometry*);

Nu – nukleofil;

PA – powinowactwo do protonu, (*Proton Affinity*);

PG – wybrana grupa atomów w strukturze elektrofila (*Permanent Group*);

R – uniwersalna stała gazowa;

S – entropia;

S_N(ANRORC) – nukleofilowa substytucja, addycja nukleofila, otwarcie i zamknięcie pierścienia, (*Nucleophilic Substitution, Addition of the Nucleophile, Ring Opening and Ring Closure*);

S_NAr – nukleofilowa substytucja aromatyczna, (*Nucleophilic Aromatic Substitution*);

S_NArH – nukleofilowe aromatyczne podstawienie wodoru, (*Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*);

T – temperature;

t-Bu – grupa *tert*-butylowa;

VNS – reakcja zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru, (*Vicarious Nucleophilic Substitution of Hydrogen*);

X, Y, R – podstawnik w pierścieniu aromatycznym;

η – twardość chemiczna (*Chemical hardness*);

μ – potencjał chemiczny;

W niniejszej pracy została wprowadzona podwójna notacja odnośników. Odnośniki w formie cyfr arabskich wskazują pozycje w końcowym spisie literatury. Odnośniki w postaci cyfr rzymskich odnoszą się do bieżących komentarzy w postaci przypisów dolnych.

Dodatkowo, do opisu ścieżek energetycznych reakcji obliczonych przy pomocy metod DFT, wymiennie stosowane są synonimy: energia, energia Gibbsa, energia potencjalna odnosząc się do tego samego parametru opisującego wartości entalpii swobodnej Gibbsa ΔG w kcal/mol.

I Wprowadzenie i cel pracy

Reakcje nukleofili z nitroarenami stanowią bardzo ważną grupę reakcji wykorzystywanych w syntezie organicznej. Aromatyczna substytucja nukleofilowa została opisana po raz pierwszy w drugiej połowie XIX wieku i po dziś dzień stanowi przedmiot badań, zarówno w zakresie podstawowym jak i aplikacyjnym.

W reakcji nukleofilowej substytucji aromatycznej akceptorem ładunku w postaci pary elektronowej jest pierścień aromatyczny, zawierający jedną lub większą liczbę grup elektronoakceptorowych. Donorem gęstości elektronowej jest nukleofil, który wnosząc parę elektronową umożliwia utworzenie wiązania σ z centrum elektrofilowym. W wyniku ataku nukleofila następuje podstawienie atomu lub grupy atomów zajmujących miejsce przy centrum reakcyjnym. Reakcja tego typu rozpatrywana jest według dwóch podstawowych mechanizmów: S_NAr oraz S_NArH . Pierwsze klasyczne ujęcie procesu polega na reakcji podstawienia halogenu, grupy metoksyowej lub innej grupy funkcyjnej o względnie wysokim potencjale nukleofugowym. Drugi typ stanowią reakcje podstawienia wodoru. Polegają one na addycji nukleofila do atomu węgla, przy którym znajduje się atom wodoru, a następnie jego eliminacji, której przebieg wymuszany jest zastosowaniem specyficznych warunków reakcji oraz odpowiedniej struktury nukleofila.

Aktualny stan wiedzy, zawarty w licznych publikacjach, dotyczący metod syntezy, badań nad mechanizmem reakcji, analiz spektralnych produktów reakcji czy badań teoretycznych właściwości molekularnych, nie jest jednak kompletny i wymaga uzupełniania. W poniższej pracy, wykorzystując eksperymentalne techniki spektrometrii mas oraz zaawansowane metody chemii teoretycznej, podjąłem próbę przeglądu oraz weryfikacji mechanistycznego oblicza reakcji nukleofilowej substytucji aromatycznej. Uwzględniłem w opisie mechanizmu reakcji procesy podstawienia wodoru, które do tej pory były pomijane w tym kontekście w literaturze przedmiotu.

Wykorzystanie technik spektrometrii mas pozwala na obserwację krótko żyjących produktów pośrednich reakcji anionowych, na podstawie których możliwe jest określenie poszczególnych kroków mechanizmu. W przeciwieństwie do reakcji w roztworze, faza gazowa pozwala na określenie bezpośrednich różnic w szybkościach procesów, niezależnie od rozpuszczalnika i efektów z nim związanych. Niezakłócone efektami rozpuszczalnika właściwości elektronowe badanych struktur zostaną określone na podstawie pomiarów

spektralnych, a wnioski z nich płynące, zweryfikowane w oparciu o dane eksperymentów *in silico*¹ przeprowadzonych z użyciem metod Teorii Funkcjonału Gęstości, DFT.

Celem poniższej pracy jest przeprowadzenie analizy parametrów kinetycznych i termodynamicznych reakcji S_NAr i S_NArH oraz sformułowanie możliwie ogólnego opisu mechanizmu oraz preferencji energetycznych reagentów. W swojej rozprawie zebrałem i opisałem czynniki wpływające na szybkość reakcji addycji nukleofila do centrum elektrofilowego zlokalizowanego w pierścieniu aromatycznym. Skwantyfikowałem wpływ podstawnika w pierścieniu aromatycznym na szybkość reakcji nukleofilowych. Ta część pracy ma charakter eksploracyjny i poszerza dotychczasowy stan wiedzy, ponieważ obejmuje ona zakres pochodnych nitrobenzenów, które nie zostały opisane do tej pory w tym kontekście. Jako związki modelowe wybrałem mono-, di- oraz tripodstawione pierścienie aromatyczne zawierające grupę nitrową.

Dodatkowym celem pracy jest opis przebiegu reakcji nukleofilowych arenów z nukleofilami wykorzystujący analizę zmian wartości parametrów elektrofilowości, nukleofilowości oraz aromatyczności wzdłuż ścieżki reakcji.

W celu kompleksowego przedstawienia aspektów mechanizmu przeprowadziłem także analizy różnic parametrów energetycznych, wynikających ze składu izotopowego nitrobenzenów, wpływu temperatury oraz rozpuszczalnika.

Wyniki przedstawione w pracy zostały częściowo opublikowane w:

- K. Błaziak, M. Mąkosza, W. Danikiewicz, *Chemistry – A European Journal*, **2015**, *21*, 6048–6051.

¹ łac. w krzemie, termin oznacza badania przy pomocy symulacji komputerowych.

II Przegląd literatury

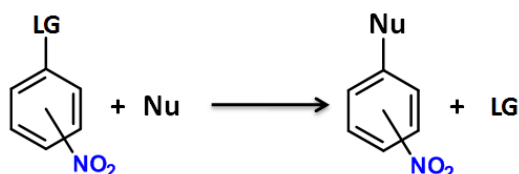
Przedmiotem niniejszej pracy są badania mechanizmów reakcji czynników nukleofilowych ze związkami aromatycznymi o charakterze elektrofilowym, zawierającymi grupę nitrową. W celu przybliżenia dotychczasowej wiedzy na temat tytułowych reakcji oraz metod ich badania w pierwszej części pracy przedstawię następujące aspekty tego zagadnienia:

- opis znanych, wykorzystywanych w syntezie reakcji między nukleofilami a nitrozwiązkami aromatycznymi. Ta część opisu dotychczasowego stanu wiedzy pozwoli na zobrazowanie różnorodności procesów typu S_NAr , S_NArH oraz metod przeprowadzania przemian produktów pośrednich (σ -adduktów) w produkty końcowe reakcji;
- opis dostępnych w literaturze badań dotyczących reakcji nukleofili z nitroarenami w fazie gazowej z wykorzystaniem technik spektrometrii mas. Omówione w tym miejscu zostaną techniki spektralne oraz problematyka z nimi związana;
- przegląd dotychczasowych prac obliczeniowych, które swoją tematyką obejmowały problem badań mechanizmów reakcji czynników nukleofilowych z nitroarenami.

Nieuniknionym jest postrzeganie reakcji w fazie gazowej przez pryzmat ich odpowiedników w fazie skondensowanej. Dlatego w pierwszych rozdziałach części literaturowej omówione zostaną zarówno aspekty chemii syntetycznej, jak i chemii instrumentalnej dotyczącej nukleofili oraz ich reaktywności z nitrozwiązkami aromatycznymi. Na koniec, przedstawiony zostanie aktualny przegląd literatury dotyczącej badań mechanizmów reakcji w ramach metod obliczeniowych chemii fizycznej.

II.1 Reakcje nukleofilu z nitroarenami w fazie skondensowanej

Nukleofilowa substytucja aromatyczna, jako oddzielny dział reakcji organicznych, stanowi bardzo istotną i obszerną część technik syntezy organicznej. Metodologia syntetyczna, polegająca na reakcji nukleofila z pochodnymi nitrowymi związków aromatycznych, jest kluczem do otrzymania wielu atrakcyjnych związków organicznych. Reakcje nukleofilu anionowych lub takich, które jako obojętne wykazują zwiększoną gęstość elektronową w okolicy centrum reakcyjnego (mają niewiążącą parę elektronową), często są szeroko wykorzystywane do otrzymania struktur ważnych z punktu widzenia ich przemysłowego zastosowania i aktywności biologicznej.

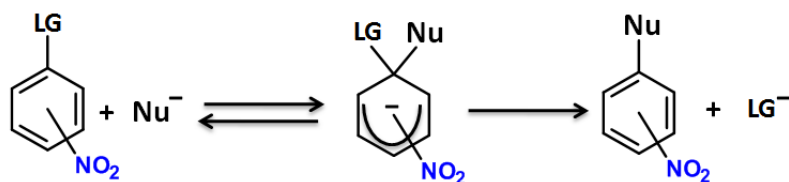


Rysunek 1. Ogólny schemat aromatycznej substytucji nukleofilowej w nitroarenach (LG – grupa opuszczająca, Nu – nukleofil).

Prace dotyczące omawianych reakcji z zakresu syntezy organicznej prowadzone były intensywnie w ciągu ostatnich 70 lat. Istotna część badań z tego zakresu została zebrana i podsumowana na początku lat 50. XX wieku, w przeglądach autorstwa J. F. Bunnetta,^{1, 2} w których zwraca on uwagę, iż aby substytucja nukleofilowa w aromatycznym pierścieniu karbocyklicznym przebiegała z zadowalającą wydajnością, a w niektórych przypadkach aby w ogóle była obserwowalna, konieczna jest obecność grupy nitrowej. Grupa nitrowa przyczynia się do delokalizacji ładunku elektronowego w czasie addycji nukleofila, z obszaru pierścienia w kierunku podstawnika. Obecność grupy nitrowej sprawia, że atomy węgla w pozycjach pierścienia *orto* oraz *para* w stosunku do niej stają się w ogólnym bilansie rezonansowym silnie elektrofilowe.

Przeprowadzenie szeregu eksperymentów określających parametry kinetyczne reakcji typu S_NAr pozwoliło na obserwację różnic w szybkościach reakcji podstawiania całej gamy grup opuszczających. Podstawą do sformułowania ogólnego mechanizmu addycji-eliminacji dla reakcji nukleofilowych zaproponowanego przez Bunnetta,² stała się różnica w szybkościach procesów podstawienia atomów chloru i fluoru. Badania kinetyczne wykazały, iż reakcja substytucji fluoru zachodzi szybciej niż chloru, mimo że energia

wiązania C-F jest znacznie wyższa niż w przypadku układów C-Cl czy C-Br. Powyższe obserwacje stojące w kontraście do dotychczasowej wiedzy na temat podobnych reakcji biegnących z udziałem pochodnych alifatycznych zawierających atomy halogenu doprowadziły do sformułowania wniosków umożliwiających przedstawienie ogólnego mechanizmu. Podstawą do tego było stwierdzenie, iż szybkość całego procesu nie zależy od kroku polegającym na rozerwaniu trwałych wiązań węgiel-halogen lecz od etapu addycji nukleofila, który jest jednocześnie etapem limitującym wartość stałej szybkości całej reakcji. Wszystkie te wnioski pozwoliły na przedstawienie ogólnego modelu mechanistycznego, który Bunnett opisuje jako proces dwustopniowy, złożony z addycji nukleofila do pierścienia aromatycznego oraz następczej eliminacji grupy odchodzącej, którą może być m.in. fluor, chlor, brom, grupa alkoksylova czy nitrowa. Tak skonstruowany opis reakcji został zaakceptowany jako ogólny mechanizm procesów typu S_NAr.



Rysunek 2. Ogólny mechanizm typu addycji-eliminacji reakcji S_NAr.

W oparciu o wspomniane prace przeglądowe, w kolejnych latach zostało opisane wiele nowych metodologii otrzymywania związków organicznych z wykorzystaniem aromatycznej substytucji nukleofilowej.³⁻⁶

W roku 1968 J. Miller opublikował książkę pod tytułem "*Aromatic nucleophilic substitution*",⁷ w której przedstawiony został szeroki przegląd mechanistyczny reakcji nukleofilowych. Rozpatrywał warianty alifatyczne oraz aromatyczne związków zawierających grupę nitrową w reakcji z całą gamą nukleofili. F. Terrier w swojej niedawnej monografii⁵ wspomina tę pozycję jako najważniejsze podsumowanie o nukleofilowej substytucji aromatycznej lat siedemdziesiątych ubiegłego wieku.

W okresie ostatniego ćwierćwiecza XX wieku odnotowano bardzo intensywny wzrost zainteresowania reakcjami nukleofilowymi związków aromatycznych, co spowodowało znaczący rozwój metod syntetycznych. W oparciu o zaproponowany mechanizm addycji-eliminacji powstało wiele publikacji poszerzających wiedzę z zakresu reakcji S_NAr, w szczególności tych przebiegających z wykorzystaniem związków zawierających przynajmniej jedną grupę nitrową przy pierścieniu aromatycznym. Odkrycia prof. M. Mąkoszy z Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk z zakresu reakcji

czynników nukleofilowych z nitroarenami doprowadziło do przedstawienia nowej drogi kontrolowanego podstawienia wodoru w nitroarenach,⁸ dzięki zastosowaniu szczególnych warunków prowadzenia reakcji. Pozwoliło to na wprowadzenie do praktyki laboratoryjnej nowych metod syntetycznych przydatnych w syntezie wielopodstawionych związków aromatycznych i heterocyklicznych. Wyniki eksperymentów prowadzących do otrzymywania produktów podstawienia wodoru pozwoliły na sformułowanie przez prof. Mieczysława Mąkoszę nowej tezy dotyczącej mechanizmu procesów nukleofilowego podstawienia aromatycznego w nitroarenach. Biorąc pod uwagę obserwacje opisane przez Bunnetta^{1, 2} mówiące, o tym że mimo silniejszego wiązania C-F atom fluoru ulega szybszemu podstawieniu niż chlor czy brom, prof. Mąkosza^{9, 10} zwrócił uwagę, że aby reakcje podstawienia wodoru mogły przebiegać, reakcje addycji do węgla przy którym znajduje się wodór muszą być procesami szybszymi niż konkurencyjne addycję do centrów elektrofilowych zajmowanych przez atomy halogenu. W oparciu o dane eksperymentalne oraz zważywszy, iż wiązanie C-H jest znacznie bardziej trwałe niż wiązanie C-F a etapem limitującym szybkość dwustopniowego procesu typu addycji-eliminacji jest etap przyłączenia nukleofila, została postawiona teza, że reakcja biegnąca z udziałem atomu węgla, przy którym znajduje się wodór jest reakcją szybszą niż konkurencyjna reakcja podstawienia halogenu. Szybkość addycji nukleofilowej do węgli zawierających grupę opuszczającą maleje zgodnie z szeregiem $H > F > Cl > Br$.

Aromatyczne podstawienie wodoru w nitroarenach polega na przyłączeniu się nukleofila do atomu węgla, przy którym znajduje się atom wodoru, z utworzeniem tzw. kompleksu Meisenheimera¹¹ lub, bardziej precyzyjnie, σ^H -adduktu oraz następczej konwersji tego, na ogół krótko żyjącego produktu pośredniego w produkt podstawienia wodoru. Bezpośrednia eliminacja anionu wodorkowego nie jest możliwa, dlatego też do przebiegu reakcji niezbędna jest odpowiednia struktura nukleofila i/lub odpowiednie warunki reakcji. Prace prof. M. Mąkoszy koncentrowały się głównie wokół dwóch spośród kilku możliwych wariantów reakcji. Pierwszy z opisanych wariantów to zastępcze nukleofilowe podstawienie wodoru,⁹ VNS (*Vicarious Nucleophilic Substitution*). Drugi to utleniające podstawienie wodoru,¹² w skrócie ONSH (*Oxidative Nucleophilic Substitution of Hydrogen*). Zjawiska podstawienia wodoru zostały opisane własnym mechanizmem S_NArH (*Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*), który łączy w sobie formalne aspekty klasycznej reakcji S_NAr oraz unikalność addycji do atomu węgla, przy którym znajduje się atom wodoru. Konieczność wprowadzenia alternatywnego opisu mechanistycznego wynika z różnic we właściwościach kinetycznych i termodynamicznych tych dwóch procesów.

Możliwości, jakie daje kontakt nukleofila z akceptorem, jakim są związki aromatyczne z grupami elektronoakceptorowymi, doprowadziły do publikacji van der Plasa¹³ w 1968 roku. Przedstawił on w niej reakcje wielostopniowe, w których wykorzystany został etap addycji nukleofilowej, a następnie otwarcia pierścienia, przegrupowanie i zamknięcie pierścienia, które z formalnego punktu widzenia można wpisać w poczet reakcji typu S_NAr . Ogólny zapis symboliczny tego kilkietapowego mechanizmu przedstawia się jako $S_N(ANRORC)$ (*Nucleophilic Substitution, Addition of the Nucleophile, Ring Opening, and Ring Closure*). Stanowił on otwarcie rozdziału metod syntetycznych wykorzystujących aza-aktywowane związki heterocykliczne.

W kolejnych latach prowadzono wiele badań zgodnie z formalizmem aromatycznej substytucji nukleofilowej pod zróżnicowanym kątem, biorąc pod uwagę różne nukleofile: siarkowe,¹⁴ azotowe¹⁵ czy węglowe.¹⁶ Opisane zostały warianty reakcji wewnątrzcząsteczkowych¹⁷ jak i międzycząsteczkowych,¹⁶ w wersji alifatycznej¹⁵ lub przebiegających z cyklizacją z utworzeniem dodatkowych pierścieni.¹⁸ Powstało wiele prac dotyczących wariantu katalitycznego, gdzie addycja nukleofila lub generowanie samego anionu przebiega z wykorzystaniem światła¹⁹ lub związków metaloorganicznych.²⁰ Prace zajmujące się potencjałem reakcyjnym nukleofili trwają nadal i stanowią obszerną gałąź współczesnej chemii organicznej.

Podsumowując powyższy ogólny zarys historii literatury podejmującej problem reakcji nukleofili z nitroarenami, wyróżnić można cztery podstawowe grupy reakcji:

- klasyczne podstawienie nukleofilowe (S_NAr), w którym czynnik nukleofilowy podstawia grupę opuszczającą, najczęściej anion halogenkowy,
- podstawienie wodoru (S_NArH) w pozycjach *orto* i *para* do grupy nitrowej, w różnych wariantach konwersji σ -adduktów w produkty eliminacji wodoru, m.in. zastępcze podstawienie wodoru VNS czy wariant utleniający ONSH,
- wielostopniowe reakcje uwzględniające addycję nukleofilową w ujęciu mechanistycznym typu S_NAr , otwarcie pierścienia i zamknięcie pierścienia znane jako $S_N(ANRORC)$,
- reakcje podstawienia *cine* i *tele*, polegające na addycji nukleofila do pierścienia aromatycznego i następczej eliminacji grupy opuszczającej znajdującej się przy innym atomie niż centrum reakcyjne.

Wszystkie wspomniane rodzaje reakcji nukleofilowych stanowią niezwykle interesujące zagadnienia z punktu widzenia badań mechanistycznych, poszukiwania produktów pośrednich i określenia struktury nieuchwytnych stanów przejściowych reakcji. Jednakże najbardziej atrakcyjnymi reakcjami w ramach rozważań nad właściwościami kinetycznymi oraz termodynamicznymi są konkurencyjne reakcje typu S_NAr oraz S_NArH , jako procesów mogących przebiegać równolegle w zależności od warunków reakcji w obszarze jednej i tej samej cząsteczki nitrozwiązku aromatycznego.

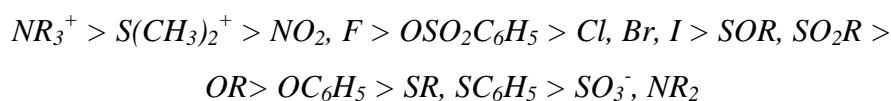
Biorąc pod uwagę znaczenie obu procesów, w następnych podrozdziałach skupię się na szczegółowym omówieniu reakcji typu S_NAr oraz S_NArH z punktu widzenia metod syntezy organicznej ze szczególnym uwzględnieniem informacji mechanistycznych płynących z tych eksperymentów.

II.1.1 Klasyczne ujęcie reakcji S_NAr

Najdłużej znanym i najczęściej omawianym wariantem podstawienia nukleofilowego jest reakcja czynników nukleofilowych z nitroarenami, w której podstawieniu ulega grupa opuszczająca, nie będąca atomem wodoru. W sposób ogólny substytucja nukleofilowa typu S_NAr może być przedstawiona jako reakcja, w której nukleofil (Nu), będący anionem lub obojętną cząsteczką zawierającą niewiążącą parę elektronową, podstawia w pierścieniu aromatycznym grupę opuszczającą o charakterze nukleofugowym (LG). Grupę opuszczającą mogą stanowić obojętne atomy i grupy atomów typu: F, Cl, Br, I, NO_2 , OR, OSO_2R , które w chwili podstawienia zabierają ze sobą ładunek ujemny. Mogą to być również grupy dodatnio lub ujemnie naładowane (NR_3^+ , SO_3^-), które opuszczając pierścień, bilansują lub zwiększają swój ładunek.^{1, 2, 5, 7, 21-24} Obecność grupy wyciągającej elektrony z pierścienia aromatycznego pełni rolę fundamentalną, powodując zwiększenie charakteru elektrofilowego tego reagenta. Najczęściej jest to grupa nitrowa, której efekt elektronoakceptorowy jest najsilniejszy. Obecność grupy elektronoakceptorowej zwiększa podatność pierścienia na atak nukleofila oraz powoduje, iż reakcje typu S_NAr są termodynamicznie uprzywilejowane.⁵

Dla większości reagentów nukleofilowych w reakcji z aktywowanymi grupą wyciągającą elektrony arenami, fluor jako grupa opuszczająca wykazuje największy potencjał nukleofugowy (*nucleofugacity*). Na podstawie obserwacji eksperymentalnych opracowano szereg nukleofugowy halogenów, od najtrudniej do najłatwiej odchodzących: $I < Br < Cl < F$. W tym przypadku nukleofilami, dla których opisano tę zależność były m.in.

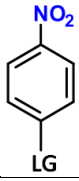
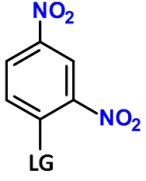
SCN⁻, C₆H₅NH₂, NO₂⁻.²⁵⁻²⁸ Szereg nukleofugowy grup opuszczających można rozszerzyć i przedstawić następująco:^{1, 2, 7, 21}



Reakcja nukleofilowej substytucji grup opuszczających stanowi jeden z najczęściej podejmowanych tematów w literaturze przedmiotu,^{5, 6} dlatego w dalszej części tego podrozdziału przedstawię jedynie kilka przykładów obrazujących reaktywność nukleofili w kontakcie z nitroarenami.

W tym miejscu na omówienie zasługuje kilka podstawowych aspektów mechanistycznych reakcji. W Tabeli 1 zamieszczone zostały parametry reakcji wybrane z literatury, dotyczące klasycznych reakcji nukleofilowego podstawienia halogenów pełniących rolę grup nukleofugowych.

Tabela 1. Nukleofugowość halogenowych grup opuszczających w reakcji S_NAr z nitrozwiązkami aromatycznymi.

Elektrofil	Nukleofug (LG)	Nukleofil	T (°C)	Rozpuszczalnik	k [mol/s]	Oдноśnik	
	F	C ₆ H ₅ O ⁻	25	DMSO	0,52	[²⁷]	
	Cl				2×10 ⁻³		
	Br				3,4×10 ⁻³		
	I				9,5×10 ⁻⁴		
	F	OH ⁻	25	H ₂ O	0,12	[²⁵]	
	Cl				1,2×10 ⁻⁴		
	Br				9,9×10 ⁻³		
	I	4,6×10 ⁻⁵	Piperydyna	25	H ₂ O	9,9	[²⁵]
	F	4,1×10 ⁻²					
	Cl	1,8×10 ⁻²					
	I	1,8×10 ⁻²					

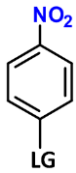
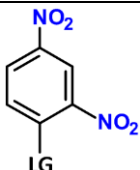
Niezależnie od rozpuszczalnika czy rodzaju nukleofila, wyznaczone stałe szybkości reakcji potwierdzają ogólny szereg nukleofugowy dla atomów halogenu w reakcji S_NAr. Różnica w nominalnych wartościach szybkości reakcji wskazuje, iż na kinetyczny przebieg procesów ma wpływ dodatkowo rodzaj nukleofila i typ rozpuszczalnika. Oddziaływania między reagentami a otoczeniem cząsteczek rozpuszczalnika, polegające na ciągłym powstawaniu i zrywaniu wiązań wodorowych, w przypadku jonu OH⁻ znacznie spowalniają reakcję. W



wyniku słabszych interakcji z rozpuszczalnikiem, takim jak np. piperydyna, jon ten jest bardziej reaktywny. W wyniku słabszych oddziaływań z rozpuszczalnikiem reaguje on znacznie szybciej zarówno z mocnym nukleofugiem, którym jest atom fluoru jak i z trudniej podstawialnymi atomami chloru, bromu czy jodu.

Innym czynnikiem, który istotnie wpływa na szybkość reakcji S_NAr jest obecność dodatkowej grupy wyciągającej elektrony (Tabela 2). Efekt podstawnikowy wynikający z obecności dodatkowej grupy NO_2 w pierścieniu 1-podstawionego-2,4-dinitrobenzenu powoduje znaczne przyspieszenie reakcji substytucji nukleofilowej. Szybkość podstawienia grupy najłatwiej odchodzącej, czyli atomu fluoru, wzrasta wraz z pojawieniem się dodatkowej grupy stabilizującej ładunek o 5 rzędów wielkości.

Tabela 2. Porównanie reaktywności anionu metoksyowego z pochodnymi nitro- i 1,3-dinitrobenzenu.

Elektrofil	Nukleofug (LG)	Nukleofil	T (°C)	Rozpuszczalnik	k [mol/s]	Oдноśnik
	F	CH_3O^-	25	Metanol	$1,7 \times 10^{-4}$	[²⁸]
	Cl				$3,8 \times 10^{-7}$	
	Br				$2,6 \times 10^{-7}$	
	I				$1,3 \times 10^{-7}$	
	F	CH_3O^-	25	Metanol	18	[²⁸]
	Cl				0,03	
	Br				0,02	
	I				$5,8 \times 10^{-3}$	

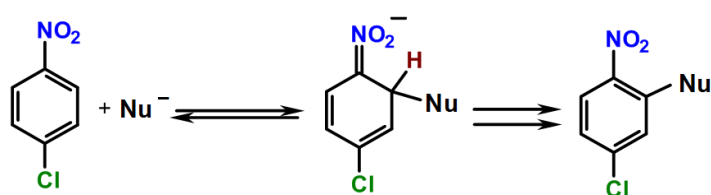
Obecność grupy NO_2 przyspiesza również reakcję podstawienia pozostałych halogenów, przy czym wzrost szybkości następuje odpowiednio dla Cl o 8 rzędów, Br o 8 rzędów, I o 4 rzędy wielkości.

Reaktywność substratów zależy od wielu czynników, które szczegółowo zostaną omówione w dalszej części pracy, a w szczególności w rozdziale II.1.3.

II.1.2 Podstawienie wodoru S_NArH

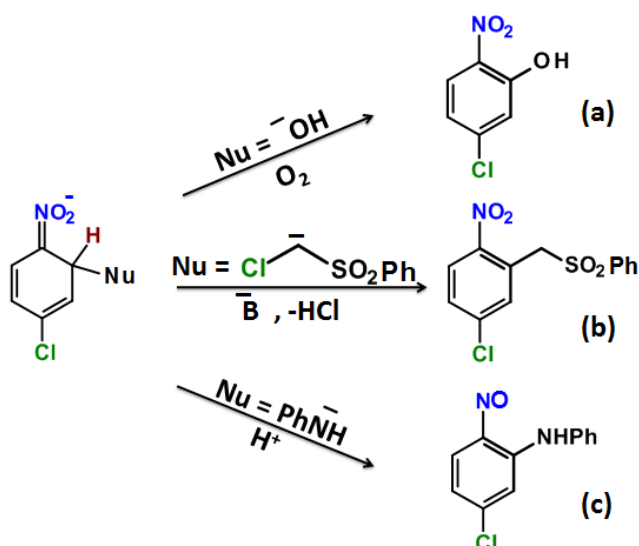
Drugim ważnym typem reakcji nukleofilowej substytucji w nitrozwiązkach aromatycznych, obok klasycznej reakcji typu S_NAr , jest reakcja podstawienia wodoru. Proces ten polega na addycji czynnika nukleofilowego do atomu węgla w pierścieniu aromatycznym, przy którym znajduje się atom wodoru, a następnie takim przekształceniu

utworzonego adduktu, że atom ten ulega formalnie eliminacji. W przypadku najprostszego związku modelowego – nitrobenzenu, a także jego podstawionych pochodnych, przyłączenie następuje w pozycjach *orto* lub *para* względem grupy nitrowej. W przypadku *para*-podstawionych nitrobenzenów addycja prowadząca do produktów reakcji S_NArH zachodzi tylko w pozycji *orto* względem grupy nitrowej. Ten kierunek addycji wynika z możliwości stabilizacji rezonansowej adduktów w pozycjach *orto* i *para*. Dodatkowy wpływ kierujący mogą powodować także inne podstawniki w pierścieniu, ale wpływ grupy nitrowej jest zawsze dominujący. Addycja prowadzi do utworzenia stabilnego produktu przejściowego w postaci kompleksu σ , zwanego również σ^H -adduktem.^{3, 4, 10}



Rysunek 3. Reakcja podstawienia wodoru w pozycji *orto* do grupy nitrowej, przebiegająca przez utworzenie σ^H -adduktu.

Należy w tym miejscu zwrócić uwagę, że w całym szeregu nukleofugowym przedstawionym w rozdziale II.1.1. brakuje wodoru jako grupy opuszczającej. Nieobecność anionu wodorowego stanowi bardzo istotne zagadnienie. Anion H^- jest wyjątkowo silną zasadą (pK_a wodoru = 36),^{29, 30} co powoduje, że jego podstawienie jest procesem silnie endotermicznym, a stan przejściowy odpowiadający zerwaniu wiązania C-H jest niemożliwy do osiągnięcia z powodu jego zbyt wysokiej energii. Dlatego aby przeprowadzić reakcję typu S_NArH , konieczna jest obecność w środowisku reakcji czynników wspomagających konwersję powstałego σ^H -adduktu w produkt końcowy. Podstawowymi czynnikami umożliwiającymi rozerwanie wiązania C-H są m.in. duży nadmiar zasady w środowisku reakcji, czynnik utleniający lub specyficzna budowa nukleofila, której architektura pozwala na reorganizację atomów reagentów prowadząc do eliminacji wodoru z centrum reakcyjnego. Najważniejsze rodzaje przemian produktów pośrednich reakcji S_NArH zostały przedstawione poniżej (Rysunek 4).



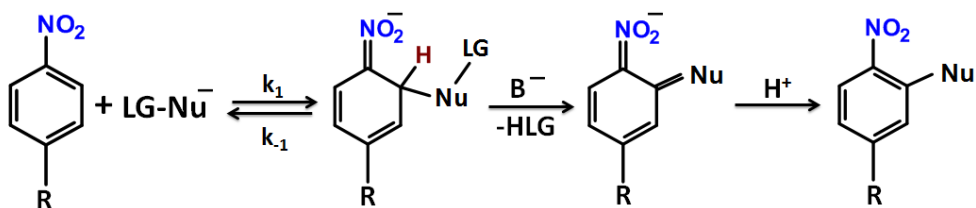
Rysunek 4. Konwersja σ^{H} -adduktu w produkty podstawienia wodoru. Reakcja typu: a) oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru, b) zastępczego podstawienia wodoru, c) przemiana w nitrozowizęzek.

W następnym podrozdziale opiszę metody konwersji σ -adduktów, które w sposób bezpośredni będą dotyczyć badań w ramach poniższej rozprawy. Skoncentruję się na reakcjach zastępczego podstawienia wodoru oraz procesach powstawania związków nitrozowych. Pominę natomiast mniej istotne z punktu widzenia mojej pracy, chociaż niewątpliwie ważne jako narzędzia syntezy organicznej, reakcje typu S_{N} (ANRORC),¹³ reakcje oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru³¹ oraz reakcje podstawienia *cine* i *tele*.³²

II.1.2.1. Reakcja zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru, VNS

W 1978 roku Goliński i Mąkosza³³ opublikowali pracę, w której przedstawili nowatorskie podejście syntetyczne mające na celu otrzymanie produktów podstawienia wodoru. Odkrytą reakcję nazwali zastępczym, nukleofilowym podstawieniem wodoru (VNS). Zastępcze podstawienie wodoru jest możliwe, gdy czynnik nukleofilowy przyłączający się do pierścienia aromatycznego z deficytem elektronów zawiera grupę opuszczającą (LG), znajdującą się przy centrum reakcyjnym. W omawianej pracy autorzy przedstawili przemianę σ^{H} -adduktu powstałego w reakcji anionu sulfonu chlorometylowo-fenylowego z *para*-podstawionymi nitrobenzenami. Addycja nukleofila następuje w pozycję *orto* do grupy nitrowej. Utworzony produkt przejściowy (σ^{H} -addukt) ulega następnej reakcji typu β -eliminacji indukowanej zasadą użytą w nadmiarze (np. NaOH lub *t*-BuOK). W wyniku

eliminacji odrywa się cząsteczka HLG oraz powstaje karboanion nitrobenzylowy, który po zakwaszeniu mieszaniny reakcyjnej daje produkt podstawienia wodoru. Reakcja przebiega zgodnie ze schematem pokazanym na Rysunku 5.



Rysunek 5. Schemat ogólnej reakcji zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru, VNS.

Reakcja VNS składa się z dwóch głównych etapów: pierwszy to odwracalna reakcja addycji czynnika nukleofilowego do atomu węgla, przy którym znajduje się atom wodoru, drugi to eliminacja cząsteczki HLG. W niepodstawionym nitrobenzenie addycja może nastąpić zarówno w pozycję *orto*, jak i *para* do grupy nitrowej. Wiadomo, że oba kierunki reakcji są możliwe dla ataku nukleofila z powodu aktywacji tych pozycji obecnością ugrupowania NO₂. Ważnym zagadnieniem jest względna reaktywność tych pozycji. Szybkość odwracalnego etapu addycji do węgla, przy którym znajduje się wodór, stanowi krok limitujący szybkość całej reakcji VNS,³⁴ ponieważ nadmiar mocnej zasady powoduje, że eliminacja cząsteczki HLG jest o rzędy wielkości szybsza, niż addycja nukleofila.

Tabela 3. Regioselektywność reakcji zastępczego podstawienia wodoru w nitrobenzenie.

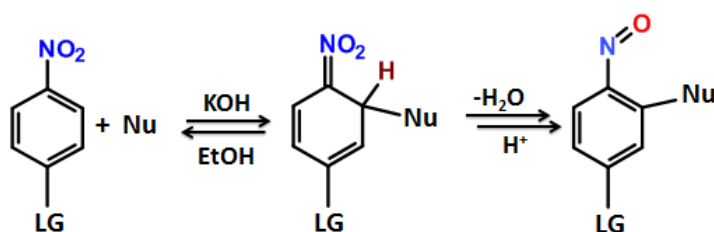
Elektrofil	Nukleofil	Warunki reakcji	Produkt i wydajność	Odnosićnik	
		KOH DMSO 25 °C	 37%	 63%	[³⁵]
		<i>t</i> -BuOK THF -20 °C	 100%		

W przypadku, gdy możliwa jest addycja nukleofila do atomu węgla w pierścieniu, przy którym znajduje się atom wodoru, zarówno w pozycji *orto* jak i *para* do grupy nitrowej, możliwość kontrolowania powstawania produktu leży w doborze warunków reakcji

(Tabela 3). W przypadku zastosowania niskiej temperatury układu oraz aprotowego, polarnego rozpuszczalnika, a także nadmiaru zasady powstaje produkt *ortho*. Charakteryzuje go relatywnie niższa bariera aktywacji. W termodynamicznych warunkach prowadzenia reakcji (relatywnie wysoka temperatura, mniejsze stężenie czynnika deprotonującego, dłuższy czas przebiegu reakcji) powstaje głównie produkt *para*. Struktura nukleofila również odgrywa istotną rolę z punktu widzenia regiochemii reakcji. Duża zawada steryczna adduktów nukleofila w pozycji *ortho* utrudnia czasem swobodną eliminację cząsteczki HLG, która natomiast jest ułatwiona z powodów przestrzennych z adduktów *para*. Interesująca jest obserwacja preferencji powstawania adduktów *ortho* w reakcji karboanionu drugorzędowego z pochodnymi nitrobenzenu w THF i w obecności *t*-BuOK. Związane to jest z formowaniem się w tych warunkach kompleksu σ^H -adduktu z kationem potasu. Postulowana stabilizacja produktu *ortho* wynika z oddziaływań kationu z atomami tlenu grupy nitrowej i ujemnie spolaryzowanymi atomami nukleofila.³⁶

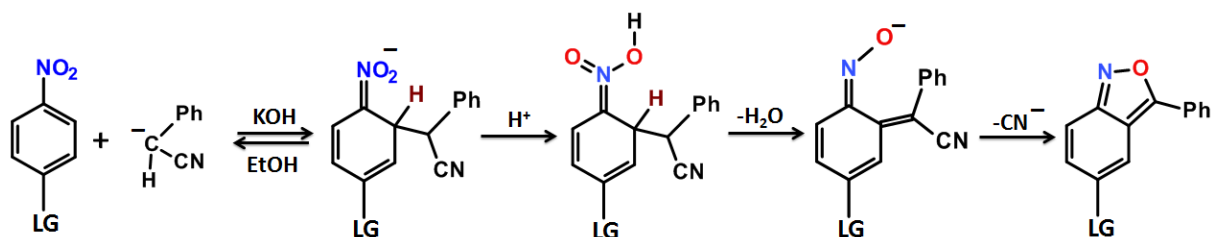
II.1.2.2. Reakcja przemiany σ^H -adduktów w nitrozwiązki aromatyczne

Struktura chemiczna nitrozwiązków³⁷ aromatycznych została zidentyfikowana już w drugiej połowie dziewiętnastego wieku, lecz dopiero pojawienie się możliwości otrzymywania ich pochodnych poprzez przemianę σ^H -adduktu, powstałego na drodze addycji nukleofila do pierścienia nitrozwiązku aromatycznego, uczyniło je interesującymi substratami w syntezie układów heterocyklicznych, o czym będzie mowa poniżej.



Rysunek 6. Ogólny schemat powstawania nitrozwiązku.

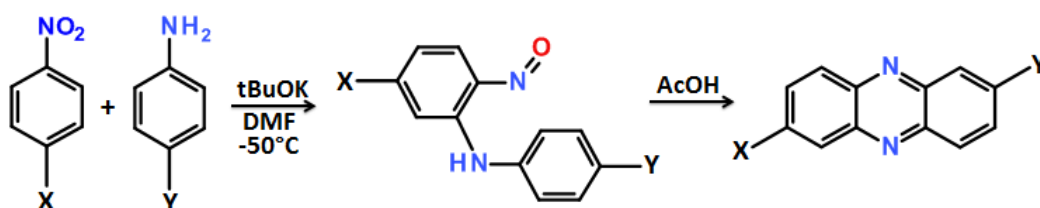
W protonowym rozpuszczalniku addukt σ^H utworzony w pozycji *ortho* do grupy nitrowej ulega samoistnej przemianie w nitrozwiązek. Reakcja może być rozważana jako wewnątrzcząsteczkowy proces redoks, prowadzący do formalnego uwolnienia jonu hydroksylowego.



Rysunek 7. Powstawanie nitrozozwiązku i dalsza jego przemiana, znana jako reakcja Davisa.

Protonowy rozpuszczalnik umożliwia protonowanie ujemnie spolaryzowanych atomów tlenu grupy NO_2 . Protonowanie powstałego σ^{H} -adduktu prowadzi do eliminacji cząsteczki H_2O . Tak powstały nitrozozwiązek może ulegać dalszym przemianom chemicznym.^{3, 38} Reakcje tego typu mogą być promowane nie tylko za pośrednictwem protonowania lecz także dzięki działaniu kwasów Lewisa^{39, 40} lub czynników silylujących.^{18, 41, 42}

Nitrozoareny są związkami o silniejszym charakterze elektrofilowym niż ich nitrowe odpowiedniki, co powoduje iż chętniej ulegają reakcjom z czynnikami nukleofilowymi. Kierunek następczych reakcji uwarunkowany jest rodzajem nukleofila, charakterem wyjściowych nitroarenów oraz warunkami reakcji.



Rysunek 8. Ścieżka otrzymywania pochodnych fenazyny z wykorzystaniem związków typu nitrozo.⁴³

Struktury zawierające ugrupowanie nitrozo są atrakcyjnym celem syntetycznym. Są one wykorzystywane jako prekursory w budowie wielopierścieniowych związków aromatycznych^{44, 45} i heterocyklicznych.^{39, 46} Prace w tej dziedzinie wciąż trwają, jednakże projektowanie ścieżek reakcji w celu otrzymania związków heterocyklicznych poprzez wykorzystanie w tym celu grupy nitrozo nastrocza wielu problemów wynikających z trudności w przewidywaniu kierunku reakcji z jej udziałem.⁴

II.1.3 Czynniki decydujące o mechanizmie reakcji nukleofilowych

Mówiąc o mechanizmie reakcji mamy na myśli konstrukcję logiczną opisującą proces chemiczny, przy pomocy której staramy się odpowiedzieć na pytanie: jak wyglądają poszczególne etapy ścieżki prowadzącej od substratów do produktów reakcji? Aspekty mechanizmu reakcji chemicznej, składające się na jego pełny obraz, wynikają z właściwości cząsteczek reagentów, a często także warunków prowadzenia reakcji. Celem badań nad mechanizmem jest określenie struktur produktów pośrednich reakcji, stanów przejściowych (kompleksów aktywnych) i odpowiadających im wartości energii. Na te wszystkie elementy mają wpływ właściwości fizykochemiczne reagentów wynikające z ich struktury elektronowej. Praca nad określeniem właściwego i pełnego opisu reakcji nukleofilowych wymaga omówienia kilku dodatkowych cech określających charakter zarówno anionowych nukleofili, jak również ich elektrofilowych partnerów, w tym przypadku aromatycznych pochodnych nitrowych.

Mechanizm addycji-eliminacji zaproponowany przez Bunnetta¹ przedstawia ścieżkę reakcji, w której cząsteczka nukleofila przyłącza się do atomu węgla w pierścieniu aromatycznym, przy którym znajduje się grupa opuszczająca, w wyniku czego powstaje σ -addukt (kompleks Meisenheimera).¹¹



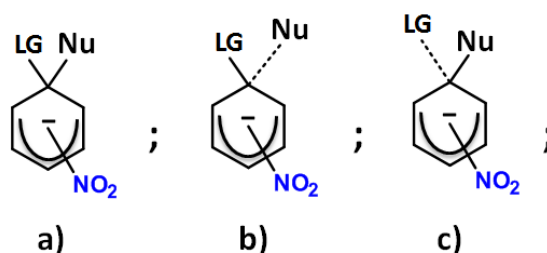
Rysunek 9. Mechanizm typu S_NAr z utworzeniem σ -adduktu.

Efektom addycji jest utworzenie nowego wiązania Nu-C typu σ oraz osłabienie wiązania C-LG. Rehybrydyzacji ulegają orbitale atomu węgla, które z typu sp^2 przed addycją nukleofila hybrydują w orbitale typu sp^3 w utworzonym σ -addukcie.

Addycja nukleofila zmienia rozkład gęstości elektronowej, zarówno wokół centrum reakcyjnego jak i wokół wszystkich innych atomów. Efektywna reorganizacja chmury elektronowej jest możliwa tylko w przypadku pierścieni podstawionych przez grupy elektronoakceptorowe, m.in. NO_2 , CN, COR, CF_3 , SO_2R . Niepodstawiony i najprostszy ze znanych pierścieni aromatycznych, benzen, jest zupełnie obojętny na ataki nukleofila. Dopiero modyfikacja tego pierścienia przy pomocy np. grupy nitrowej powoduje obniżenie

energii potencjalnej układu elektrofila w kontekście addycji nukleofilowej. Możliwość lokalizacji dodatkowej gęstości elektronowej na atomach tlenu i azotu ułatwia proces addycji nukleofila do atomów pierścienia.

Substytucja nukleofilowa w pierwszym etapie reakcji S_NAr prowadzi do utworzenia σ -adduktu, który może mieć strukturę odpowiadającą kompleksowi aktywnemu (stan przejściowy) lub produktowi pośredniemu (Rysunek 10).



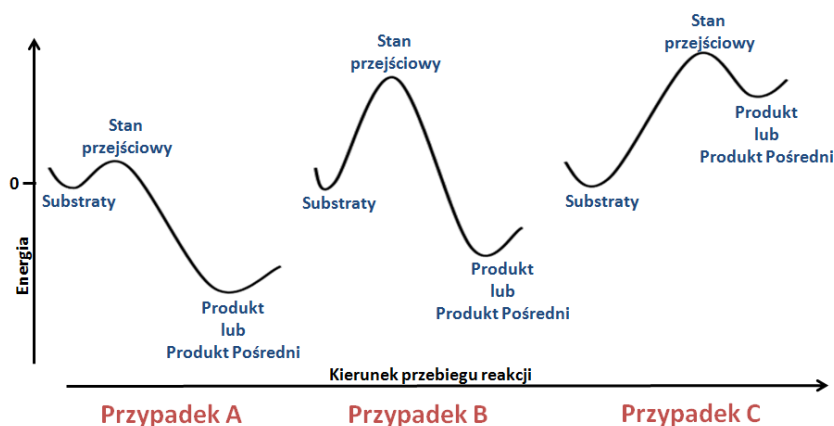
Rysunek 10. Struktury σ -adduktu jako a) produkt pośredni; b) kompleks aktywny przypominający substraty; c) kompleks aktywny przypominający produkty.

Obie formy określane mianem σ -adduktu mogą odnosić się do zupełnie różnych tworów atomowych z punktu widzenia ich stabilności termodynamicznej. Zgodnie z aktualną nomenklaturą IUPAC, za stan przejściowy⁴⁷ należy uważać taką strukturę geometryczną położeń atomów, z której w równie łatwym stopniu osiągalne jest utworzenie produktu, jak i odtworzenie substratów. Innymi słowy, kompleks aktywny to niestabilny stan termodynamiczny, który odpowiada wyższej energii niż substraty i produkty. Jeśli natomiast wspomniany kompleks wykazuje stabilność termodynamiczną, czyli znajduje się w lokalnym minimum energetycznym na drodze reakcji, jest on traktowany jako produkt pośredni, który w pewnych przypadkach daje się zaobserwować metodami spektroskopowymi. Dualizm znaczeniowy σ -adduktu w reakcji nukleofilowej substytucji aromatycznej jest wciąż przedmiotem badań teoretycznych i spektralnych.⁵ Dwojaki charakter struktur σ -adduktów wpływa na ogólny kształt powierzchni energii potencjalnej (PES – *Potential Energy Surface*) procesów substytucji nukleofilowej. Postulat Hammonda⁴⁸ opisuje możliwe kształty krzywych energetycznych reakcji chemicznych oraz różnice w poziomach energetycznych odpowiadających substratom, stanom przejściowym i produktom reakcji (Rysunek 11).

W wolnym tłumaczeniu postulat brzmi:

Jeśli dwie struktury, stan przejściowy i produkt pośredni, występują po sobie na drodze reakcji chemicznej, a ich energie są do siebie zbliżone, to przejście jednego z nich w drugi spowoduje jedynie niewielką zmianę ich struktur.^{II}

Interpretacja ogólnie sformułowanej przez Georga Hammonda w 1955 roku hipotezy⁴⁸ dotyczącej stanów przejściowych reakcji chemicznej sprowadza się do przedstawienia trzech sytuacji opisujących różnice w profilach energii swobodnej Gibbsa reakcji chemicznych (Rysunek 11).



Rysunek 11. Kształty krzywych powierzchni energii potencjalnej, wynikające z postulatem Hammonda.

Przypadek **A** przedstawia sytuację w której występuje tzw. *wczesny stan przejściowy*, czyli taki, który swoim kształtem przypomina geometrię substratów, a sam proces jest egzoenergetyczny. Przypadek **B** to taka ścieżka reakcji, w której geometria stanu przejściowego przypomina w równym stopniu substraty jak i produkty lub jest tworem niepodobnym do żadnego z wymienionych. Przypadek **C** obrazuje reakcję, w której występuje tzw. *późny stan przejściowy*, a więc taki układ atomów w przestrzeni, który odpowiada kompleksowi aktywnemu i przypomina w większym stopniu geometrię produktów niż substratów, a sam proces jest endoenergetyczny. Postulat Hammonda i jego interpretacja stanowią istotny wkład w rozumienie procesów chemicznych.

^{II} Treść oryginalna : "If two states, as, for example, a transition state and an unstable intermediate, occur consecutively during a reaction process and have nearly the same energy content, their interconversion will involve only a small reorganization of the molecular structures."

II.1.3.1. Czynniki decydujące o kierunku reakcji

Kierunek reakcji może być kontrolowany dzięki kompozycji kilku podstawowych czynników wpływających na ogólny charakter układu reakcyjnego. Główne elementy decydujące o tym czy reakcja substytucji nukleofilowej przebiega zgodnie z mechanizmem S_NAr czy S_NArH , w pozycji *orto* czy *para* pierścienia nitroarenu to temperatura, położenie stałej równowagi addycji, wielkość i kształt reagentów oraz wpływ przeciwjonu na stabilność produktu. Mimo, że część z nich została już opisana w powyższych rozdziałach w tym miejscu zostaną podsumowane i uzupełnione.

Podstawową zmienną, od której zależy dostępność różnych ścieżek reakcji jest wartość energii wewnętrznej układu. Podgrzewając układ reagentów możemy wpływać na możliwość osiągnięcia stanów przejściowych na różnych poziomach energetycznych. Ścieżki reakcji wymagające niższych porcji energii prowadzą do produktów kinetycznych, bardziej wymagające energetycznie do produktów termodynamicznych.¹⁶ W przypadku addycji nukleofilowej do pierścieni nitrobenzenów w fazie skondensowanej istnieją procedury pozwalające na selektywne otrzymywanie produktów S_NAr lub S_NArH . Zastosowanie niskiej temperatury układu w środowisku aprotonowym w obecności dużego stężenia zasady (-40°C , *t*-BuOK, DMF), prowadzi do otrzymywania produktów podstawienia wodoru w halonitrobenzenach, natomiast temperatura pokojowa sprzyja podstawieniu atomów fluoru lub chloru w ramach reakcji S_NAr . Zależność od temperatury w osiąganiu różnych produktów reakcji z udziałem nitroarenów, potwierdza jednoznacznie, że następstwem reakcji podstawienia wodoru są produkty o charakterze kinetycznym. Konkurencyjny proces podstawienia halogenu wymaga przekroczenia wyższej bariery aktywacji i dostarczenia większej porcji energii do układu reagentów, co stanowi o jego termodynamicznym charakterze.

W przypadku konkurencji reakcji S_NAr oraz S_NArH istotnym aspektem decydującym o kierunku podstawienia jest również stężenie zasady. Aby reakcja podstawienia wodoru mogła przebiegać ilościowo, konieczna jest obecność czynnika wspomagającego dalszą konwersję σ^H -adduktu. W przypadku reakcji VNS wysokie stężenie zasady przesuwa równowagę reakcji w stronę powstawania produktu pośredniego (σ -adduktu), który z kolei jest odbierany ze środowiska reakcji na drodze szybkiej eliminacji HX, co prowadzi do powstania produktu podstawienia wodoru. W przypadku gdy zabraknie wystarczającej ilości zasady, możliwa jest reakcja odwracalna, polegająca na odtworzeniu struktur substratów z

powstałego σ^H -adduktu. Przesunięcie stałej równowagi w kierunku substratów powoduje iż dostępna staje się wolniejsza reakcja konkurencyjna S_NAr .³⁴

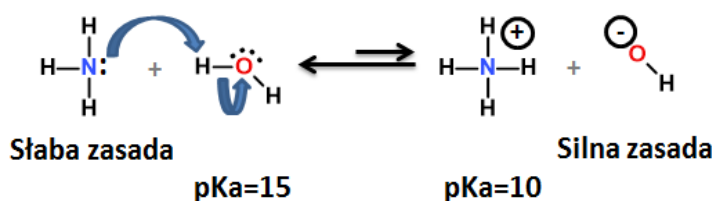
Struktura przestrzenna reagentów stanowi kolejny element decydujący o kierunku reakcji. Sąsiedztwo podstawników wokół centrum elektrofilowego decyduje o jego dostępności przestrzennej w kontekście ataku nukleofila. Przestrzeń wokół pozycji *orto* w *para*-halonitrobenzenach jest przestrzennie ograniczona przez obecność grupy nitrowej. Natomiast pozycja *para* jest wolna od zawad przestrzennych utrudniających przebieg reakcji. W przypadku reakcji trzeciorzędowych karboanionów z nitroarenami często obserwuje się wyłącznie reakcję zachodzącą w pozycji *para*, która jest oddalona od grupy nitrowej, utrudniającej zarówno addycję, jak dalszą konwersję powstałego σ^H -adduktu.⁴⁹ W tym kontekście ważnym elementem decydującym o kierunku reakcji jest struktura nukleofila oraz stopień rozbudowania otoczenia przestrzennego centrum elektrofilowego.

Kształt i stabilność produktów addycji nukleofilowej w pozycji *orto* względem grupy nitrowej zależy może również od rodzaju przeciwjonu w środowisku reakcji. Przykładem są oddziaływania pomiędzy grupą nitrową, kationem potasu oraz nukleofilem w strukturze σ^H -adduktu w pozycji *orto*. Oddziaływania z kationem stabilizują specyficzną architekturę przestrzenną produktu pośredniego w wyniku czego jego powstawanie jest preferowane.⁵⁰

Większa część opisanych powyżej aspektów będzie rozważana na drodze badań teoretycznych przedstawionych w poniższej pracy.

II.1.3.2. Nukleofilowość i zasadowość

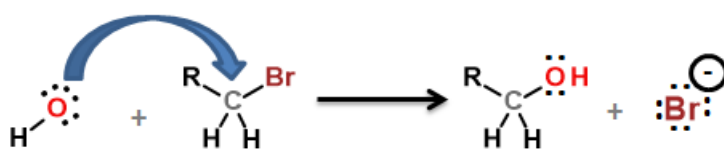
Ważnymi pojęciami stosowanymi w opisie reakcji z udziałem nitrozwiazków aromatycznych są: zasadowość i nukleofilowość reagentów. Obydwa pojęcia dotyczą anionów organicznych, jednakże odnoszą się do innych zjawisk i nie mogą być stosowane zamiennie. Pojęcie zasadowości odnosi się do reakcji nukleofila z protonem, która jest procesem odwracalnym (Rysunek 12).



Rysunek 12. Reakcja równowagowa kwas-zasada.

Zasadowość jest wartością mierzalną jako pochodna kwasowości. Ta natomiast jest przedstawiana poprzez parametr pK_a , który odzwierciedla położenie równowagi reakcji pomiędzy kwasem i sprzężoną z nim zasadą w warunkach równowagi termodynamicznej. Parametr ten wnosi bardzo ważną i użyteczną informację na temat charakteru cząsteczki oraz mówi o różnicy w kwasowości, a więc i zasadowości związków chemicznych.

Nukleofilowość to pojęcie określające potencjał reakcyjny cząsteczek wykazujących zwiększoną gęstość elektronową w okolicy centrum reakcyjnego w reakcji z centrum elektrofilowym, najczęściej atomem węgla (Rysunek 13).



Rysunek 13. Przykładowa reakcja nukleofila przebiegająca na atomie węgla.

W odróżnieniu od zasadowości, która jest parametrem termodynamicznym, związanym z położeniem stanu równowagi reakcji wymiany protonu, nukleofilowość jest parametrem kinetycznym i jest funkcją energii aktywacji reakcji, która z kolei zależy nie tylko od struktury reagentów, ale także i warunków prowadzenia reakcji.

Próba usystematyzowania odczynników nukleofilowych oraz elektrofilowych z punktu widzenia ich potencjału reakcyjnego jest uszeregowanie reagentów w skali nukleofilowości. Unifikacja wszystkich aspektów wpływających na charakter anionowych reakcji organicznych takich jak właściwości elektrofila, nukleofila, wartość energii swobodnej Gibbsa barier aktywacji zależnych od warunków reakcji i rozpuszczalnika, a w końcu sprowadzenie tego złożonego problemu do tabelarycznego opracowania reaktywności, stały się przedmiotem pracy wielu grup badawczych.

W 1952 roku Swain i Scott⁵¹ zaproponowali po raz pierwszy równanie, mające na celu eksperymentalną kwantyfikację nukleofilowości na podstawie analizy szybkości reakcji nukleofilowych. Na łamach *Journal of the American Chemical Society* przedstawili oni wnioski płynące z 11 reakcji własnych oraz 36 zapożyczonych z literatury. Przedmiotem analizy było szerokie spektrum reagentów nukleofilowych takich jak woda, anion chlorkowy, anion hydroksylowy czy cząsteczka aniliny oraz szeroki wachlarz partnerów elektrofilowych, takich jak estry, oksirany, chlorki alkilowe i acylowe. Autorzy przedstawili wyniki badań

w postaci równania opisującego parametr nukleofilowości jako stosunek szybkości mierzonych reakcji (Równanie 1).

$$\text{Równanie 1.} \quad \log_{10} \left(\frac{k}{k_0} \right) = sn$$

Równanie to przedstawia relację energii swobodnej Gibbsa badanych reakcji jako stosunek szybkości pierwszego rzędu, gdzie k to stała szybkości badanej reakcji, a k_0 jest stałą szybkości reakcji odniesienia. Jako nukleofil zastosowano wodę. Symbol s stanowi o podatności elektrofila na atak nukleofila, a n to parametr opisujący nukleofilowość tego właśnie nukleofila. Konsekwencją równania 1 jest przedstawienie szeregu nukleofilowości reagentów, w którym wartości dla anionów wynoszą odpowiednio: anion acetonu 2,7; anion chlorkowy 3,0; anion azydowy 4,0; anion hydroksylowy 4,2, anion aniliny 4,5; anion jodkowy 5,0.

Owocem kolejnych rozważań nad pojęciem nukleofilowości jest opublikowane w 1972 roku równanie, zaproponowane przez Ritchiego,⁵² stanowiące wariant wcześniejszej formy przedstawionej przez Swaina i Scotta. Zastąpiono tam złożony parametr sn członem N^+ określanym jako parametr nukleofilowości.

Najnowszą propozycją rozwiązania problemu sparometryzowania nukleofilowości jest równanie opublikowane przez Mayra i Patza w 1994 roku.⁵³ Zawiera ono relację pomiędzy parametrami: nukleofilowości N , elektrofilowości E oraz parametru empirycznego, zależnego od charakteru nukleofila s . Wszystkie one uwarunkowane są względem wartości stałej szybkości drugiego rzędu k , zgodnie z Równaniem 2.

$$\text{Równanie 2.} \quad \log(k) = s(N + E)$$

W roku 2006 Mayr⁵⁴ i współpracownicy opracowali unitarną formę poprzedniego równania w ogólnej formie:

$$\text{Równanie 3.} \quad \log(k) = s_N s_E (N + E)$$

Gdzie s_N to współczynnik zależny od nukleofila, a s_E to współczynnik zależny od charakteru elektrofila.

Z pojęciem nukleofilowości ściśle związana jest również koncepcja odnosząca się do charakteru grupy odchodzącej, jaką jest nukleofugowość. Szereg nukleofugowy podstawników w pierścieniu aromatycznym opisany w rozdziale II.1.1 został ustalony na podstawie obserwacji eksperymentalnych. Szybkość reakcji podstawienia grupy odchodzącej wynika często z zastosowania specjalnych warunków reakcji (temperatury, ciśnienia, rozpuszczalnika, rodzaju nukleofila). Czynniki zewnętrzne mają często decydujący wpływ na ogólny charakter mechanizmu reakcji i potencjał nukleofugowy grup opuszczających. Dlatego, w zależności od użytego rozpuszczalnika, przedstawiona tendencja potencjału nukleofugowego atomów halogenu ($F > Cl > Br > I$) może zostać zaburzona. W przypadku wykorzystania protonowych rozpuszczalników polarnych, takich jak metanol, fluor jest podstawiany szybciej niż chlor, natomiast polarne środowisko aprotonowe (np. DMSO, DMF) powoduje, że obie grupy opuszczające mają podobny charakter nukleofugowym.²⁶ To zjawisko zwraca uwagę na istotę wpływu rozpuszczalnika na mechanizm reakcji i właściwości reagentów. Dzięki odpowiedniemu doborowi otoczenia cząsteczek reagujących można zmniejszać szybkość pewnych procesów na korzyść innych lub dostarczać do środowiska reakcji przeciwny, które ułatwiają powstawanie niektórych produktów anionowych. Małe nukleofile takie jak OH^- , SH^- lub NH_2^- są mocniej solwatowane, a przez to ich właściwości bardziej zależą od rozpuszczalnika. Duże aniony organiczne, na przykład często wykorzystywany w reakcjach VNS anion $CH_3C_6H_4SO_2CHCl^-$, są solwatowane słabiej, w związku z czym rozpuszczalnik słabiej wpływa na ich reaktywność.

Na przestrzeni lat podjęto wiele prób określenia obiektywnej skali nukleofilowości. Jednakże cechy procesów chemicznych z udziałem nukleofili wynikają z kombinacji wielu czynników. Wszystkie one mają wpływ na szybkość i stabilność struktur tworzonych w trakcie reakcji. Charakter i wielkość nukleofila, właściwości elektrofila, nukleofugowość grup opuszczających – wszystkie te aspekty powinny być brane pod uwagę podczas określania właściwego mechanizmu reakcji organicznych. Efekt rozpuszczalnika jest istotnym czynnikiem kształtującym procesy chemiczne, jednak bez poznania własności izolowanych cząsteczek reagentów, ich struktury elektronowej, niemożliwe jest pełne zrozumienie tego zagadnienia. W tym celu w trakcie badań mechanistycznych równie istotne jak procesy w fazie skondensowanej są badania w fazie gazowej, uzupełnione o symulacje procesów chemicznych, wykorzystujące współczesne metody chemii kwantowej.

II.2. Badania reakcji nukleofilowych w fazie gazowej

W odróżnieniu od fazy skondensowanej, w której reakcje przebiegają w otoczeniu cząsteczek rozpuszczalnika, faza gazowa i zjawiska w niej bieżące są wolne od efektów solwatacyjnych. W kolbie reakcyjnej, a więc w ośrodku, w którym struktury nukleofila i elektrofila mają ciągły kontakt z medium, następuje nieprzerwana wymiana energii i fluktuacja gęstości elektronowej. Indukowane przez rozpuszczalnik chwilowe zmiany w rozkładzie ładunku wewnątrz struktury atomowej reagentów prowadzą do polaryzacji ładunku między atomami. Z jednej strony efekty wywołane obecnością rozpuszczalnika dają eksperymentatorom możliwość kontrolowania pewnych zjawisk, takich jak wybór centrum reakcyjnego, szybkość reakcji, rozpuszczalność produktów lub substratów, temperatura, w końcu wydajność procesu. Z drugiej strony obecność medium nie pozwala jednoznacznie określić, które zjawiska mechanistyczne wynikają z indywidualnych własności reagentów, a które są spowodowane obecnością rozpuszczalnika. Wszystko, co składa się na efektywność i selektywność procesów prowadzonych w roztworze, a pochodzi od rozpuszczalnika, w fazie gazowej nie występuje. Z tego punktu widzenia, właściwości reakcji w fazie gazowej wynikają przede wszystkim ze struktury elektronowej samych reagentów i ich indywidualnych właściwości fizykochemicznych. W dalszej kolejności istotną rolę odgrywają warunki instrumentalne prowadzonego eksperymentu, czyli ciśnienie, temperatura, efektywność generowania nukleofila i sposób dostarczania do komory reakcyjnej reagenta. Możliwość poznania aktywności nukleofili oraz ich elektrofilowych partnerów reakcyjnych niezależnie od efektów rozpuszczalnika jest przedmiotem badań wykorzystujących techniki spektrometrii mas i związane z nimi techniki analityczne. Współczesne spektrometry mas dają więc unikalną możliwość badania anionów wolnych od cząsteczek przeciwjonów (najczęściej kation metalu) czy cząsteczek rozpuszczalnika, jak ma to miejsce w fazie ciekłej.

Aby przybliżyć możliwości technik spektralnych w badaniach nad reakcjami nukleofilowymi w fazie gazowej, w kolejnym rozdziale omówię budowę spektrometrów wykorzystywanych w tym celu. Dodatkowo omówione zostaną techniki generowania anionów, metody badań struktury jonów oraz historia światowych dokonań w dziedzinie badań nad mechanizmem reakcji nukleofilowych w oparciu o metody spektrometrii mas.

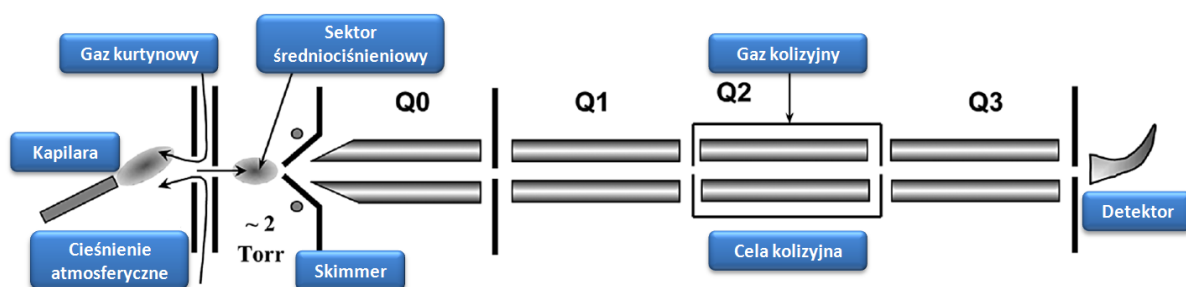
II.2.1. Spektrometry mas stosowane w badaniach reakcji w fazie gazowej

Spektrometry mas posiadają możliwość badania zarówno jonów dodatnich jak i ujemnych w szerokim zakresie mas. Spośród wielu konstrukcji tych urządzeń dwa typy spektrometrów szczególnie nadają się do badań reakcji jonów w fazie gazowej: spektrometr typu FA (*Flowing Afterglow*)⁵⁵ oraz spektrometr jonowego rezonansu cyklotronowego z transformacją Fouriera, FT-ICR (*Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance*).⁵⁶ Obie techniki dają możliwość szczegółowego badania właściwości kinetycznych oraz termodynamicznych jonów w fazie gazowej. Na spektrometr typu FA składa się źródło jonów, rura stalowa o długości około jednego metra, przez którą dryfują w gazie obojętnym (najczęściej w helu) wygenerowane jony, oraz analizator masy jonów. W rurze, będącej obszarem, w którym przebiegają reakcje chemiczne, panuje względnie wysokie ciśnienie (~0.3 - 0.5 Torr),⁵⁷ które powoduje efektywne termostatowanie jonów, które następnie trafiają do analizatora masy. Konstrukcja spektrometru pozwala na wprowadzenie obojętnych reagentów na całej długości obszaru reakcyjnego, co stanowi wysoce użyteczne narzędzie do badania reakcji wieloetapowych. Na przestrzeni lat w literaturze zostało przedstawione wiele wariantów pomiarów: od możliwości selekcji jonu o wybranej masie,⁵⁸ zmianę warunków termicznych prowadzonych eksperymentów w szerokim przedziale temperatur (od -190 do 400 °C),⁵⁹ aż po wysoce użyteczną metodę określania struktury jonu na podstawie wymuszonej fragmentacji, CID (*Collision-Induced Dissociation*).⁶⁰ Spektrometry typu FA były też używane do określania energii wiązań w warunkach adiabatycznych przy pomocy fotojonizacji dla szerokiego spektrum anionów.⁶¹

Równoległe prowadzono badania nad techniką FT-ICR. Pierwsze doniesienie o wykorzystaniu spektrometru tego typu zostało opublikowane przez Comisarowa i Marshalla⁶² w 1979 roku. Technika ta stanowi narzędzie do analizy strukturalnej jonów dwoma podstawowymi metodami wynikające z faktu, iż wygenerowane jony mogą zostać przetrzymywane w komorze cyklotronowej przez okres aż do wielu minut. Ciśnienie panujące w spektrometrze od 10^{-9} aż do 10^{-10} Torr w spektrometrach nowej generacji powoduje wysoce stabilne warunki wewnątrz aparatu. Precyzyjny dobór parametrów oraz długi czas przebywania jonów w polu magnetycznym pozwala na bardzo precyzyjne pomiary spektralne^{63, 64} techniką FT-ICR. Technika wykorzystująca magnes nadprzewodzący umożliwia również badania nad mechanizmami reakcji w fazie gazowej. Zastosowanie odpowiedniego zaworu impulsowego (*pulsed valve*) pozwala na wprowadzenie obojętnego reagenta do wnętrza spektrometru, w wyniku czego możliwe jest efektywne zderzenie się

obojętnych cząsteczek z jonami wygenerowanymi w źródle. Analiza produktów reakcji w fazie gazowej z wykorzystaniem techniki FT-ICR możliwa jest dzięki rejestrowaniu, zarówno widm IR, jak i MS.

Opisane wyżej typy spektrometrów nie są dostępne w Laboratorium Spektrometrii Mas Instytutu Chemii Organicznej PAN, ale badania reakcji jonów w fazie gazowej można prowadzić także, chociaż w ograniczonym zakresie, z wykorzystaniem szerzej dostępnych typów spektrometrów. W tym celu można wykorzystać spektrometry wyposażone w źródła jonów typu jonizacji chemicznej (CI) czy elektrospreju (ESI), będących elementami aparatów z analizatorami masy typu potrójny kwadrupol lub Q-TOF (*Quadrupole-Time Of Flight*). W obu przypadkach jony są wytwarzane w źródle jonów w początkowej części spektrometru. Następnie interesujący jon o danym stosunku masy do ładunku może być wybrany przy pomocy pierwszego kwadrupola (Q1), a następnie poddany fragmentacji w celi kolizyjnej (Q2). Kwadrupol składa się z czterech równoległych stalowych prętów, selektywnie przepuszczających jony o wybranym stosunku masy do ładunku elektrycznego w zależności od wartości i częstotliwości napięć przyłożonych do tych prętów.



Rysunek 14. Schemat spektrometru typu potrójny kwadrupol.^{65, 66}

Wytworzone w efekcie zderzeń z obojętnym gazem fragmenty jonu macierzystego mogą zostać poddane dalszej analizie w trzecim kwadrupolu (Q3). Tego typu spektrometry są powszechnie spotykane w laboratoriach spektrometrii mas na całym świecie i dają możliwość prowadzenia badań nad reakcjami jonów w fazie gazowej.

W 2003 roku Danikiewicz i współpracownicy^{65, 67} przedstawili możliwość wykorzystania tego typu aparatury do badań reakcji anionowych z lotnymi, obojętnymi reagentami w fazie gazowej. Reakcje anionowe z obojętnymi partnerami mogą być prowadzone na dwa sposoby. Najbardziej oczywistym podejściem jest przeprowadzenie reakcji nukleofilowych w komorze kolizyjnej spektrometru. Wytworzony w źródle jonów i wybrany za pomocą pierwszego kwadrupola (Q1) jon nukleofila trafia do celi kolizyjnej,

do której zostaje wprowadzony obojętny reagent w formie gazowej razem z obojętnym gazem kolizyjnym. Masy powstałych w trakcie reakcji produktów zostają zanalizowane przez analizator masy (Q3 lub TOF). W przypadku wykorzystania spektrometru typu Q-TOF możliwy jest dokładny pomiar masy jonów i wyznaczenie jego wzoru sumarycznego. Główną zaletą tego podejścia jest możliwość selektywnego wyboru reagenta nukleofilowego na podstawie stosunku m/z . Jednak podstawową wadą tej metody jest brak możliwości analizy strukturalnej produktów reakcji przy pomocy fragmentacji CID w celi kolizyjnej.

Drugą możliwość przeprowadzenia reakcji anionowych daje sektor średniociśnieniowy, znajdujący się w początkowej części spektrometru. Podobnie jak wcześniej, jon nukleofila generowany jest w źródle przy pomocy wybranej techniki jonizacji, a następnie trafia do obszaru pomiędzy otworem wlotowym a zbierakiem (ang. *skimmer*), w którym panuje ciśnienie około 2 Torr. Do tego obszaru zostaje wprowadzony reagent obojętny w formie gazowej razem z tzw. gazem osłonowym. Przy tym podejściu nie ma możliwości selektywnego wyboru jonu reagującego, w związku z czym wszystkie jony wytworzone w źródle mogą ulegać reakcji. Dlatego tę metodę stosuje się, gdy generowany w źródle jon, którego reakcje chcemy badać, jest dominujący lub występuje jako jedyny. Obie metody powinny być wykorzystywane równolegle w celu zebrania jak największej ilości informacji o strukturze i właściwościach badanych anionów.

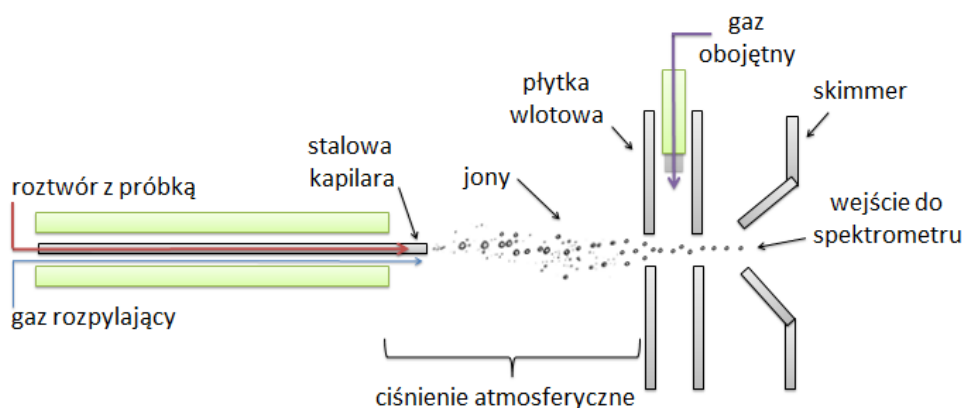
II.2.2 Techniki jonizacji w spektrometrii mas

Do najważniejszych i najszerzej stosowanych metod wytwarzania jonów w fazie gazowej w celu określenia mechanizmów reakcji należą techniki jonizacji typu elektrosprej (ESI) oraz jonizacji chemicznej pod ciśnieniem atmosferycznym (APCI). W zależności od zastosowanej metody jonizacji wytwarzane jony mają różne energie, co ma istotne znaczenie z punktu widzenia ich reaktywności. Wybór właściwego źródła jonów oraz związku wyjściowego, z którego będzie wytwarzany interesujący nas jon, stanowi punkt wyjścia na drodze planowania eksperymentu. Chcąc uzyskać jon o określonej strukturze należy tak dobrać związek wyjściowy i metodę jonizacji, aby w przypadku jonów ujemnych oderwać proton od konkretnego atomu lub na drodze innych reakcji wytworzyć ładunek ujemny na określonym atomie w cząsteczce.

II.2.2.1 Jonizacja elektrosprej (ESI)

Metoda elektrosprej, nazywana też elektrorozpylaniem, jest uznawana za najbardziej łagodną metodę uzyskiwania jonów w fazie gazowej. Niska energia wewnętrzna jonów powstających podczas jonizacji ESI rzadko kiedy prowadzi do ich fragmentacji. Tym co różni metodę ESI od pozostałych metod wytwarzania jonów stosowanych w spektrometrii mas jest fakt, iż nie jest ona tak naprawdę metodą jonizacji, a metodą przenoszenia jonów z roztworu do fazy fazowej. Pierwszy raz metoda ta została użyta w swej prototypowej formie do analizy strukturalnej polimerów, której wyniki zostały opublikowane z końcem 1968 roku przez Dole'a i współpracowników.⁶⁸ Yamashita i Fenn w początku lat 80. XX wieku rozpowszechnili technikę ESI oraz wskazali najważniejsze obszary jej zastosowań: duże, polarne, nietrwałe termicznie biocząsteczki.⁶⁹ Warto wspomnieć, że za zastosowanie metody ESI do badania makrocząsteczek John Fenn otrzymał w roku 2002 Nagrodę Nobla.

Elektrosprej umożliwia uzyskanie jonów w fazie gazowej wszystkich związków organicznych, które mogą ulegać w roztworze jonizacji chociaż w minimalnym stopniu. Ta jonizacja może polegać na protonowaniu, deprotonowaniu lub przyłączeniu (kompleksowaniu) kationów (najczęściej metali) lub anionów (najczęściej jonów halogenkowych). W praktyce metoda ESI nie nadaje się tylko do badania węglowodorów i ich halogenopochodnych. Poza tym jonizacja jest możliwa dla cząstek o różnorodnej konstytucji i składzie atomowym. W technice ES wykorzystywany jest szeroki wachlarz rozpuszczalników – od protonowych typu woda, etanol, metanol po polarne aprotonowe media takie jak aceton, DMF czy acetonitryl. Stosowane są również odpowiednie mieszaniny rozpuszczalników, dobierane tak, aby zapewnić rozpuszczalność badanej substancji i równocześnie odpowiednią polarność roztworu.



Rysunek 15. Schemat budowy źródła jonów typu elektrosprej.

Przykładowy schemat jednej z konstrukcji źródła jonów ESI jest pokazany na Rysunku 15. Roztwór analizowanej substancji jest dostarczany do źródła jonów przez stalową kapilarę, do której przyłożone jest napięcie elektryczne rzędu kilku kV. Kapilara umieszczona jest wewnątrz rurki o nieco większej średnicy, którą wprowadzany jest obojętny gaz rozpylający (najczęściej azot). Dzięki równoczesnemu działaniu ładunku elektrycznego kapilary oraz gazu rozpylającego tworzy się aerozol złożony z naładowanych elektrycznie kropli roztworu. W zależności od znaku napięcia przyłożonego do kapilary można wytwarzać zarówno krople naładowane dodatnio, jak i ujemnie. Krople tworzące aerozol zmniejszają swoją objętość poprzez odparowanie rozpuszczalnika, nie tracąc przy tym swojego ładunku. Ze spadkiem powierzchni kropli rosną oddziaływania elektrostatyczne odpychania się tożsamyh ładunków. Osiągając tzw. barierę Rayleigha, a więc warunki, w których siły odpychania stają się równe napięciu powierzchniowemu kropli cieczy, kropla ulega rozpadowi na mniejsze krople. Proces ten powtarza się wielokrotnie aż do osiągnięcia przez krople rozmiarów ok. 10 nm. Wówczas może nastąpić emisja pojedynczych jonów z kropli powodowana wysoką gęstością ładunku na powierzchni. Ten mechanizm funkcjonuje w przypadku stosunkowo małych i niezbyt polarnych cząsteczek. W przypadku silnie polarnych i solwatowanych makrocząsteczek krople ulegają dalszemu odparowaniu, w wyniku czego pozostają pojedyncze, wielokrotnie naładowane jony badanych związków.

Wszystkie opisane wyżej procesy przebiegają pod ciśnieniem atmosferycznym i w temperaturze pokojowej, dzięki czemu wytworzone jony mają niską energię. Jony trafiają następnie przez mały otwór w płycie wlotowej do obszaru, w którym panuje ciśnienie ok. 1 – 2 Torr, a następnie, poprzez jeszcze mniejszy otwór w zbieraku (*skimmer*) przechodzą do analizatora masy spektrometru. W obszarze średniociśnieniowym jony mogą ulegać fragmentacji w przypadku przyłożenia odpowiednio wysokiej różnicy potencjałów pomiędzy płytką wlotową a skimmerem, lub też, jak było to opisane wyżej, ulegać reakcjom z substancjami wprowadzanymi z gazem osłonowym.

Metodą ESI można bezpośrednio wytwarzać aniony tylko stosunkowo kwasowych związków organicznych, takich jak kwasy karboksylowe, fenole i tiole. Wytworzenie anionów ze związków o niskiej kwasowości, zwłaszcza karboanionów, wymaga stosowania metod pośrednich, które będą opisane w dalszej części pracy.

II.2.2.2 Jonizacja chemiczna pod ciśnieniem atmosferycznym (APCI)

Jonizacja chemiczna pod ciśnieniem atmosferycznym (APCI) stanowi alternatywę dla metody elektrosprej. Konstrukcja źródła jonów APCI jest bardzo podobna do źródła ESI z kilkoma istotnymi różnicami. Przede wszystkim roztwór badanej substancji jest po rozpyleniu odparowywany do sucha strumieniem ogrzanego gazu obojętnego. Pary rozpuszczalnika są następnie jonizowane na skutek wyładowania koronowego. Utworzone jony rozpuszczalnika (jony pierwotne) reagują z cząsteczkami badanego związku, powodując jego jonizację, najczęściej w wyniku protonowania lub oderwania protonu. Na przykład, jeśli chcemy uzyskać aniony badanej substancji, możemy wykorzystać jako rozpuszczalnik metanol, który w wyniku wyładowania koronowego daje jony MeO^- , charakteryzujące się bardzo wysoką zasadowością w fazie gazowej. Dobierając odpowiednio rozpuszczalnik ze względu na jego kwasowość, a w konsekwencji powinowactwo do protonu uzyskanych z niego anionów, można wpływać na energię wytwarzanych jonów wtórnych, a zatem i ich stabilność.

II.2.3 Metody pośredniego wytwarzania anionów

Obok metod bezpośrednich omówionych powyżej, spektrometria mas oferuje szereg sposobów wtórnego wytwarzania pożądaných jonów. Trzeba je stosować wówczas, gdy metody bezpośrednie nie umożliwiają uzyskania jonów o pożądanęj strukturze.

II.2.3.1 Dekarboksylacja anionów kwasów karboksylowych

Anion kwasu karboksylowego może być z łatwością wytworzony w źródle jonów. Jeśli metoda jonizacji jest łagodna (np. ESI), możliwe jest uzyskanie względnie czystego widma, zawierającego jedynie sygnał pochodzący od zdeprotonowanego kwasu. Powstały jon może ulec fragmentacji poprzez dostarczenie odpowiedniej ilości energii. W pierwszej kolejności rozerwaniu ulega wiązanie o najniższej trwałości. W kwasach karboksylowych następuje najczęściej pęknięcie wiązania węgiel-węgiel, które prowadzi do uwolnienia obojętnej cząsteczki CO_2 z utworzeniem karboanionu.



Fragmentacja tego typu znana jest od 1978 roku,⁷⁰ lecz jako metoda wytwarzania karboanionów została przedstawiona o wiele później, w 1986 roku, przez Squiresa i współpracowników.⁷¹ Przez wiele lat metoda ta nie była używana w celu generowania anionów, aż do początku lat dziewięćdziesiątych, gdy została ponownie wykorzystana w celu określenia wartości powinowactwa do protonu serii karboanionów, w tym jonów fenidowych.⁷² Na większą skalę zainteresowano się tym podejściem w 2003 roku. Grupa Danikiewicza wykorzystwała źródło elektrosprej do wytworzenia jonów kwasów karboksylowych, a następnie dekarboksylację ich w średniociśnieniowym sektorze spektrometru lub komorze zderzeń w celu badania mechanizmów reakcji tych jonów w fazie gazowej.^{65, 67, 73-75} Tę metodę wytwarzania karboanionów zastosowałem także w mojej pracy.

II.2.3.2 Reakcja desililowania

Inną metodą prowadzącą do uzyskania jonów wtórnych jest reakcja desililowania. Siłą napędową tego procesu jest energia powstającego w tym procesie wiązania krzem-fluor. W 1970 roku grupa DePuya⁷⁶⁻⁷⁸ przedstawiła metodologię, w której związki zawierające grupę trimetylosililową są zderzane w komorze kolizyjnej z wytworzonymi w źródle jonów anionami fluorkowymi, w efekcie czego powstaje fluorek trimetylosililu oraz anion reszty alkilowej lub aryłowej, z której eliminacji uległo ugrupowanie trimetylosililowe.



Ten sam efekt może być zaobserwowany w przypadku, gdy jon fluorkowy zostanie zamieniony na jon hydroksylowy. Wysoka trwałość wiązania tlen-krzem również umożliwia otrzymywanie karboanionów tą metodą. Główną wadą metody jest konieczność syntezy odpowiednich pochodnych trimetylosililowych.

II.2.3.3 Reakcja przeniesienia protonu

Kolejną ważną metodą służącą do otrzymywania karboanionów jest technika polegająca na wtórnym deprotonowaniu obojętnych cząsteczek. Cały proces rozpoczyna się w źródle jonów, gdzie wytwarzany jest anion o określonej wartości powinowactwa do protonu, PA. Ten anion trafia do sektora średniociśnieniowego lub dalej do komory zderzeń, gdzie

w kontakcie z obojętną cząsteczką prekursora karboanionu odrywa od niego proton, tworząc właściwy anion.



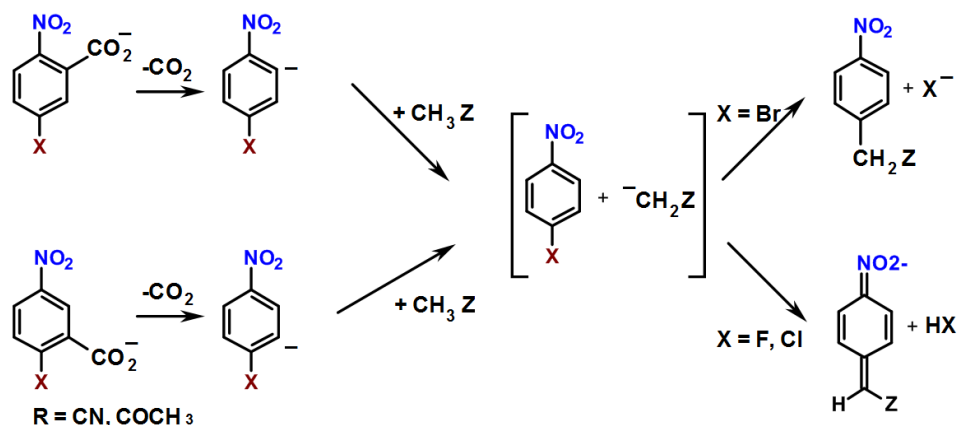
Trudności nastęca właściwy dobór kwasowości pierwotnych i wtórnych jonów. Odpowiedni dobór wartości PA anionu wytworzonego w źródle może prowadzić do selektywnego oderwania protonu. Często jednak w przedziale powinowactwa do protonu zasady leży więcej niż jedno centrum zawierające proton w strukturze reagenta. Możliwość powstawanie więcej niż jednego karboanionu jest więc zasadniczą wadą tej metody.^{57, 79}

II.2.4 Badania mechanizmów reakcji anionów z nitroarenami w fazie gazowej

Dzięki metodom efektywnego wytwarzania nukleofili oraz nowym technicznym możliwościom zderzania jonów z obojętnymi reagentami, możliwe stało się przeprowadzanie reakcji nukleofilowych z nitroarenami w fazie gazowej.⁶⁶ Pierwszy raport literaturowy dotyczący podstawienia atomu chloru przez tlen cząsteczkowy w reakcji z *orto*- i *para*-chloronitrobenzenami został opublikowany w 1975 roku.⁸⁰ Wykorzystując jonizację w warunkach ciśnienia atmosferycznego zaobserwowano produkt reakcji S_NAr. Niedługo później próby podstawienia grupy nitrowej w nitrobenzenie przez takie nukleofile jak NO₂⁻ czy Cl⁻ nie dały satysfakcjonujących rezultatów.⁸¹ Obserwacja ta została skorygowana w 2004 roku, gdy po raz pierwszy odnotowano reakcję nukleofilowego podstawienia grupy NO₂ w nitrobenzenie przez anion fluorkowy, wskazując że jest to reakcja bardzo szybka w przeciwieństwie do jonu chlorkowego, którego reakcji podstawiania nie obserwowano.⁸²

Badania reakcji typu S_NAr w fazie gazowej były przedmiotem prac grupy Danikiewicza. W pracy z 2007 roku⁷³ aniony 1,2- i 1,4-halonitrobenzenów, gdzie jako halogen występowały atomy fluoru, chloru i bromu, poddano reakcji z C-H kwasami, takimi jak CH₃CN i CH₃COCH₃, wykorzystując spektrometry typu potrójny kwadrupol. Doświadczenie składało się z następujących kroków: wytwarzanie anionów halonitrofenidowych poprzez dekarboksylację anionów odpowiednich kwasów przy pomocy źródła typu ESI, następnie przeniesienie protonu z C-H kwasu na atom węgla anionu fenidowego, wykorzystując jego większe powinowactwo do protonu i w końcu reakcję typu S_NAr pomiędzy anionem odpowiedniego C-H kwasu jako nukleofila oraz powstałej obojętnej pochodnej nitrobenzenu (Rysunek 16). Inne przykłady reakcji anionów nitrofenidowych,

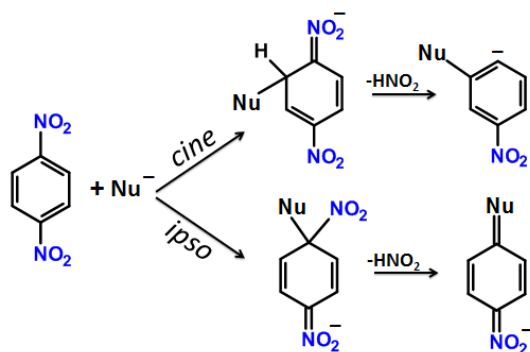
badanych w zespole Danikiewicza, zostały zebrane w ostatnio opublikowanym artykule przeglądowym.⁶⁶



Rysunek 16. Reakcja dekarboksylacji, przeniesienie protonu i następcza reakcja typu S_NAr.⁷³

Reakcje silnie elektrofilowych związków aromatycznych, zawierających dwie grupy NO₂, przedstawiono po raz pierwszy w roku 1977. Zaobserwowano wtedy reakcję podstawienia grupy nitrowej w wyniku addycji anionu chlorkowego.⁸¹

Szereg różnych przykładów podejmujących zagadnienie reakcji nukleofilowej substytucji aromatycznej został przedstawiony przez grupę Cooksa.⁸³⁻⁸⁵ Autorzy przedstawili wyniki szeregu badań spektralnych dotyczących reakcji w fazie gazowej. W reakcji pomiędzy anionem acetonu a trinitrotoluenem lub w reakcjach szeregu izomerycznych form dinitrobenzenu z anionami hemiacetali lub anionem nitrometanu, obserwowany był produkt eliminacji cząsteczki HNO₂. W ramach postulowanego mechanizmu autorzy wspominają możliwość tworzenia się σ^H-adduktów, których geometria umożliwia obserwowaną ścieżkę fragmentacji.



Rysunek 17. Schemat reakcji podstawienia typu *cine* i *ipso* w 1,4-dinitrobenzenie (opracowanie własne).

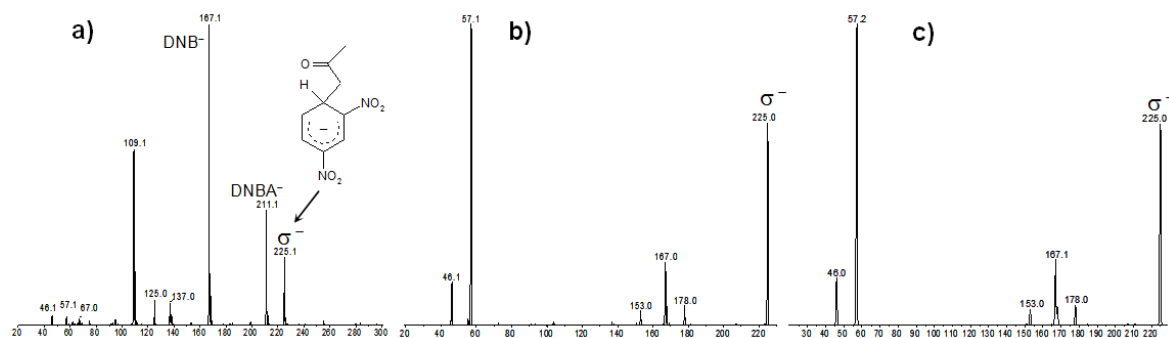
Chiavarino⁸⁶ i współpracownicy w roku 2009 przedstawili doświadczenie, w którym zaobserwowali konkurencję reakcji nukleofilowych typu *ipso* oraz typu *cine* podstawienia grupy NO₂ przez zderzenie ze sobą w komorze kolizyjnej spektrometru 1,2,4-trinitrobenzenu z jonem hydroksylowym. Różnice pomiędzy produktami oraz fakt ich niezależnej obserwacji autorzy potwierdzili porównując zmierzone widma w podczerwieni powstałych produktów z ich teoretycznymi odpowiednikami.

II.2.4.1 Eksperymentalne obserwacje σ -adduktów w fazie gazowej

Potwierdzenie mechanizmu reakcji na drodze eksperymentalnej polega na bezpośredniej obserwacji produktów pośrednich kolejno powstających w wyniku oddziaływań początkowych substratów. Podstawową i powszechnie zaakceptowaną ścieżką reakcji nukleofilowej substytucji aromatycznej jest mechanizm addycji-eliminacji. Etapem przejściowym jest moment utworzenia struktury pośredniej, zwanej kompleksem Meisenheimera (Jacksona-Meisenheimera) lub inaczej adduktem σ . W następstwie tego następuje eliminacja grupy opuszczającej. W przypadku podstawienia typu *ipso* postulowane jest powstawanie adduktów typu σ^X , z drugiej strony etapem pośrednim na drodze nukleofilowej substytucji wodoru (S_NArH) znane jest tworzenie się σ^H -adduktów.

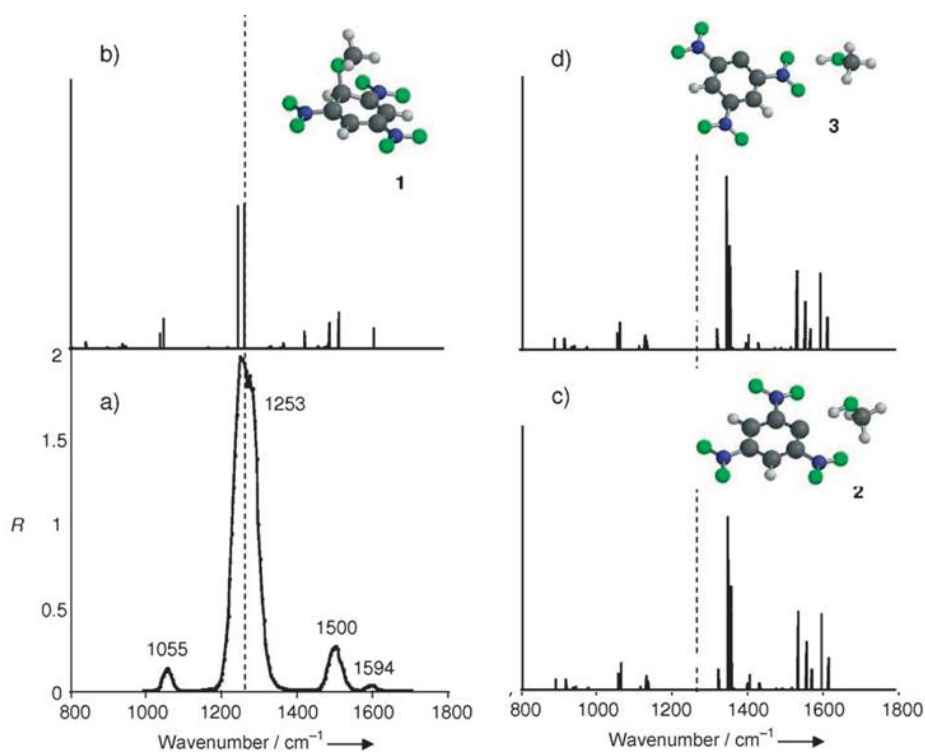
W pracach eksperymentalnych dotyczących reakcji typu S_NArH, prowadzonych w fazie gazowej, rozważano tworzenie się σ^H -adduktów^{73, 81, 83, 86, 87} w wielu różnych przypadkach reakcji nukleofili z arenami. W 2011 roku Graver⁸⁸ i współpracownicy przeprowadzili reakcje 1,3,5-triazyny z szeregiem anionów. W omawianej pracy przedstawili oni szereg argumentów, zarówno eksperymentalnych jak i teoretycznych, wspierających ideę powstawania adduktów σ^H .

Jedne z pierwszych prób potwierdzenia obecności produktów pośrednich reakcji, w tym adduktów σ^H , przeprowadził Danikiewicz i współpracownicy.^{65, 73} Reakcja anionu acetonu z anionem *meta*-dinitrobenzenu dała odpowiedź na widmie w postaci sygnału o stosunku *m/z* 225, który na podstawie analizy fragmentacyjnej określony został jako produkt addycji nukleofila w pozycji 4.



Rysunek 18. (a) Widmo ESI(-) uzyskane w wyniku bezpośredniego nastrzyku roztworu kwasu 2,4-dinitrobenzoesowego w MeOH oraz dodatku acetonu do gazu kurtynowego; (b) widma fragmentacyjne (CE = 10 eV) anionu adduktów z acetonem o $m/z = 225$ otrzymanych w wyniku eksperymentu spektralnego; (c) widmo fragmentacyjne jonu o $m/z=225$ uzyskanego w wyniku reakcji przeprowadzonej w kolbie pomiędzy 2,4-dinitrobenzenem z acetonem w obecności MeOK w środowisku THF⁶⁵

Niepodważalne dowody na istnienie σ -adduktów w wyniku reakcji nukleofilowych przeprowadzonych w fazie gazowej zostały przedstawione dzięki zastosowaniu spektrometru typu IRMPD (*InfraRed Multiple Photon Dissociation Spectroscopy*) i technik obliczeniowych przez grupę Chiavarino.^{86, 89-91}



Rysunek 19. Widma IRMPD wybranych jonów $[\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_3]^-$, (a) widmo eksperymentalne, (b-d) widma obliczone⁸⁹

Widma IR jonów w fazie gazowej powstałych na drodze addycji nukleofili do 1,3,5-trinitrobenzenu zostały porównane z teoretycznie wymodelowanymi widmami podczerwieni. Charakterystyczny zakres widm IR, odpowiedzialny za powstanie produktu przejściowego został określony jako „odcisk palca”, charakterystyczny dla struktury σ -adduktu.

W ostatnich latach interpretację wyników eksperymentalnych coraz częściej wspiera się wynikami obliczeń teoretycznych. Techniki modelowania molekularnego dają możliwość wiarygodnego określania parametrów termodynamicznych i kinetycznych złożonych procesów chemicznych, a także symulowania widm IR, NMR oraz CD nawet dużych cząsteczek. Wkład badań teoretycznych nad mechanizmem reakcji nukleofili z nitroarenami zostanie przedstawiony w następnym rozdziale.

II.4 Badania teoretyczne mechanizmów reakcji czynników nukleofilowych z nitroarenami

Chemia obliczeniowa stanowi obecnie niezwykle istotną gałąź współczesnych badań dotyczących właściwości cząsteczek i sposobu, w jaki ze sobą reagują. Przekucie szeregu metod matematycznych na iteracyjnie działające algorytmy w programach komputerowych pozwoliło na wykorzystanie ich jako narzędzia modelowania molekularnego. Techniki obliczeniowe stanowią dziś często jedyne narzędzie do opisu struktury przestrzennej i elektronowej związków chemicznych, zwłaszcza tych nietrwałych, takich jak produkty pośrednie reakcji. Dynamiczny rozwój technik komputerowych miał znaczący wpływ na postęp w dokładności i szybkości obliczeń. Współczesny świat nauki, wykorzystując implementację metod chemii kwantowej, uzyskał dostęp do symulowanych danych spektroskopowych, wyników obliczeń dotyczących efektów energetycznych, występujących zarówno na drodze przemian konformacyjnych cząsteczek, jak i na drodze reakcji chemicznych. Obliczenia chemii kwantowej dotyczące kinetyki reakcji pozwalają wysnuwać przypuszczenia i proponować warunki, w jakich mogą one przebiegać, a co za tym idzie, proponować ich mechanizmy.

Krótki rys historyczny dotyczący metod obliczeniowych w chemii należy rozpocząć w dzień narodzin mechaniki kwantowej. Korpuskularno - falowy charakter materii opisany w pracy doktorskiej Louisa de Broglie'a⁹² w roku 1926 został przedstawiony w formie równania w publikacji autorstwa Erwina Schrödingera.⁹³ Równanie 7 opisuje stan kwantowy cząstki, który stał się podstawą dzisiejszej chemii kwantowej. Niemalże równolegle opublikowana została interpretacja tego równania w ujęciu macierzowym przez Wernera Heisenberga⁹⁴ i jego grupę współpracowników, umożliwiając tym samym matematyczne określenie wartości energii cząstek.

$$\text{Równanie 7.} \quad \hat{H} \psi(r) = E \psi(r),$$

Gdzie: \hat{H} - Hamiltonian, operator energii całkowitej, ψ -funkcja falowa, E – wartość własna operatora energii całkowitej.

Równanie Schrödingera można rozwiązać w sposób ścisły tylko dla najprostszycch przypadków. Już jednak najprostsza cząsteczka, jaką jest H_2 , wymaga stosowania uproszczeń. Na przestrzeni lat, w miarę rozwoju technik komputerowych, zostało

opracowanych wiele różnych metod mniej lub bardziej przybliżonego rozwiązywania równania falowego. Współcześni uczeni John A. Pople oraz Walter Kohn zostali uhonorowani w roku 1998 roku nagrodą Nobla za wkład w rozwój tej dziedziny. Opracowanie metody SCF CI (*Self-Consistent Field Configuration Interaction*) oraz stworzenie klasy baz funkcyjnych opisujących gęstość elektronową wokół jąder atomowych stało się domeną Pople'a. Walter Kohn zaproponował Teorię Funkcjonału Gęstości, DFT. Obecnie naukowcy dysponują kilkoma dostępnymi komercyjnie pakietami oprogramowania do modelowania molekularnego. Jednym z najpopularniejszych jest pakiet *Gaussian*,⁹⁵ z którego korzystałem w mojej pracy.

Metody chemii obliczeniowej dzielą się na kilka podstawowych grup:

- metody mechaniki molekularnej (np. MM2, Amber),
- metody półempiryczne (np. AM1, PM3),
- metody *ab initio* (np. HF, MP2, CI, CC),
- metody oparte na Teorii Funkcjonału Gęstości (DFT),
- metody dynamiki molekularnej (MD).

Metody mechaniki molekularnej stanowią implementację podejścia mechaniki klasycznej do opisu cząsteczek chemicznych, gdzie energię potencjalną układu rozumie się jako rozwiązanie równań pola siłowego. Podejście to nie ma wiele wspólnego z zasadami fizyki kwantowej, ale jest często stosowane do wstępnego przybliżenia kształtu cząsteczek. Jego zaletą jest szybkość wykonywania obliczeń. dzięki czemu może być stosowane nawet do bardzo dużych cząsteczek.

Metody półempiryczne są szeroko stosowane dla dużych układów atomowych. Mimo wykorzystywania formalizmu metody Hartree-Focka,^{III} są one bardzo wydajne w modelowaniu złożonej architektury atomowej. Zastosowanie stałych empirycznych w celu przybliżenia pewnych obliczanych wartości znacząco skraca ich złożoność i koszt obliczeniowy oraz wyjaśnia genezę nazwy tej grupy metod. Nie mniej jednak dokładność obliczeń tymi metodami pozostawia wiele do życzenia.

Metody *ab initio* stanowią grupę technik chemii kwantowej, które cechuje największa dokładność z punktu widzenia czystości założeń matematycznych, gdyż nie są one parametryzowane przez żadne współczynniki eksperymentalne. Wyniki uzyskane tymi

^{III} Metoda pola samouzgodnionego, sposób przybliżonego rozwiązywania problemów wielu ciał w mechanice kwantowej.

metodami pochodzą wyłącznie z przybliżonych rozwiązań równania Schrödingera. Niestety podejście to niesie ze sobą wysoki koszt obliczeniowy. Stąd obliczenia tą drogą sprowadzają się do badań cząsteczek o małej liczbie atomów (od kilku do kilkudziesięciu), ale uzyskiwane wyniki charakteryzują się wysoką dokładnością pod warunkiem zastosowania w obliczeniach odpowiednio rozbudowanych baz funkcyjnych (patrz rozdz. II.4.1.2).

Metody dynamiki molekularnej polegają na numerycznym przeszukiwaniu przestrzeni fazowej^{IV} rozpatrywanego układu atomowego. Wykorzystując możliwość iteracyjnego rozwiązywania równań ruchu Newtona, następuje wyznaczenie trajektorii ruchów atomów, pozwalając tym samym na przedstawienie funkcji zmian parametrów układu w czasie. Dynamiczny rozwój współczynników opisujących układ używany jest do przedstawienia zmian konformacyjnych białek, enzymów, błon komórkowych i innych wielkoskalowych układów biologicznych. Istotną wadą metody jest wysoka złożoność obliczeniowa, a co za tym idzie konieczność zainwestowania dużego czasu i nakładów komputerowych w celu uzyskania danych z zakresu kilkudziesięciu femtosekund z „życia” cząsteczek.

Metody Teorii Funkcjonału Gęstości, DFT, są jedną z najszerszej stosowanych technik obliczeniowych w chemii, są bowiem najlepszym dostępnym obecnie kompromisem pomiędzy dokładnością wyników a czasem obliczeń. Metody te stanowią podstawowe narzędzie teoretyczne badań nad mechanizmami reakcji, które wykorzystałem w mojej pracy. Z tego powodu ich szersze omówienie będzie przedmiotem kolejnego podrozdziału.

Na podstawie analizy wielkości badanego układu, oczekiwanego poziomu złożoności elektronowej, a w końcu wielkości zasobów obliczeniowych, którymi się dysponuje, dokonywany jest dobór odpowiedniej metody obliczeniowej. Ważną przesłanką filozoficzną stanowiącą o właściwym doborze ścieżki obliczeniowej jest zasada *ekonomii myślenia* znana również jako *brzytwa Ockhama*^V o treści:

„Nie wolno przyjąć niczego bez uzasadnienia, że ono jest, musi ono być oczywiste albo znane na mocy doświadczenia”⁹⁶

Rozwinięciem postulatu mówiącego o tym, że nie należy mnożyć bytów niepotrzebnych, jest sugestia, aby w opisie rzeczywistości stosować możliwie jak najprostszy model matematyczny tak, aby zarówno jego złożoność obliczeniowa była zminimalizowana, jak i interpretacja powstałych wyników możliwie łatwa. Przekłada się to w prosty sposób na

^{IV} Przestrzeń wszystkich możliwych stanów, zgodnie z założeniami metody, w jakich znajdować może się badany układ.

^V William Ockham, z ang. *William of Occam*, ur. ok. 1285 r. filozof i teolog franciszkański.

podejście metodologiczne w chemii kwantowej. Należy dobrać do badanej struktury molekularnej taką metodę obliczeniową, aby uzyskać zadowalający opis elektronowy układu atomów w jak najkrótszym czasie i w sposób możliwie łatwy do powtórzenia.

II.4.1 Teoria Funkcjonału Gęstości, DFT

Teoria Funkcjonału Gęstości jest jedną z podstawowych metod stosowanych do wyznaczania struktury elektronowej związków chemicznych, a na jej podstawie określania właściwości fizykochemicznych. Filary teoretyczne DFT zostały skonstruowane przez Waltera Kohna, Pierre'a C. Hohenberga oraz Lu Shama w latach 60-tych XX wieku.^{97, 98} Rozpatrywanie gęstości elektronowej rozumianej jako niehomogeniczny gaz elektronowy stało się alternatywą do funkcji falowej N -elektronowej, stanowiącej wartość o wątpliwym znaczeniu ontologicznym z punktu widzenia jej fizycznej interpretacji. Gęstość elektronowa i jej rozkład wokół położenia atomów w cząsteczkach okazał się podstawową funkcją zależną od liczby rozpatrywanych elektronów w układzie, opisującą stan kwantowo-mechaniczny struktury materialnej.

Podstawą teorii stało się przybliżenie Borna-Oppenheimera, które pozwala na rozpatrywanie układu elektronowego przy ogólnie ustalonych położeniach atomowych. Poszukiwania właściwej struktury skupiają się wokół podstawowego stanu układu, biorąc pod uwagę różnice mas pomiędzy protonem, neutronem i, najlżejszym z nich, elektronem. Zgodnie z założeniami przybliżenia, w ramach teorii rozpatrywany jest jedynie stan elektronowy w postaci rozkładu gęstości elektronowej.

Wielkością opisującą gęstość elektronową, jest całka $|\psi|^2$ funkcji wszystkich współrzędnych spinowych N oraz współrzędnych przestrzennych $N-1$ liczby elektronów, gdzie r jest położeniem w kartezjańskim układzie odniesienia. Nawiązując do teorii metody, gęstość elektronowa ρ jest rozciągającą się w przestrzeni chmurą N elektronów, w związku z czym zyskuje ona znaczenie rozkładu ładunku elektronowego. Ten, z kolei, ma już wymiar fizyczny, gdyż jest zjawiskiem obserwowalnym chociażby w rentgenografii strukturalnej.

$$\text{Równanie 8.} \quad \rho(r) = N \sum_{\sigma=-\frac{1}{2}}^{\frac{1}{2}} \int d\tau_1 d\tau_2 \dots d\tau_N |\psi(r_1, \sigma_1, r_2, \sigma_2 \dots r_N \sigma_N)|^2$$

$$\text{Równanie 9.} \quad \int \rho(r) dr = N$$

Dodatkowo, dzięki matematycznemu charakterowi DFT, obliczenia prowadzone tą techniką nie należą do najbardziej czasochłonnych, tak jak ma to miejsce w przypadku metod *ab initio* czy wprost w metodzie Hartree-Focka. Fakt ten stanowi o atrakcyjności tego podejścia do opisu zjawisk chemicznych.

Teoria funkcjonałów gęstości w ogromnej mierze opiera się o teorię zaproponowaną przez Hohenberga i Kohna.⁹⁷ Wnosi ona postulat, w którym jest mowa, że wszystkim wielkościom opisywanym przy pomocy metody, nawiązującym do stanu stacjonarnego układu odpowiada interpretacja matematyczna w postaci funkcjonału gęstości ρ . Odnosi się do tego wspomniana wyżej zależność, w której gęstość elektronowa jest równoważna funkcji falowej opisującej stan kwantowy cząstki.

Określenie zasad wariacyjnej mechaniki kwantowej doprowadziło do przedstawienia dwóch twierdzeń o metodzie, znanych jako postulaty Hohenberga i Kohna.

Postulat pierwszy mówi o równoważności funkcji falowej i gęstości elektronowej. Stanowi on o tym, że potencjał zewnętrzny wpływający na układ atomowy jest jednoznaczny z funkcjonałem gęstości elektronowej stanu podstawowego z dokładnością do stałej liczbowej. Co za tym idzie, wszystkie własności molekularne układu w stanie stacjonarnym, energia stanu podstawowego i Hamiltonian elektronowy są jednoznaczne i wynikają właśnie z funkcjonału gęstości elektronowej. Ponadto kształt potencjału zewnętrznego jest jednoznacznie opisany przez gęstość elektronową.

Twierdzenie drugie wskazuje, że istnieje taki funkcjonał energii układu atomowego w funkcji jego gęstości elektronowej $E_v[\rho(N)]$, który osiąga minimum swej wartości dla idealnego rozkładu gęstości w stanie niezdegenerowanym ρ_0 , przy założeniu stałej liczby elektronów N . Ujmując rzecz inaczej, energia stanu podstawowego E_0 jest dolną możliwą granicą poziomu energetycznego układu o N elektronach.

Zasada wariacyjna, której reguły wynikają z twierdzeń Hohenberga-Kohna, spełnia się zarówno dla układów elektronowych w stanie podstawowym, jak również dla stanów zdegenerowanych. Ogólną formę tych twierdzeń opisał Mermin,⁹⁹ rozpatrując układy otwarto-powłokowe, w których obserwowana jest fluktuacja stanu N -elektronowego, będąca efektem degeneracji stanu stacjonarnego.¹⁰⁰

II.4.1.1 Funkcjonały DFT

Jak wynika z twierdzeń opisanych powyżej, metody DFT wykorzystują funkcjonały gęstości elektronowej w celu obliczenia parametrów opisujących stan układu. Z matematycznego punktu widzenia funkcjonal F pełni rolę funkcji, argumentem której jest funkcja $f(x)$, a wartościami funkcji F są rzeczywiste wartości liczbowe.

$$\text{Równanie 10.} \quad F(f) = \int_a^b f(x)dx$$

Funkcje matematyczne opisujące w różnym stopniu oddziaływania między elektronami jako wyrażenia na energię układu, uwzględniające wkład energii korelacyjno-wymiennej, stanowią serce metod DFT.

Jednym z najbardziej powszechnych, stanowiących często punkt odniesienia w doborze pozostałych funkcjonałów jest ten zaproponowany w 1988 roku przez Lee, Yanga i Parra. Przedstawiony funkcjonal energii korelacyjnej w przybliżeniu Hartree-Focka uwzględnia oddziaływania lokalne i nielokalne chmury elektronowej. Becke¹⁰¹ sformalizował jego pełny zapis, w którym swoje poprawki umieścili zarówno Lee, Yang, jak i Parr, tworząc funkcjonal B3LYP (*Becke Three Parameter Hybrid Functional*). Funkcjonał ten należy do zespołu funkcjonałów hybrydowych DFT. Jego kombinacyjny charakter wynika z uwzględnienia członów odpowiedzialnych za opis energii wymiennej w formalizmie Hartree-Focka oraz opis energii wymiennie-korelacyjnej charakterystycznej dla metody DFT, opisany równaniem ogólnym:

$$\text{Równanie 11.} \quad E_{xc} = E_{xc}^{LSDA} + a_0(E_x^{HF} - E_x^{LSDA}) + a_x E_x^{B88} + a_c E_x^{B88}$$

gdzie poszczególne człony odnoszą się do opisu energii wymiennie-korelacyjnej w przybliżeniu LSDA, procentowej różnicy między energią wymienną HF a energią wymienną LSDA (*Local Spin Density Approximation*), członem odpowiedzialnym za opis energii wymiennej zaproponowanej przez Beckego z poprawkami gradientowymi, aż w końcu opis energii korelacyjnej zaproponowanej przez Lee, Yanga i Parra nawiązujący do przybliżenia nielokalnego oraz lokalnego gęstości spinowych.

Kolejnym ciekawą propozycją opisu energii korelacyjno-wymiennej jest funkcjonal PBE. Przedstawiony w 1996 roku przez Burke, Perdew i Ernzerhofa,¹⁰² mieści się on

w grupie uogólnionych funkcjonałów gradientowych GGA (*Generalized Gradient Approximation*), czyli takich, które wykorzystują nie tylko gęstość elektronową, ale również jej pochodne. W dużej mierze funkcjonały tego typu stanowią zbiór poprawek do istniejących już funkcjonałów o charakterze korelacyjnym i wymiennym rozpatrujących otoczenie atomów jako jednorodny gaz elektronowy. Ogólne wyrażenie na energię układu jako wartość funkcji PBE składa się z dwóch podstawowych członów, stanowiących o wkładzie pochodzącym od energii wymiennej i korelacyjnej:¹⁰²

$$\text{Równanie 12.} \quad E_{xc}^{PBE} = E_x^{PBE} + E_c^{PBE}$$

Rozwijając powyższe składowe równania podstawowego otrzymujemy równania:

$$\text{Równanie 13.} \quad E_x^{PBE} = \int n \cdot \varepsilon_x(n) \cdot F(\nabla n) d\tau$$

$$\text{Równanie 14.} \quad E_c^{PBE} = \int n \cdot [\varepsilon_c(n) + H(\nabla n)] d\tau$$

gdzie n to gęstość elektronowa, ε_x oraz ε_c to gęstość energii wymiennej i korelacyjnej w ujęciu gęstości jako elektronowego gazu doskonałego, ∇n to gradient gęstości elektronowej, a stałe F i H to poprawki zaproponowane przez autorów. Według autorów ważną cechą tego funkcjonału jest fakt, że nie zawiera on parametrów skalujących, dopasowanych w oparciu o dane eksperymentalne. Stanowi to o jego wysokim podobieństwie z metodami *ab initio*.

Wariacją funkcjonału PBE poprzez wprowadzenie do niego poprawki na energię korelacyjno-wymienną jest funkcjonał PBE0, który w programie *Gaussian* oznaczony jest symbolem PBE1PBE. Funkcjonał ten, opublikowany przez Adamo i Barone,¹⁰³ jest typowym przedstawicielem grupy funkcjonałów kombinowanych, gdzie człon odpowiedzialny za energię wymiany międzyelektronowej $E_{xc}[\rho]$ jest liczony w formalizmie Hartree-Focka.

$$\text{Równanie 15.} \quad E_{xc}^{PBE0} = E_{xc}^{PBE} + \frac{1}{4}(E_x^{HF} - E_x^{PBE}) = \frac{3}{4}E_x^{PBE} + \frac{1}{4}E_x^{HF} + E_c^{PBE}$$

Podstawowa cecha pochodząca od macierzystego funkcjonału PBE została zachowana, a więc wprowadzane zmiany nie wnoszą sztywnej parametryzacji wynikającej z obserwacji

eksperymentalnych. Wkład pochodzący od członu odpowiedzialnego za energię wymienną Hartree-Focka stanowi jedynie ok. 25% i wynika z kalkulacji metodą rachunku zaburzeń.

Ostatnią grupą funkcjonałów będących przedmiotem opisu w tej części pracy jest grupa funkcjonałów hybrydowych autorstwa Truhlara i współpracowników. Funkcjonały o nazwach M05-2X¹⁰⁴ oraz M06-2X¹⁰⁵ powstały w celu opisu szczególnych zjawisk chemicznych. Funkcjonały z rodziny *Minnesota*, bo taką nazwę noszą kolejne ich generacje, są dedykowane do modelowania odmiennych oddziaływań międzyatomowych dzięki różnemu udziałowi energii wymiany w równaniu na energię całkowitą.

Funkcjonał M05-2X stworzony został z założeniem dobrego opisu niekowalencyjnych oddziaływań międzycząsteczkowych, w którym zastosowano podejście NLSDA (*Non-Local Spin Density Approximation*). Zbudowany został on na podstawie pierwotnej wersji funkcjonału M05¹⁰⁶ poprzez podwojenie wkładu energii wymiany (symbol 2X) do poziomu 52%, w celu dobrego opisu parametrów kinetycznych i termodynamicznych procesów chemicznych.¹⁰⁴

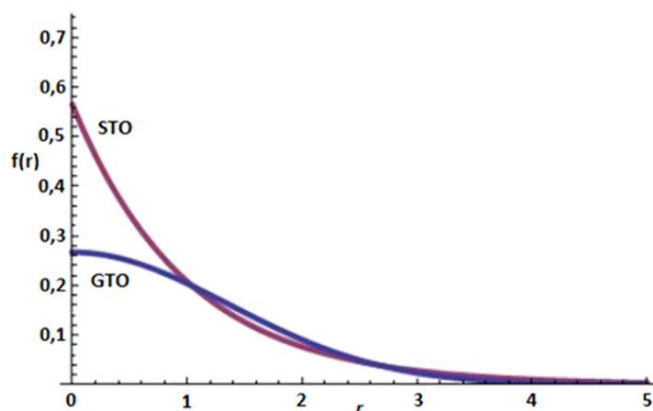
Kolejna generacja funkcjonałów *Minnesota 06* przyniosła szereg rozwiązań powstałych w oparciu o generację 05. Funkcjonały M06 i M06-2X¹⁰⁵ należą do grupy hybrydowych. Pierwszy z nich zawiera wkład energii wymiany Hartree-Focka na poziomie 27%. W wyniku porównania danych eksperymentalnych i teoretycznych, uzyskanych przy pomocy M06, autorzy sugerują jego wykorzystanie w modelowaniu parametrów termochemicznych z uwzględnieniem oddziaływań niekowalencyjnych dla metali przejściowych i związków metaloorganicznych.¹⁰⁵ Ewolucja podstawowego funkcjonału M06 w kierunku modelowania właściwości kinetycznych i termodynamicznych związków organicznych doprowadziła do powstania funkcjonału M06-2X. Chęć właściwego odzwierciedlenia energii stanów przejściowych reakcji, a przez to oddziaływań dalekiego zasięgu (niekowalencyjnych), doprowadziła do zwiększenia wartości członu odpowiedzialnego za energię wymiany do poziomu 54% energii Hartree-Focka.¹⁰⁵

Aktualny zestaw funkcjonałów to ogromny i ciągle powiększający się zbiór rozwiązań matematycznych, opracowanych w celu wiarygodnego modelowania zjawisk i parametrów fizycznych metodami DFT, które nie zawsze są dostępne eksperymentatorom. Niestety, nie da się *a priori* przewidzieć, który funkcjonał najlepiej sprawdzi się w konkretnym przypadku. Dlatego też właściwy wybór metody DFT sprowadza się do żmudnego testowania wielu funkcjonałów, badań statystycznych otrzymanych wyników i ciągłej kontroli danych teoretycznych przez możliwie jak najszerszy pakiet obserwacji eksperymentalnych.

II.4.1.2 Bazy funkcyjne

Ważnym elementem obliczeń zarówno *ab initio*, jak i DFT jest zbiór funkcji matematycznych opisujących gęstość elektronową wokół atomów. W poprzednim rozdziale omawiane były funkcjonały, będące funkcjami, których argumentem również są funkcje. Operacje iteracyjne, prowadzące do pełnego opisu energetycznego układu, prowadzone są w oparciu o rozkład gęstości elektronowej struktury chemicznej, a więc przez uwspólnianie indywidualnych gęstości elektronowej atomów w cząsteczce. Zestaw funkcji matematycznych, mających na celu odzwierciedlenie rzeczywistych orbitali atomowych, nazywamy bazą funkcyjną.

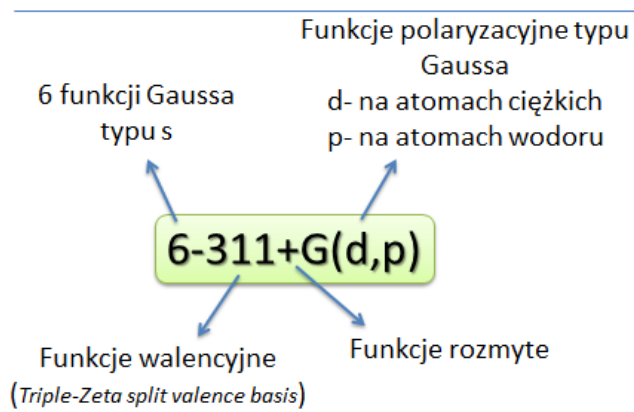
Wyróżniamy dwa typy funkcji matematycznych, które swym kształtem przestrzennym mogą imitować rozkład gęstości elektronowej wokół jądra atomowego. Pierwszą z nich są funkcje typu Slatera (STO), które w sposób wysoce wiarygodny opisują elektrony w cząsteczce H_2 . Istotną zaletą tych funkcji jest fakt, że ich wartość zanika wraz ze wzrostem odległości od jądra atomowego w taki sam sposób, jak zanika rzeczywista gęstość elektronowa. Opis maksimum gęstości elektronowej dla atomów wykorzystując funkcję Slatera jest również zgodny z obserwacjami eksperymentalnymi, dotyczącymi rzeczywistego rozkładu elektronów w tym obszarze cząsteczek. Podstawowa i najważniejsza wada zastosowania tych funkcji w opisie struktury elektronowej sprowadza się do wysokich kosztów obliczeniowych, wynikających ze złożoności rozwiązywania całek Hamiltonianu oddziaływań elektron-elektron, w który najczęściej zaangażowane są cztery różnie scentralizowane orbitale atomowe. Złożoność matematyczna skrajnie utrudnia obliczenia przy użyciu funkcji Slatera, skutkiem czego jest radykalny wzrost czasu potrzebnego do uzyskania wyników.



Rysunek 20. Funkcja typu Slatera (STO) a funkcja Gaussa (GTO).¹⁰⁰

Drugą grupę stanowią funkcje typu Gaussa (GTO). Charakteryzuje je typowy dzwonowy kształt, przez co gorzej opisują maksimum gęstości elektronowej w miejscu położenia jąder atomowych, a dodatkowo dość szybko zanikają wraz z odległością od jądra. Mimo to są one dziś najczęściej stosowaną grupą funkcji opisujących gęstość elektronową. Wynika to z wyjątkowych korzyści obliczeniowych, spowodowanych relatywnie łatwą drogą rozwiązywania całek funkcji tego typu. Możliwość wykorzystania tych nieidealnych funkcji w kontekście opisu gęstości elektronowej atomów wynika z zastosowania tzw. kontrakcji funkcji bazy (*Contracted Gaussian function*), polegającej na dodawaniu do siebie różnych funkcji typu Gaussa. Umiejętne sumowanie funkcji o różnej intensywności i o odmiennym charakterze zanikania w przestrzeni prowadzi do dobrego opisu maksimum gęstości oraz jego cech w dalszych zakresach przestrzeni, utrzymując przy tym zdolność do ich szybkiego całkowania.

Formalny zapis baz funkcyjnych w postaci symbolicznej, kodowanej w programach obliczeniowych takich jak *Gaussian*,⁹⁵ *Abinit*,¹⁰⁷ *ADF*¹⁰⁸ przybrał dwa oblicza. Jedna notacja zaproponowana została przez Johna Pople'a,¹⁰⁹ druga przez Dunninga i współpracowników.¹¹⁰



Rysunek 21. Symbole stosowane do opisu bazy funkcyjnej w notacji Pople'a wraz z objaśnieniami.

Najszerzej stosowanym systemem kodowania funkcji bazy jest ten zaproponowany przez Pople'a (wykorzystywany w mojej pracy). Charakteryzuje go przejrzysta kodyfikacja – np. 6-311G oznacza bazę typu Triple-Zeta, wyłącznie z funkcjami Gaussa, w której do opisu orbitali atomowych rdzenia wykorzystano sześć funkcji Gaussa i dokonano nadmiarowego opisu funkcji walencyjnych. Bazę funkcyjną o poszerzonym charakterze, wzbogaconą o funkcje polaryzacyjne obrazuje zapis: 6-311G(d,p) lub 6-311G**. Funkcje rozmyte

(dyfuzyjne) stanowią bardzo istotne rozwiązanie matematyczne wykorzystujące funkcje typu Gaussa, które są większą wersją funkcji opisujących orbitale typu s i p. Dzięki nim opisany jest większy obszar przestrzeni wokół cząsteczki. Funkcje o tym charakterze ważne są dla układów atomowych, w których elektrony są względnie daleko od jąder. Niezwykle ważne jest korzystanie z tego rozwiązania w przypadku cząsteczek z wolnymi parami elektronowymi, zwłaszcza anionów, a także sprzężonych układów wiązań wielokrotnych. Dodatek funkcji rozmytych prowadzi do bazy typu Pople'a o notacji 6-311+G(d,p), w której powiększone zostają orbitale atomów ciężkich. Wersja z podwójnym plusem 6-311++G(d,p) dodaje jeszcze funkcje rozmyte dla atomów wodoru.

II.4.2 Badania reakcji podstawienia aromatycznego metodami obliczeniowymi

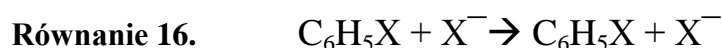
Od kiedy zrównoleglone obliczenia komputerowe, wykorzystujące dziesiątki procesorów i gigabajty pamięci operacyjnej stały się ogólnodostępne, możliwym stała się zaawansowana analiza struktur, właściwości fizykochemicznych oraz reakcji związków chemicznych metodami chemii kwantowej. Badania mechanizmów reakcji z wykorzystaniem technik obliczeniowych stanowią często jedyną wiarygodną metodę przewidywania etapów procesów chemicznych nieobserwowalnych eksperymentalnie.⁶⁶

Reakcje nukleofili z elektrofilowymi pierścieniami aromatycznymi, takimi jak pochodne nitrobenzenu, rozpatrywane są w kontekście dwóch mechanizmów. Pierwszy z nich polega na dwustopniowej reakcji addycji-eliminacji, w której w pierwszym etapie następuje utworzenie stabilnego termodynamicznie σ -adduktu jako produktu pośredniego, a w drugim dochodzi do eliminacji grupy opuszczającej. Drugi mechanizm opisuje reakcję jednoetapową, w której addycja nukleofila i eliminacja grupy opuszczającej przebiegają równocześnie, a struktura przypominająca swą geometrią σ -addukt jest stanem przejściowym.

Pierwsza próba opisu reakcji typu S_NAr przy pomocy obliczeń metodami półempirycznymi (MINDO) została przedstawiona w roku 1988.¹¹¹ Opisano w niej ścieżkę reakcji stanowiącą najbardziej korzystny energetycznie wycinek powierzchni energii potencjalnej reakcji pomiędzy *para*-chloronitrobenzenem oraz szeregiem różnych nukleofili. Zaobserwowano występowanie obu mechanizmów w zależności od natury nukleofila, przy czym reakcja przyjmowała charakter procesu jednoetapowego, gdzie nukleofilami były tzw. twarde nukleofile F^- lub CH_3O^- .

Rok później w publikacji, w której wykorzystano teorię orbitali molekularnych, Yamabe, Minato i Kawabata¹¹² przedstawili subtelne różnice w oddziaływaniach pomiędzy orbitalami nukleofila i nitroarenu, typu π^* - σ^* . Poddali oni kwantyfikacji różnicę pomiędzy mechanizmem jednoetapowym i addycji-eliminacji. Jednakże późniejsze studium teoretyczne wskazało, że przewidywania w oparciu o teorię frontalnych orbitali molekularnych nie są właściwą metodą przewidywania mechanizmów innych reakcji typu S_NAr . Zgodnie z przedstawioną zależnością reakcja fluorobenzenu czy jodobenzenu z serią nukleofili powinna przebiegać zgodnie z mechanizmem jednoetapowym, jednakże kolejne obliczenia wskazały występowanie mechanizmu dwuetapowego.¹¹³

Szeroko zakrojone obliczenia z wykorzystaniem metod *ab initio* dotyczące reakcji aromatycznej substytucji nukleofilowej, przebiegającej zgodnie z poniższym równaniem, doprowadziły do sformułowania kilku istotnych konkluzji.¹¹⁴



Dla uproszczenia wykorzystano tu model tzw. reakcji tożsamościowych, czyli takich, w których substraty są tożsame z produktami. Takie podejście eliminuje wpływ wypadkowego efektu energetycznego reakcji (jest on tu z definicji zerowy) na położenie i energię stanu lub produktu przejściowego. Obliczenia wskazały, że w przypadku podstawienia atomu chloru przez anion chlorkowy, bromu bromkiem i w końcu jodu jodkiem, reakcje przebiegają zgodnie z mechanizmem jednoetapowym. Powstałe na tej drodze σ -addukty są jednoznaczne ze stanami przejściowymi reakcji, odpowiadającymi barierom energetycznym o wartości 24.4 (Cl), 24.0 (Br) i 24.8 (I) w kcal \times mol⁻¹ na poziomie obliczeniowym MP2/6-31+G(d)||HF/6-31+G(d). Mechanizm dwuetapowy został zidentyfikowany w przypadku reakcji anionu fluorkowego jako nukleofila z fluorobenzenem. Powstanie stabilnego produktu pośredniego autorzy tłumaczą wysoką energią wiązania C-F.¹¹⁴ Inne doniesienie literaturowe wskazuje, iż w podobnej reakcji, w której jon fluorkowy reaguje z nitrobenzenem podstawiając grupę nitrową, mamy do czynienia z reakcją dwuetapową.⁸² Na rodzaj mechanizmu, który określa czy dana reakcja przebiega drogą jednoetapową czy dwuetapową wpływać może wiele aspektów. Z jednej strony może to wynikać z charakteru nukleofila, z drugiej strony stabilność powstałych adduktów zależy od charakteru elektrofilowego pierścienia aromatycznego. Dodatkowa obecność grupy NO₂ silnie stabilizuje nadwyżkę ładunku elektronowego na atomach elektrofila powodując, że reakcja jest najczęściej dwuetapowa.

Wnikliwe studium mechanizmu reakcji S_NAr w zależności od rodzaju nukleofila i elektrofila przeprowadził Uggerud wraz ze współpracownikami.¹¹⁵ Przeprowadzili oni eksperyment obliczeniowy, w którym śledzili wpływ i zależności wynikające z liczby wprowadzonych do pierścienia grup wyciągających elektrony. Obliczenia na poziomie OPBE/6-311++G(d,p) wykazały, że nukleofile z centrum reakcyjnym skupionym na atomach drugiej grupy układu okresowego (HO^- , F^-) prowadzą do utworzenia produktów pośrednich reakcji o niskiej energii, zgodnie z mechanizmem addycji-eliminacji. Inne nukleofile z trzeciego (PH_2^- , Cl^-) lub czwartego (SeH^-) okresu reagują zgodnie z mechanizmem jednoetapowym.

W pracy Gronerta i wsp.¹¹⁶ znaleźć można analizę grup odchodzących w klasycznej reakcji S_NAr . Obliczenia przeprowadzono metodą perturbacyjną MP2 oraz metodą Hartree-Focka. W wyniku analizy wielu czynników, takich jak entalpia aktywacji, struktura kompleksów aktywnych oraz wartości częstości urojonych dla odpowiednich stanów przejściowych, przedstawiono szereg nukleofugowy grup opuszczających ($F > NO_2 > Cl \sim Br > I$) dla reakcji piperydyny lub dimetyloaminy z halogenkami 2,4-dinitrofenylowymi. Są to oczywiście wyniki w pełni zgodne z eksperymentem.

Przeważająca większość prac obliczeniowych, dotyczących reakcji nukleofilowej substytucji aromatycznej, bierze pod uwagę tylko jeden model tej reakcji, w którym pod wpływem czynnika nukleofilowego następuje podstawienie halogenu,^{82, 111-115, 117-123} grupy nitrowej lub innej grupy dobrze opuszczającej pierścień^{124, 125} w reakcji S_NAr . Jednakże, jak wspomniano w rozdziale II.1.2, reakcje substytucji nukleofilowej mogą przebiegać również na atomach węgla, przy których znajduje się atom wodoru, prowadząc do jego podstawienia.¹⁶ Co ciekawe, tego typu reakcje nie były do tej pory badane systematycznie metodami chemii obliczeniowej. Można tu wymienić tylko dwie prace. Pierwsza, pochodząca z wczesnych lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku, jest autorstwa Buncela i Tanaki.¹²⁶ Wspomina się w niej możliwość utworzenia σ^H -adduktu jako konkurencyjnej struktury względem drugiego izomeru (σ^{OCH_3} -adduktu) w reakcji anionu CH_3O^- z 1-metoksy-2,4,6-trinitrobenzenem. Obliczenia przeprowadzone w tej pracy korzystają z metod półempirycznych, a ściślej metody AM1,¹²⁷ której dokładność w opisie struktury elektronowej, w porównaniu z dostępnymi dziś metodami DFT, jest wysoce wątpliwa.

Druga wzmianka o reakcji podstawienia wodoru ma miejsce w niedawnej (2013 rok) pracy Kürti'ego i wsp.,⁴¹ w której między innymi poddano reakcji 2-chloronitrobenzen z anionem cykloheksanonu w obecności tlenu cząsteczkowego. Centrum reakcyjne nukleofila skupione było na atomie węgla w pozycji 2. Autorzy zaobserwowali, zamiast

oczekiwanego produktu podstawienia chloru, reakcję podstawienia wodoru w pozycji *orto* do grupy nitrowej. W celu wyjaśnienia odstępstwa od oczekiwań, przeprowadzono obliczenia DFT na poziomie (U)M06-2X/6-31+G(d,p), uwzględniając rozpuszczalnik (DMSO) w modelu SMD.¹²⁸ Obliczone wartości energii aktywacji reakcji addycji w pozycję *orto* i *para* do grupy nitrowej pokazały, że najmniej wymagająca energetycznie, a więc najszybsza, jest addycja do atomu węgla *orto*, przy którym znajduje się wodór, następnie w pozycję *para* i w końcu najwolniejsza spośród wymienionych okazała się reakcja podstawienia chloru również w pozycji *orto*. Omawiana praca, choć w skróty, jako jedyna podejmuje problem uwarunkowań kinetycznych i pierwszeństwa reakcji typu S_NArH przed klasyczną S_NAr.

Aktualny stan wiedzy nie dostarcza odpowiedzi na wszystkie nasuwające się pytania dotyczące mechanizmu nukleofilowej substytucji aromatycznej. W szczególności z wyjątkiem cytowanej wyżej pracy Kürti'ego i wsp. – brakuje studium porównawczego energii aktywacji, a w konsekwencji względnych szybkości reakcji S_NArH z klasyczną S_NAr. Brak szczegółowej analizy na poziomie teoretycznym wpływu podstawników w pierścieniu nitrobenzenu na kształt powierzchni energii potencjalnej omawianych procesów powoduje, iż obraz reakcji nukleofili z elektrofilowymi arenami jest niepełny. W mojej pracy podjąłem próbę uzupełnienia tego obrazu.

III Badania własne i dyskusja wyników

Celem mojej pracy jest przedstawienie ogólnego mechanizmu reakcji nukleofilowej substytucji aromatycznej przebiegającej w obrębie pierścieni aromatycznych pochodnych nitrobenzenu. W badaniach eksperymentalnych oraz obliczeniach teoretycznych skupiłem się na analizie czynników wpływających na parametry kinetyczne procesów S_NArH oraz S_NAr . Dużą uwagę poświęciłem omówieniu subtelnych różnic w strukturze elektronowej reagentów, wynikającej z ich budowy i składu atomowego. Wykorzystując dane uzyskane na drodze eksperymentalnej oraz teoretycznej, opisałem szereg czynników decydujących o szybkości reakcji oraz stabilności i strukturze uczestniczących w procesach nukleofili i elektrofilii, a także produktów pośrednich i stanów przejściowych. Ze względu na szerokie możliwości badań mechanizmów reakcji metodami Teorii Funkcjonału Gęstości, DFT, przeprowadziłem obszerne obliczenia parametrów energetycznych oraz parametrów charakteryzujących reaktywność, takich jak elektrofilowość, nukleofilowość i aromatyczność, pozwalających na dogłębny opis reakcji substytucji aromatycznej. W procedurze modelowania molekularnego uwzględnione zostały czynniki temperaturowe, izotopowe oraz rozpuszczalnikowe w celu zbadania szerokiego spektrum zmiennych wpływających na kształt krzywych energii potencjalnych badanych reakcji.

W pierwszym rozdziale tej części rozprawy przedstawię wyniki dotyczące badań reakcji S_NArH oraz S_NAr w fazie gazowej z wykorzystaniem spektrometru typu potrójny kwadrupol 4000 Q-Trap. Przedmiotem analizy są reakcje wewnątrzcząsteczkowe, których produkty zostały zidentyfikowane na podstawie widm masowych. Poszczególne sygnały przyporządkowałem odpowiednie struktury chemiczne produktów pośrednich i końcowych konkurencyjnych reakcji S_NArH oraz S_NAr . Zaobserwowane przemiany porównałem z wynikami obliczeń teoretycznych. Wyniki tej części pracy zostały opublikowane.¹²⁹

W części drugiej na podstawie wyników obliczeń dotyczących względnych szybkości reakcji z udziałem izotopów wodoru określiłem na drodze teoretycznej, który z etapów reakcji typu addycji-eliminacji jest krokiem limitującym szybkość całego procesu.

W części trzeciej przeanalizowałem w jaki sposób kształt centrum nukleofilowego oraz wielkość nukleofila wpływa na parametry energetyczne badanych reakcji.

Dzięki unikatowym możliwościom, jakie niosą ze sobą współczesne metody chemii obliczeniowej, w rozdziale czwartym omówiłem zmiany parametrów takich jak nukleofilowość, elektrofilowość oraz aromatyczność w kontekście ilościowym

i jakościowym, na przestrzeni całej drogi reakcji addycji nukleofilowej do pierścienia aromatycznego. W odróżnieniu od metod eksperymentalnych, podejście obliczeniowe oferuje możliwość prześledzenia tych parametrów dla wybranej grupy atomów w obrębie struktur reagentów, w dowolnie obranym punkcie ścieżki reakcji.

Ważnym elementem pracy są wyniki zebrane w ostatnich dwóch rozdziałach. Zawierają one szczegółowy opis obliczeń, w których poddałem analizie wpływ podstawnika w pierścieniu aromatycznym na szybkość reakcji addycji nukleofilowej. Efekt podstawnikowy został skwantyfikowany dla mono-, di- oraz tripodstawionych pierścieni aromatycznych. Ta część badań ma charakter eksploracyjny, gdyż wiele spośród analizowanych struktur elektrofilowych nie była dotąd rozpatrywana w tym kontekście.

W ostatnim rozdziale przedstawiłem wyniki eksperymentów *in silico* reakcji addycji nukleofila do pierścienia nitroarenu na poziomie metod DFT, w których uwzględniłem wpływ temperatury oraz rozpuszczalnika na parametry energetyczne reakcji.

III.1 Eksperymentalne i teoretyczne badania konkurencyjnych reakcji S_NArH i S_NAr

W celu głębszego zbadania czynników kinetycznych, decydujących o różnicach w szybkości konkurencyjnych reakcji S_NAr i S_NArH , przeprowadziłem eksperyment porównawczy, wykorzystując techniki spektrometrii mas i metody obliczeniowe. Zbadanie reakcji w fazie gazowej pozwala na uniknięcie efektów rozpuszczalnikowych czy oddziaływań nukleofila z przeciwjonami i daje szansę na wgląd w natywny charakter struktur elektronowych cząsteczek.

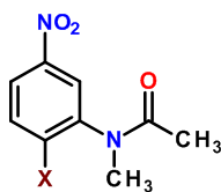
W literaturze przedmiotu brakuje wyników eksperymentalnych przedstawiających bezpośrednią konkurencję reakcji podstawienia halogenu i wodoru w fazie gazowej. Wiadomo, że możliwe jest powstawanie adduktów σ pomiędzy nukleofilami a silnie elektrofilowymi nitroarenami. Jednakże nie ma bezpośrednich dowodów spektralnych na tworzenie się stabilnych σ^X -adduktów. Dlatego aby uzyskać wiarygodne informacje należy sięgnąć po metody chemii obliczeniowej, pozwalające na określenie różnic w stabilności poszczególnych produktów obu reakcji.

III.1.1 Wybór modelu eksperymentalnego i próby wytwarzania anionów

Podstawowym narzędziem służącym do określenia struktur w fazie gazowej jest możliwość fragmentacji jonów. Odpowiednio zjonizowane cząsteczki poddawane są fragmentacji w wyniku zderzeń z atomami lub cząsteczkami gazu obojętnego. Masy powstałych produktów jonowych są mierzone i na tej podstawie proponowana jest struktura jonu. Jeszcze pewniejsze wyniki daje porównanie widm fragmentacyjnych badanego jonu i jonu wzorca o znanej strukturze, ale rzadko kiedy takie wzorce są dostępne. Jak dotąd, próby przeprowadzenia międzycząsteczkowych reakcji nukleofili z mononitroarenami w fazie gazowej nie doprowadziły do jednoznacznej identyfikacji σ -adduktów. Warto przypomnieć, że – jak pisałem we wstępie literaturowym rozprawy – udało się to w przypadku adduktów do polinitroarenów.⁸⁹ Prace prowadzone w Zespole Spektrometrii Mas, Instytutu Chemii Organicznej PAN wykazały, że fragmentacje uzyskanych w wyniku reakcji międzycząsteczkowych produktów jonowych o masach odpowiadających σ -adduktom, zawsze prowadziły do odtworzenia jonów substratów. Prawdopodobnie wynika to z faktu, iż oddysocjowanie nukleofila jest procesem bardziej uprzywilejowanym

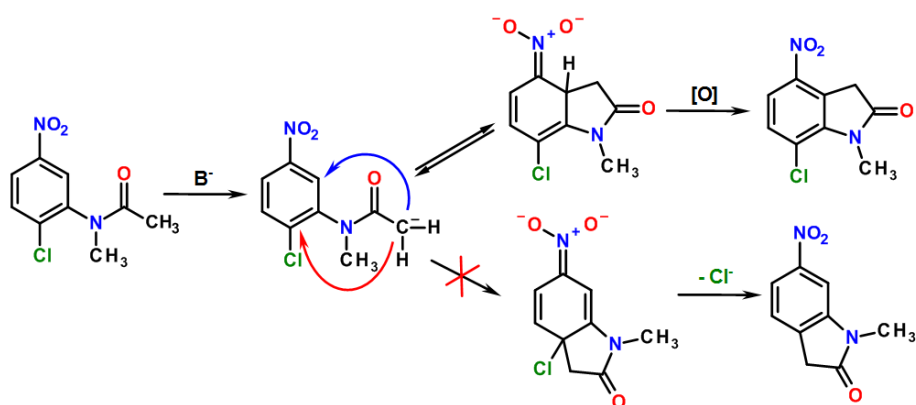
energetycznie niż dalsza konwersja σ -adduktu w produkty podstawienia halogenu czy wodoru. Wiadomo stąd, że przeprowadzenie międzycząsteczkowych reakcji i określenie różnic kinetycznych w procesach S_NAr i S_NArH w fazie gazowej jest niezwykle trudne.

W celu bezpośredniego określenia różnic pomiędzy badanymi reakcjami, a zarazem uniknięcia problemów związanych z przeprowadzaniem reakcji międzycząsteczkowych, postanowiłem przeprowadzić reakcje wewnątrzcząsteczkowe. Początkowo, jako modelowe struktury, wybrałem pochodne *N*-metylo-2-*X*-5-nitroacetanilidów (*1a*: *X* = H, *1b*: *X* = F, *1c*: *X* = Cl).



Rysunek 22. Struktury pochodnych *N*-metylo-2-*X*-5-nitroacetanilidów, (*1a*: *X* = H, *1b*: *X* = F, *1c*: *X* = Cl).

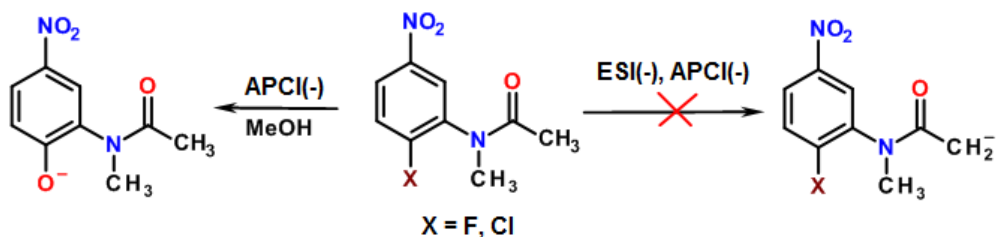
W założeniach wybrane struktury powinny ulegać selektywnej jonizacji w źródle jonów w wyniku deprotonowania na atomie węgla grupy acetylowej. Następnie, wytworzony anion nukleofila powinien ulec reakcji cyklizacji z utworzeniem adduktów σ^H oraz σ^X , w przypadku halogenopochodnych, oraz σ^H w pozycjach *orto* i *para* w przypadku gdy *X* = H. Związki o takiej strukturze były już wykorzystywane do syntezy pochodnych indolu na drodze wewnątrzcząsteczkowej reakcji oksydacyjnego podstawienia wodoru.¹⁷ W procesie przebiegającym w roztworze nie obserwuje się w ogóle reakcji polegającej na podstawieniu chloru (S_NAr), a jedynie produkt oksydacyjnego podstawienia wodoru (ONSH) w pozycji *orto*.



Rysunek 23. Reakcja *N*-metylo-2-chloro-5-nitroacetanilidu z *t*-BuOK jako zasadą w DMSO.¹⁷

Pracę rozpocząłem od syntezy modelowych związków **1a-c**, zgodnie z procedurami opisanymi w literaturze.¹³⁰ Otrzymane związki były następnie wprowadzane w postaci roztworu w metanolu do źródła jonów ESI oraz APCI spektrometru typu potrójny kwadrupol (4000 Q Trap firmy AB Sciex). W celu ustalenia wzorów sumarycznych obserwowanych jonów wykonałem dodatkowo dokładne pomiary masy z wykorzystaniem spektrometru Synapt G2-S firmy Waters.

Niestety, pierwsze próby bezpośredniego wygenerowania anionów związków **1a-c** w źródłach jonów ESI i APCI nie powiodły się. Atomy wodoru grupy acetylowej okazały się zbyt mało kwaśne, aby łagodne warunki źródeł ESI oraz APCI potrafiły deprotonować badane struktury. Gdy w celu jonizacji wykorzystałem źródło APCI, w miejsce oczekiwanych sygnałów pochodzących od odpowiednich anionów związków **1a-c**, zaobserwowałem powstawanie produktu reakcji podstawienia chlorowców przez anion hydroksylowy (Rysunek 24).

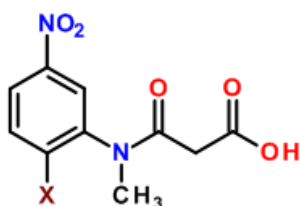


Rysunek 24. Próby bezpośredniego generowania jonów związków **1b** i **1c** w źródle ESI i APCI.

Wykorzystane źródło pracuje w warunkach ciśnienia atmosferycznego, do którego istnieje wolny dostęp powietrza o określonej wilgotności, a ponadto używane rozpuszczalniki zawsze zawierają ślady wody. Najprawdopodobniej cząsteczki wody są deprotonowane i mogą reagować jako nukleofile, podstawiając atomy fluoru czy chloru. Przeprowadziłem szereg badań, które miały na celu wyeliminowanie wody, a w konsekwencji jonów hydroksylowych, ale zakończyły się one niepowodzeniem.

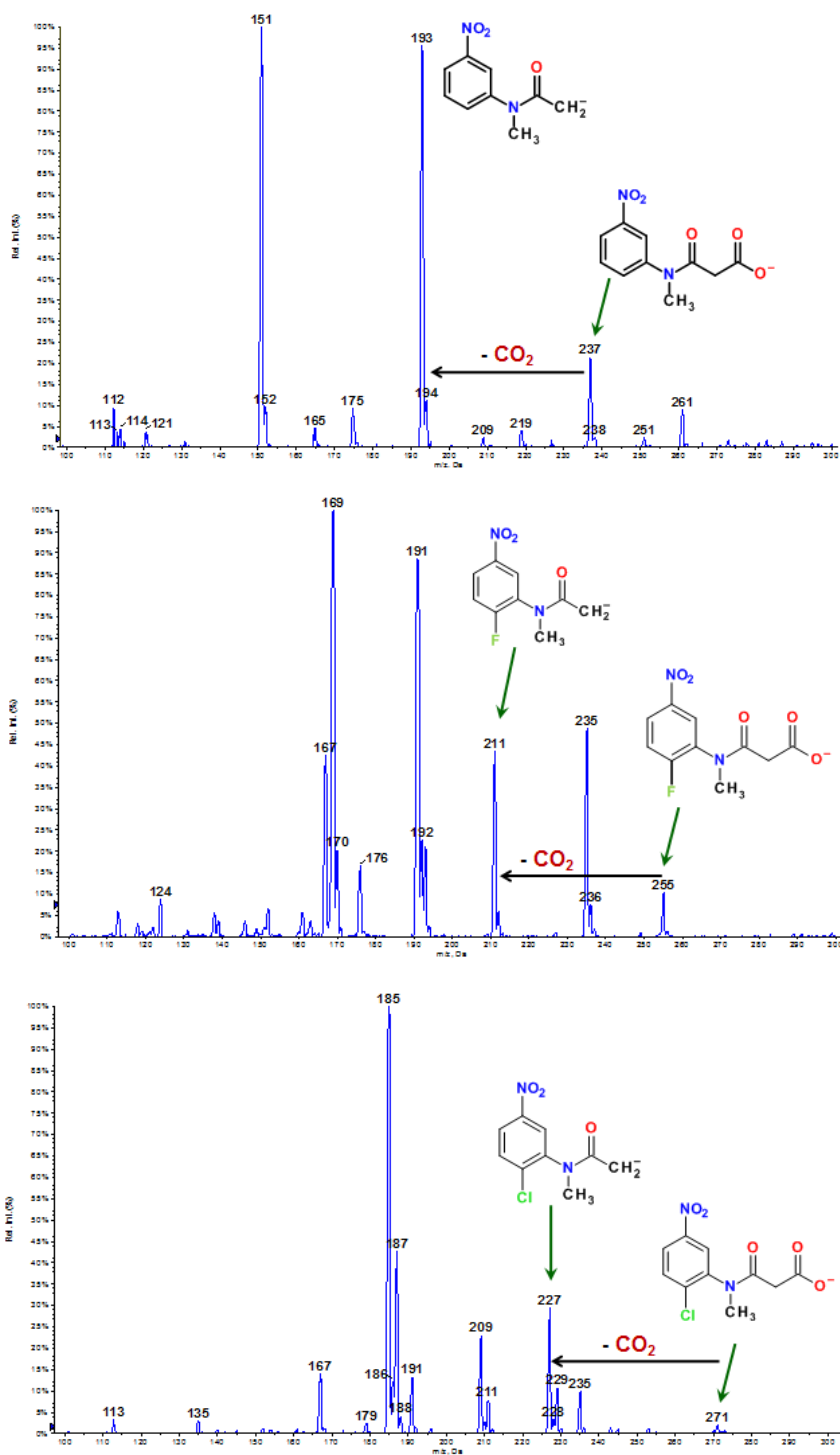
Niepowodzenie metody bezpośredniej wytwarzania anionów związków **1a-c** skłoniło mnie do wykorzystania techniki dekarboksylacji w źródle jonów. Aby umożliwić generowanie jonów tą metodą, potrzebowałem odpowiednich kwasów karboksylowych. Zgodnie z procedurą opisaną w rozdziale V.1, zsyntezowałem pochodne *N*-metylo-2-*X*-5-nitroanilidów kwasu malonowego (X = H, F, Cl) jako prekursorzy badanych anionów.

Produkty syntezy zidentyfikowałem wykorzystując widma NMR oraz wyniki dokładnych pomiarów masy.



Rysunek 25. Struktury pochodnych *N*-metylo-2-*X*-5-nitroanilidów kwasu malonowego, (**2a**: *X* = H, **2b**: *X* = F, **2c**: *X* = Cl).

W warunkach źródła ESI(-) związki **2a-c** ulegają reakcji dekarboksylacji z uwolnieniem obojętnej cząsteczki CO₂, prowadząc do uzyskania odpowiednich anionów związków **1a-c**. Proces ten zachodzi w sektorze średniego ciśnienia, gdzie kontrolując napięcie przyłożone do stalowych płytek u wlotu do spektrometru można kontrolować stopień dekarboksylacji. Na widmach w trybie jonów ujemnych widać, że reakcja dekarboksylacji zachodzi w źródle jonów nawet w standardowych warunkach pomiaru (Rysunek 26).

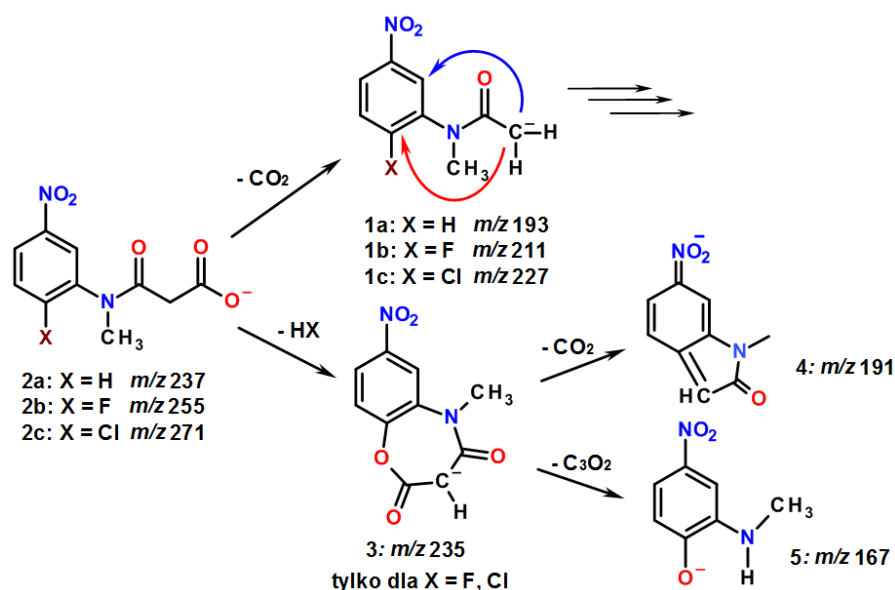


Rysunek 26. Widma ESI(-) anionów *N*-metylo-2-X-5-nitroanilidów kwasu malonowego, (2a: X = H, 2b: X = F, 2c: X = Cl).

III.1.2 Reakcje anionów *N*-metylo-2-*X*-5-nitroanilidów kwasu malonowego (*X*= H, F, Cl)

Spektrometr typu potrójny kwadrupol daje możliwość wyboru pojedynczego jonu o określonym stosunku *m/z* w celu analizy produktów jego fragmentacji. Modelowe reakcje mają charakter wewnątrzcząsteczkowy, a powstawanie kolejnych produktów reakcji związane jest z redukcją masy jonów wyjściowych. W pierwszej kolejności poddałem analizie aniony macierzyste pochodnych kwasów malonowego, tak aby prześledzić całą drogę powstawania produktów od wyjściowych anionów karboksylanowych do utworzenia struktur końcowych.

Wszystkie analizowane aniony poddałem reakcji fragmentacji pod wpływem obojętnego gazu (N₂) w celi kolizyjnej.^{VI} W konsekwencji zderzeń, uzyskałem widma fragmentacyjne dla poszczególnych jonów. Reakcje, którym ulegają aniony związków **2a-c**, zostały przedstawione na Rysunku 27.



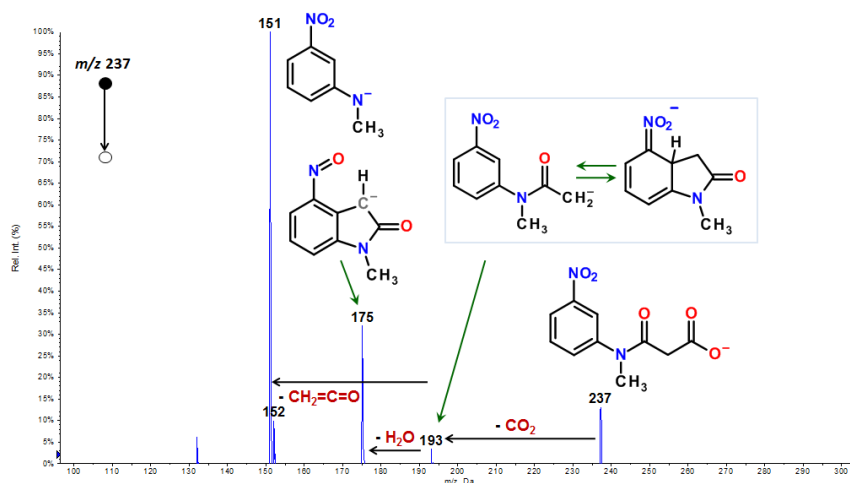
Rysunek 27. Reakcje anionów *N*-metylo-2-*X*-5-nitroanilidów kwasu malonowego.

Aniony kwasów **2a-c** w warunkach fragmentacji w komorze zderzeń reagują w dwojaki sposób. Pierwszą obserwowalną reakcją dla wszystkich pochodnych jest reakcja eliminacji obojętnej cząsteczki dwutlenku węgla, prowadząca do utworzenia anionów **1a-c**. Dalsza fragmentacja jonów **1a-c** jako struktur będących podstawą do analizy konkurencji reakcji S_NAr i S_NArH, zostanie omówiona w osobnym rozdziale. Drugą ścieżką fragmentacji jest

^{VI} Widma fragmentacyjne anionów 1a-c oraz 2a-c w skali energii kolizji (0-20eV) znaleźć można w rozdziale V.3 dotyczącym szczegółów eksperymentalnych.

reakcja podstawienia halogenu przez ujemnie naładowany atom tlenu grupy karboksylowej w związkach **2b** i **2c**. Na drodze nukleofilowej cyklizacji z jednoczesną eliminacją cząsteczki halogenowodoru, następuje utworzenie nowego, 7-członowego pierścienia o postulowanej strukturze **3**.

Podstawową reakcją fragmentacji obserwowaną dla **2a** jest reakcja dekarboksylacji (Rysunek 28). Brak grupy odchodzącej w pierścieniu nitrobenzenu uniemożliwia przebieg reakcji typu S_NAr . Jedyną produktywną ścieżką przemian to utworzenie anionu **1a**. Jon o masie 193 Da na widmie fragmentacyjnym może odpowiadać zarówno strukturze **1a**, jak i powstałemu na drodze addycji nukleofilowej adduktowi σ^H . Wewnątrzcząsteczkowa addycja nukleofila **1a** może zachodzić w pozycjach *orto* i *para* względem grupy nitrowej. Szczegóły reakcji anionu **1a** będą omówione podczas analizy fragmentacji jonu o masie 193 Da.



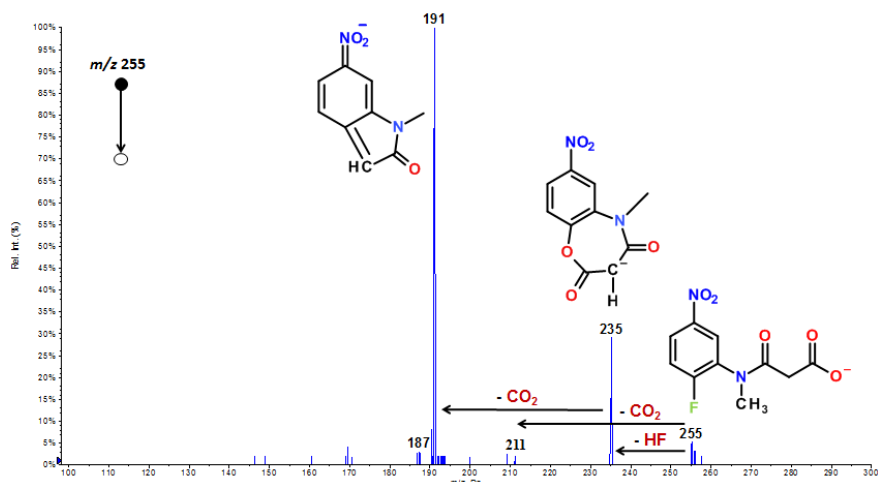
Rysunek 28. Widmo fragmentacyjne anionu **2a** o masie 237 Da, CE = 10 eV.^{VII}

Jon o m/z 193 (**1a** lub jego izomery) ulega dalszej fragmentacji dając jony o m/z 175 i 151. Opisane w dalszej części pracy obliczenia pozwoliły zaproponować dla jonu o masie 175 Da strukturę związku nitrozowego. Jon 151 z kolei odpowiada produktowi eliminacji cząsteczki ketenu $CH_2=C=O$ z jonu o masie 193.

W przypadku fragmentacji anionu **2b**, bardziej efektywną ścieżką reakcji jest proces prowadzący do utworzenia 7-członowego pierścienia i dalszej jego konwersji. Utworzenie jonu **3** o masie 235 Da jest wynikiem wewnątrzcząsteczkowej reakcji substytucji

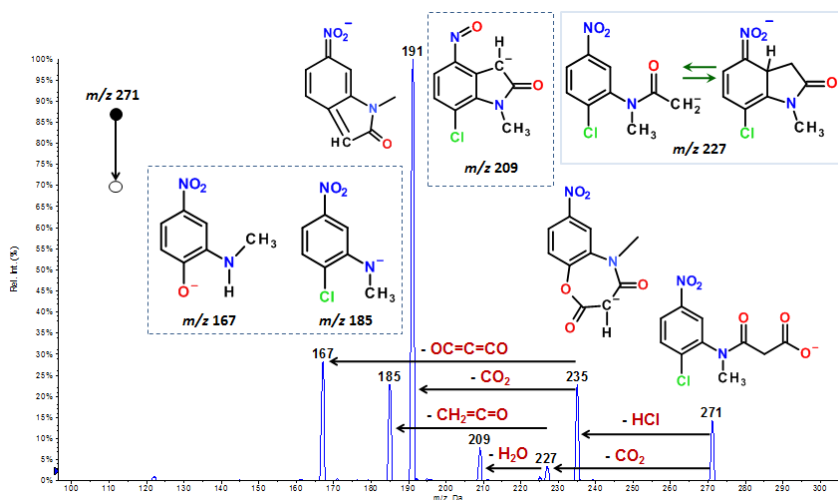
^{VII} Energia w układzie współrzędnych laboratoryjnych. Rzeczywista wartość energii zderzeń jest niższa (energia w układzie środka masy jonu i gazu kolizyjnego), ale i tak znacznie przewyższa energię potrzebną do procesu fragmentacji.

nukleofilowej w pozycję *para* do grupy nitrowej w pierścieniu, z jednoczesną ekstruzją obojętnej cząsteczki HF.



Rysunek 29. Widmo fragmentacyjne anionu **2b** o masie 255 Da, CE = 10eV.

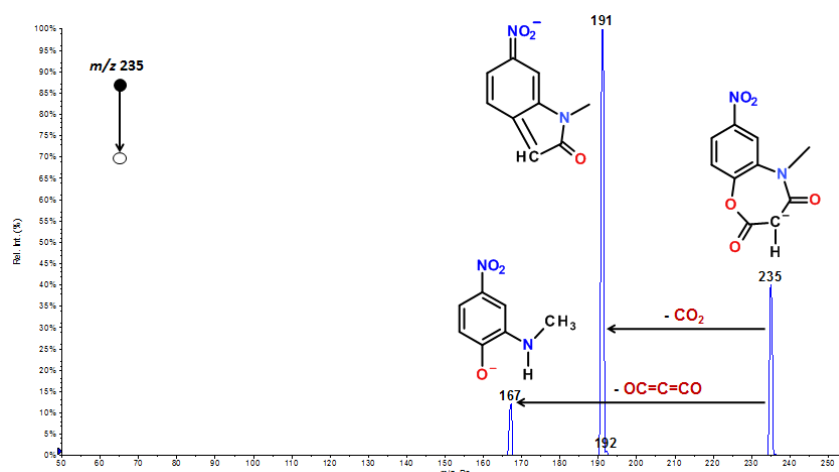
Warunki panujące w komorze zderzeń nie sprzyjają pierwotnej eliminacji CO₂ z jonu **2b**, a sygnał o masie 211 Da odpowiadający jonowi **1b** jest mało intensywny (Rysunek 29). O wiele bardziej intensywny sygnał tego jonu znajdziemy w widmie pierwotnym ESI(-) (Rysunek 26).



Rysunek 30. Widmo fragmentacyjne anionu **2c** o masie 271 Da, CE = 10eV.

Anion **2c**, spośród wszystkich anionów kwasów ulega w komorze kolizyjnej najbardziej złożonym przemianom (Rysunek 30). W wyniku zderzeń z obojętnym gazem, z jonu macierzystego **2c** powstaje na drodze dekarboksylacji anion **1c**, który ulega reakcjom wtórnym. Jednocześnie, jon **2c** w wyniku reakcji typu S_NAr, biegnącej przez podstawienie chloru w pierścieniu aromatycznym prowadzi do utworzenia siedmioczłonowego pierścienia

anionu **3**. Anion **3** o masie 235 Da, tak jak w przypadku pochodnej fluorowej ulega dalszej konwersji, tworząc jon **4** o masie 191 Da, z jednoczesną ekstruzją CO₂.



Rysunek 31. Widmo fragmentacyjne anionu **3** o masie 235 Da, powstałego w wyniku fragmentacji anionu **2c**, CE = 10eV.

W widmie anionu kwasu **2c**, obserwowany jest sygnał jonu o masie 167 Da, który powstaje w wyniku oderwania się obojętnej cząsteczki C₃O₂ z anionu **3** tworząc produkt o strukturze **5**. Obserwacje te wynikają z przeprowadzonej dalszej fragmentacji jonu **3** o masie 235 Da (Rysunek 31), z której wiadomo, że zarówno jony **4** jak i **5** są efektem przemian jonu **3**, a nie bezpośrednio jonów **2b** i **2c**. Pozostałe sygnały o masach 209 i 185 Da są produktami reakcji wtórnych, które zostaną omówione przy okazji opisu fragmentacji jonów **1a-c**.

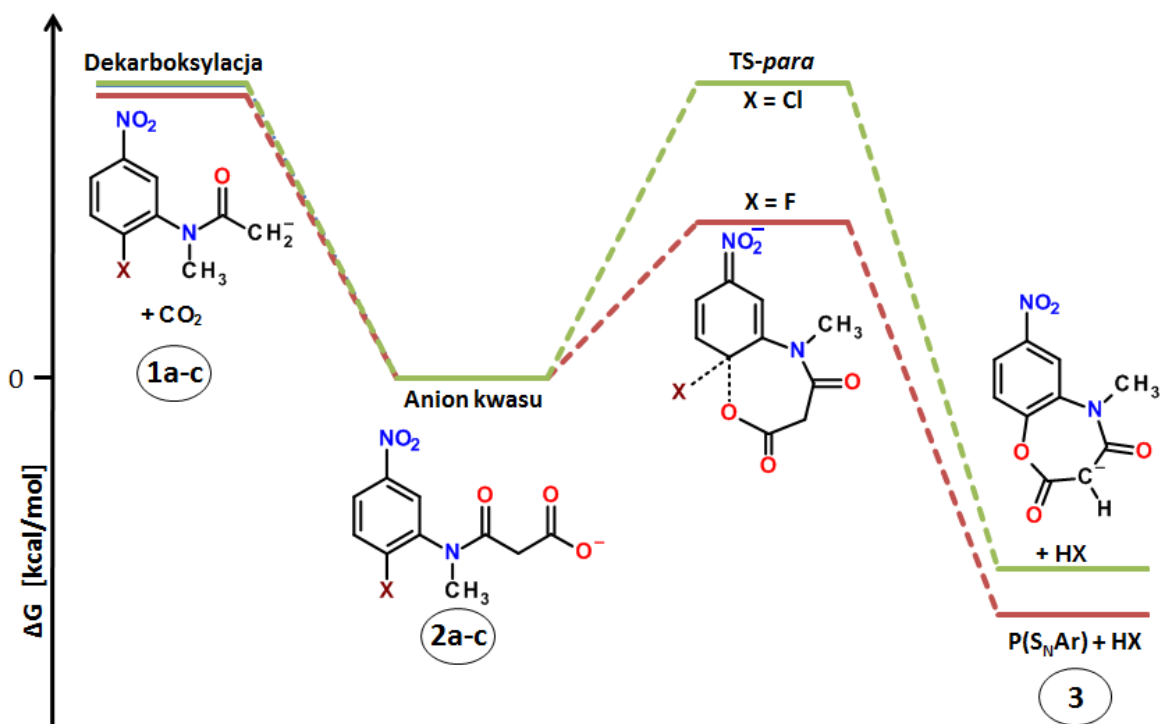
Aby potwierdzić proponowane ścieżki reakcji i zaproponować ich mechanizmy przeprowadziłem szereg obliczeń z wykorzystaniem metod DFT. Obliczenia przeprowadziłem metodą PBE1PBE/6-311+G(2d,p)||PBE1PBE/6-31+G(d),^{VIII} wykorzystując w tym celu pakiet programów *Gaussian 09*.⁹⁵ W wyniku obliczeń otrzymałem profile energetyczne, mówiące o wartościach entalpii swobodnej, ΔG , reakcji dekarboksylacji anionów **2a-c** oraz reakcji S_NAr anionów **2b,c** (Rysunek 32). Wartości ΔG w kcal/mol, opisywanych przemian znajdują się w Tabeli 4.

W przypadku reakcji jonu **2a**, jedyną możliwą drogą przemiany jest endotermiczna eliminacja CO₂. W celu rozerwania wiązania C-C konieczne jest dostarczenie do układu energii 9,9 kcal/mol, w efekcie czego powstaje jon **1a**. Jon **2b** może ulegać dwóm konkurencyjnym procesom. Pierwszy to dekarboksylacja, wymagająca wzrostu energii układu o 9,6 kcal/mol. W jej wyniku powstaje jon **1b**. Drugi, to reakcja S_NAr, która jest

^{VIII} Proces wyboru poziomu i metody obliczeniowej został opisany w rozdziale V.6.

znacznie mniej wymagająca energetycznie. W celu podstawienia atomu fluorku przez atom tlenu grupy karboksylowej, musi zostać utworzony stan przejściowy o strukturze przypominającej σ^F -addukt o energii 5,3 kcal/mol. Z tego punktu na ścieżce reakcji następuje jednoczesne odejście anionu fluorkowego i protonu, czyli cząsteczki HF, z utworzeniem anionu produktu podstawienia halogenu **3**.

Jon **2c**, podobnie jak **2b**, zawiera w swej strukturze grupę odchodzącą. Podstawienie atomu chloru w reakcji S_NAr jest równie wymagające energetycznie jak proces dekarboksylacji. Z obliczeń wynika, że bariera aktywacji podstawienia chloru wymaga dostarczenia 10,0 kcal/mol energii, dokładnie tyle samo, co oderwanie od jonu **2c** obojętnej cząsteczki CO_2 . Jest to zgodne z widmem fragmentacyjnym (Rysunek 30), w którym są obecne jony **1c** oraz **3**.





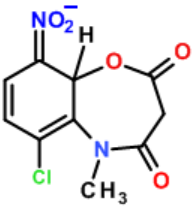
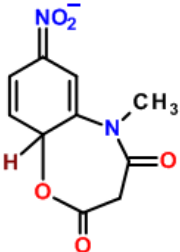
Rysunek 32. Diagram energetyczny reakcji dekarboksylacji anionów **2a-c** oraz reakcji S_NAr dla anionów **2b** i **2c**.

Tabela 4. Obliczone wartości ΔG [kcal/mol] dla reakcji dekarboksylacji anionów **2a-c** oraz reakcji S_NAr dla anionów **2b** i **2c**.

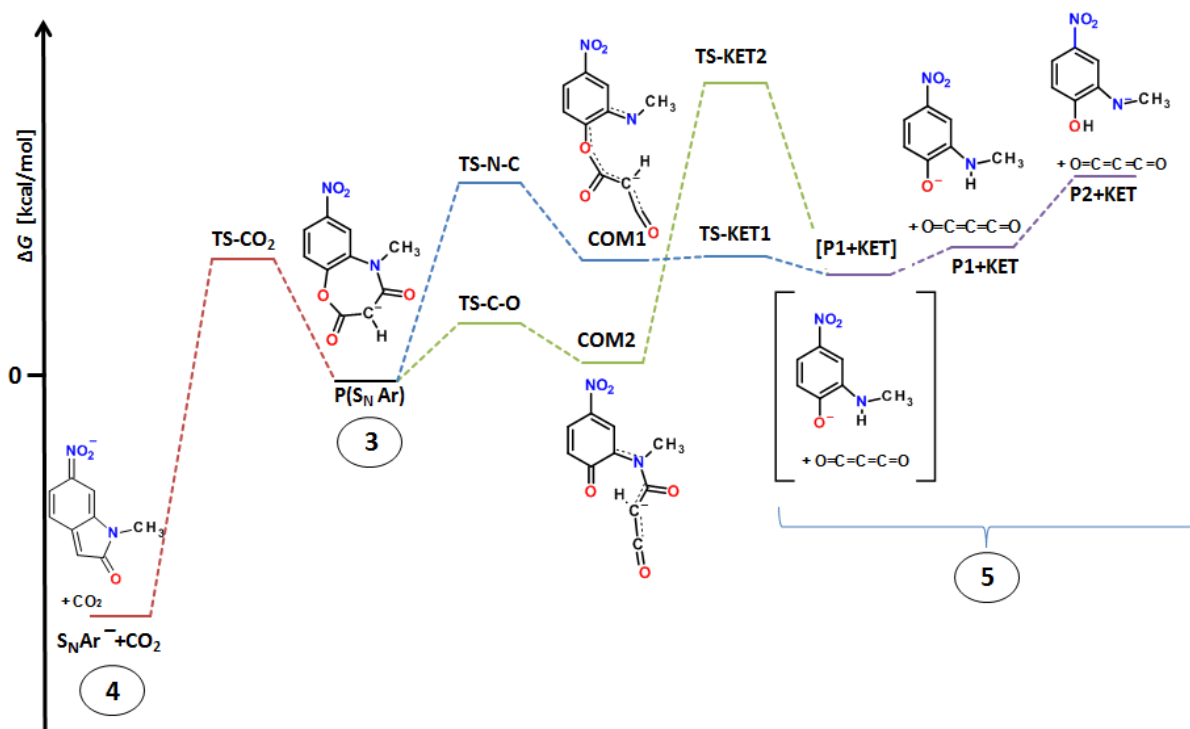
X=	Dekarboksylacja (1a-c)	Anion kwasu (2a-c)	TS-para	P(S_NAr) + HX (3)
H	9,9	0	-	-
F	9,6	0	5,3	-8,0
Cl	10,0	0	10,0	-6,5

Nieobserwowalna eksperymentalnie, lecz możliwa do wyobrażenia, jest reakcja wewnątrzcząsteczkowej addycji nukleofilowej anionów kwasów w pozycje *orto* i *para* do grupy nitrowej z utworzeniem odpowiednich σ^H adduktów. Aby wyjaśnić możliwość powstawania tych struktur, przeprowadziłem eksperyment obliczeniowy, w którym wymodelowałem reakcje addycji atomu tlenu grupy karboksylanowej z utworzeniem pierścieni 7-członowych w pozycjach *orto* i *para*. Reakcje addycji przebiegają bez bariery aktywacji i są endotermiczne (Tabela 5). Ta wysoka endotermiczność w połączeniu z odwracalnością powoduje, że struktury cykliczne jonów **2a-c** pokazane w Tabeli 5 należy odrzucić. Brak jest też w widmach jonów, które mogłyby powstać w wyniku fragmentacji tych struktur.

Tabela 5. Obliczone wartości ΔG [kcal/mol] wewnątrzcząsteczkowej reakcji addycji anionów **2a-c** w pozycje *orto* i *para* (tylko dla **2a**).

			Anion kwasu (2a-c)	
16,9	10,4	9,7	0	13,5

Anion **3** powstały na drodze wewnątrzcząsteczkowej reakcji S_NAr jonów **2b** i **2c** ulega dalszym przemianom (Rysunek 33). Pierścień 7-członowy ma strukturę jonową, w której ładunek ujemny jest zdelokalizowany w sposób typowy dla anionów β -ketoestrów. Obliczenia wykazują, że możliwa jest wewnątrzcząsteczkowa reakcja S_NAr , w której atom węgla β -ketoestru atakuje pozycję *para* względem grupy nitrowej z równoczesnym odejściem cząsteczki CO_2 . W rezultacie powstaje anion pochodnej indolu o strukturze **4**. Wyniki obliczeń pokazują, że reakcja jest silnie egzotermiczna ($\Delta G = -39,7$ kcal/mol), ale do jej przebiegu jest niezbędne przekroczenie znaczącej bariery aktywacji (21,9 kcal/mol) względem anionu **3**.



Rysunek 33. Diagram energetyczny reakcji anionu **3** prowadzących do powstania anionów **4** i **5**.

Tabela 6. Obliczone wartości ΔG [kcal/mol] reakcji anionu **3** prowadzących do powstania anionów **4** i **5**.

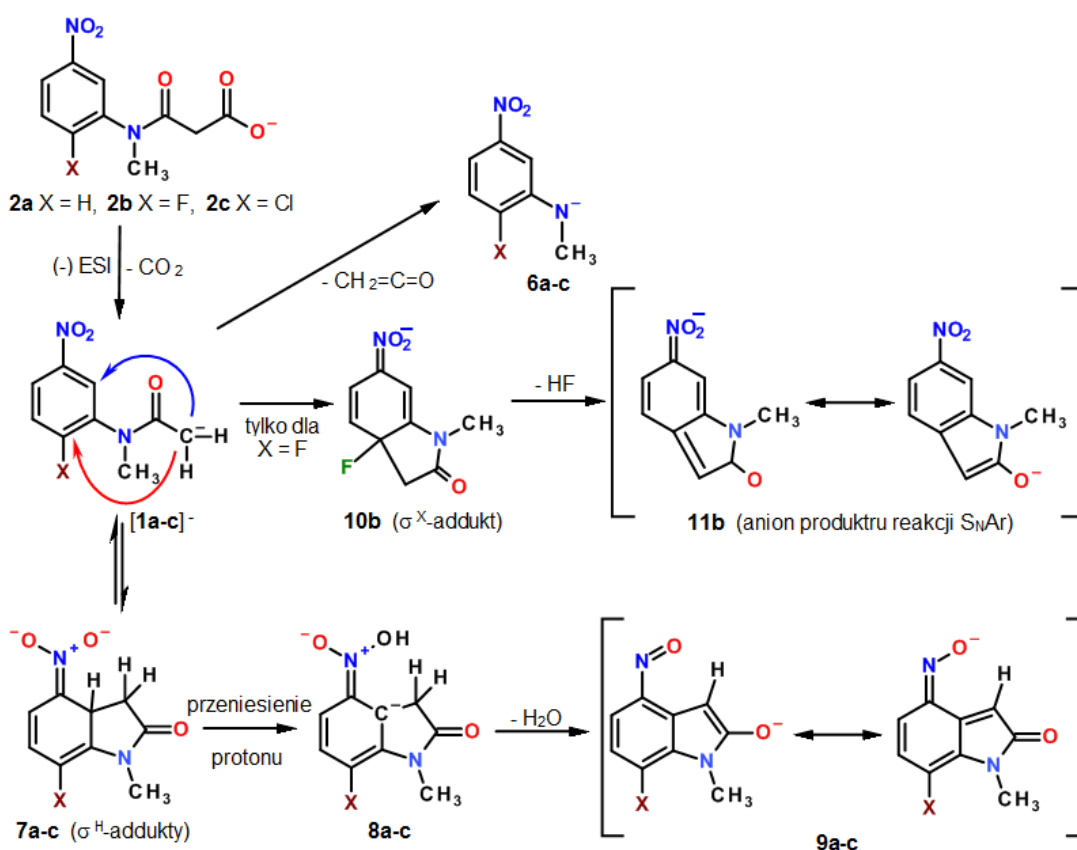
X=	$S_NAr^- + CO_2$	TS-CO ₂	P(S _N Ar)	TS-C-O	COM1	TS-KET2
				13,3	4,7	55,6
				TS-N-C	COM2	TS-KET1
F, Cl	-39,7	21,9	0	41,8	29,7	28,1
				[P1+KET]	P1+KET	P2-KET
				22,4	24,4	39,8

Anion **3** może równocześnie ulegać eliminacji cząsteczki C_3O_2 o masie 68 Da. Jest to najprawdopodobniej eliminacja cząsteczki podtlenku węgla, o którym wiadomo, że tworzy się w wyniku odwodnienia kwasu malonowego. Reakcja eliminacji C_3O_2 może przebiegać zgodnie z dwoma mechanizmami, w których następuje najpierw rozerwanie wiązania O-C lub N-C w pierścieniu 7-członowym. Obliczenia wskazują, że bariera aktywacji rozerwania wiązania N-C wynosi 41,8 kcal/mol (TS-N-C w tabeli 6), podczas gdy w przypadku zerwania wiązania C-O energia potrzebna jest znacznie niższa i wynosi 13,3 kcal/mol (TS-C-O). Oba procesy prowadzą do utworzenia stabilnych termodynamicznie produktów pośrednich, o energiach odpowiednio COM1 4,7 kcal/mol i COM2 29,7 kcal/mol. W celu całkowitego oderwania C_3O_2 i powstania jonu o strukturze **5**, konieczne jest wtórne zerwanie wiązań O-C i N-C oraz jednoczesne przeniesienie protonu ze struktury ketenu na atom azotu. Bariery

aktywacji tych reakcji to 28,1 kcal/mol dla zerwania wiązania N-C oraz 55,6 kcal/mol dla wiązania O-C. Biorąc pod uwagę obie ścieżki reakcji składające się z dwóch następczych procesów i analizując ich wymagania energetyczne można stwierdzić, iż szybszym procesem jest oderwanie C₃O₂ na drodze pierwotnego rozerwania wiązania N-C, a następnie wiązania O-C z jednoczesnym przeniesieniem protonu na atom azotu. Obliczenia wskazują także, iż jon **5** ma strukturę fenolanową, ponieważ jest ona dużo stabilniejsza w porównaniu z tautomeryczną strukturą z ładunkiem ujemnym na atomie azotu.

III.1.3 Reakcje anionów *N*-metylo-2-*X*-5-nitroacetanilidów (*X* = H, F, Cl)

Analiza widm fragmentacyjnych jonów **1a-c** o masach, odpowiednio, 193, 211 i 227 Da, powstałych w wyniku dekarboksylacji w źródle jonów anionów **2a-c** wskazuje, że ulegają one dalszym przemianom. Ogólny schemat reakcji anionów **1a-c** przedstawiony na Rysunek 34.



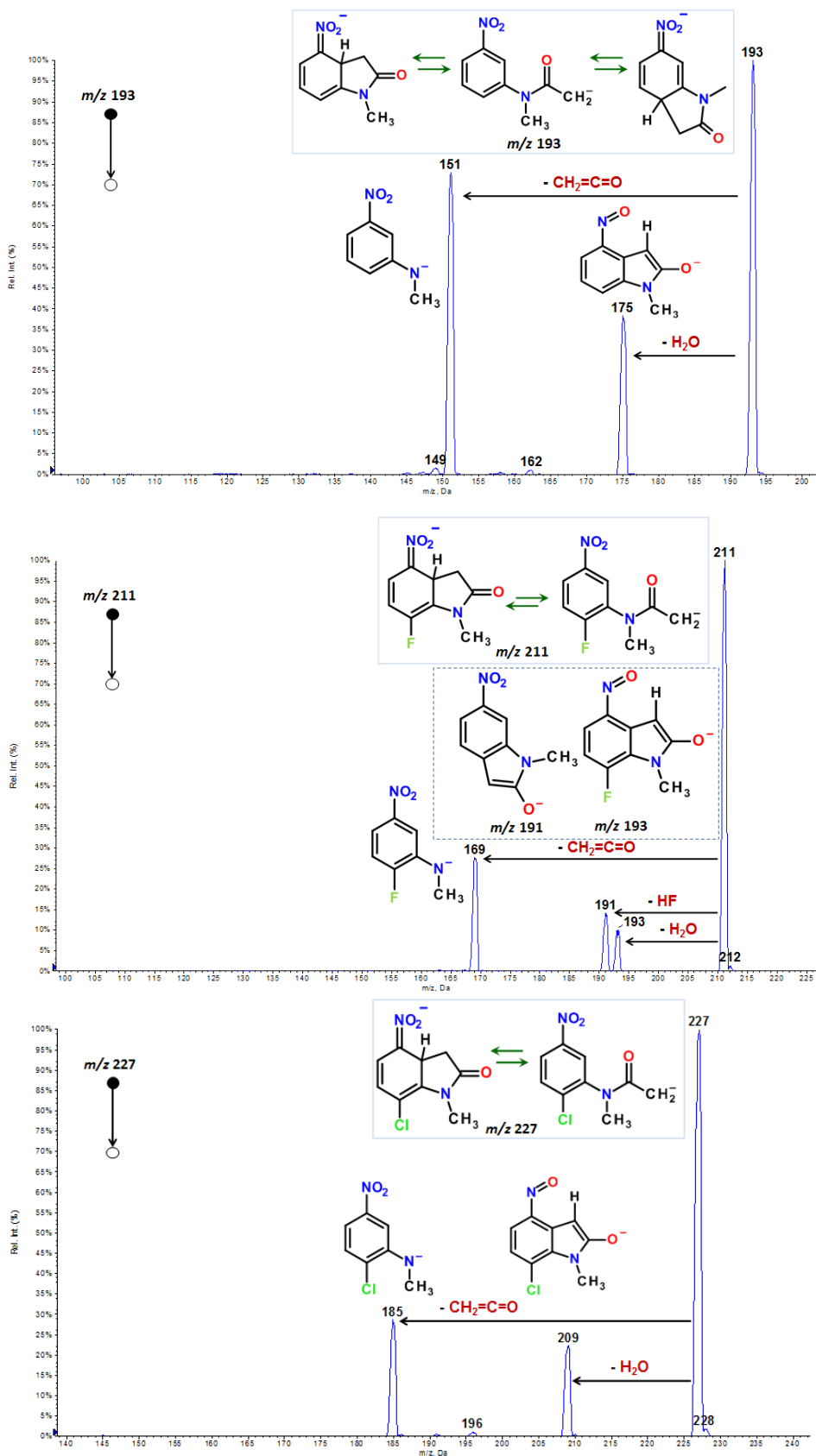
Rysunek 34. Reakcje anionów *N*-metylo-2-*X*-5-nitroacetanilidów (**1a**: *X* = H, **1b**: *X* = F, **1c**: *X* = Cl).

Widma fragmentacyjne (CE = 10 eV) jonów wytworzonych w źródle ESI(-) przedstawione są na rysunku 34. Dwie ścieżki fragmentacyjne są cechą wspólną wszystkich trzech anionów **1a-c**. Pierwsza z nich to reakcja rozerwania wiązania azot - węgiel karbonylowy, prowadząca do oderwania ketenu o masie 42 Da i wzorze CH₂CO, z utworzeniem jonu **6** o masie 151 Da.

Drugą, występującą we wszystkich trzech schematach fragmentacji jest reakcja jonu **1a-c**, w skutek której następuje utrata cząsteczki wody z utworzeniem jonu **9a-c** zawierającego grupę nitrozową. Masy powstałych produktów to odpowiednio **9a**: 175 Da, **9b**: 193 Da, **9c**: 209 Da. Powstanie jonów o tych masach jest możliwe tylko w przypadku, gdy pierwotnie tworzą się σ^{H} -addukty o strukturach **7a-c**, na skutek addycji nukleofilowej jonów **1a-c** do atomu węgla w położeniu *orto* względem grupy nitrowej, przy którym znajduje się atom wodoru. Proces tworzenia się związków nitrozowych z σ^{H} -adduktów jest znany z reakcji w fazie skondensowanej i był opisany we wstępie literaturowym niniejszej rozprawy.^{3,4} Z tego powodu, obserwacja eliminacji wody staje się silnym argumentem na to, że przynajmniej część jonów **1a-c** ulega cyklizacji, przechodząc w struktury **7a-c** odpowiadające σ^{H} -adduktom. Należy podkreślić, że jest pierwsza obserwacja produktów pośrednich nukleofilowego podstawienia wodoru na drodze eksperymentów prowadzonych w fazie gazowej.

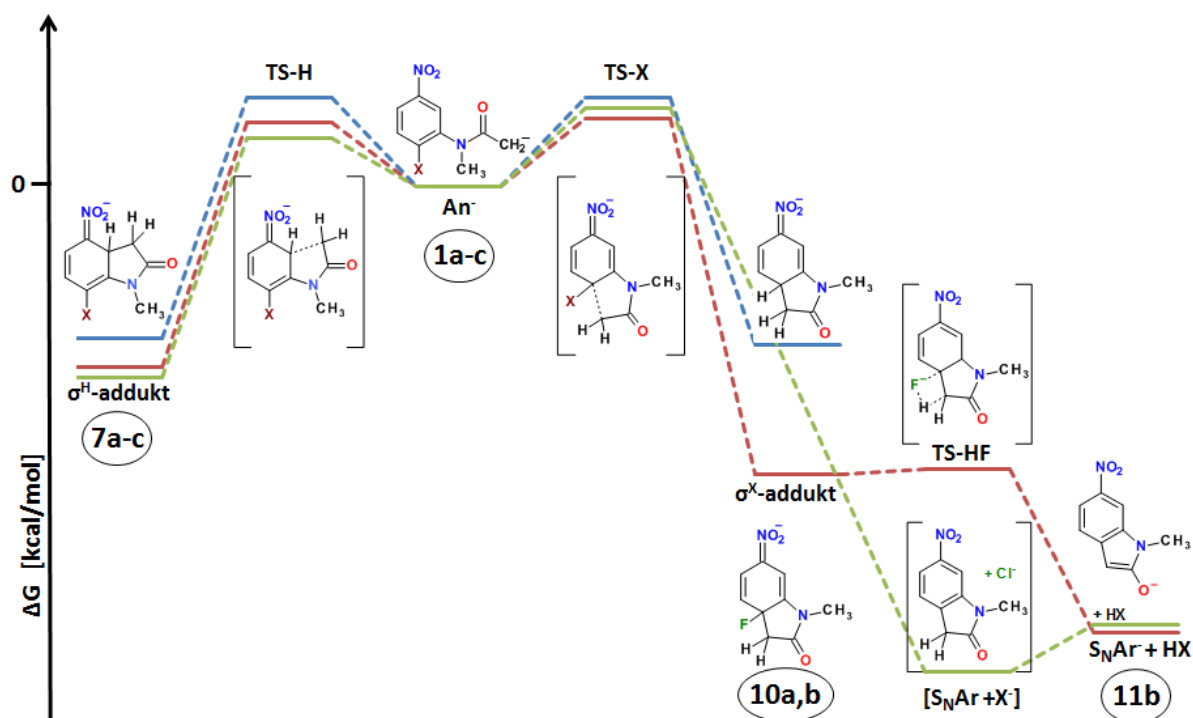
W przypadku pochodnej fluorowej **1b**, dodatkowo, obok reakcji omówionych powyżej, obserwowany jest proces eliminacji HF. Jediną racjonalną ścieżką reakcyjną, której efektem jest obserwacja jonu o masie 191 Da, jest reakcja S_NAr, w której nukleofilowemu podstawieniu ulega atom fluoru i powstaje jon o strukturze **11b**. Reakcje tego typu znane są zarówno w fazie ciekłej, gdzie produktem reakcji S_NAr jest obojętna cząsteczka pochodnej nitrobenzenu i jon fluorkowy, jak i w fazie gazowej, gdzie produkt organiczny jest anionem, a odchodzący anion fluorkowy zabiera ze sobą atom wodoru.⁷³ Wynika to z faktu, że w fazie gazowej jon fluorkowy jest bardzo silną zasadą, której wartość powinowactwa do protonu wynosi 372 kcal/mol.¹³¹

Widmo fragmentacyjne pochodnej chlorowej **1c** jednoznacznie wyklucza możliwość zachodzenia reakcji podstawienia halogenu zgodnie z mechanizmem S_NAr. Obserwowane są tylko dwa procesy: eliminacja ketenu, czyli rozerwanie wiązania C-N oraz proces powstawania produktu **9c**. Brak reakcji S_NAr oznacza, że szybkość powstawania σ^{H} -adduktu musi być przynajmniej o rząd wielkości większa niż szybkość reakcji powstawania σ^{Cl} -adduktu, prowadzącej finalnie do podstawienia chloru.



Rysunek 35. Widma fragmentacyjne anionów **1a-c**, CE = 10eV.

Aby zrationalizować wszystkie przypuszczenia dotyczące szybkości procesów prowadzących do obserwowanych produktów na widmach fragmentacyjnych, wykonałem serię obliczeń, których wyniki pozwoliły na zaproponowane mechanizmów reakcji anionów **1a-c**. W pierwszej kolejności zająłem się modelowaniem konkurencyjnych reakcji prowadzących do powstania anionów **7a-c** i **11b** (Rysunek 36).



Rysunek 36. Diagram energetyczny reakcji wewnątrzcząsteczkowego tworzenia σ^H - i σ^X -adduktów z anionów **1a-c**.

Tabela 7. Obliczone wartości ΔG [kcal/mol] reakcji wewnątrzcząsteczkowego tworzenia σ^H - i σ^X -adduktów z anionów **1a-c**.

X =	σ^H -addukt	TS-H	An ⁻	TS-X	σ^X -addukt	TS-HF	$[S_NAr^+X^-]$	$[S_NAr^-+HX]$	$S_NAr^- + HX$
H	-19,6	11,5	0	11,5	-20,4	-	-	-	-
F	-23,2	8,3	0	8,9	-24,7	-31,4	-	-60,2	-57,5
Cl	-24,7	6,3	0	10,1	-	-	-62,6	-	-56,4

Anion **1a** może ulegać reakcji addycji nukleofilowej w pozycje *ortho* i *para* względem grupy nitrowej, prowadzącej do utworzenia odpowiednich σ^H -adduktów. Addycja w pozycji *ortho* wymaga osiągnięcia stanu przejściowego o energii 11,5 kcal/mol, prowadząc do utworzenia stabilnego adduktu *ortho* o energii -19,6 kcal/mol. Analogiczna addycja w pozycji *para* charakteryzuje się taką samą wartością energii aktywacji (11,5 kcal/mol) i podobną

stabilnością adduktu (-20,4 kcal/mol). Nieco większa stabilność produkt addycji w pozycję *para* wynika najprawdopodobniej z mniejszej zawady sterycznej. Zjawisko to jest obserwowalne, gdyż w wyniku addycji centrum nukleofilowego w pozycję *orto*, kąt torsyjny grupy nitrowej \angle C-C-N-O zmienia się o 11,2°. Obserwowana w widmach eliminacja wody z anionów **1a-c**, prowadząca do powstawania produktów **9a-c**, możliwa jest jednak tylko z adduktów σ **8a-c** w pozycji *orto* do grupy nitrowej. Zjawisko to łatwo wyjaśnić, biorąc pod uwagę fakt odwracalności powstawania σ^H -adduktów.

Pierścień fenylowy anionu **1b** zawiera atom fluoru w pozycji *para* oraz atomy wodoru w pozycjach *orto* do grupy nitrowej. W związku z tym może ulegać zarówno reakcji typu S_NAr , jak S_NArH . Addycja nukleofila w pozycję *orto*, tak jak w przypadku reakcji anionu **1a**, prowadzi do utworzenia σ^H -adduktu **7b**. Wymagana energia aktywacji wynosi 8,3 kcal/mol, po czym następuje stabilizacja układu do poziomu -23,2 kcal/mol. Tak powstała struktura ulega dalszej reorganizacji i następczej eliminacji wody z utworzeniem anionu z grupą nitrozową **9b** (patrz niżej).

Anion **1b** może ulegać również reakcji S_NAr , polegającej na substytucji atomu fluoru w pozycji *para* do grupy nitrowej. Zaproponowany mechanizm zakłada addycję centrum nukleofilowego do atomu węgla w pierścieniu aromatycznym, przy którym znajduje się atom fluoru. Proces ten wymaga dostarczenia energii 8,9 kcal/mol w celu osiągnięcia bariery aktywacji. W konsekwencji następuje utworzenie stabilnego σ^F -adduktu o energii -24,7 kcal/mol. Drugi etap reakcji typu S_NAr to proces eliminacji cząsteczki HF. Anion fluorkowy odrywa proton z centrum nukleofilowego, w wyniku czego powstaje obserwowany na widmach anion **11b**. Jest to zatem klasyczny mechanizm reakcji addycji-eliminacji z tą różnicą, że w roztworze produktem jonowym jest anion fluorkowy, a w fazie gazowej – anion organiczny i cząsteczka HF. Wynika to z dużo większej zasadowości jonu fluorkowego w fazie gazowej.

Wysokość barier aktywacji obu procesów różnią się od siebie o 0,6 kcal/mol. Biorąc pod uwagę ich nominalną wartość, addukt σ^H (**7b**) powstaje szybciej niż addukt σ^F . Jednakże na widmach eksperymentalnych obserwowana jest wyższa intensywność sygnału opowiadającego anionowi **11b** niż **7b**. Wynika to z faktu, że jon **7b** ulega dalszej fragmentacji.

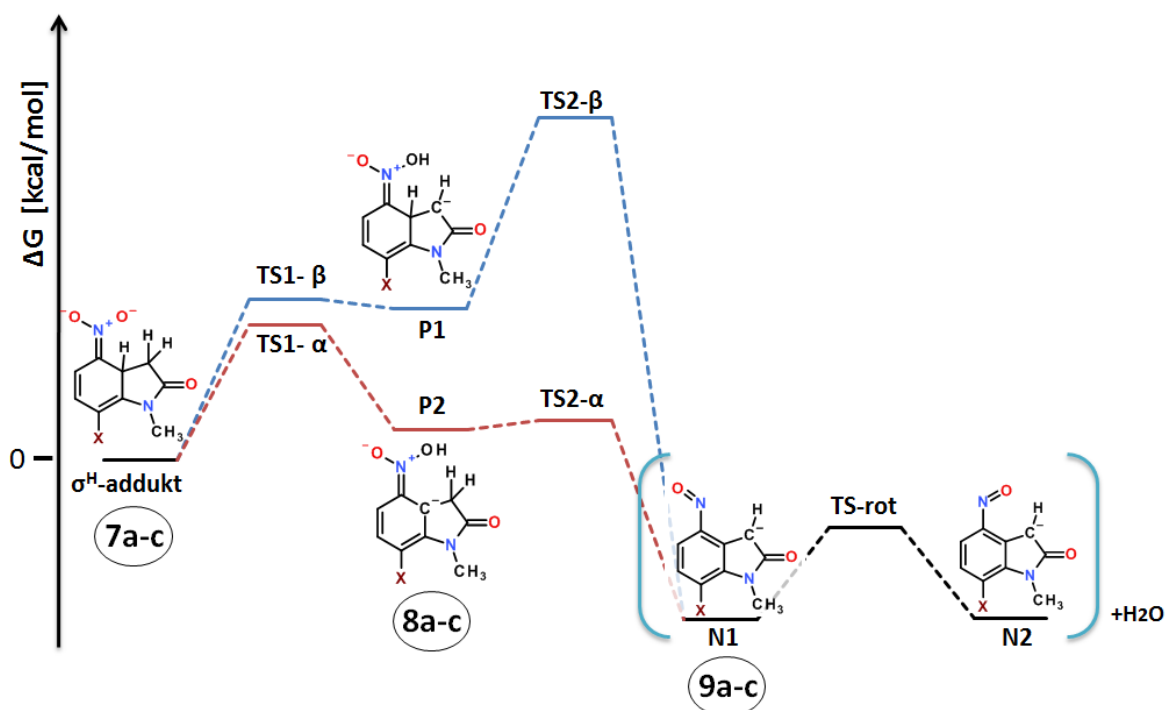
Anion **1c**, tak jak pozostałe pochodne, ulega reakcji addycji nukleofilowej w pozycję *orto* do grupy nitrowej. Aby mógł powstać stabilny (-24,7 kcal/mol) anion adduktu **7c**, konieczne jest przekroczenie bariery aktywacji na poziomie 6,3 kcal/mol. Struktura jonu **1c** dopuszcza także reakcję podstawienia chloru w pozycję *para* względem grupy nitrowej.

Warunkiem przebiegu reakcji jest osiągnięcie energii stanu przejściowego na poziomie 10,1 kcal/mol, w wyniku czego następuje natychmiastowa eliminacja anionu chlorkowego, bez etapu utworzenia stabilnego σ^{Cl} -adduktu. Struktura przypominająca swoją geometrią σ^{Cl} -addukt odpowiada stanowi przejściowemu. W związku z tym reakcja typu $S_{\text{N}}\text{Ar}$, polegająca na podstawieniu chloru jest procesem jednoetapowym, prowadzącym do powstania bardzo stabilnego produktu o energii -62,6 kcal/mol. Produktu reakcji $S_{\text{N}}\text{Ar}$ nie obserwuje się jednak w widmie fragmentacyjnym jonu **1c**, co wynika z dwóch przyczyn. Pierwszą z nich jest niższa o 3,8 kcal/mol energia aktywacji reakcji powstawania adduktu σ^{H} w porównaniu z energią reakcji $S_{\text{N}}\text{Ar}$, a drugą możliwość szybkiego przekształcenia σ^{H} -adduktu w dalsze produkty fragmentacji.

Pierścienie aromatyczne pochodnych nitrowych aktywowane są na atak nukleofila w pozycjach *orto* i *para* dzięki obecności grupy nitrowej. Dodatkowy efekt stabilizujący ładunek elektronowy w pozycji *orto* wynika z obecności w pozycji *para* pierścienia aromatycznego atomów halogenu. Analizując poziomy stabilności powstałych σ adduktów, jednoznacznie można określić trend związany z obecnością halogenu w pozycji *para*. Stabilności anionów **8a-c**, układają się w szeregu: addukt niezawierający atomów halogenu jest najmniej stabilny, **8a**: -19,6 kcal/mol, bardziej stabilny jest anion zawierający atom fluoru **8b**: -23,2 kcal/mol i najbardziej stabilna jest struktura zawierająca atom chloru **8c**: -24,7 kcal/mol. Efekt dodatkowego podstawnika wspomaga powstawanie σ -adduktów w pozycji *orto* poprzez przyjęcie części ładunku pochodzącego od nukleofila. Ten sam efekt obserwowany jest w przypadku wartości nominalnych barier aktywacji procesów addycji w pozycję *orto*. Wpływ podstawników w pierścieniu aromatycznym na reakcje addycji nukleofilowej będzie przedmiotem dyskusji w dalszej części pracy.

Eliminacja cząsteczki wody obserwowana na widmach fragmentacyjnych anionów **1a-c** może odbywać się jedynie z produktów addycji do atomu węgla w pozycji *orto* względem grupy nitrowej **7a-c**. Obecność grupy nitrowej w pobliżu elektrofilowego centrum reakcyjnego anionów **1a-c** jest kluczowa do utworzenia adduktów *orto* i dalszej przemiany prowadzącej do uzyskania jonów o strukturach **9a-c**. W przypadku pochodnej nie zawierającej atomów halogenu **1a** możliwe jest również utworzenie σ^{H} -adduktu w pozycji *para* do grupy nitrowej lecz zbyt duża odległość centrum reakcyjnego od atomów tlenu uniemożliwia oderwanie cząsteczki wody.

Na podstawie obliczonych wartości energii produktów pośrednich reakcji przedstawiłem dwa konkurencyjne mechanizmy eliminacji wody z anionów **7a-c** (Rysunek 37).



Rysunek 37. Diagram energetyczny konkurencyjnych mechanizmów eliminacji wody z anionów **7a-c**. Wartości energii dotyczą jonu **7a**, ale dla pozostałych dwóch profil jest praktycznie ten sam.

Tabela 8. Obliczone wartości ΔG [kcal/mol] reakcji eliminacji wody z anionów **1a-c**.

X=	σ^{H} - addukt	TS1- β	P1	TS2- β	TS1- α	P2	TS2- α	N1	TS-rot	N2
H	0	36,0	31,9	79,3	29,7	4,9	8,5	-35,2	-15,7	-36,5
F	0	37,7	35,5	80,2	31,7	7,2	9,4	-37,2	-15,8	-37,0
Cl	0	36,0	33,6	81,7	30,3	6,2	9,6	-35,3	-15,8	-36,5

Pierwszym etapem prowadzącym do utworzenia anionów **9a-c** jest przeniesienie protonu z atomu węgla pierścienia oksindolowego na atom tlenu grupy nitrowej. Możliwe są dwie ścieżki reakcji, które omówię na podstawie obliczonych wartości energii potencjalnej, odpowiadających poszczególnym przemianom anionu **7a**.

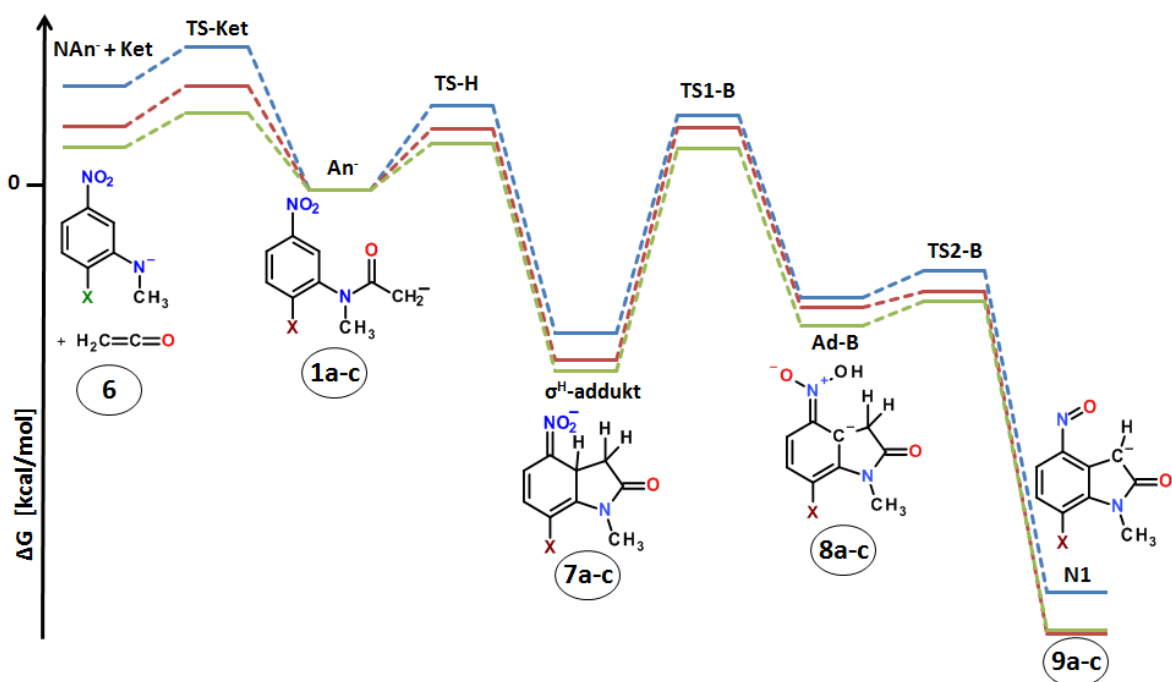
Pierwsza ścieżka prowadzi w początkowym etapie do rozerwania wiązania pomiędzy atomem węgla i atomem wodoru znajdującym się przy centrum addycji nukleofilowej. Proces ten wymaga osiągnięcia energii bariery aktywacji o wartości 29,7 kcal/mol. Następnie w utworzonym produkcie pośrednim o strukturze P2 (Rysunek 37) i energii 4,9 kcal/mol następuje rozerwanie wiązania pomiędzy atomem azotu i atomem tlenem, przy którym znajduje się proton. Odchodzący anion hydroksylowy zabiera ze sobą atom wodoru związany

z atomem węgla α względem grupy karbonylowej, co prowadzi do utworzenia anionu o strukturze **9a**.

Drugi mechanizm opisuje ścieżkę przemian, w której w pierwszym etapie przeniesienie protonu następuje tym razem z atomu węgla α względem grupy karbonylowej na atom tlenu grupy nitrowej. Jest to etap bardziej wymagający energetycznie (37,7 kcal/mol) niż wariant omawiany powyżej. Migracja protonu prowadzi do utworzenia produktu pośredniego P1 o energii 31,9 kcal/mol. Eliminacja cząsteczki wody jest możliwa poprzez drugie przeniesienie protonu na atom tlenu grupy nitrowej i następczej eliminacji cząsteczki H₂O. Omawiany etap reakcji postulowanego mechanizmu wymaga dostarczenia znacznie wyższej energii odpowiadającej strukturze stanu przejściowego (79,3 kcal/mol).

Obydwa zaproponowane mechanizmy prowadzą do utworzenia anionów **9a-c**. Z analizy wartości barier energetycznych potrzebnych do powstania produktów eliminacji wody wynika jasno, że mniej wymagającą energetycznie, a przez to szybszą ścieżką przemian jonów **7a-c** jest mechanizm pierwszy. Aniony **9a-c** odpowiadają strukturom jonowym zawierającym grupę nitrozową. Mogą one występować w dwóch konformacjach, w których grupa NO ma odmienne orientacje (Rysunek 37). Przejście jednej formy w drugą wymaga osiągnięcia bariery aktywacji dotyczącej rotacji wokół wiązania C-N grupy nitrozo. Wysokość bariery jest wartością możliwą do osiągnięcia w warunkach reakcji, powodując, że występowanie obu form anionów **9a-c** N1 i N2 jest możliwe.

Dodatkowego omówienia z punktu widzenia danych teoretycznych, wymaga również ostatnia ścieżka reakcji anionów **1a-c**, której efektem jest obserwacja na widmach fragmentacyjnych jonów o masach odpowiednio **6a**: 151 Da, **6b**: 169 Da, **6c**: 185 Da. Produkty jonowe **6a-c** powstają poprzez rozerwanie wiązania pomiędzy węglem karbonylowym a atomem azotu w anionach **1a-c**, w wyniku czego następuje eliminacja obojętnej cząsteczki ketenu CH₂=C=O.



Rysunek 38. Diagram energetyczny reakcji eliminacji ketenu i wody z anionów **1a-c**.

Tabela 9. Obliczone wartości ΔG [kcal/mol] reakcji eliminacji ketenu i wody z anionów **1a-c**.

X=	NAn ⁻ + Ket	TS-Ket	An ⁻	TS-H	σ^H -addukt	
H	14,1	19,4	0	11,5	-19,6	
F	8,6	14,1	0	8,3	-23,2	
Cl	5,8	10,5	0	6,3	-24,7	
X=	TS1-B	Ad-B	TS2-B	N1 + H ₂ O	TS-rot	N2 + H ₂ O
H	29,7	4,9	8,5	-35,2	-15,7	-36,5
F	31,7	7,2	9,4	-37,2	-15,8	-37,0
Cl	30,3	6,2	9,6	-35,3	-15,8	-36,5

Eliminacja ketenu z anionów **1a-c**, wiąże się z koniecznością osiągnięcia stanów przejściowych o energiach, odpowiednio, dla **1a**: 19,4; **1b**: 14,1, **1c**: 10,5 kcal/mol. Obecność fluoru oraz chloru obniża wysokość barier aktywacji. Oderwanie obojętnej cząsteczki prowadzi do utworzenia produktów **6a-c** o energiach, odpowiednio, 14,1, 8,6, 5,8 kcal/mol.

Wysoka intensywność sygnałów na widmach fragmentacyjnych odpowiadających anionom **6a-c** sugeruje, że proces eliminacji ketenu jest najbardziej faworyzowany energetycznie i jest procesem szybszym niż chociażby powstawanie adduktów σ **7a-c**. Jednakże wartości obliczonych barier aktywacji wskazują trend odwrotny. Przyczyny rozbieżności między zjawiskami obserwowalnymi, a teoretycznie wymodelowanymi wartościami odpowiednich stanów przejściowych, mogą leżeć w charakterze obu procesów.

Reakcja addycji nukleofilowej z utworzeniem σ^H adduktów jest procesem odwracalnym i z powodu, że jest to reakcja wewnątrzcząsteczkowa powtórne odtworzenie anionów **1a-c** jest możliwe i zachodzi cyklicznie. Różnica w wartościach entropii między anionami **1a-c** a σ^H adduktami **7a-c** to, odpowiednio, -5,3, -4,8 i -4,8 cal/(mol · K), a więc są to reakcje niekorzystne z punktu widzenia zmiany entropii. W przypadku eliminacji ketenu mamy do czynienia z reakcją nieodwracalną, w której następuje utworzenie dwóch niezależnych cząsteczek. Zmiana entropii w tym przypadku to, odpowiednio, 43,5, 43,4 i 43,8 cal/(mol · K). Wzrost parametru entropowego może być warunkiem decydującym, z powodu którego produkt eliminacji ketenu dominuje na widmach fragmentacyjnych, przedstawiających dalsze przemiany jonów **1a-c**.

III.1.4 Wnioski

Przedstawione badania eksperymentalne i obliczenia teoretyczne, wykorzystujące modele reakcji wewnątrzcząsteczkowych w fazie gazowej, dały możliwość prześledzenia bezpośredniej konkurencji reakcji S_NArH i S_NAr . Badania metodami spektrometrii mas pozwoliły po raz pierwszy na obserwację produktów reakcji eliminacji wody, co w konsekwencji musi prowadzić do utworzenia związków nitrozowych. Obserwacja produktów z grupą nitrozo potwierdziła jednoznacznie możliwość tworzenia się σ^H -adduktów w fazie gazowej. Z drugiej strony, obecność sygnałów na widmach masowych odpowiadających anionowym formom produktów wewnątrzcząsteczkowego podstawienia fluoru, dała szansę prześledzenia obu typów reakcji: S_NArH i S_NAr w obrębie jednej cząsteczki. Dane zebrane podczas prac eksperymentalnych i w wyniku obliczeń potwierdziły, że reakcja utworzenia σ^H -adduktu w ramach addycji nukleofilowej w pozycję *orto* do grupy nitrowej jest procesem szybszym niż reakcja podstawienia chloru. W przypadku reakcji pochodnej zawierającej atom fluoru, procesy utworzenia adduktów σ^H i σ^F zachodzą w sposób porównywalnie szybki. Wyniki tej części pracy wspierają ogólną teorię, mówiącą o tym że powstawanie σ^H -adduktów jest procesem pierwotnym i ma charakter odwracalny, jednocześnie wskazując na wtórny charakter reakcji podstawienia chloru. Dodatkowo, wyniki badań pokazują, że reakcje typu S_NAr mogą przebiegać na drodze dwóch różnych mechanizmów. Pierwszy z nich to mechanizmu dwustopniowy typu addycji-eliminacji z utworzeniem stabilnego kompleksu przejściowego w formie σ^X -adduktów. Reakcja tego typu ma miejsce w przypadku ścieżki prowadzącej do podstawienia fluoru. Tworzenie

σ^F -adduktu powoduje, że jest to reakcja formalnie odwracalna, chociaż etap oderwania anionu fluorkowego jest szybszy. Drugi, to reakcja jednoetapowa, w której σ^X -addukt jest stanem przejściowym, z którego następuje eliminacja halogenu. Wyniki obliczeń wskazują, że ta droga reakcji występuje jedynie w sytuacji gdy podstawieniu ulega atom chloru. Stan przejściowy reakcji jednoetapowej przypomina swą naturą przestrzenną strukturę σ^{Cl} -adduktu, lecz stanowi twór niestabilny termodynamicznie, dlatego nie może być obserwowalny eksperymentalnie. Reakcja podstawienia chloru może być więc traktowana jako reakcja nieodwracalna.

Dodatkowo, w trakcie prowadzonych eksperymentów zaobserwowałem reakcje w fazie gazowej anionów kwasów karboksylowych, będących prekursorami anionów acetanilidowych. Aniony *N*-metylo-2-*X*-5-nitroanilidów kwasu malonowego, (*X* = H, F, Cl), obok reakcji dekarboksylacji w źródle jonów oraz w komorze zderzeń spektrometru, ulegają również wewnątrzcząsteczkowej reakcji S_NAr . Wysoka reaktywność centrum nukleofilowego skoncentrowanego na atomach tlenu grupy karboksylowej, w przypadku pochodnych zawierających atomy fluoru i chloru prowadziła do powstania produktów podstawienia halogenu z utworzeniem siedmiozłonowego pierścienia. Utworzony cykliczny produkt anionowy ulega dalszym przemianom w warunkach pomiaru w spektrometrze. W skutek dostarczania energii następowała dalsza fragmentacja na drodze eliminacji cząsteczek C_3O_2 i CO_2 z utworzeniem jonów o masach 167 i 191 Da.

Obliczenia teoretyczne z wykorzystaniem metody DFT PBE1PBE/6-311+G(2d,p)||PBE1PBE/6-31+G(d) pozwoliły na zaproponowanie realnych termodynamicznie i kinetycznie mechanizmów opisanych wyżej procesów fragmentacji. Obliczone wartości barier aktywacji właściwie korespondują z szybkością poszczególnych procesów, których miarą jest intensywność sygnałów na widmach eksperymentalnych. Obliczenia pozwoliły także na lepsze zrozumienie m.in. jak obecność atomów fluoru i chloru wpływa na szybkość tworzenia się σ^H -adduktów w pozycji *orto* do grupy nitrowej.

Znaczna część wyników zawartych w powyższym rozdziale została opublikowana w pracy pod tytułem „*Competition between Nucleophilic Substitution of Halogen (S_NAr) versus Substitution of Hydrogen (S_NArH) - A Mass Spectrometry and Computational Study*“ w czasopiśmie *Chemistry - A European Journal*.¹²⁹

III.2 Modelowanie kinetycznego efektu izotopowego

Jednym z elementów badań mających na celu opis mechanizmów procesów chemicznych jest ustalenie szybkości poszczególnych etapów reakcji. Chcąc kontrolować przebieg reakcji, koniecznym jest określenie, który z etapów limituje szybkość całego procesu. Klasyczne reakcje typu S_NAr mogą przebiegać zarówno drogą dwuetapową, zgodnie z mechanizmem addycji-eliminacji, np. w reakcji nukleofila z *para*-fluoronitrobenzenem, jak i na drodze jednostopniowej, w której następuje eliminacja halogenu bez utworzenia produktu pośredniego, np. w reakcji podstawienia chloru w *para*-podstawionym nitrobenzenie.

Substytucje nukleofilowe typu S_NArH są reakcjami o złożonym charakterze. Atak nukleofila na centrum elektrofilowe, przy którym znajduje się atom wodoru prowadzi do utworzenia stabilnego produktu pośredniego. Utworzony σ^H -addukt w odpowiednich warunkach reakcji ulega dalszej konwersji, prowadzącej do powstania produktu podstawienia wodoru. Reakcja typu S_NArH jest procesem dwuetapowym, których względne szybkości wymagają określenia.

W celu określenia szybkości poszczególnych etapów reakcji nukleofilowych można wykorzystać zarówno metody teoretyczne, jak i eksperymentalne. Polegając wyłącznie na wynikach teoretycznych, dotyczących wartości poszczególnych barier aktywacji, można narazić się na błędy wynikające z niedoskonałości metod obliczeniowych i niewłaściwych założeń mechanistycznych. Niezwykle ważne jest wzajemne kontrolowanie wyników teoretycznych przez dane pochodzące z eksperymentów i odwrotnie – doświadczenia też mogą być wykonane lub zinterpretowane niepoprawnie i dać błędne wyniki.

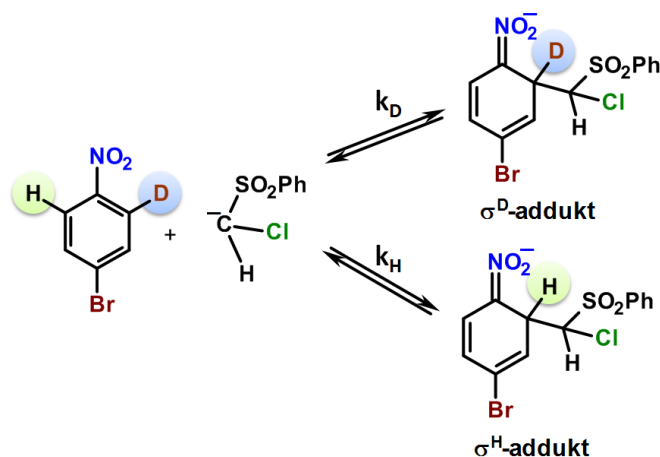
Jedną z metod eksperymentalnych fizykochemii organicznej, służących do określenia, który z poszczególnych etapów reakcji ogranicza szybkość całego procesu, jest metoda wykorzystująca kinetyczny efekt izotopowy, KIE (*Kinetic Isotope Effect*). Wyniki eksperymentalne dostępne w literaturze, uzyskane w ramach metody KIE,³⁴ porównałem z wynikami odtworzonymi na drodze teoretycznej, wykorzystując obliczenia metodami DFT. Wyniki eksperymentalne wskazują, że w reakcji podstawienia wodoru S_NArH ^{IX} biegnącej w warunkach umożliwiających całkowitą dalszą transformację adduktu σ^H krokiem limitującym szybkość całej reakcji jest etap addycji nukleofila.

^{IX} Pomiary eksperymentalne dotyczą reakcji anionu sulfonu chlorometylo-*o*-tosylowego. Model teoretyczny został ograniczony do pochodnej fenylowej. Ograniczenie nie ma wpływu na ogólny charakter nukleofila, a wyklucza problemy z pojawiającymi się na drodze optymalizacji częstościami urojonymi wynikającymi z rotacji grupy metylowej.

Metoda KIE polega na porównaniu względnych szybkości reakcji przebiegających z udziałem reagenta zawierającego lżejszy i znaczonego cięższym izotopem pierwiastka w centrum reakcyjnym. W przypadku badań dotyczących reakcji podstawienia wodoru, wykorzystalem procesy, w których następuje addycja nukleofila do atomu węgla, przy którym znajdują się wodór i deuter. Następnie na podstawie wartości obliczonego ilorazu stałych szybkości addycji nukleofilowej, prowadzącej do powstania σ^H i σ^D adduktów, określiłem który z etapów mechanizmu addycji-eliminacji jest procesem wolniejszym.

III.2.1 Reakcja anionu sulfonu chlorometylowo-fenyowego z 4-bromo-2-deuteronitrobenzenem

Modelową reakcją, dla której określiłem wartość kinetycznego efektu izotopowego, KIE, jest reakcja addycji anionu sulfonu chlorometylowo-fenyowego do pierścienia 4-bromo-2-deuteronitrobenzenem (Rysunek 39).



Rysunek 39. Reakcje konkurencyjne addycji nukleofila do atomu węgla związanego z atomem wodoru i atomem deuteru.

Do obliczeń mechanizmu modelowej reakcji addycji wykorzystałem trzy metody obliczeniowe dobrane arbitralnie w celu jednoznacznego określenia wartości barier aktywacji. Wartością odniesienia, dla określenia poziomów energetycznych stanów przejściowych oraz produktów addycji jest suma energii niezależnych struktur substratów.

Tabela 10 przedstawia wartości ΔG w kcal/mol badanego procesu, z których jednoznacznie wynika, że energie odpowiadające stanom przejściowym addycji nukleofila do atomu węgla, przy którym znajduje się wodór są wyższe, niż te prowadzące do utworzenia σ^D -adduktu.

Oznacza to, że reakcja addycji nukleofilowej do centrum reakcyjnego zawierającego cięższy pierwiastek jest szybsza niż ten sam proces z udziałem lżejszego izotopu. Przedstawione nominalne wartości w zależności od użytej metody różnią się od siebie lecz wszystkie wskazują na ten sam trend zależności.

Tabela 10. Obliczone wartości ΔG [kcal/mol] konkurencyjnych reakcji addycji nukleofila do atomów węgla przy których znajduje się wodór i deuter.

Metoda	Sub.	TS-H	σ^H add.	TS-D	σ^D add.	$\Delta\Delta G^\ddagger$	$\Delta\Delta G_{\text{addukt}}$	k_H/k_D	Eksp. k_H/k_D ³⁴
①	0	5,63	-4,17	5,42	-4,48	0,21	0,31	0,70	
②	0	9,17	1,38	8,89	1,63	0,28	0,25	0,62	0,8 [³⁴]
③	0	2,02	-8,69	1,90	-8,96	0,12	0,27	0,82	

① PBE1PBE/6-311+G(2d,p)||PBE1PBE/6-31+g(d), ② B3LYP/6-311+G(d,p), ③ M06-2X/6-311+G(d,p),
Sub. – substraty; σ^H , σ^D add. – addukty; $\Delta\Delta G^\ddagger$ – różnica energii TS-H – TS-D; $\Delta\Delta G_{\text{addukt}}$ – różnica energii σ^H addukt – σ^D addukt.

W oparciu o przekształcone równanie kinetyczne Eyringa-Polanyiego^{132, 133} (Równanie 17) oraz korzystając z wyliczonych wartości różnic energii poszczególnych barier aktywacji, obliczyłem stosunki stałych szybkości badanych reakcji k_H/k_D (Tabela 10).

$$\text{Równanie 17.} \quad \frac{k_H}{k_D} = e^{-\frac{\Delta\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

(k to stała szybkości reakcji, T to temperatura, $\Delta\Delta G^\ddagger$ to różnica entalpii swobodnych konkurencyjnych stanów przejściowych, R – uniwersalna stała gazowa).

Wartości ilorazu obliczonych stałych szybkość, k_H/k_D przyjmują nieco różne wartości w zależności od użytej metody, ale są zgodne w wystarczającym stopniu z wartością eksperymentalną i wskazują na tzw. odwrotny kinetyczny efekt izotopowy. Następstwa i wnioski wynikające z obecności zmierzonego i obliczonego odwrotnego kinetycznego efektu izotopowego zostaną omówione poniżej.

III.2.2 Wnioski i dyskusja wyników

Wiadomo, że rozerwanie wiązania chemicznego pomiędzy atomami węgla i deuteru wymaga dostarczenia większej energii niż rozerwanie wiązania z udziałem lżejszego izotopu

wodoru. Wynika to z niższej energii oscylacji wiązania chemicznego pierwiastka cięższego niż jego lżejszego odpowiednika. Energia oscylacji w swoim najniższym poziomie nigdy nie jest równa zero (Równanie 18).

$$\text{Równanie 18.} \quad E = h\nu$$

Zgodnie z prawem Hooke'a w przybliżeniu oscylatora harmonicznego (Równanie 19) częstotliwość drgania wiązania chemicznego ν zależy od masy zredukowanej obu atomów (Równanie 20).^X

$$\text{Równanie 19.} \quad \nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$$

$$\text{Równanie 20.} \quad \mu = \frac{m_1 \times m_2}{m_1 + m_2}$$

Zależność pomiędzy masą atomu a częstotliwością drgań wiązania powoduje, iż szybkości eliminacji wodoru i deuteru z powstałych na drodze addycji nukleofilowej σ^H oraz σ^D -adduktów różnią się od siebie.

Wyniki uzyskane na drodze obliczeniowej potwierdzają ustalenia eksperymentalne, w których zaobserwowano odwrotny efekt izotopowy o wartości KIE = 0,8 dla reakcji modelowego nukleofila z 4-bromo-2-deuteronitrobenzenem. Autorzy eksperymentu³⁴ określili wartość KIE na podstawie pomiaru intensywności sygnałów odpowiadających produktom reakcji na chromatogramach zarejestrowanych metodą GC-MS (*Gas Chromatography – Mass Spectrometry*) przy różnych stężeniach zasady. Stężenie zasady wpływa na szybkość eliminacji HCl lub DCl z powstałego σ -adduktu w reakcji VNS. Odwrotny efekt izotopowy (KIE < 1) został zarejestrowany dla reakcji prowadzonej w warunkach wysokiego stężenia zasady, a normalny efekt izotopowy (KIE > 1) dla niskiego stężenia. Znajduje to swoje uzasadnienie w kontekście obliczonych wartości teoretycznych.

Wybrany model teoretyczny i parametry energetyczne określone na drodze obliczeń odwzorowują sytuację termodynamiczną układu rzeczywistego, w którym o szybkości reakcji VNS decyduje etap addycji. Taka sytuacja jest obserwowana eksperymentalnie tylko wtedy, gdy w układzie obecne jest duże stężenie zasady. Powoduje ono bardzo szybką

^X h – stała Plancka, ν – częstotliwość, k – stała siłowa, π – stała pi, μ – masa zredukowana, m_1 , m_2 – masy atomów.

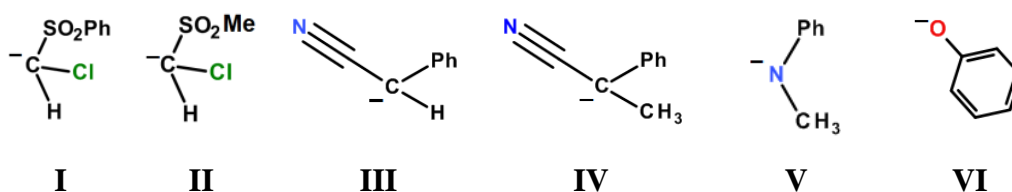
reakcję eliminacji HCl lub DCl, niezależnie od wymaganej energii dysocjacji wiązania C-H(D) (zależnej od masy każdego z izotopów). Decydująca o wypadkowej szybkości reakcji szybkość addycji skutkuje wartością parametru KIE < 1. Odwrotny efekt izotopowy, który w tym przypadku oznacza, że addycja nukleofila do atomu węgla związanego z atomem deuteru jest szybsza niż addycja do atomu węgla z atomem wodoru, wynika z nieco mniejszych rozmiarów atomu deuteru w porównaniu z wodorem oraz lepszej stabilizacji zarówno stanu przejściowego, jak i adduktu σ .

W przypadku niskiego stężenia zasady o szybkości reakcji decyduje szybkość eliminacji HCl/DCl, a ta zależy od energii wiązania C-H i C-D. W swojej pracy nie modelowałem etapu eliminacji HX z adduktu σ^H , ale wyniki doświadczalne opisane w literaturze wskazują, że rzeczywiście występuje tu pierwszorzędowy efekt izotopowy.

III.3 Reakcje nukleofilu z *para*-halonitrobenzenami

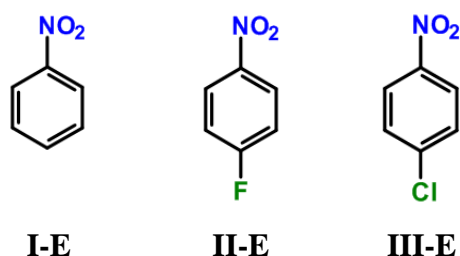
Krokiem limitującym szybkość całego procesu aromatycznej substytucji nukleofilowej jest etap addycji nukleofila do pierścienia aromatycznego. W związku z tym w poniższym rozdziale poddam analizie parametry energetyczne uzyskane na drodze modelowania molekularnego pierwszego etapu mechanizmu addycji-eliminacji. Przedstawione zostaną procesy przyłączenia cząsteczek nukleofilu do atomów węgla w pierścieniach aromatycznych, pochodnych *para*-halonitrobenzenów.

Reakcje międzycząsteczkowe zostaną przedstawione z udziałem następujących nukleofilu: anionu sulfonu chlorometylo-*o*-fenylowego (**I**), anionu sulfonu chlorometylo-*o*-metylowego (**II**), anionu fenyloacetonitrylu (**III**), anionu α -fenylopropionitrylu (**IV**), anionu *N*-metyloaniliny (**V**) oraz anionu fenolanowego (**VI**).



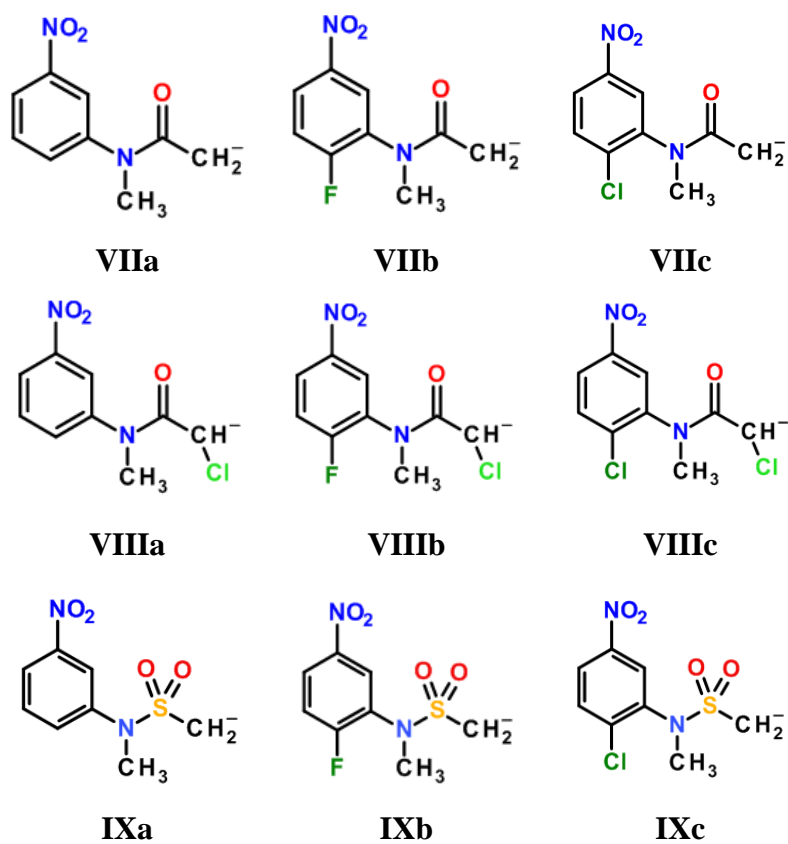
Rysunek 40 Struktury modelowych nukleofilu w reakcjach międzycząsteczkowych.

Partnerami o charakterze elektrofilowym będą trzy pochodne aromatyczne: nitrobenzen (**I-E**), *para*-fluoronitrobenzen (**II-E**) oraz *para*-chloronitrobenzen (**III-E**) (Rysunek 41). Centra elektrofilowe, w miejscu których następować będzie addycja nukleofilowa zlokalizowane są w pozycjach *orto* oraz *para* względem grupy nitrowej.



Rysunek 41. Modelowe struktury pochodnych nitrobenzenów zawierających pierścienie o charakterze elektrofilowym.

W kolejnej części rozdziału przeprowadzę dyskusję wyników dotyczącą modelowania reakcji wewnątrzcząsteczkowych, polegających na addycji centrum nukleofilowego modelowych anionów w pozycje *ortho* i *para* do grupy nitrowej. Aniony *N*-metylo-2-*X*-5-nitroacetoanilidów **VIIa-c** były już opisane wcześniej w kontekście badań eksperymentalnych w fazie gazowej (Rozdział III.1.3) lecz ponownie zostaną tu wykorzystane jako materiał porównawczy. Układami analogicznymi, stanowiącymi przedmiot analizy, są: aniony zawierające dodatkowy atom chloru przy centrum reakcyjnym **VIIIa-c** oraz pochodne zawierające zamiast grupy karbonylowej grupę sulfonową **IXa-c**.



Rysunek 42. Modelowe karboaniony ulegające reakcjom wewnątrzcząsteczkowym.

III.3.1 Reakcje międzycząsteczkowe

W pierwszej części tego rozdziału omówię wyniki obliczeń dotyczące reakcji o charakterze międzycząsteczkowym. Są to reakcje addycji nukleofili **I-VI** do pierścieni pochodnych nitrobenzenów **I-III-E** w pozycje *orto* i *para*, zgodnie z mechanizmami reakcji typu S_NArH oraz S_NAr . W oparciu o wyniki uzyskane na drodze teoretycznej, postaram się opisać różnice w budowie i charakterze nukleofili oraz ich wpływ na szybkość poszczególnych reakcji.

Obliczenia wykonałem w przybliżeniu fazy gazowej metodą PBE1PBE/6-311+G(2d,p)||PBE1PBE/6-31+G(d). Podstawową metodę obliczeniową wybrałem na drodze selekcji, której szczegóły zostały przedstawione w końcowej części pracy (Rozdział V.7). Znajdują się w niej wyniki obliczeń reakcji nukleofili **I-VI** z nitrowiązkami **III-E** z wykorzystaniem czterech metod w ramach formalizmu DFT.

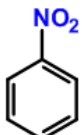


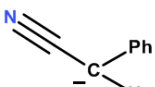
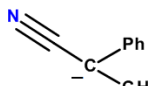


III.3.1.1. Reakcje nukleofili z nitrobenzenem

Spośród wszystkich omawianych elektrofilowych arenów, nitrobenzen jest najmniej aktywny w kontekście reakcji nukleofilowych. Nieobecność podstawników, które mogłyby pełnić rolę grupy opuszczającej, wyklucza możliwość przebiegu reakcji S_NAr . Brak dodatkowego podstawnika powoduje również, że jedyne pozycje pierścienia, w których możliwy jest przebieg reakcji nukleofilowej wynikają z obecności grupy NO_2 . Pozycje *orto* i *para* pierścienia aromatycznego, przy których znajdują się atomy wodoru, stają się jedynymi centrami elektrofilowymi, w których możliwa jest reakcja nukleofilowa prowadząca w pierwszym etapie do powstania σ^H -adduktu. Dodatkową możliwością jest reakcja, w której w wyniku ataku nukleofila następuje podstawienie grupy nitrowej,¹³⁴ lecz ten wariant nie będzie tutaj omawiany.

Dla reakcji addycji nukleofili **I-VI** w pozycje 2 i 4 (*orto* i *para*) pierścienia nitrobenzenu obliczyłem profile energetyczne dla każdej ze ścieżek. W wyniku ataku każdego z nukleofili, niezależnie od położenia centrum elektrofilowego, następuje utworzenie produktu addycji w postaci σ^H -adduktu. Profile energii swobodnej Gibbsa (ΔG w kcal/mol) określają wysokość barier aktywacji dla poszczególnych reakcji oraz względną stabilność produktów addycji (Tabela 11). W oparciu o nominalne wartości energii

charakteryzujące poziomy stanów przejściowych możliwym jest określenie, który z nukleofilu reaguje szybciej.

Tabela 11. Obliczone wartości energii swobodnej Gibbsa (ΔG w kcal/mol) międzycząsteczkowych reakcji nukleofilowych w pozycje 2 i 4 pierścienia nitrobenzenu.

Elektrofil	Nukleofil	Substraty	TS- <i>orto</i>	σ^H -addukt <i>orto</i>	TS- <i>para</i>	σ^H -addukt <i>para</i>
 I-E	I 	0	11,1	-2,1	9,2	-1,7
	II 	0	6,8	-4,1	5,1	2,7
	III 	0	13,3	10,4	13,3	10,7
	IV 	0	17,1	16,0	14,8	13,0
	V 	0	8,1	2,4	5,0	3,0
	VI 	0	-	16,1	-	14,5

Centrum elektrofilowe znajdujące się obok grupy nitrowej jest znacznie bardziej ograniczone przestrzennie, niż to zlokalizowane w pozycji *para*. Sąsiedztwo grupy NO₂ powoduje, że aby doszło do skutecznego ataku nukleofila konieczne jest utworzenie stanu przejściowego o określonej geometrii, w której rozbudowana struktura nukleofila nie koliduje z atomami elektrofila. Natomiast pozycja *para* jest wolna od ograniczeń przestrzennych. W przypadku reakcji anionów **I** i **II** addycja nukleofila w pozycję *para* wymaga mniejszych energii niż konkurencyjna addycja w pozycję *orto*. Oba nukleofile są swoimi analogami strukturalnymi, anion **I** jest większy przestrzennie od anionu **II** gdyż zawiera pierścień aromatyczny w miejsce grupy metylowej. Wpływ rozmiaru nukleofila na parametry kinetyczne zaobserwować można poprzez porównanie nominalnych wartościach barier aktywacji, które pokazują, że im większa cząsteczka, tym potrzebna jest większa wartość energii w celu aktywacji procesu. Reakcje anionu **I** są realne syntetycznie, a anion ten jest flagowym przykładem nukleofila stosowanego w reakcji S_NArH w wariacie VNS.¹⁶ Dane

eksperymentalne wskazują, że w przypadku reakcji prowadzonych w obniżonej temperaturze i w DMF jako rozpuszczalniku, szybszym procesem jest reakcja podstawienia wodoru w pozycji *orto*. Sprzeczne z tą obserwacją eksperymentalną są przedstawione dane teoretyczne. Różnice w barierach aktywacji mogą wynikać z zastosowanego przybliżenia obliczeniowego. Obliczenia w fazie gazowej nie uwzględniają wpływu rozpuszczalnika, przeciwjonów czy stężenia, ponieważ odnoszą się wyłącznie do niezakłóconych oddziaływań elektronowych między cząsteczkami reagentów. Problem ten w kontekście omawianej reakcji będzie przedmiotem rozważań w następnych rozdziałach pracy, dotyczących modelowania efektów rozpuszczalnika.

Eksperymentalne przeprowadzenie reakcji tego typu z udziałem nukleofila **II** jest niemożliwe, gdyż anion wygenerowany w takiej cząsteczce, zanim zdąży przereagować z nukleofilem, ulegnie wewnątrzcząsteczkowej reakcji Ramberga-Bäcklunda, prowadzącej do eliminacji cząsteczki SO₂.¹³⁵ Anion **II** został jednak wykorzystany w analizie wyników teoretycznych, gdyż jest cennym modelem porównawczym w kontekście różnic wielkości nukleofili **I** oraz **II** i ich wpływu na parametry energetyczne reakcji.

Reagentem, którego centrum nukleofilowe zlokalizowane jest na atomie azotu jest anion **V**. Pokazuje on znaczący wpływ wielkości nukleofila na możliwości utworzenia produktów addycji. Brak sąsiedztwa podstawników w pozycji *para* powoduje, że reakcja addycji wymaga znacznie niższej energii aktywacji niż konkurencyjna reakcja w pozycji *orto*. Dalsza przemiana tak powstałych σ^H -adduktów jest znana w przypadku reakcji prowadzonej w rozpuszczalniku, której produktem finalnym jest produkt utlenienia w warunkach reakcji ONSH.¹³⁶

Nukleofile **III** oraz **IV** są swoimi homologami, różniącymi się rzędowością, co wpływa na zdolność do tworzenia σ^H -adduktów w pozycjach *orto* i *para*. Bariery aktywacji nukleofila **III** dla reakcji addycji w obu alternatywnych pozycjach są do siebie zbliżone. Zróżnicowanie szybkości reakcji obserwowane jest w przypadku reakcji nukleofila **IV**. Z powodu wielkości nukleofila preferowana energetycznie jest ścieżka prowadząca do produktu addycji w pozycji *para*. Addycja w pozycji *orto* jest mniej korzystna ze względu na zawadę steryczną wywołaną obecnością grupy NO₂. Wpływ budowy przestrzennej centrów elektrofilowych obserwowany jest również w przypadku stabilności powstałych σ^H -adduktów. Produkt pośredni powstały w sąsiedztwie grupy nitrowej cechuje mniejsza stabilność niż alternatywny produkt w pozycji *para*.

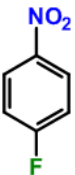


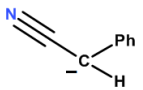
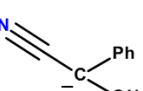


Centrum nukleofilowe anionu **VI** jest zlokalizowane na atomie tlenu anionu fenolu. Charakter reagenta powoduje, że proces addycji w obie pozycje *orto* i *para* jest silnie

endotermiczny bez wyraźnego stanu przejściowego. Stężenia σ^H -adduktów, zarówno *orto* jak i *para*, są znikome, co znajduje potwierdzenie w braku znanych reakcji S_NArH z udziałem nitrobenzenu i anionu fenolanowego.

III.3.1.2. Reakcje nukleofilu z *para*-fluoronitrobenzenem

Struktura *para*-fluoronitrobenzenu umożliwia przebieg dwóch konkurencyjnych procesów: S_NArH oraz S_NAr . Podobnie jak w przypadku nitrobenzenu, pozycjami aktywnymi na atak nukleofila są dwie pozycje *orto* i jedna pozycja *para* względem grupy nitrowej. Charakter elektrofilowy pozycji *orto* i *para* wynika z obecności grupy nitrowej, a dodatkowym czynnikiem aktywującym pozycję *orto* jest efekt indukcyjny atomu fluoru. W celu porównania nominalnych wartości barier aktywacji oraz stabilności produktów reakcji addycji wykonałem obliczenia wartości energii swobodnej Gibbsa (ΔG w kcal/mol) (Tabela 12.).

Tabela 12. Obliczone wartości energii swobodnej Gibbsa (ΔG w kcal/mol) międzycząsteczkowych reakcji nukleofilowych w pozycje 2 i 4 pierścienia *para*-fluoronitrobenzenu.

Elektrofil	Nukleofil	Sub.	TS- <i>orto</i>	σ^H -addukt <i>orto</i>	TS- <i>para</i>	σ^F -addukt <i>para</i>	$P_{S_NAr+F^-}$	$P_{S_NAr}^-$ +HF	
 II-E	I		0	7,3	-6,7	8,7	-5,6	17,9	-33,5
	II		0	3,9	-8,1	4,4	-30,4	13,6	-37,5
	III		0	9,4	5,8	9,8	-0,4	27,4	-31,8
	IV		0	13,9	12,0	11,7	3,1	29,3	-
	V		0	22,8	22,3	23,1	9,9	-	-
	VI		0	4,5	-1,9	-	-9,2	9,7	-

Sub.- substraty.

Addycja nukleofilów **I** i **II** w pozycję *orto* wymaga przekroczenia mniejszych barier aktywacji niż w przypadku reakcji w alternatywną pozycję *para*. W obu przypadkach reakcja prowadzi do utworzenia stabilnego produktu pośredniego, odpowiednio σ^{H} - oraz σ^{F} -adduktów. Pomimo znacznie bardziej ograniczonej przestrzeni wokół centrum elektrofilowego w pozycji *orto*, addycja w tą pozycję jest o wiele szybsza, niż reakcja addycji do atomu węgla, przy którym znajduje się fluor. Porównując struktury anionów **I** i **II** obserwowana jest zależność pomiędzy wielkością nukleofila a wartością barier aktywacji. Znacznie mniejszy anion **II** wymaga dostarczenia dwa razy mniejszych wartości energii w celu inicjacji procesu.



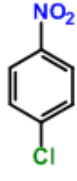
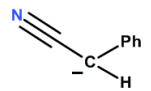
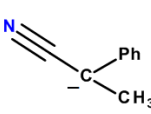
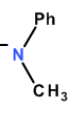

Sztywna struktura anionu **III** powoduje, iż bariery aktywacji prowadzące w obie alternatywne pozycje *orto* i *para* są do siebie zbliżone. Efekt steryczny, utrudniający addycję do węgla przy którym znajduje się wodór, jest w tym przypadku znacznie wyraźniejszy. Potwierdza to również profil energetyczny obliczony dla anionu **IV**, który zawiera dodatkową grupę metylową przy centrum nukleofilowym. Trzeciorzędowy anion **IV** wymaga wyższych energii w celu przekroczenia barier aktywacji niż jego mniejszy analog **III**. Dodatkowo, w wyniku warunków przestrzennych addycja w pozycję *para* jest o 2 kcal/mol mniej wymagająca niż addycja w pozycje *orto*. Powstały σ^{F} -addukt jest znacznie bardziej stabilny niż σ^{H} -addukt, którego struktura jest osłabiona z powodu oddziaływań przestrzennych z grupą nitrową.

W wyniku addycji anionu fenolowego **VI** w pozycję *orto* następuje przekroczenie bariery aktywacji na poziomie 4,5 kcal/mol, prowadzące do utworzenia stabilnego σ^{H} -adduktu. Konkurencyjna reakcja polegająca na addycji do atomu węgla, przy którym znajduje się fluor nie wymaga żadnej bariery aktywacji i reakcji egzotermicznej prowadzi do utworzenia stabilnego σ^{F} -adduktu o energii -9,2 kcal/mol.

III.3.1.2. Reakcje nukleofilów z *para*-chloronitrobenzenem

Charakter elektrofilowy pierścienia *para*-chloronitrobenzenu **III-E**, podobnie jak w przypadku *para*-fluoronitrobenzenu **II-E**, przejawia się aktywacją pozycji *orto* i *para* względem grupy nitrowej, przy czym pozycja *orto* jest aktywowana dodatkowo efektem indukcyjnym atomu chloru. Zmiany wywołane obecnością w pierścieniu aromatycznym elektrofila atomu chloru w pozycji *para* względem grupy nitrowej przedstawię na podstawie parametrów energetycznych reakcji modelowych nukleofilów **I-VI** z *para*-chloronitrobenzenem **III-E** (Tabela 13).

Tabela 13. Obliczone wartości energii swobodnej Gibbsa (ΔG w kcal/mol) międzycząsteczkowych reakcji nukleofilowych w pozycje 2 i 4 pierścienia *para*-chloronitrobenzenu.

Elektrofil	Nukleofil	Sub.	TS-orto	σ^H addukt orto	TS-para	$[P_{S_{NAr}+Cl}]$	$P_{S_{NAr}+Cl}$	$P_{S_{NAr}+HCl}$
	I 	0	6,5	-7,9	13,5	-39,9	-18,6	-33,9
	II 	0	3,3	-9,1	7,2	-39,3	-22,9	-37,8
	III 	0	9,1	4,7	11,8	-29,8	-9,1	-32,1
	IV 	0	12,5	10,1	13,9	-25,9	-7,3	-
III-E	V 	0	13,7	12,3	18,3	-12,1	-	-
	VI 	0	2,9	-3,5	7,2	-39,5	-26,8	-

Sub.- substraty.

W przypadku wszystkich modelowych nukleofilów **I-VI** reakcje prowadzące do powstania σ^H -adduktów są uprzywilejowane energetycznie. Bariery aktywacji procesu addycji w pozycji *orto* są zawsze niższe niż konkurencyjne reakcje w pozycji *para*. Efekty steryczne, wynikające z wielkości nukleofila, również są zachowane. Łatwiej jest przeprowadzić reakcję przyłączenia nukleofila do atomu w sąsiedztwie grupy nitrowej mniejszych nukleofilów **II** i **III** niż ich bardziej rozbudowanych analogów **I** i **IV**. Wolniejsze procesy addycji nukleofilu w pozycję *para* związane są z natychmiastowym odejściem anionu chlorkowego. Reakcje typu S_{NAr} przebiegające z udziałem atomu chloru są reakcjami pierwszorzędowymi (jednoetapowymi). Bariery aktywacji dla reakcji podstawienia chloru nukleofilami **I-VI** są zawsze wyższe i prowadzą do produktów bardzo stabilnych. Natychmiastowa eliminacja anionu chlorkowego jest związana z utworzeniem obojętnego produktu podstawienia chloru.

Uzyskane wyniki wskazują jednoznacznie, że w reakcjach *para*-chloronitrobenzenu z nukleofilami zawsze dominuje addycja w pozycji *orto* względem grupy nitrowej, nawet dla stosunkowo dużych anionów, takich jak **IV**, a dopiero w sytuacji, gdy utworzony σ^H -addukt

nie może ulec przekształceniu w produkt reakcji S_NArH , przebiega wolniejsza, ale nieodwracalna addycja w pozycję *para* i powstaje produkt reakcji S_NAr .

III.3.2 Reakcje wewnątrzcząsteczkowe

W niniejszym podrozdziale przeprowadzę analizę podobnych do siebie nukleofilów w kontekście ich reakcji wewnątrzcząsteczkowych. Aniony **VIIa-c**, **VIIIa-c** i **IXa-c** zawierają w swej strukturze podstawowy blok budulcowy, jakim jest pierścień nitrobenzenu, zawierający w przypadku związków z serii **b** i **c** atom fluoru lub chloru w pozycji *para* względem grupy nitrowej. Tak więc należy tu oczekiwać reakcji analogicznych do opisanych w podrozdziale III.3.1 z tą różnicą, że w tym przypadku elektrofil i nukleofil są elementami tej samej cząsteczki. Reakcje anionów **VIIa-c** zostały szeroko opisane w rozdziale II.1.3 w kontekście badań eksperymentalnych w fazie gazowej i obliczeń. Rezultaty poprzednich badań zostaną porównane z wynikami obliczeń dotyczących nukleofilów **VIIIa-c** oraz **IXa-c**, posiadających odmienną budowę centrum nukleofilowego.

III.3.2.1. Reakcje pochodnych nitrobenzenu

Reakcje wewnątrzcząsteczkowej addycji nukleofilowej mogą, jak zwykle, przebiegać na atomach węgla *orto* i *para* względem grupy nitrowej. Centrum nukleofilowe zlokalizowane na atomie węgla łańcucha bocznego jest donorem pary elektronowej, dzięki której możliwe jest utworzenie nowego wiązania sigma. Reakcje struktury modelowej **VIIa** zostały już opisane w kontekście badań eksperymentalnych prowadzonych z wykorzystaniem spektrometru mas. W wyniku fragmentacji modelowych anionów obserwowany był produkt z grupą nitrozową. Powstawanie tego produktu możliwe jest jedynie na drodze eliminacji cząsteczki wody z produktu pośredniego, powstałego w wyniku addycji centrum nukleofilowego w pozycję *orto*, a sama reakcja addycji prowadząca do utworzenia σ^H -adduktu w pozycji *orto* jest szybsza niż alternatywna ścieżka reakcji addycji w pozycji *para*.

Tabela 14. Obliczone wartości energii swobodnej Gibbsa (ΔG w kcal/mol) wewnątrzcząsteczkowych reakcji nukleofilowych w pozycje 2 i 4 pierścienia nitrobenzenu.

Reagent	Substraty	TS- <i>orto</i>	σ^H addukt <i>orto</i>	TS- <i>para</i>	σ^H addukt <i>para</i>	
VIIa		0	11,5	-19,6	11,5	-20,4
VIIIa		0	13,2	-10,9	11,4	-13,4
IXa		0	6,7	-8,8	7,0	-7,8

Centra nukleofilowe obu anionów **VIIa** oraz **IXa** zlokalizowane są na atomach węgla grupy metylowej i są z punktu widzenia budowy przestrzennej bardzo do siebie podobne. W wyniku tego, bariery aktywacji prowadzące do utworzenia σ^H -adduktów w pozycjach *orto* i *para* są równe lub bardzo bliskie sobie. Różnice między anionami **VIIa** i **IXa** wynikają z budowy sąsiedztwa centrum nukleofilowego. Nominalne wartości barier aktywacji w pozycje *orto* i *para* anionu **VIIa** (11,5 i 11,5 kcal/mol) są wyższe niż anionu **IXa** (6,7 i 7,0 kcal/mol). Jedną z przyczyn tego zjawiska może być większa długość wiązania N-S w strukturze stanu przejściowego **IXa** (1.813 Å), niż odpowiedniego wiązania N-C anionu **VIIa** (1.428 Å). Cząsteczka **IXa** może łatwiej przyjąć konformację umożliwiającą powstanie σ^H adduktu. Charakter tych wiązań w powstałym produkcie addycji tłumaczyć może również powód dla którego produkty addycji **IXa** są mniej stabilne niż ich odpowiedniki powstałe na drodze reakcji anionu **VIIa**. Długość wiązania N-S w uformowanym σ^H addukcie wynosi 1.713 Å, odległość ta znacznie utrudnia zjawisko rezonansu wiązań podwójnych co skutkuje obniżeniem stabilności produktu. W σ^H addukcie powstałym w wyniku addycji nukleofilowej anionu **VIIa** odpowiednie wiązania N-C jest znacznie krótsze i wynosi 1.378 Å. Mniejsza odległość między atomami sprzyja występowaniu efektu rezonansowego, którego wynikiem jest znacznie większa stabilność produktów.

Wpływ czynnika sterycznego obserwowany jest w reakcji anionu **VIIIa**. Struktura całej cząsteczki jest taka sama jak anionu **VIIa**, z wyjątkiem centrum nukleofilowego. Na atomie

węgla obecny jest dodatkowy atom chloru, który zwiększa objętość centrum reakcyjnego. W wyniku obserwowanej większej zawady sterycznej bariera aktywacji addycji w pozycji *orto* względem grupy nitrowej jest większa, a stabilność powstałego σ^H -adduktu mniejsza niż ma to miejsce w reakcji anionu **VIIa**. Brak widocznej zawady sterycznej w pozycji *para* powoduje, że addycja w tej pozycji wymaga dostarczenia mniejszej wartości energii.

III.3.1.2. Reakcje pochodnych *para*-fluoronitrobenzenu

Podobnie jak w przypadku reakcji międzycząsteczkowych, procesy wewnątrzcząsteczkowe, przebiegające w obrębie pierścienia *para*-fluoronitrobenzenu, nie mają jednoznacznych preferencji kinetycznych. Obliczone wartości energii swobodnych Gibbsa dotyczących stanów przejściowych i produktów reakcji wnoszą wiele informacji na temat charakteru omawianych procesów (Tabela 15).

Reakcje anionu **VIIb** są preferowane kinetycznie w kierunku reakcji addycji w pozycji *orto* względem grupy nitrowej. Wskazuje na to mniejsza bariera aktywacji niż alternatywna ścieżka reakcji prowadząca do powstawania σ^H -adduktu w pozycji *para*.

Trend kinetyczny zostaje odwrócony w przypadku anionów **VIIIb** oraz **IXb**. Zmiana kierunku ścieżki uprzywilejowanej energetycznie w przypadku **VIIIb** wynika z różnicy w budowie centrum nukleofilowego. Podobnie jak w przypadku reakcji z udziałem pierścienia nitrobenzenu, bardziej zatłoczona pozycja *orto* wpływa na spadek stabilności produktów addycji (-14,9 kcal/mol) względem odpowiedniego σ^H -adduktu powstałego w wyniku reakcji anionu **VIIb** (-24,7 kcal/mol). Wysokość barier aktywacji dla reakcji anionu **IXb** sugerują, iż procesem wymagającym mniejszej energii, a więc przebiegającym szybciej jest reakcja addycji w pozycję zajmowaną przez atom fluoru. Różnica energetyczna pomiędzy addycją w pozycje *orto* i *para* nie jest znacząca i wynosi ok. 1,0 kcal/mol i może wynikać z subtelnych różnic w strukturze elektronowej stanów przejściowych.

Tabela 15. Obliczone wartości energii swobodnej Gibbsa (ΔG w kcal/mol) wewnątrzcząsteczkowych reakcji nukleofilowych w pozycje 2 i 4 pierścienia *para*-fluoronitrobenzenu.

Reagent	Sub.	TS-orto	σ^H addukt orto	TS-para	σ^F addukt para	$P_{SNAr} + F^-$	$P_{SNAr} + HF$
VIIIb 	0	8,3	-23,2	8,9	-24,7	-11,0	-57,5
VIIIb 	0	8,9	-14,9	7,8	-30,7	0,8	-59,6
IXb 	0	4,3	-11,5	3,4	-21,6	5,1	-45,9

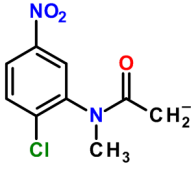
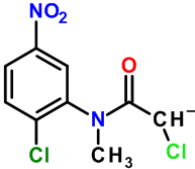
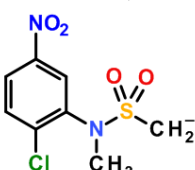
Sub.- substraty.

Wpływ długości wiązań N-S oraz N-C w strukturach anionu **VIIIb** oraz **IXb**, podobnie jak w przypadku reakcji pochodnych nitrobenzenów pełnią decydującą rolę w kształtowaniu się profili energetycznych. Długie wiązanie N-S w strukturze stanu przejściowego (1.814 Å) ułatwia formowanie się struktury adduktu σ . Efekt ten obserwowany jest poprzez relatywnie niską barierę aktywacji. Krótsze wiązanie N-C (1.428 Å) w strukturze stanu przejściowego nukleofila **VIIIb** utrudnia rotację wiązania prowadzącą do utworzenia produktu, stąd proces ten wymaga większej wartości energii. Różnice w długościach wiązań powstałych produktów addycji mają również podstawowe znaczenie w kontekście ich względnej stabilności. Addukt zawierający atom siarki zwiera długie wiązanie N-S (1.714 Å), które istotnie utrudnia zjawisko reorganizacji wiązań w strukturach pierścieni, powodując znaczne obniżenie stabilności produktu w porównaniu z produktem reakcji nukleofilowej anionu **VIIIb** (rN-C 1.377 Å).

III.3.1.2. Reakcje pochodnych *para*-chloronitrobenzenu

Parametry energetyczne określające kształt reakcji anionów **VIIIc-IXc**, wskazują wyraźnie, że w każdym z przypadków preferowana kinetycznie jest reakcja addycji w pozycji *orto* względem grupy nitrowej (Tabela 16).

Tabela 16. Obliczone wartości energii swobodnej Gibbsa (ΔG w kcal/mol) wewnątrzcząsteczkowych reakcji nukleofilowych w pozycje 2 i 4 pierścienia *para*-chloronitrobenzenu.

Reagent	Sub.	TS- <i>orto</i>	σ^H addukt <i>orto</i>	TS- <i>para</i>	$[P_{S_NAr+Cl}]$	P_{S_NAr+Cl}	$P_{S_NAr}^- + HCl$
VIIc 	0	6,3	-24,7	10,1	-62,6	-45,2	-56,4
VIIIc 	0	7,2	-15,9	8,9	-49,2	-35,6	-59,9
IXc 	0	4,1	-12,3	5,2	-50,2	-31,8	-46,6

Sub.- substraty.

Jednoetapowa reakcja podstawienia atomu chloru typu S_NAr wymaga przekroczenia znacznie wyższych barier aktywacji. Różnice barier aktywacji pomiędzy konkurencyjnymi procesami wynoszą odpowiednio dla **VIIc** 3,8, **VIIIc** 1,7 i **IXc** 1,1 kcal/mol na korzyść ścieżki powstawania σ^H -adduktów. Niezależnie od wielkości przeszkód przestrzennych wynikających z geometrii centrów nukleofilowych, atom chloru jest trudniej podstawialny w reakcji S_NAr niż proces, którego efektem jest utworzenie σ^H -adduktów w pozycji *orto*. Podobnie jak w przypadku reakcji anionów **VIIa,b** oraz **IXa,b** również dla reakcji pochodnych zawierających atom chloru decydujący wpływ na wysokość barier aktywacji reakcji anionów **VIIc** oraz **IXc** ma długość wiązań w strukturach nukleofilu. W cząsteczce stanu przejściowego **VIIc** wiązanie N-C wynosi 1.421 Å i jest znacznie krótsze niż odpowiednie wiązanie N-S w **IXc**, które wynosi 1.807 Å. Te same wiązania w powstałych produktach addycji wynoszą odpowiednio 1.380 oraz 1.705 Å. Dłuższe wiązanie ułatwia atak centrum nukleofilowego poprzez swobodniejszą rotację grupy bocznej, w wyniku czego następuje obniżenie barier aktywacji, jednocześnie utrudniając występowanie efektu rezonansowego w strukturach produktów obniżając ich stabilność.

III.3.4 Wnioski

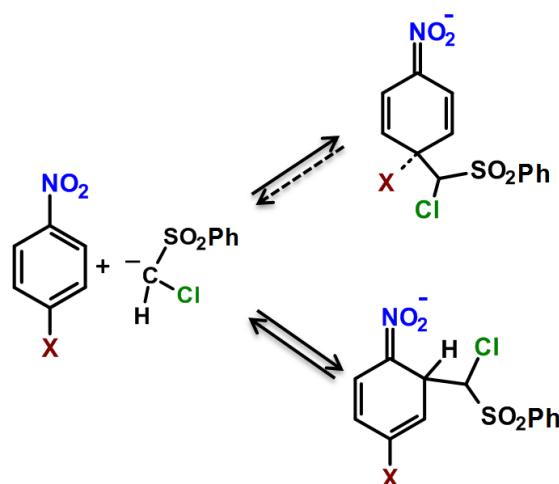
W powyższym rozdziale przedmiotem analizy były reakcje o charakterze międzycząsteczkowym i wewnątrzcząsteczkowym, polegające na addycji centrum nukleofilowego w pozycje *orto* i *para* względem grupy nitrowej pierścienia aromatycznego. Podstawowymi platformami elektrofilowymi były trzy pochodne aromatyczne: nitrobenzen, *para*-fluoronitrobenzen oraz *para*-chloronitrobenzen. Wybrane nukleofile różniły się od siebie budową przestrzenną, składem atomowym, masą i wielkością. Odmienny charakter czynników nukleofilowych wynikał również z typu atomowego centrum nukleofilowego, który zlokalizowany był zarówno na atomach węgla, azotu jak i tlenu.

W przypadku addycji nukleofili w pozycję *orto* i *para* pierścienia nitrobenzenu oraz *para*-fluoronitrobenzenu preferencje energetyczne, czyli w którym kierunku reakcja wymaga mniejszej bariery aktywacji wynika za każdym razem z indywidualnych cech strukturalnych nukleofili. Za każdym razem wysokość barier aktywacji i poziom stabilności produktów zależy od rozmiarów reagentów i rodzaju centrum nukleofilowego. Istotne różnice w wysokości barier aktywacji zaobserwowane zostały dla reakcji anionów o rozbudowanej strukturze. Czwartorzędowe nukleofile o sztywnej budowie wymagają dostarczenia większej energii w celu przekroczenia barier aktywacji dla reakcji addycji w pozycji *orto* pierścienia. Pozycja znajdująca się obok grupy nitrowej charakteryzuje się większym zatłoczeniem przestrzennym niż otoczenie wokół w pozycji *para*. W przypadku gdy efekty steryczne nie odgrywają istotnej roli, czyli gdy budowa centrum nukleofilowego jest mała, energie potrzebne do uformowania się stanów przejściowych reakcji addycji w pozycjach *orto* i *para* zawierających zarówno wodór jak i fluor są do siebie zbliżone.

W przypadku *para*-chloronitrobenzenu wszystkie badane nukleofile reagowały szybciej dając addukt σ^H w pozycji *orto*. Powstawanie σ^H -adduktów jest procesem o wyraźnym charakterze kinetycznym, co wynika zarówno z niższej bariery aktywacji tego procesu, jak i mniejszej stabilności produktów addycji. Konkurencyjne reakcje podstawienia chloru typu S_NAr są procesami jednoetapowymi, w trakcie których równoległe z addycją nukleofila następuje odejście anionu chlorkowego. Wysokie bariery aktywacji tego procesu świadczą o niskim potencjale nukleofugowym atomu chloru. Termodynamiczny charakter reakcji typu S_NAr wynika z znaczącej stabilności produktów końcowych, których powstawaniu sprzyja wzrost czynnika entropowego napędzanego eliminacją grupy opuszczającej.

III.4 Nukleofilowość, elektrofilowość i aromatyczność w reakcjach S_NArH i S_NAr

Ilościowy opis parametrów charakteryzujących reaktywność związków organicznych (nazywanych też deskryptorami, wskaźnikami bądź indeksami reaktywności), takich jak nukleofilowość, elektrofilowość i aromatyczność, jest od dawna stosowany do wyjaśniania i przewidywania kierunku reakcji tych związków. W kolejnych podrozdziałach przedstawie wyniki badań teoretycznych, które opisują zmiany ilościowe oraz jakościowe parametrów nukleofilowości, elektrofilowości oraz aromatyczności w trakcie addycji modelowego nukleofila, anionu sulfonu chlorometylowo-fenyłowego do pierścieni nitrobenzenu, *para*-fluoronitrobenzenu oraz *para*-chloronitrobenzenu, zgodnie z mechanizmami reakcji S_NArH oraz S_NAr . Szczegóły dotyczące sposobu obliczania tych parametrów zostały opisane w rozdziale V.6.



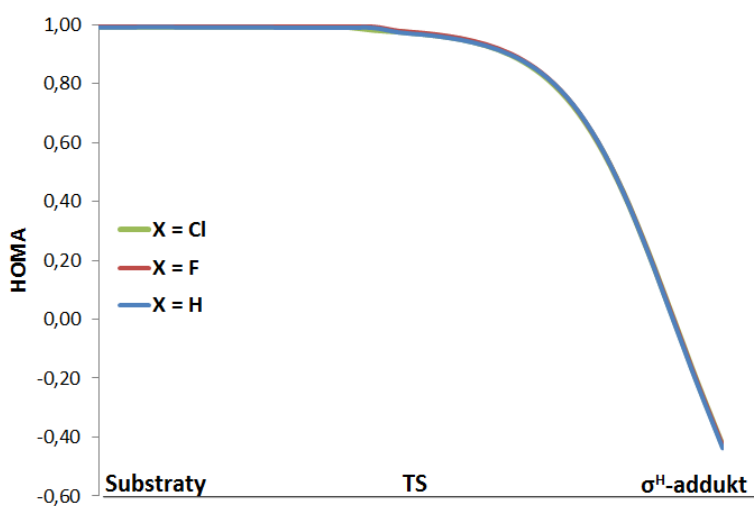
Rysunek 43. Modelowe reakcje polegające na addycji nukleofila do pierścienia aromatycznego w pozycje *ortho* i *para* względem grupy nitrowej.

III.4.1 Aromatyczność

Pierwszym deskryptorem zmian w strukturze elektronowej reagentów w trakcie przebiegu reakcji S_NAr i S_NArH jest indeks aromatyczności. Dzięki prześledzeniu zmian aromatyczności pierścienia pochodnych nitrobenzenu wzdłuż ścieżki reakcji, możliwe jest określenie zdolności do opuszczania pierścienia przez grupy odchodzące oraz określenie względnych poziomów stabilności produktów pośrednich. Analizę parametru aromatyczności przeprowadziłem w oparciu o zmianę odległości międzyatomowych węgiel-węgiel w pierścieniu nitroarenów. W celu prześledzenia tych zmian obliczyłem indeks aromatyczności HOMA (*Harmonic Oscillator Model of Aromaticity*)¹³⁷ dla reakcji addycji

nukleofilowej w pozycje *orto* i *para* względem grupy nitrowej. Obliczenia geometrii reagujących cząsteczek zostały wykonane z wykorzystaniem metody PBE1PBE/6-31+G(d).

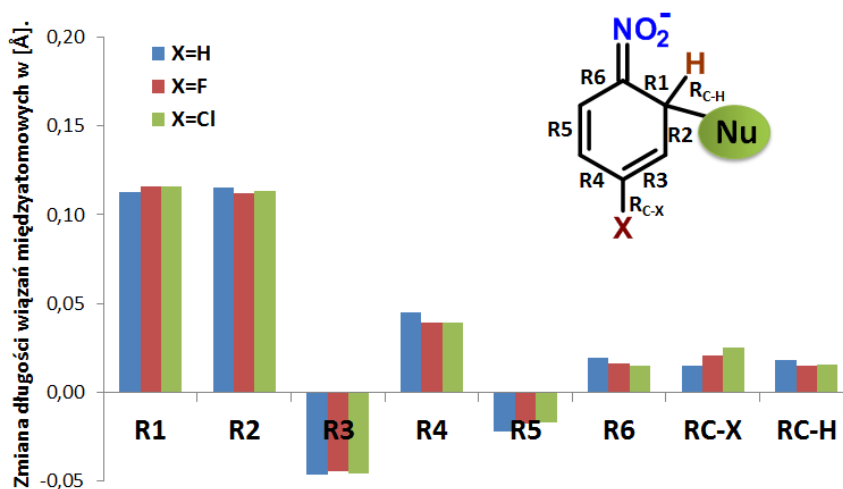
W trakcie addycji nukleofila do pierścienia nitrobenzenu obserwowany jest proces dearomatyzacji, czyli zniekształcenia wyjściowej geometrii pierścienia aromatycznego, prowadzącego do utraty sprzężenia pomiędzy elektronami sekstetu aromatycznego i podwyższenia energii układu. Wraz ze skracaniem się dystansu między centrami reakcyjnymi, ładunek elektronowy obecny na atomach nukleofila lokalizowany jest w strukturze pierścienia węglowego. W przypadku addycji w pozycji *orto* największy spadek aromatyczności ma miejsce po osiągnięciu stanu przejściowego, aż do całkowitej deformacji pierścienia w momencie utworzenia σ^H -adduktu (Rysunek 44). Parametr HOMA przyjmuje wartość 1 dla pierścieni pochodnych nitrobenzenu przed reakcją, wskazując na ich wysoki charakter aromatyczny, porównywalny z aromatycznością pierścienia benzenowego. Spadek wartości HOMA do poziomu -0.4 świadczy o całkowitym zaniku aromatyczności pierścieni węglowych w momencie utworzenia stabilnych produktów pośrednich reakcji, w postaci σ^H -adduktów. Rysunek 45 pokazuje równocześnie, że obecność podstawnika F lub Cl w pozycji *para* do grupy nitrowej nie wpływa na kształt krzywej zmiany HOMA wzdłuż ścieżki reakcji.



Rysunek 44. Zmiana indeksu aromatyczności HOMA wzdłuż ścieżki reakcji addycji nukleofilowej w pozycję *orto* nitrobenzenu i jego *para*-fluoro- i *para*-chloropochodnych.

Deformacja pierścienia związana jest z jednoczesną zmianą długości wiązań węgiel-węgiel, skutkującą całkowitą desymetryzacją układu aromatycznego. Rysunek 45 przedstawia różnicę w długościach wiązań pierścienia benzenowego pomiędzy strukturami

izolowanych pochodnych nitroarenów a strukturami produktów powstałych w wyniku addycji nukleofilowej.



Rysunek 45. Zmiana długości wiązań pomiędzy substratami i powstałymi σ^H adduktami.

Tabela 17. Obliczone odległości (w Å) międzyatomowe pochodnych nitrobenzenu oraz produktów addycji w pozycji *orto*.

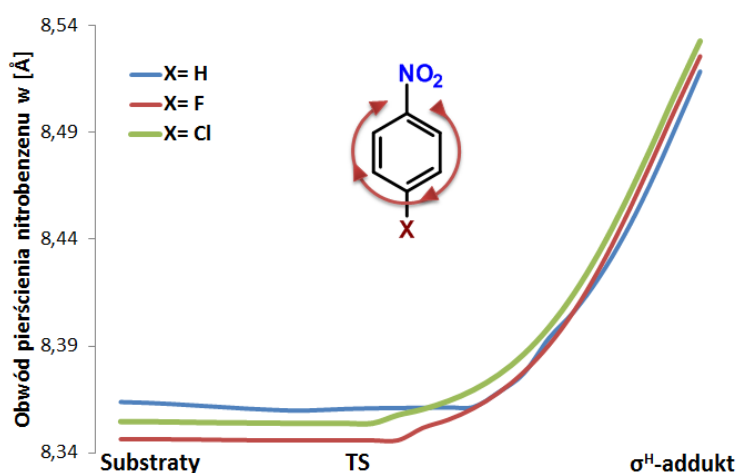
Wiązanie	σ^H add.			σ^H add.			σ^H add.		
	NB	<i>orto</i>	ΔR	<i>p</i> -FNB	<i>orto</i>	ΔR	<i>p</i> -ClNB	<i>orto</i>	ΔR
R1	1,391	1,508	0,117	1,392	1,510	0,118	1,391	1,508	0,117
R2	1,391	1,506	0,115	1,389	1,504	0,116	1,389	1,507	0,118
R3	1,395	1,351	-0,044	1,389	1,343	-0,047	1,395	1,346	-0,048
R4	1,395	1,441	0,046	1,389	1,431	0,042	1,395	1,436	0,041
R5	1,391	1,368	-0,023	1,389	1,369	-0,020	1,389	1,369	-0,020
R6	1,391	1,413	0,022	1,392	1,410	0,018	1,391	1,409	0,018
RC-H	1,084	1,102	0,018	1,084	1,102	0,018	1,084	1,102	0,018
RC-X	1,087	1,102	0,016	1,340	1,365	0,025	1,731	1,762	0,031

σ^H add.- sigma addukt, NB – nitrobenzen, *p*-FNB – *para*-fluoronitrobenzen, *p*-ClNB – *para*-chloronitrobenzen, ΔR – zmiana długości wiązań w [Å].

Największemu wydłużeniu o ok. 0,11 Å ulegają wiązania R1 oraz R2 wokół centrum reakcyjnego. Subtelnemu rozluźnieniu ulegają wiązania R4 o ok. 0,04 Å oraz R6 o ok. 0,02 Å. Odległości R3 oraz R5 zmniejszają się o ok. -0,4 Å oraz -0,2 Å. Istotna z punktu widzenia potencjału elektrofilowego pochodnych nitrobenzenu jest różna zdolność do akumulacji dodatkowego ładunku na wiązaniu RC-X w zależności od podstawnika w pozycji *para*. Wiązanie RC-X zwiększa swoją długość w przypadku gdy X = H o 0,016 Å, X = F o 0,025 Å oraz dla X = Cl o 0,031 Å. W przedstawionym trendzie upatrywać można zmianę charakteru elektrofilowego pochodnych nitroarenów w zależności od podstawnika, mierzoną poprzez większą zdolność do lokowania dodatkowego ładunku na wiązaniu C-X. W oparciu o analizę

długości wiązań charakter elektrofilowy pierścieni zmienia się w kierunku $X = \text{Cl} > \text{F} > \text{H}$. Dzięki czemu już na poziomie zmian geometrycznych nitroarenów możliwym jest określenie różnic w potencjale elektrofilowym pierścieni aromatycznych w zależności od rodzaju podstawnika.

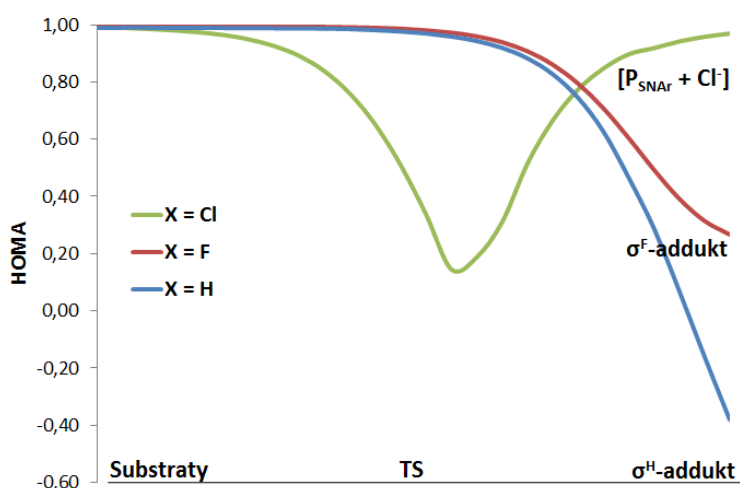
Ogólny bilans zmian w kształcie pierścieni węglowych można zobrazować dzięki obliczeniu wartości długości obwodów pierścieni pochodnych nitrobenzenów, rozumianych jako sumę długości wszystkich wiązań w zależności od stopnia zaawansowania reakcji (Rysunek 46).



Rysunek 46. Zmiana długości obwodu pierścienia węglowego w trakcie addycji w pozycję *ortho* względem grupy nitrowej.

Wraz z postępowaniem reakcji dostarczany jest do atomów elektrofila dodatkowy ładunek ujemny. Akumulacja gęstości elektronowej podczas addycji w pozycję *ortho*, związana jest ze zwiększeniem się całkowitego obwodu pierścienia węglowego o ok. 2 % względem wartości wyjściowej.

Addycja nukleofila w pozycję *para* również związana jest ze zmianami w kształcie pierścienia aromatycznego nitroarenów. W przypadku gdy centrum elektrofilowe jest zajmowane przez atom wodoru, dearomatyzacja przebiega podobnie jak w przypadku reakcji w pozycję *ortho*. Gwałtowny spadek wartości HOMA ma miejsce tuż po przekroczeniu bariery aktywacji odpowiadającej stanowi przejściowemu i prowadzi do całkowitego zaniku aromaticzności, osiągając poziom parametru -0.4 w punkcie utworzenia adduktu σ^H (Rysunek 47).

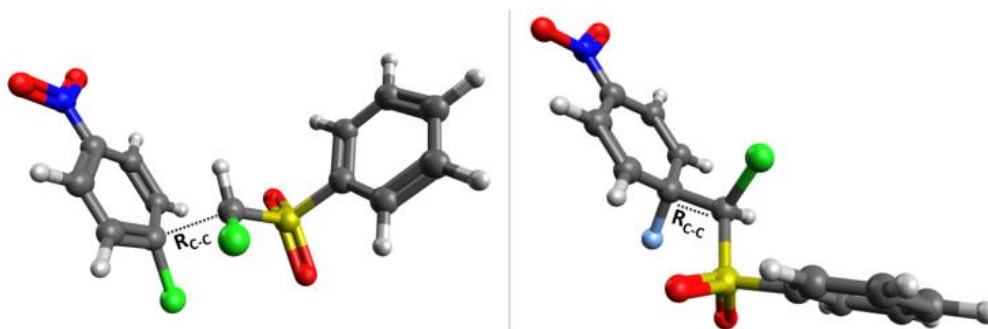


Rysunek 47. Obliczona zmiana indeksu aromatyczności HOMA wzdłuż współrzędnej reakcji addycji nukleofilowej w pozycję *para* nitrobenzenu i jego *para*-fluoro- i *para*-chloropochodnych.

Reakcje zachodzące z udziałem typowych grup odchodzących, atomów fluoru i chloru, odbiegają swym charakterem od procesów addycji nukleofilowej do atomu węgla, przy którym znajduje się wodór. W przypadku gdy centrum reakcyjne zajęte jest przez atom fluoru, aromatyczność pierścienia węglowego w trakcie procesu zaczyna znacząco spadać po osiągnięciu stanu przejściowego i prowadzi tylko do częściowego spadku parametru HOMA. Wartość HOMA w momencie utworzenia stabilnego produktu pośredniego w formie σ^F -adduktu to ok. 0,2 co wskazuje na niecałkowity zanik aromatyczności wywołany addycją nukleofila. W sytuacji gdy addycja zachodzi z udziałem atomu węgla związanego z atomem chloru jako grupy odchodzącej, spadek indeksu HOMA obserwowany jest znacznie wcześniej niż w przypadku poprzednich reakcji. Parametr aromatyczności spada od samego początku zbliżania się reagentów i osiąga swoje minimum na poziomie ok. 0,1, chwilę po uformowaniu się struktury stanu przejściowego. Następnie odrywa się jon chlorkowy, który opuszczając pierścień zabiera z sobą nadmiar ładunku pochodzącego od nukleofila, powodując powtórny rearomatyzację układu. Pierścień węglowy ponownie upodabnia się swym kształtem do pierścienia benzenu (wzorca aromatyczności) w momencie powstania produktu reakcji S_NAr .

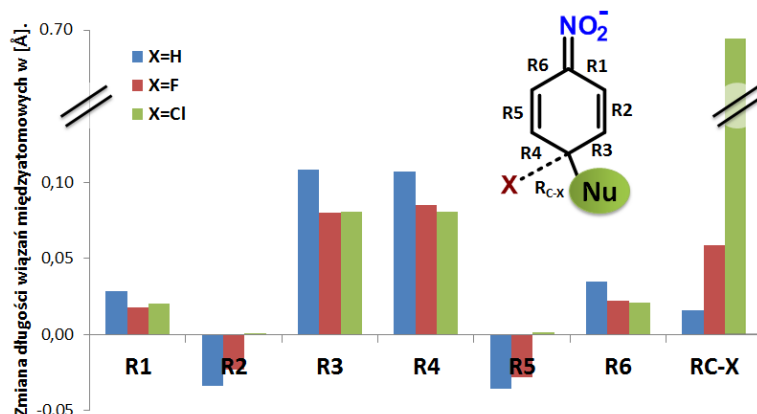
Punkty odpowiadające najniższym wartościom parametru HOMA odnoszą się do geometrii σ -adduktów. Różnice między nimi wynikają z ich stabilności termodynamicznej. W przypadku addycji do atomu węgla, przy którym znajdują wodór lub fluor, struktury najmniej aromatyczne są stabilnymi termodynamicznie (lokalnie) produktami pośrednimi, będącymi odpowiednio σ^H - oraz σ^F -adduktami. W przypadku gdy przy centrum reakcyjnym

znajduje się atom chloru, geometria σ^{Cl} -adduktu odnosi się do niestabilnej termodynamicznie struktury będącej stanem przejściowym, o energii równej barierze aktywacji dla tego procesu (Rysunek 48). Różnice w stabilności i charakterze σ -adduktów w kontekście reakcji nukleofilowych już wcześniej zostały opisane w literaturze przez Fernándeza i współpracowników,¹¹⁵ a w kontekście reakcji elektrofilowych przez Gwaltneya¹³⁸ i wynikają z wewnętrznego charakteru elektrofilowego pierścieni nitrobenzenów.



Rysunek 48. Struktury σ^{Cl} -adduktu jako stan przejściowy (po lewej) w której odległość pomiędzy atomami węgla nukleofila i pierścienia aromatycznego $R_{\text{C-C}}$ wynosi 2,38 Å oraz struktura σ^{F} -adduktu (po prawej), w której odległość $R_{\text{C-C}} = 1,56$ Å.

Podczas reakcji $S_{\text{N}}\text{Ar}$ procesowi dearomatyzacji towarzyszą również zmiany w parametrach strukturalnych. Addycja nukleofila w pozycję *para* względem grupy nitrowej, we wszystkich przypadkach związana jest reorganizacją długości wiązań. Poniżej zostały przedstawione parametry geometryczne, wskazujące na różnice w odległościach międzyatomowych między strukturami wyjściowymi nitrobenzenu oraz *para*-fluoronitrobenzenu, a powstałymi w wyniku addycji produktami pośrednimi: σ^{H} - oraz σ^{F} -adduktami (Rysunek 49). W przypadku reakcji z udziałem *para*-chloronitrobenzenu, przedstawione wartości odnoszą się do różnic w długościach wiązań pomiędzy substratem a utworzonym σ^{Cl} -adduktem, będącym stanem przejściowym. Różnice w odległościach międzyatomowych wskazują zakres zmian w geometrii reagentów w punktach o największej i najmniejszej wartości indeksu HOMA.



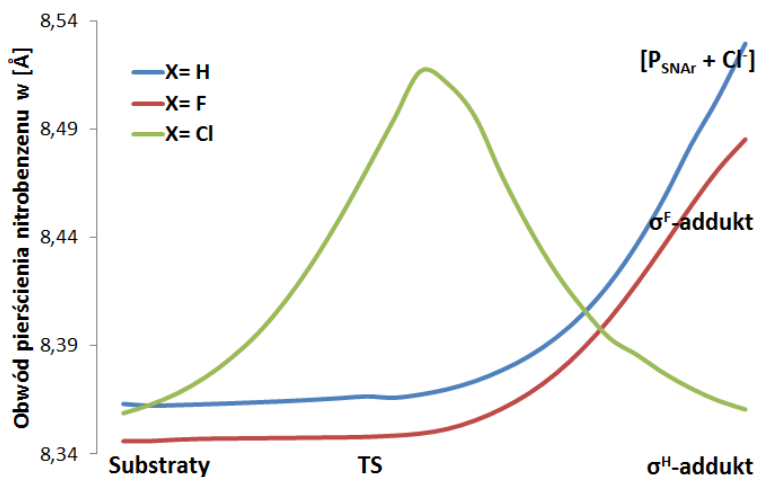
Rysunek 49. Zmiana długości wiązań pomiędzy substratami i strukturami σ^X adduktów.

Tabela 18. Obliczone odległości (w Å) międzyatomowe pochodnych nitrobenzenu oraz struktur σ^X -adduktów.

Wiązanie	σ^H add.			σ^F add.			σ^{Cl} add.		
	NB	<i>orto</i>	ΔR	<i>p</i> -FNB	<i>orto</i>	ΔR	<i>p</i> -CINB	(TS)	ΔR
R1	1,391	1,423	0,032	1,392	1,412	0,020	1,391	1,395	0,005
R2	1,391	1,357	-0,034	1,389	1,364	-0,025	1,389	1,383	-0,006
R3	1,395	1,506	0,111	1,389	1,473	0,083	1,395	1,401	0,007
R4	1,395	1,503	0,108	1,389	1,473	0,083	1,395	1,403	0,008
R5	1,391	1,355	-0,036	1,389	1,362	-0,027	1,389	1,386	-0,003
R6	1,391	1,428	0,037	1,392	1,417	0,025	1,391	1,391	0,001
RC-X	1,087	1,105	0,018	1,340	1,454	0,114	1,731	2,376	0,645

σ^X add. - sigma addukt, NB - nitrobenzen, *p*-FNB – *para*-fluoronitrobenzen, *p*-CINB – *para*-chloronitrobenzen, TS – stan przejściowy odpowiadający geometrii σ^{Cl} -adduktu, ΔR – zmiana długości wiązań.

Najbardziej istotne zmiany zachodzą wokół centrum reakcyjnego, na wiązaniach R3 oraz R4, które ulegają wydłużeniu dla X = H o 0,119 Å, X = F o 0,083 Å oraz dla X = Cl o 0,075 Å. Skróceniu ulegają wiązania R2 oraz R5 dla X = H o -0,035 Å, X = F o -0,026 Å oraz nieznacznie dla X = Cl o -0,004 Å. Charakter wiązania pojedynczego wiązań przejawia się zwiększeniem odległości R1 oraz R6 o wartości dla X = H o 0,034 Å, X = F o 0,023 Å oraz dla X = Cl o 0,003 Å. Wraz z deformacją wiązań wokół miejsca addycji (wiązań R3 i R4) wydłużeniu ulegają wiązania pomiędzy atomem węgla a grupą opuszczającą. Na etapie reakcji, w którym odnotowałem najniższą wartość HOMA, wiązania RC-X wydłużają się odpowiednio dla X = H o 0,018 Å, dla X = F o 0,114 Å oraz dla X = Cl o 0,645 Å.



Rysunek 50. Zmiana długości obwodu pierścienia węglowego w trakcie addycji w pozycję *para* względem grupy nitrowej.

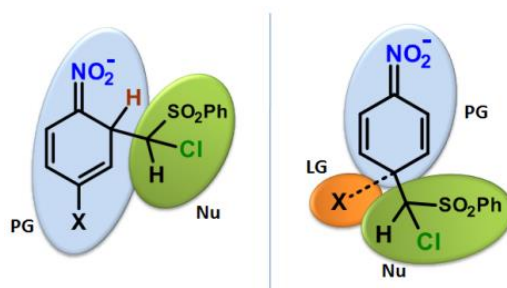
Wraz ze spadkiem aromatyczności rośnie całkowity obwód pierścieni węglowych. Utworzenie adduktów σ wiąże się ze wzrostem obwodu dla $X = H$ o ok. 2%, dla $X = F$ o ok. 1,7% oraz dla $X = Cl$ o ok. 1,9%.

Ta część badań w sposób pośredni, ale jednoznaczny wskazuje, iż w reakcji S_NAr atom fluoru wykazuje cechy najlepszej grupy odchodzącej, ponieważ w trakcie addycji nukleofila następuje najmniejsza utrata charakteru aromatycznego pierścienia. W związku z tym układ atomowy w momencie utworzenia σ^F -adduktu stanowi najdogodniejszy punkt wyjścia do ponownego odzyskania całkowitej aromatyczności, związanej z eliminacją jonu fluorkowego. Atom chloru jest w tym kontekście słabszą grupą odchodzącą, gdyż maksymalny spadek indeksu HOMA wiąże się z większą deformacją pierścienia, niż w przypadku atomu fluoru. Bez wątpienia również, najtrudniej eliminującą cząstką jest jon wodorkowy, którego eliminacja na drodze samoistnej jest niemożliwa, stąd obserwowana jest najbardziej drastyczna dearomatyzacja pierścieni w momencie utworzenia stabilnych σ^H -adduktów.

Analiza zmian aromatyczności wzdłuż ścieżki reakcji z wykorzystaniem indeksu HOMA pokazuje możliwość jakościowego i ilościowego przedstawienia stopnia utraty aromatyczności, na podstawie której możliwe jest również określenie różnic w rzędowości badanych reakcji. Z przeprowadzonych obliczeń jednoznacznie wynika, że reakcje aromatycznej substytucji nukleofilowej przebiegającej na centrach elektrofilowych, przy których znajduje się atom wodoru lub fluoru są procesami dwuetapowymi, natomiast reakcja podstawienia chloru jest procesem jednoetapowym.

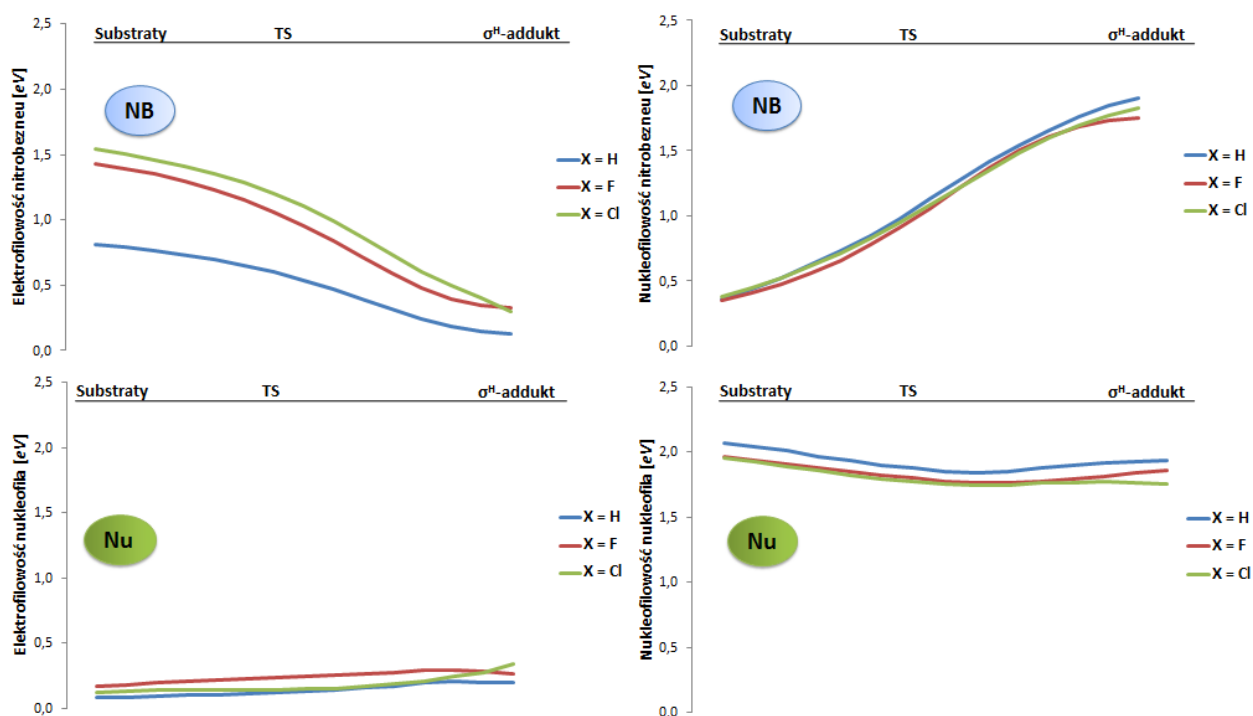
III.4.2 Lokalna elektrofilowość i nukleofilowość reagentów

Z opisem procesów nukleofilowej substytucji aromatycznej nierozdzielnie wiążą się koncepcje nukleofilowości i elektrofilowości. Od wielu lat podejmowane są próby określenia wartości tych parametrów dla różnych reakcji organicznych, zarówno na drodze eksperymentalnej^{51, 52, 139-147} jak i teoretycznej.^{118, 119, 148-151} Jednak tylko podejście obliczeniowe daje możliwość śledzenia zmian jakościowych oraz ilościowych tych parametrów w trakcie reakcji.¹¹⁹ Dodatkowym atutem tego podejścia jest możliwość określenia wartości elektrofilowości i nukleofilowości dla wybranych grup atomów, dzięki czemu możemy prześledzić subtelne zmiany tych parametrów dla atomów nukleofila, elektrofila czy samej grupy opuszczającej. W poniższym rozdziale przedstawię wyniki obliczeń parametrów nukleofilowości i elektrofilowości dla modelowych reakcji addycji nukleofilowej w pozycje *ortho* i *para* pochodnych *para*-halonitrobenzenów. Szczegóły dotyczące metodyki obliczeń i wykorzystanych równań przedstawię w podrozdziale V.6.



Rysunek 51. Modelowe struktury σ^H oraz σ^X -adduktów powstałych na drodze addycji S_NArH oraz S_NAr . Podział na sektory grup atomowych przedstawia: PG – atomy elektrofila, Nu – atomy nukleofila oraz LG – grupę opuszczającą.

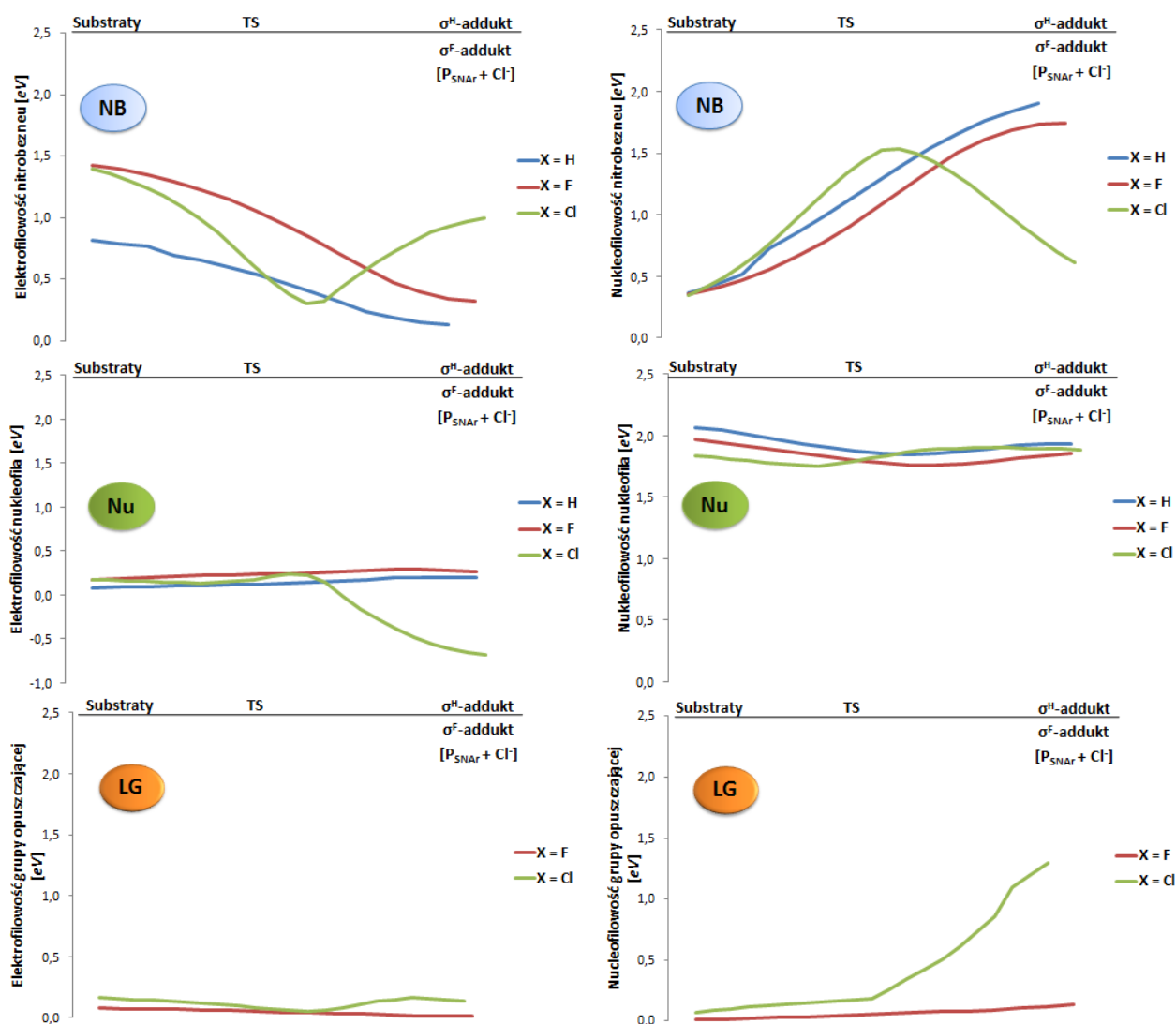
Wykorzystując metodykę opisaną w podrozdziale V.6 obliczyłem parametry elektrofilowości¹⁴⁹ oraz nukleofilowości dla addycji nukleofila w pozycję *ortho* względem grupy nitrowej (Rysunek 52).



Rysunek 52. Zmiany elektrofilowości dla atomów elektrofila (lewy górny) i nukleofila (lewy dolny) oraz nukleofilowości dla atomów elektrofila (prawy górny) oraz nukleofila (prawy dolny) w trakcie addycji modelowego nukleofila w pozycję *orto* względem grupy nitrowej.

W opisanych w poprzednich częściach rozprawy analizach parametrów kinetycznych obserwowany był istotny wpływ podstawnika znajdującego się w pozycji *para* pierścienia nitrobenzenu na szybkość addycji zachodzącej w pozycji *orto*. Obecność atomów halogenu związanego z pierścieniem wzmacnia jego zdolność do kumulowania nadwyżki ładunku pochodzącego od nukleofila na atomach elektrofila. Wpływ podstawnika na kształt zmian elektrofilowości i nukleofilowości przedstawiony został powyżej (Rysunek 52, wykres lewy górny). Obliczone wartości elektrofilowości atomów *PG* na etapie substratów wskazują, że najbardziej elektrofilowy jest kompleks nukleofila z *para*-chloronitrobenzenem, a następnie kompleks z *para*-fluoronitrobenzenem i z nitrobenzenem. W trakcie addycji nukleofila elektrofilowość grupy *PG* zmniejsza się wraz z postępem reakcji, aż do osiągnięcia wartości minimalnej w momencie utworzenia się adduktów σ . Odwrotną tendencję obserwujemy w przypadku obliczeń zmian nukleofilowości grupy *PG* w trakcie reakcji. W przypadku analizy zmian parametru nukleofilowości w odniesieniu do nukleofila obserwujemy bardzo subtelne zmiany w trakcie przebiegu reakcji. Elektrofilowość atomów *Nu* wzrasta bardzo nieznacznie wraz z postępem reakcji i jest na bardzo niskim poziomie, natomiast nukleofilowość *Nu* spada wraz ze skracaniem się odległości między centrami reakcji.

Podobne obliczenia przeprowadziłem dla reakcji typu S_NAr przebiegającej na centrum reakcyjnym zlokalizowanym w pozycji *para* względem grupy nitrowej. Wyniki obliczeń przedstawiają zmiany elektrofilowości oraz nukleofilowości dla wybranych grup atomów: nukleofila, elektrofila i grupy opuszczającej (Rysunek 53).



Rysunek 53. Zmiany elektrofilowości dla atomów elektrofila *NB* (lewy górny), nukleofila *Nu* (lewy środkowy), grupy opuszczającej *LG* (lewy dolny) oraz nukleofilowość dla atomów elektrofila *NB* (prawy górny), nukleofila *Nu* (prawy środkowy) oraz grupy opuszczającej *LG* (prawy dolny) w trakcie addycji modelowego nukleofila w pozycję *para* względem grupy nitrowej.

Wyniki obliczeń odnoszące się do zmian elektrofilowości elektrofila *PG*, wykazują znaczne podobieństwo do trendów zmian indeksu aromatyczności HOMA wzdłuż współrzędnej reakcji. Wartość elektrofilowości osiąga swoje minimum w momencie

utworzenia się struktury σ -adduktów. W przypadku pochodnych zawierających atom wodoru lub fluoru ma to miejsce w momencie utworzenia stabilnych produktów pośrednich, a w przypadku atomu chloru najbardziej znaczący spadek elektrofilowości ma miejsce w chwili osiągnięcia stanu przejściowego, po którym wraz z odejściem anionu chlorkowego następuje wzrost tego parametru dla PG . Odwrotna sytuacja obserwowana jest w przypadku zmian nukleofilowości elektrofila PG , której trend rośnie odwrotnie proporcjonalnie do zmian elektrofilowości na przestrzeni reakcji addycji w pozycję *para*.

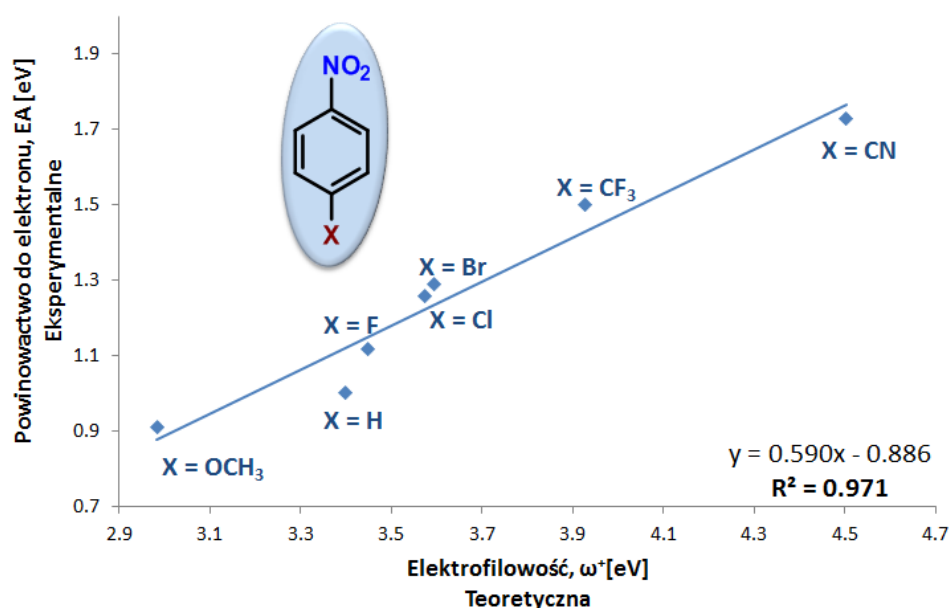
Elektrofilowość nukleofila Nu utrzymuje się na stałym niskim poziomie w trakcie całej reakcji w przypadku nitrobenzenu i *para*-fluoronitrobenzenu. Obserwowany jest subtelny spadek elektrofilowości atomów nukleofila Nu po utworzeniu stanu przejściowego w reakcji z *para*-chloronitrobenzenem. Odwrotna sytuacja ma miejsce podczas modelowania charakteru nukleofilowego nukleofila Nu , którego wartość nieznacznie spada na drodze reakcji w przypadku nitrobenzenu i pochodnej zawierającej atom fluoru. Natomiast w przypadku pochodnej zawierającej atom chloru, parametr nukleofilowości Nu rośnie wraz z chwilą odejścia jonu chlorkowego wraz z ładunkiem ujemnym. Obliczenia nukleofilowości i elektrofilowości atomów fluoru i chloru pokazują różnice w charakterze nukleofugowym grup odchodzących. W początkowej fazie reakcji, zarówno fluor jak i chlor wykazują niskie wartości obu rozpatrywanych parametrów, co sugeruje, że największy potencjał elektrofilowości zlokalizowany jest na atomach pierścienia węglowego elektrofila PG , a nukleofilowości - na atomach nukleofila Nu . Pochodna zawierająca fluor tworzy w wyniku addycji stabilny σ^F -addukt, z którego nie następuje natychmiastowa eliminacja anionu grupy odchodzącej, stąd stała niska wartość nukleofilowości tego atomu na przestrzeni całej reakcji. Pochodna *para*-chloronitrobenzenu ulega reakcji jednoetapowej, w której zaraz po utworzeniu stanu przejściowego następuje eliminacja grupy odchodzącej. Od tego momentu znacząco wzrasta charakter nukleofilowy anionu chlorkowego jako grupy opuszczającej LG .

III.4.2.1. Potencjał elektrofilowy centrum reakcyjnego a elektrofilowość globalna nitroarenów

Współczesne metody modelowania parametrów opisujących charakter związków chemicznych dają możliwość przedstawienia różnic w potencjale elektrofilowym *para* podstawionych nitrobenzenów. Wykorzystując równanie zaproponowane przez Parra

i współpracowników¹⁴⁹ obliczyłem wartości elektrofilowości globalnej pochodnych nitroarenów (Rysunek 54).

Elektrofilowość rozumiana jako zdolność do przyjmowania pary elektronowej przez układ atomów elektrofila w wyniku ataku nukleofila, jest w sensie koncepcyjnym silnie związana z wielkością mierzalną eksperymentalnie, jaką jest wartość powinowactwa do elektronu, EA (*Electron Affinity*). Wartość jednego i drugiego parametru zależy od składu atomowego pochodnych nitrobenzenu i ich zdolności do zagospodarowania w obrębie swoich orbitali molekularnych wprowadzanej nadwyżki elektronowej.



Rysunek 54. Zależność eksperymentalnej¹³¹ wartości powinowactwa do elektronu, EA [eV] od teoretycznego^{XI} parametru elektrofilowości, ω^+ [eV], *para*-podstawionych pochodnych nitrobenzenu.

Tabela 19. Wartości eksperymentalne¹³¹ powinowactwa do elektronu, EA oraz teoretyczny parametr elektrofilowości [eV] *para*-podstawionych pochodnych nitrobenzenu.

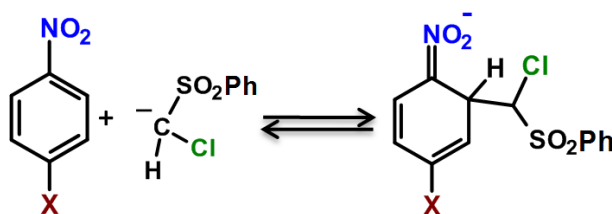
X =	OCH ₃	H	F	Cl	Br	CF ₃	CN
EA Eksp. [eV] ¹³¹	0,91	1,00	1,12	1,26	1,29	1,50	1,73
EA Teor. [eV]	0,87	1,07	1,14	1,29	1,33	1,50	1,91
ω^+ [eV]	2,98	3,40	3,45	3,57	3,59	3,93	4,50

^{XI} Optymalizacja na poziomie PBE1PBE/6-31+G(d), analiza populacyjna na poziomie UPBE1PBE/6-311+G(d,p).

Tabela 19 przedstawia wartości ω^+ obliczone za pomocą metody UPBEPBE/6-311+G(d,p)||PBE1PBE/6-31+G(d), oraz eksperymentalne wartości EA dla każdej z pochodnych. Szczegóły obliczeń opisane zostały w kolejnym podrozdziale.

Najniższe wartości dotyczą pochodnej zawierającą grupę metoksyłową, której obecność mocno deaktywuje pierścień węglowy na atak nukleofila. Wzrost elektrofilowości ma miejsce wraz z możliwością wyciągania elektronów z pierścienia przez podstawnik. Trend zmian elektrofilowości pochodnych zawierających atom fluoru i chloru oraz związku niepodstawionego, obserwowany był również w przypadku modelowania lokalnych parametrów elektrofilowości i nukleofilowości opisanych w poprzednim podrozdziale. W przypadku pochodnych halogenowych globalna elektrofilowość rośnie w kierunku $F < Cl < Br$, odwrotnie proporcjonalnie do elektroujemności. Najbardziej elektrofilowe są pochodne zawierającą grupy CF_3 i CN , które cechuje silny potencjał do wyciągania elektronów z pierścienia węglowego.

Powstałe na drodze addycji modelowego nukleofila w pozycję *orto* do grupy nitrowej σ^H -addukty, cechuje różna stabilność termodynamiczna w zależności od rodzaju podstawnika (Rysunek 55).



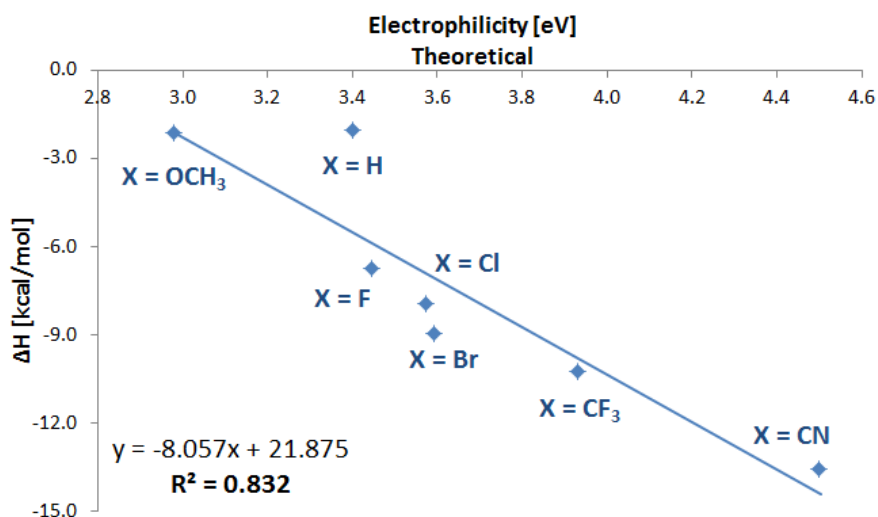
Rysunek 55. Modelowa reakcja nukleofila w pozycję *orto* względem grupy nitrowej.

Pierwszym deskryptorem mówiącym o stabilności σ -adduktów jest entalpia ich tworzenia, rozumiana tu jako różnica entalpii adduktu i substratów, z których powstaje. Charakter pierścienia nitrobenzenu wpływa na stabilność powstałego układu. Zależność między elektrofilowością, a entalpią tworzenia, została przedstawiona poniżej (Rysunek 56).

Tabela 20. Obliczone wartości entalpii reakcji prowadzącej do utworzenia σ^H -adduktów ΔH [kcal/mol]

R=	OCH ₃	H	F	Cl	Br	CF ₃	CN
ΔH [kcal/mol]	-2.1	-2.1	-6.7	-7.9	-9.0	-10.3	-13.6

Obliczenia na poziomie PBE1PBE/6-311+G(2d,p)||PBE1PBE/6-31+G(d).

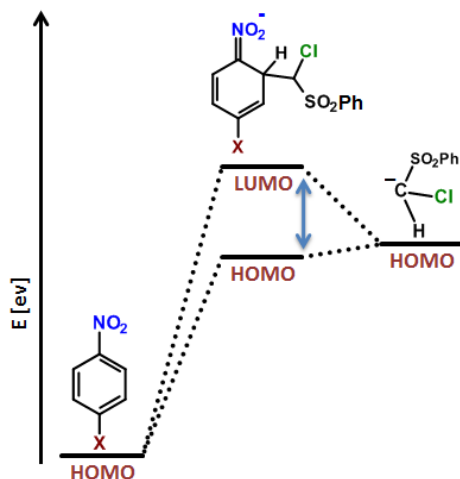


Rysunek 56. Zależność entalpii tworzenia σ^{H} -adduktów, ΔH [kcal/mol] od globalnej elektrofilowości *para* podstawionych nitrobenzenów, ω^+ [eV].

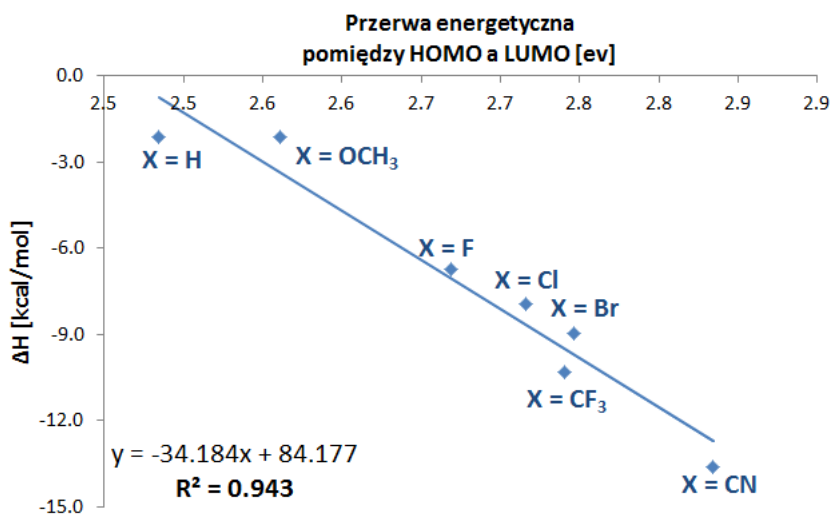
Najbardziej stabilne σ^{H} -addukty zawierają grupy wykazujące największy potencjał elektrofilowy. Najmniej stabilna jest struktura zawierająca grupę metoksyłową, której współczynnik elektrofilowości jest najmniejszy. Należy zwrócić uwagę na pogorszenie się współczynnika korelacji tych dwóch parametrów w porównaniu z zależnością pomiędzy EA oraz ω^+ . Punktem zdecydowanie odbiegającym od linii prostej jest wartość entalpii tworzenia σ^{H} -adduktu nitrobenzenu, $X = \text{H}$. Wartość ΔH dla $X = \text{H}$ wskazuje jakoby mniej elektrofilowy reagent prowadził do utworzenia bardziej stabilnego adduktu. Różnica pomiędzy stabilnością adduktów dla $X = \text{H}$ i $X = \text{OCH}_3$ nie jest znacząca, choć w oparciu o wartości elektrofilowości pierścieni, należałoby oczekiwać znacznie większej stabilności w przypadku nitrobenzenu niż pochodnej zawierającej grupę metoksyłową. Bardzo dobra korelacja teoretycznych parametrów elektrofilowości ω^+ z wartościami eksperymentalnymi powinowactwa do elektronu EA, uwiarygodnia poprawność obliczonej elektrofilowości nitrobenzenu oraz sugeruje, że powodów odchylenia należy upatrywać gdzieś indziej. Parametr elektrofilowości odnosi się do całej struktury pochodnej nitrobenzenu, bez wyszczególnienia charakteru danej pozycji w pierścieniu węglowym jako potencjalnego miejsca ataku nukleofila. Natomiast, przedstawione wartości ΔH odnoszą się do stabilności produktów addycji w pozycję *orto* względem grupy nitrowej. Z powodu, że obecność ugrupowania NO_2 jest stała we wszystkich pochodnych zwrócić uwagę należy na wpływ drugiego podstawnika X na poziom stabilności produktów.

Następnym parametrem, który obliczyłem, była różnica energii orbitali HOMO i LUMO.¹⁵² Różnica energii pomiędzy najwyższym poziomem obsadzonym przez elektrony,

HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) a pierwszym nieobsadzonym orbitalem LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) powstałego σ^H -adduktu stanowi o jego stabilności.



Rysunek 57. Schemat poziomów HOMO i LUMO dla modelowych substratów i σ^H -adduktów.



Rysunek 58. Zależność entalpii tworzenia σ^H -adduktów, ΔH [kcal/mol] od wartości przerwy energetycznej pomiędzy poziomami HOMO i LUMO σ^H -adduktów w [eV].

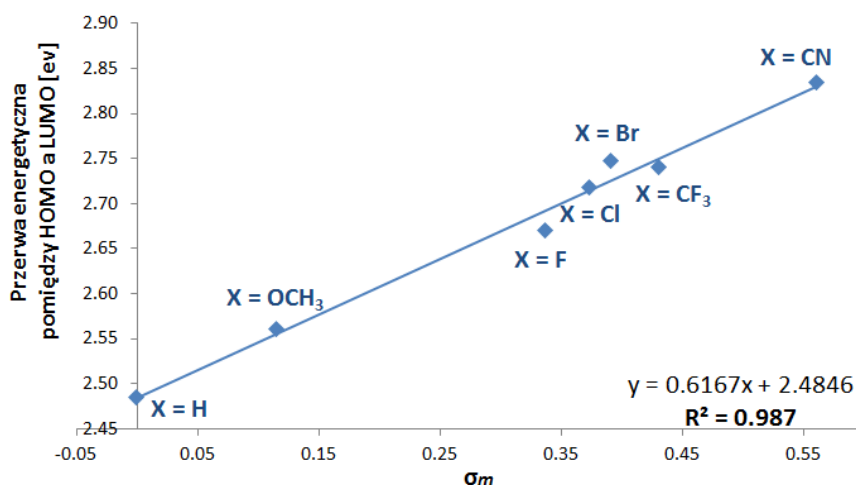
Zestawiając ze sobą dwa parametry świadczące o stabilności produktów addycji w pozycję *orto* względem grupy nitrowej: przerwy energetycznej pomiędzy poziomami HOMO i LUMO produktów oraz ich entalpii tworzenia odzyskujemy wysoki współczynnik korelacji $R^2 = 0,943$. Należy zwrócić uwagę na zamianę miejsc położenia na wykresach punktów odpowiadających pochodnym $X = H$ oraz $X = OCH_3$, z których wynika, że bardziej stabilny choć mniej elektrofilowy jest σ^H -addukt zawierający grupę metoksyłową (Tabela 21).

Tabela 21. Stałe Hammetta, energie poziomów HOMO, LUMO oraz przerwy energetycznej w [eV]

X=	$\sigma_{\text{meta}}^{153, 154}$	σ^{H} addukt*		Przerwa Energetyczna [eV]
		HOMO	LUMO	
H	0,00	-1,36	1,12	2,48
OCH ₃	0,12	-1,44	1,12	2,56
F	0,34	-1,61	1,06	2,67
Cl	0,37	-1,70	1,02	2,72
Br	0,39	-1,73	1,01	2,75
CF ₃	0,43	-1,78	0,96	2,74
CN	0,56	-1,95	0,88	2,83

*Obliczenia metodą PBE1PBE/6-311+G(2d,p)||PBE1PBE/6-31+g(d)

Inną, klasyczną procedurą stosowaną do opisu wpływu podstawnika w pierścieniu aromatycznym na przebieg reakcji jest korelacja analizowanych parametrów ze stałymi Hammetta.^{153, 154} Stałe σ_{meta} powstały w wyniku zarejestrowania wpływu podstawnika na szybkość reakcji elektrofilowej zachodzącej w pozycji *meta* względem podstawnika warunkującego. W pewnym sensie odnoszą się do koncepcji nukleofilowości centrum atomowego, ponieważ im centrum jest bardziej nukleofilowe, tym jest mniej elektrofilowe. Rysunek 59 przedstawia wykres korelacji wartości przerwy energetycznej HOMO-LUMO, mówiącej o stabilności powstałych σ^{H} -adduktów, ze stałymi Hammetta, σ_{meta} , określającymi charakter nukleofilowy centrów reakcyjnych. Należy podkreślić wysoki współczynnik korelacji $R^2 = 0.987$.



Rysunek 59. Zależność stałych Hammetta, σ_{meta} od wartości przerwy energetycznej pomiędzy poziomami HOMO i LUMO σ^{H} -adduktów w [eV].

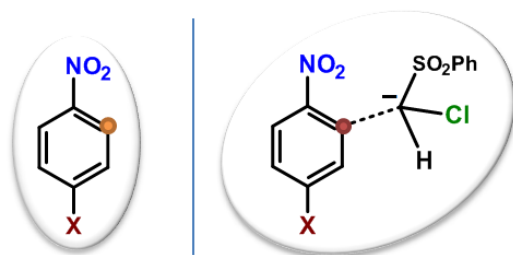
W zakresie pochodnych zawierających pierścienie silnie elektrofilowe, czyli dla $X = F, Cl, Br, CF_3$ i CN kolejność wartości jest taka sama, jak w przypadku poprzednich analiz. Można sądzić, w oparciu o przedstawione dane, że w tym zakresie parametrów charakter elektrofilowy pochodnych nitrobenzenu co do trendu jest odwrotnie proporcjonalny do nukleofilowości centrów reakcyjnych w pozycji *meta* względem podstawnika X . Odmienna sytuacja ma miejsce w przypadku pochodnych $X = H$ oraz OCH_3 , dla których stabilność σ^H -adduktów w sposób wysoce zgodny koreluje ze stałymi Hammetta, a – jak pokazałem wyżej – nie koreluje z elektrofilowością nitroarenu. Prawdopodobnie więc nitrobenzen jest bardziej podatny na atak nukleofilowy w porównaniu z *para*-metoksynitrobenzenem, ale trwałość σ -adduktów jest zbliżona.

Rozbieżności dotyczące położenia pochodnych $X = H$ oraz OCH_3 w przedstawionych zależnościach są bardzo subtelne i mogą wynikać z różnic w charakterze mierzonych parametrów. Stabilność produktów opisana na przykładzie wartości przerw energetycznych pomiędzy poziomami HOMO i LUMO oraz entalpii reakcji ΔH są parametrami termodynamicznymi nawiązującymi do niezależnych struktur produktów. Natomiast elektrofilowość nitroarenów, wartości powinowactwa do elektronu czy stałe Hammetta są pojęciami o charakterze kinetycznym, gdyż odnoszą się do potencjału reakcyjnego cząsteczek. Stąd nie zawsze trend podstawników jest jednolity, czego właśnie przykładem jest rozbieżność pomiędzy parametrami dotyczącymi pierścieni nitrobenzenu oraz *para*-metoksynitrobenzenu w zależności od rodzaju zestawienia.

Niezwykle istotnym zagadnieniem, związanym z reaktywnością pochodnych nitrobenzenu, jest zależność pomiędzy ogólnym potencjałem elektrofilowym cząsteczki, a cząstkowym potencjałem elektrofilowym centrum reakcyjnego. Przedstawione wyżej analizy związane z teoretycznym opisem charakteru elektrofilowego nitrobenzenów pokazały, że przy pomocy metod obliczeniowych w sposób wiarygodny możliwy jest opis charakteru struktury elektronowej nitrobenzenów. Idąc dalej w tym kierunku obliczyłem deskryptory określające potencjał elektrofilowy centrum reakcyjnego. Obliczone wartości funkcji Fukui¹⁵⁵ f^+ dla centrów reakcyjnych zlokalizowanych w pozycji *orto* względem grupy nitrowej określają zdolność do przyjmowania dodatkowej gęstości elektronowej w obszarze swoich orbitali.

Obecność grupy nitrowej w pierścieniu aromatycznym aktywuje aren na atak nukleofilowy. Dostępnymi pozycjami dla reakcji nukleofilowej są atomy węgla w orientacji *orto* i *para*. Charakter pozycji *orto* wzmacniany jest dzięki nałożeniu się efektu indukcyjnego

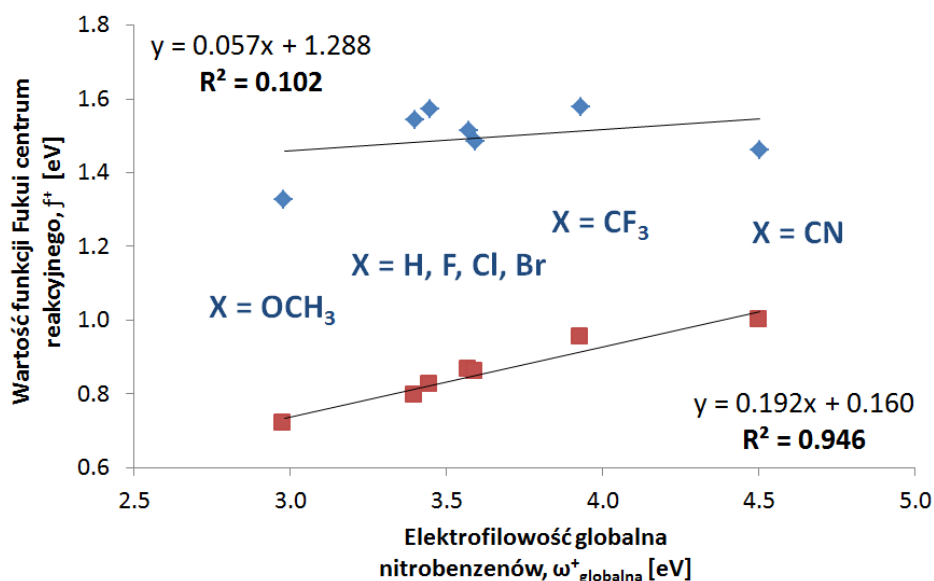
wywołanego obecnością podstawnika w pozycji *para*. Należy więc oczekiwać różnego wpływu podstawnika na stopień reorganizacji gęstości elektronowej w centrach reakcyjnych w zależności od jego typu. W celu określenia wpływu podstawnika na aktywność danej pozycji obliczyłem funkcje Fukui f^+ dla centrum reakcyjnego w izolowanych strukturach nitrobenzenów oraz dla struktur nitrobenzenów na etapie stanu przejściowego modelowej reakcji (Rysunek 60).



Rysunek 60. Schemat przedstawiający centra reakcyjne w izolowanych strukturach (lewy) i na etapie stanu przejściowego reakcji (prawy).

Spodziewana indukcja elektronowa w pierścieniach aromatycznych, wywołana obecnością podstawników i rozumiana jako pierwotna reorganizacja gęstości elektronowej w strukturach izolowanych nitroarenów, w wyniku której pozycje *orto* względem grupy nitrowej zyskują stały elektrofilowy charakter, nie istnieje. Dodatkowo, w zależności od rodzaju podstawnika wartość funkcji f^+ określającej potencjał elektrofilowy powinna się różnić i zmieniać zgodnie z potencjałem określającym elektrofilowość całego nitrobenzenu. Obliczone wartości funkcji Fukui dla pozycji *orto* w izolowanych strukturach nitroarenów nie wykazują żadnej korelacji ($R^2 = 0.102$) z globalnym charakterem elektrofilowym ω^+ _{globalna} (Rysunek 61). Efekt podstawników w pozycji *orto* nie jest obserwowany dla izolowanych struktur pochodnych nitrobenzenu.

Powyższa obserwacja nasuwa pytanie, czy wpływ podstawnika na aktywność danej pozycji jest zjawiskiem statycznym, czyli takim w którym w wyniku obecności danego ugrupowania atomowego następuje stałe przesunięcie gęstości elektronowej i uwrażliwienie pozycji *orto* na atak nukleofilowy, czy jest to zjawisko dynamiczne, obserwowane tylko w wypadku oddziaływań z reagentem?



Rysunek 61. Zależność wartości funkcji Fukui f^+ centrum reakcyjnego od globalnej elektrofilowości $\omega_{\text{globalna}}^+$ pochodnych nitrobenzenów w [eV]. Funkcje Fukui f^+ dla izolowanych nitrobenzenów (wykres górny) oraz na etapie stanu przejściowego (TS) reakcji (wykres dolny).

Tabela 22. Wartości funkcji Fukui f^+ centrum reakcyjnego oraz elektrofilowości globalnej pochodnych nitrobenzenów w [eV].

X =	OCH ₃	H	F	Cl	Br	CF ₃	CN
f^+ [eV] izolowany <i>p</i> -X-NB	1,33	1,54	1,57	1,51	1,49	1,57	1,46
f^+ [eV] <i>p</i> -X-NB w TS	0,72	0,80	0,82	0,86	0,86	0,95	1,00
$\omega_{\text{globalna}}^+$ [eV]	2,98	3,40	3,45	3,57	3,59	3,93	4,50

p-X-NB – *para* podstawiony nitrobenzen, TS - stan przejściowy.

W celu określenia charakteru efektu podstawnikowego obliczyłem wartości funkcji Fukui f^+ dla tych samych centrów reakcyjnych w pozycji *orto*, lecz w oparciu o geometrie odpowiadające stanom przejściowym (TS) reakcji addycji nukleofilowej. Struktury nitrobenzenów w punkcie TS ulegają wpływowi gęstości elektronowej nukleofila, którego ładunek elektronowy częściowo deponowany jest na atomach nitroarenu. W tym kontekście mamy do czynienia ze zniekształconą strukturą wyjściową reagentów, wywołaną wzajemnym przenikaniem się chmur elektronowych, prowadząc do reorganizacji struktury elektronowej pierścienia. Geometria TS odnosi się do niestabilnego termodynamicznie tworzywa, jakim jest stan przejściowy o najwyższej wartości energii na PES, odpowiadającej barierze aktywacji reakcji addycji w pozycję *orto*. Przedstawione wartości funkcji Fukui f^+ dla geometrii TS można traktować jako zmienne odnoszące się do struktur o charakterze

dynamicznym. Obliczone wartości f^+ dla atomu centrum reakcyjnego (Tabela 22) wykazują wysoką korelację $R^2 = 0.946$ z wartościami globalnej elektrofilowości $\omega^+_{\text{globalna}}$ nitrobenzenów (Rysunek 61). Nominalne wartości są znacznie mniejsze niż wartości elektrofilowości globalnej $\omega^+_{\text{globalna}}$, ponieważ odnoszą się do charakteru jednego atomu, więc stanowią jedynie element całkowitego potencjału cząsteczki.

Znacząca poprawa korelacji parametru f^+ dla atomów centrum reakcyjnego z $\omega^+_{\text{globalna}}$ w momencie osiągnięcia przez układ stanu przejściowego, niesie za sobą konsekwencje w sposobie pojmowania parametrów elektrofilowości centrum reakcyjnego. Elektrofilowość centrum ma charakter dynamiczny i przejawia się dopiero w kontakcie z reagentem nukleofilowym.

III.4.3 Wnioski

Współczesne metody modelowania komputerowego niosą ze sobą możliwość obliczenia wskaźników reaktywności, takich jak aromatyczność, elektrofilowość czy nukleofilowość dla reagentów uczestniczących w procesach nukleofilowej substytucji aromatycznej. Badania teoretyczne, w odróżnieniu od eksperymentalnych, umożliwiają prześledzenie zmian omawianych parametrów wzdłuż ścieżki reakcji, w dowolnie wybranym punkcie powierzchni energii potencjalnej.

Indeks aromatyczności HOMA obliczony dla produktów addycji modelowego nukleofila w pozycje *orto* i *para* w sposób ilościowy i jakościowy określa spadek aromatycznego charakteru pierścieni nitrobenzenowych. Dodatkowo, w oparciu o parametr HOMA możliwym było określenie charakteru grup odchodzących w reakcji S_NAr w pozycji *para*. nukleofugowość grup odchodzących zmienia się w kierunku $F > Cl > H$.

Obliczenia lokalnych parametrów elektrofilowości oraz nukleofilowości dały możliwość śledzenia tych parametrów pod kątem ilościowym oraz jakościowym dla wybranych podstawników w zależności od współrzędnej reakcji. W wyniku obliczeń nominalnych wartości parametru elektrofilowości globalnej $\omega^+_{\text{globalna}}$ ustaliłem elektrofilowy szereg pochodnych *para* podstawionych nitrobenzenów. Wzrost elektrofilowości *para* podstawionych nitroarenów określa rodzaj podstawnika i rośnie w szeregu: $OCH_3 \approx H < F < Cl < Br < CF_3 < CN$.

Teoretycznie obliczone wartości funkcji Fukui f^+ dla atomów węgla w pierścieniu aromatycznym, w obrębie których przebiegają reakcje addycji, określają ich potencjał

elektrofilowy. Zróżnicowane wartości funkcji Fukui w zależności od tego, czy dotyczą izolowanych struktur nitrobenzenów, czy odpowiadających im stanom przejściowym reakcji addycji modelowego nukleofila, pozwoliły na sformułowanie ogólnej teorii dotyczącej charakteru efektu podstawnikowego. Efekt indukcyjny podstawnika ma charakter dynamiczny i związany jest ze zdolnością struktury atomowej do efektywnej reorganizacji gęstości elektronowej pochodzącej od nukleofila. Odslanianie jąder atomowy centrów reakcyjnych wywołanych obecnością podstawnika nie występuje w izolowanych strukturach reagentów, a przejawia się dopiero w kontakcie z czynnikiem nukleofilowym. Rodzaj i charakter podstawnika określa z jaką szybkością dane centrum atomowe ulega addycji nukleofilowej.

III.5 Względne szybkości reakcji addycji nukleofila do pierścienia podstawionego nitrobenzenu

Opisane w podrozdziale III.4 obliczone teoretycznie wskaźniki reaktywności pochodnych nitrobenzenu zawierających w pozycji *para* różne podstawniki wyraźnie wskazują, że wraz ze wzrostem charakteru elektrofilowego pierścienia rośnie stabilność produktów i zmniejsza się wysokość barier aktywacji. Innymi słowy, gdy pierścień zawiera grupy, które w sposób bardziej efektywny potrafią zakumulować nadwyżkę gęstości elektronowej pochodzącej od nukleofila tym szybciej mają szansę przebiegać procesy z udziałem nukleofili.

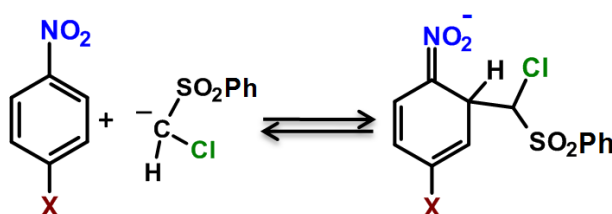
Powszechnie znana jest parametryzacja podstawników w pierścieniu aromatycznym dla reakcji elektrofilowych. Stałe określające wpływ podstawnika na wartość stałej równowagi reakcji dysocjacji aromatycznych kwasów karboksylowych, autorstwa Hammetta¹⁵³ sprowadzają się do ograniczonej liczby pochodnych aromatycznych zawierających jedną grupę nitrową i nie analizują wpływu budowy pierścieni na reakcje typu nukleofilowej substytucji aromatycznej. Dlatego w poniższym rozdziale przeprowadzę obliczenia względnych stałych szybkości addycji modelowego nukleofila, anionu sulfonu chlorometylowo-fenyłowego do pierścieni mono-, di- oraz tripodstawionych pochodnych aromatycznych. Dane eksperymentalne¹⁶ dostępne w literaturze zostaną porównane oraz uzupełnione o dane teoretyczne dotyczące nowej i nieomawianej wcześniej grupy pochodnych nitrowych.

W celu określenia pozycji ataku nukleofila w pierścieniu aromatycznym będę używać podwójnego nazewnictwa atomów węgla w pierścieniu aromatycznym. Posługiwać się będę numerami atomów w pierścieniu, rozpoczynając od 1 dla atomu węgla, przy którym znajduje się grupa nitrowa oraz typowych nazw zwyczajowych: *orto*, *meta* i *para*.

III.5.1 Reakcje 4-X-nitrobenzenów

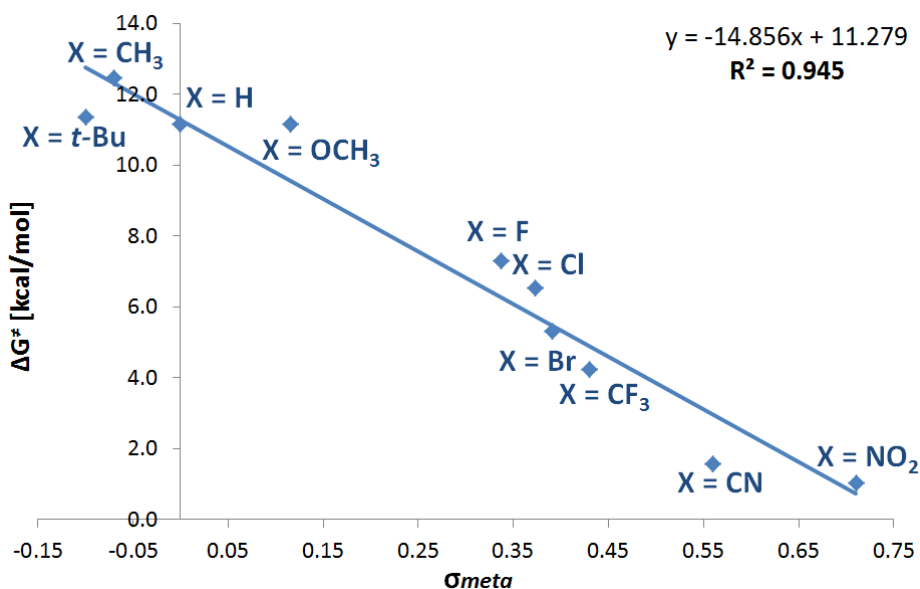
W pierwszej części rozdziału przedstawię wyniki obliczeń teoretycznych dotyczących reakcji modelowego nukleofila, anionu sulfonu chlorometylowo-fenyłowego z pierścieniem *para* podstawionych nitrobenzenów. Reakcje przebiegają w dwóch pozycjach pierścienia: w pozycjach *orto* względem grupy nitrowej, prowadząc do utworzenia odpowiednich σ^H -adduktów (Rysunek 62) oraz w pozycję *para* prowadząc do utworzenia σ^H , σ^F adduktów

lub produktów podstawienia chloru lub bromu (Rysunek 64). Procesy addycji zostały przedstawione dla dziesięciu pochodnych nitroarenów, w których podstawnikami w pozycji *para* są odpowiednio *t*-Bu, CH₃, H, OCH₃, F, Cl, Br, CN, CF₃, NO₂. Obliczenia przeprowadziłem dla fazy gazowej z wykorzystaniem metody PBE1PBE/6-311+G(2d,p)||PBE1PBE/6-31+G(d).



Rysunek 62. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścieni 4-X-nitrobenzenów.

Porównanie obliczonych wartości barier aktywacji ze stałymi σ_{meta} Hammetta (reakcja przebiega w pozycji *meta* względem podstawnika) wskazuje na ich wysoką korelację ($R^2 = 0,945$). Zależność jest odwrotnie proporcjonalna, co jest zrozumiałe, biorąc pod uwagę fakt, że stała σ_{meta} dotyczy reakcji elektrofilowych. Im grupa ma większą zdolność do akumulacji ładunku nukleofila tym bariera aktywacji jest niższa (Rysunek 63).



Rysunek 63. Korelacja wysokości barier aktywacji ΔG^\ddagger reakcji addycji nukleofila w pozycję *ortho* pierścienia *para* podstawionych pochodnych nitrobenzenu i stałych Hammetta σ_{meta} .

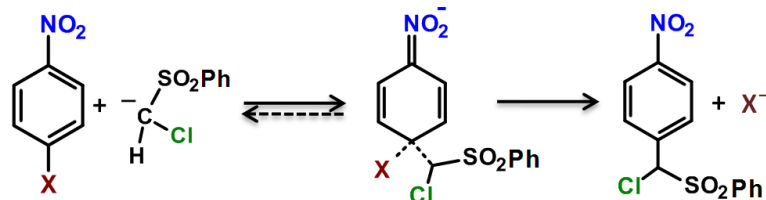
Proces addycji nukleofila w pozycję *ortho* jest związany ze znaczą utratą entropii. W reakcji dwóch niezależnych reagentów powstaje jeden o uporządkowanej geometrii, którego

stabilność zależy od budowy pierścienia. Wraz ze wzrostem elektrofilowości pierścienia spadek entropii jest co raz mniejszy. Tworzeniu σ^H -adduktów przez słabe elektrofile $X = t\text{-Bu}$, czy CH_3 towarzyszy spadek entropii na poziomie $-45,1$ i $-48,0$ cal/(mol·K), natomiast dla mocnych elektrofilów, zawierających grupę nitrową lub cyjanową, spadek entropii jest już mniejszy i wynosi $-28,4$ oraz $-28,3$ cal/(mol·K) (Tabela 23).

Tabela 23. Obliczone parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję *orto* pierścienia *para* podstawionych nitrobenzenów.

X=	Substraty	ΔG [kcal/mol]		ΔH [kcal/mol]		ΔS [cal/(mol·K)]	
		TS _{orto-H}	σ^H -addukt	TS _{orto-H}	σ^H -addukt	TS _{orto-H}	σ^H -addukt
<i>t</i> -Bu	0	11,4	2,3	2,0	-11,2	-31,5	-45,1
CH ₃	0	12,5	3,7	-0,5	-10,6	-43,4	-48,0
H	0	11,13	-2,11	-1,0	-11,1	-40,6	-30,1
OCH ₃	0	11,14	-2,13	-1,0	-11,3	-40,8	-30,7
F	0	7,3	-6,7	-4,6	-15,3	-40,0	-28,7
Cl	0	6,5	-7,9	-5,1	-16,4	-39,1	-28,5
Br	0	5,3	-9,0	-6,3	-17,8	-38,9	-29,6
CF ₃	0	4,3	-10,3	-8,1	-19,8	-41,3	-31,7
CN	0	1,5	-13,6	-10,3	-22,1	-39,8	-28,3
NO ₂	0	1,0	-14,2	-11,1	-22,7	-40,5	-28,4

W przypadku konkurencyjnych reakcji addycji w pozycji *para*, możliwe jest powstawanie zarówno produktów reakcji typu S_NArH, jak i S_NAr. Addycja nukleofila może prowadzić do powstania stabilnych σ^X -adduktów w przypadku gdy $X = \text{H}$ i F lub produktów podstawienia halogenu, gdy $X = \text{Cl}$ i Br .



Rysunek 64. Schemat reakcji nukleofilowej w pozycji *para* pierścieni *para* podstawionych nitrobenzenów.

W Tabeli 24 zostały zamieszczone wartości funkcji stanu, które określają wysokość barier aktywacji ΔG , stabilność produktów ΔH oraz wartość zmian czynnika entropowego ΔS poszczególnych procesów.

Tabela 24. Obliczone parametry energetyczne reakcji addycji anionu sulfonu chlorometylowo-fenylowego w pozycję 4 pierścienia 4-X-nitrobenzenów.

X =	Sub.	ΔG [kcal/mol]		ΔH [kcal/mol]		ΔS [cal/(mol•K)]	
		TS _{PARA-X}	σ^X -addukt	TS _{PARA-X}	σ^X -addukt	TS _{PARA-X}	σ^X -addukt
H	0	9,2	-1,7	-4,7	-14,4	-46,8	-42,8
F	0	8,7	-5,6	-4,2	-19,0	-43,1	-44,8
			[P _{S_NAr} + X ⁻]		[P _{S_NAr} + X ⁻]		[P _{S_NAr} + X ⁻]
Cl	0	13,4	-39,9	-2,3	-51,8	-42,5	-39,8
Br	0	9,9	-45,3	-2,6	-57,6	-41,7	-41,3

Sub. – substraty.

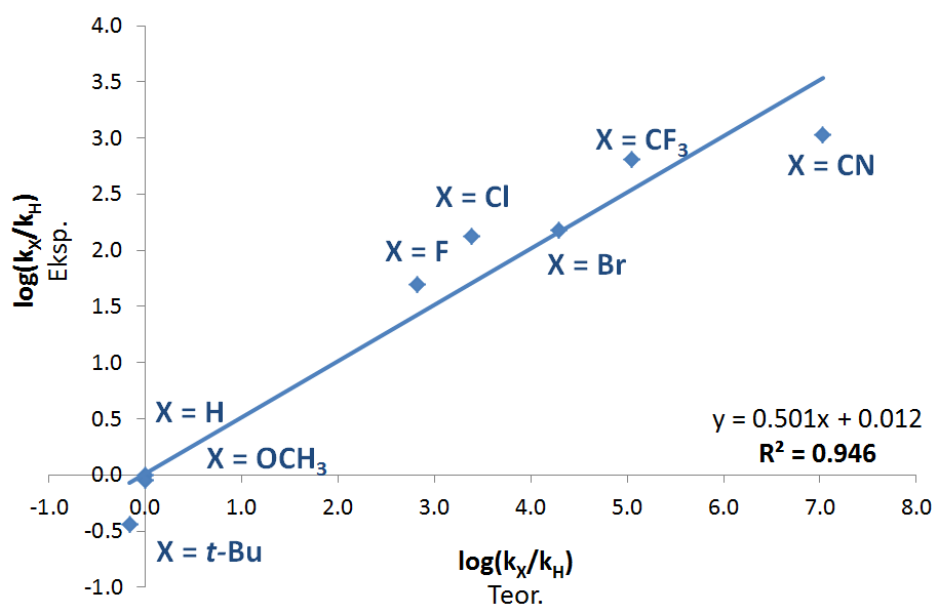
Na podstawie wysokości barier aktywacji ΔG^\ddagger , korzystając z równania Eyringa-Polanyiego^{132, 156} (Równanie 17) obliczyłem wartości stałych szybkości dla każdego z procesów. Następnie określiłem wartości względnych stałych szybkości reakcji, dla których szybkością odniesienia jest reakcji addycji nukleofila w pozycję *orto* w nitrobenzeniu. Wartości w skali logarytmicznej zarówno dla reakcji typu S_NArH, jak S_NAr przedstawiłem poniżej (Tabela 25).

Tabela 25. Teoretyczne i eksperymentalne wartości logarytmów względnych stałych szybkości reakcji addycji nukleofila do pierścieni 4-X-podstawionych nitrobenzenów.

X=	Addycja w pozycję <i>orto</i> względem grupy nitrowej		Addycja w pozycję <i>para</i> względem grupy nitrowej	
	$\log(k_X/k_H)$	$\log(k_X/k_H)$	$\log(k_X/k_H)$	$\log(k_X/k_H)$
	Teor.	Eksp.	Teor.	Eksp.
<i>t</i> -Bu	-0,16	-0,44	-	-
CH ₃	-0,97	-	-	-
H	0,00	0,00	1,39	-0,15
OCH ₃	-0,003	-0,05	-	-
F	2,82	1,70	1,81	-
Cl	3,37	2,11	0,56	-
Br	4,29	2,18	0,92	-
CF ₃	5,05	2,81	-	-
CN	7,03	3,02	-	-
NO ₂	7,42	-	-	-

Wartości obliczone względnych szybkości addycji nukleofilowej zestawilem z odpowiadającymi im wartościami eksperymentalnymi (Rysunek 65). Dobra zgodność

parametrów doświadczalnych, dotyczących reakcji w rozpuszczalniku z wynikami pochodzącymi z symulacji w fazie gazowej, wynika z budowy i charakteru nukleofila. Względnie duży anion sulfonu chlorometylowo-fenylowego nie ulega w znaczącym stopniu solwatacji, która modyfikowałaby istotnie jego właściwości wynikające z budowy cząsteczki. Brak atomów wodoru o charakterze kwasowym w strukturze nukleofila powoduje, że w środowisku rozpuszczalnika DMF nie tworzy on wiązań wodorowych, które mogłyby istotnie wpłynąć na kierunek i szybkość reakcji.



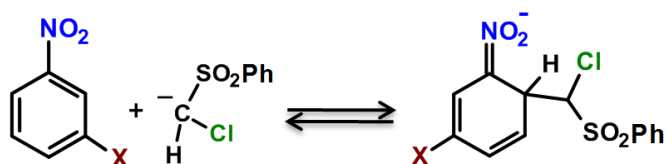
Rysunek 65. Zależność logarytmów eksperymentalnych oraz teoretycznych względnych stałych szybkości addycji nukleofila w pozycję *ortho* pierścieni 4-X-nitrobenzenów.

Obliczenia w fazie gazowej, które w dobry sposób korelują z danymi eksperymentalnymi dla reakcji prowadzonych w środowisku aprotonowego rozpuszczalnika, pozwalają na poszerzenie spektrum badań wpływu podstawnika na szybkość reakcji addycji nukleofila w pozostałe pozycje pierścieni aromatycznych.

III.5.2 Reakcje 3-X-nitrobenzenów

Kolejnej analizie poddałem reakcje modelowego nukleofila z pochodnymi nitrobenzenu, podstawionych w pozycji 3 względem grupy nitrowej. W przypadku tych związków atak nukleofila jest możliwy w pozycjach 2, 4 i 6. W pierwszej części poniższego

podrozdziału omówię reakcje przebiegające na atomie 6 pierścienia, czyli w pozycji *orto* względem grupy nitrowej i *para* względem podstawnika (Rysunek 66).



Rysunek 66. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścieni 3-X-nitrobenzenów.

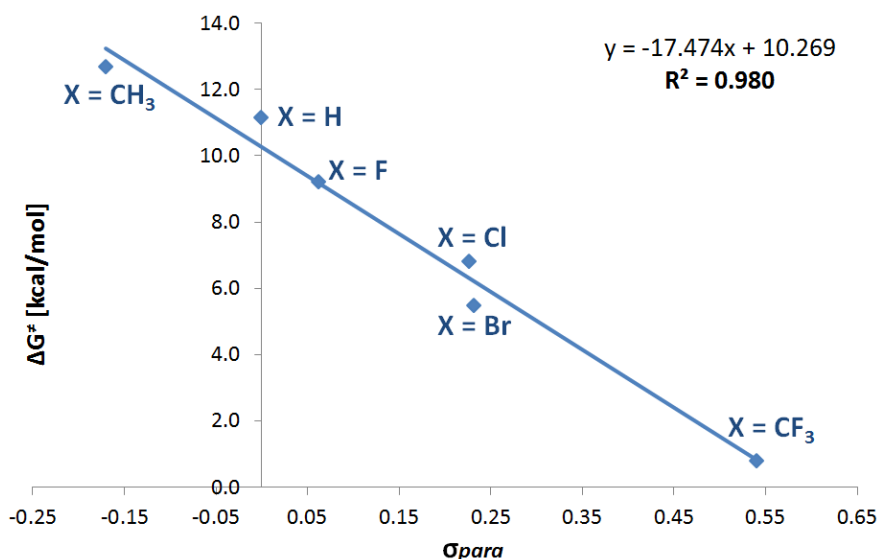
Parametry energetyczne reakcji zostały zamieszczone w tabeli 26. Nominalne wartości poziomów energetycznych wskazują na obecność efektu podstawnikowego, który przejawia się obniżeniem wysokości barier aktywacji oraz zwiększeniem stabilności produktów zawierających silnie elektrofilowe pierścienie. Należy zwrócić uwagę na brak bariery aktywacji dla pochodnych zawierających grupę $X = \text{CN}$. Reakcje z *para*-cyjanonitrobenzenem są egzotermiczne i przebiegają bez bariery aktywacji (w fazie gazowej), co świadczy o bardzo silnej aktywacji centrum reakcyjnego na atak nukleofilowy.

Tabela 26. Obliczone parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 3-X-nitrobenzenów.

R=	Sub.	ΔG [kcal/mol]		ΔH [kcal/mol]		ΔS [cal/(mol·K)]	
		TS _{orto-H}	σ^{H} -addukt	TS _{orto-H}	σ^{H} -addukt	TS _{orto-H}	σ^{H} -addukt
CH ₃	0	12,7	4,0	0,0	-9,9	-42,5	-46,7
H	0	11,1	-2,1	-1,0	-11,1	-40,6	-30,1
F	0	9,2	0,7	-2,9	-12,4	-40,4	-43,8
Cl	0	6,8	-2,6	-5,1	-15,8	-40,0	-44,2
Br	0	5,5	-4,0	-6,2	-17,1	-39,2	-43,8
CF ₃	0	0,8	-14,5	-11,4	-27,9	-40,7	-44,9
CN	0	-	-14,6	-	-28,0	-	-45,0

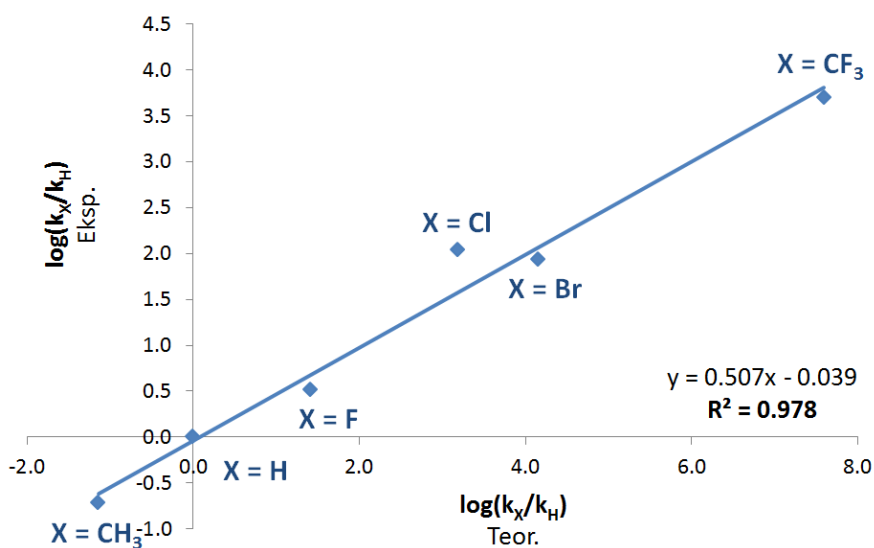
Sub. – substraty.

Pomimo umiarkowanej liczby punktów pomiarowych zestawilem ze sobą wartości barier aktywacji ΔG^\ddagger z odpowiednimi stałymi Hammetta σ_{para} (Rysunek 67). Wysoki współczynnik korelacji wskazuje, że obrany model teoretyczny dobrze odwzorowuje trendy obserwowane eksperymentalne, dotyczące wpływu podstawnika na szybkość reorganizacji struktury elektronowej w trakcie addycji nukleofilowej.



Rysunek 67. Zależność wysokości barier aktywacji ΔG^\ddagger reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 3-X-nitrobenzenów od stałych Hammetta σ_{para} .

Podobnie jak w poprzednich przykładach, na podstawie wysokości barier aktywacji obliczyłem względne stałe szybkości reakcji. Wykorzystując dostępne w literaturze dane eksperymentalne, zestawilem ze sobą wartości względnych stałych szybkości w skali logarytmicznej (Tabela 27 i Rysunek 68).



Rysunek 68. Zależność logarytmów eksperymentalnych oraz teoretycznych względnych stałych szybkości addycji nukleofilowej w pozycję 6 pierścienia 3-X-nitrobenzenów.

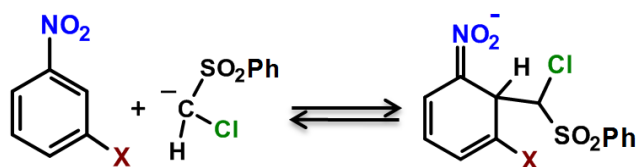
Wysoki współczynnik korelacji wskazuje na dobrze dobrany model nukleofila, który nawet w przybliżeniu fazy gazowej wykazuje dobrą zgodność z danymi eksperymentalnymi, dotyczącymi względnych szybkości reakcji w fazie skondensowanej. Stałe szybkości reakcji

biegnących w fazie gazowej są zwykle około dwukrotnie większe niż ma to miejsce w środowisku rozpuszczalnika. Zjawisko to związane jest obecnością cząsteczek rozpuszczalnika, które utrudniają kontakt centrów reakcyjnych oraz wyrównują różnice w strukturze elektronowej centrów reakcyjnych. To zagadnienie będzie szerzej rozpatrywane w rozdziale III.6.

Tabela 27. Logarytmy teoretycznych i eksperymentalnych wartości względnych stałych szybkości reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścieni 3-X-podstawionych nitrobenzenów.

X =	log(k_X/k_H) Teor.	log(k_X/k_H) Eksp.
CH ₃	-1,14	-0,72
H	0,00	0,00
F	1,42	0,52
Cl	3,18	2,04
Br	4,16	1,94
CF ₃	7,59	3,70

Kolejna seria reakcji dotyczy addycji modelowego nukleofila w pozycję 2 (*orto* w stosunku do grupy nitrowej i podstawnika X) w pierścieniu 3-X-nitrobenzenów.



Rysunek 69. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścieni 3-X-nitrobenzenów.

Charakterystyczna dla tego centrum elektrofilowego jest spodziewana zawada przestrzenna miejsca addycji. Sąsiedztwo grup nitrowej oraz podstawnika w pozycji 3 pierścienia znacząco ogranicza możliwość addycji rozbudowanych nukleofili. Drugorzędowy modelowy anion sulfonu chlorometylowo-fenyłowego w celu utworzenia produktów pośrednich potrzebuje dostarczenia większych wartości energii, niż ma to miejsce w przypadku addycji do miejsc mniej zatłoczonych (Tabela 28). Istotną obserwacją jest brak konieczności osiągnięcia stanów przejściowych dla reakcji z udziałem silnie elektrofilowych pierścieni zawierających grupy CF₃ oraz CN. W przybliżeniu fazy gazowej, bez obecności rozpuszczalnika, który zwykle powoduje spowolnienie reakcji i zwiększenie barier

aktywacji, reakcje tego typu przebiegają z szybkością kontrolowaną jedynie częstością zderzeń cząsteczek reagentów.

Tabela 28. Obliczone parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścienia 3-X-nitrobenzenów.

R=	Sub.	ΔG [kcal/mol]		ΔH [kcal/mol]		ΔS [cal/(mol·K)]	
		TS _{orto-H}	σ^H -addukt	TS _{orto-H}	σ^H -addukt	TS _{orto-H}	σ^H -addukt
CH ₃	0	11,8	5,6	-1,7	-9,2	-45,1	-49,6
H	0	11,1	-2,1	-1,0	-11,1	-40,6	-30,1
F	0	9,2	0,9	-2,9	-12,4	-40,4	-43,8
Cl	0	6,8	-2,6	-5,1	-15,8	-40,0	-44,2
Br	0	8,2	-0,2	-3,9	-13,9	-40,5	-46,0
CF ₃	0	-	-1,3	-	-16,1	-	-49,5
CN	0	-	-9,1	-	-23,0	-	-46,4

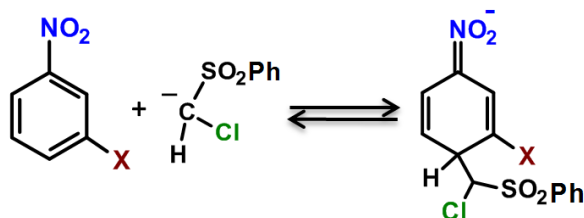
Sub. – substraty.

Reakcje przebiegające w pozycji 2 pierścienia 3-X-nitrobenzenów są zjawiskami niejednoznacznymi. Rozbieżności w szybkościach reakcji poszczególnych pochodnych odbiegają od oczekiwanego trendu zależnego od charakteru podstawnika i wynikają z trudnych do opisanego oddziaływań pomiędzy cząsteczką nukleofila a atomami podstawników znajdujących się wokół centrum reakcyjnego. Czynniki, decydujące o szybkości poszczególnych procesów mogą wynikać z nałożenia się wielu efektów takich jak wielkości podstawnika w pozycji 3, rozmiar nukleofila jak również z obecności rozpuszczalnika lub przeciw jonu. Trudne jest więc jednoczesne określenie wszystkich efektów wpływających na szybkość. Wyniki obliczeń dla tych reakcji są niejednoznacznie w związku z czym ich zestawienie postanowiłem ograniczyć do przedstawienia obliczonych danych w formie tabelarycznej (Tabela 29).

Tabela 29. Logarytmy teoretycznych i eksperymentalne wartości względnych stałych szybkości reakcji addycji w pozycję 2 do pierścieni 3-X-podstawionych nitrobenzenów.

X=	$\log(k_X/k_H)$ Teor.	$\log(k_X/k_H)$ Eksp. ¹⁶	X=	$\log(k_X/k_H)$ Teor.	$\log(k_X/k_H)$ Eksp. ¹⁶
CH ₃	-0,48	-0,44	Br	2,15	2,57
H	0,00	0,00	CF ₃	-	-
F	1,63	1,26	CN	-	3,60
Cl	1,55	2,77			

Ostatnią grupą reakcji przebiegających na drodze addycji nukleofilowej do pierścienia pochodnych 3-X-nitrobenzenów, są procesy z udziałem centrum elektrofilowego zlokalizowanego w pozycji 4 pierścienia. Pozycja *para* względem grupy nitrowej obarczona jest zawadą steryczną, wywołana obecnością podstawnika w pozycji 3.



Rysunek 70. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 4 pierścieni 3-X-nitrobenzenów.

Addycja nukleofila w omawianą pozycję prowadzi do utworzenia struktur σ^{H} -adduktów, których stabilność zależy od rodzaju podstawnika. Produkty pośrednie reakcji $\text{S}_{\text{N}}\text{ArH}$ powstałe z udziałem pierścienia zawierającego podstawnik metylowy, odpowiadają poziomowi energetycznemu znajdującemu się powyżej poziomu substratów. Odwracalna reakcja addycji nukleofilowej do pierścienia o słabym charakterze elektrofilowym i odpowiedniej kondycji termodynamicznej reagentów jest mocno przesunięta w stronę substratów, w wyniku czego w środowisku reakcji obserwowalne jest bardzo niskie stężenie adduktów σ . Przeciwna sytuacja ma miejsce w przypadku reakcji z udziałem silnie elektrofilowych pierścieni, zawierających atomy bromu, grupy trifluorometylowej czy cyjanowej. Dla tych pochodnych równowaga reakcji, niezależnie od wysokości barier aktywacji przesunięta jest w stronę produktów. Niejednoznaczny opis teoretyczny poziomów energetycznych produktów pośrednich dla nitrobenzenu, *para*-fluoro- i *para*-chloronitrobenzenu wynika prawdopodobnie z niemożliwości znalezienia wszystkich konformacji produktów przy wykorzystaniu teoretycznych metod statycznych DFT. W wyniku czego trend zmian stabilności produktów w zależności od rodzaju podstawnika nie jest jednoznaczny (Tabela 30).

Tabela 30. Obliczone parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 4 pierścienia 3-X-nitrobenzenów.

R =	Sub- straty	ΔG [kcal/mol]		ΔH [kcal/mol]		ΔS [cal/(mol·K)]	
		TS _{orto-H}	σ^H -addukt	TS _{orto-H}	σ^H -addukt	TS _{orto-H}	σ^H -addukt
CH ₃	0	10,0	7,4	-2,9	-6,8	-43,4	-47,9
H	0	9,2	-1,7	-4,7	-14,4	-46,8	-42,8
F	0	6,4	1,7	-5,7	-11,3	-40,6	-43,8
Cl	0	4,8	0,7	-7,1	-12,5	-39,6	-44,2
Br	0	2,9	-1,0	-8,8	-13,9	-39,2	-43,2
CF ₃	0	1,9	-4,3	-10,6	-17,9	-41,7	-45,6
CN	0	0,8	-10,3	-10,4	-24,1	-37,6	-46,1

Sub. – substraty.

Na podstawie wysokości barier aktywacji obliczyłem względne stałe szybkości powyższych reakcji i zestawilem je z dostępnymi wartościami eksperymentalnymi (Tabela 31). Cztery punkty eksperymentalne uniemożliwiają wiarygodne zestawienie danych w formie wykresu i wyciągnięcie znaczących statystycznie wniosków.

Tabela 31. Teoretyczne i eksperymentalne¹⁶ wartości względnych stałych szybkości reakcji addycji w pozycje 4 do pierścieni 3-X-podstawionych nitrobenzenów, w skali logarytmicznej.

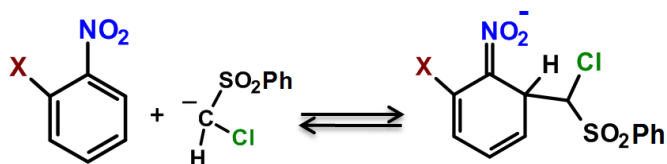
X=	$\log(k_X/k_H)$ Teor.	$\log(k_X/k_H)$ Eksp. ¹⁶
CH ₃	-0,72	-0,21
H	0,00	-0,15
F	0,52	1,41
Cl	2,04	-
Br	1,94	-
CF ₃	3,70	-
CN	3,11	4,00

III.5.3 Reakcje 2-X-nitrobenzenów

Ostatnią grupą dwupodstawionych pierścieni aromatycznych są pochodne 2-X-nitrobenzenów. Wykorzystane w poniżej analizie pochodne nitroarenów zawierają następujące podstawniki X = CH₃, H, F, Cl, Br, CF₃, CN. Modelowe reakcje z udziałem anionu sulfonu chlorometylowo-fenylowego mogą przebiegać w pozycjach 6 i 4 z

utworzeniem σ^H -adduktów oraz w pozycji 2 pierścienia aromatycznego z utworzeniem σ^X -adduktów (produktów pośrednich lub stanów przejściowych reakcji S_NAr).

W pierwszej części przedstawię wyniki dotyczące reakcji addycji w pozycję 6 nitrobenzenu z utworzeniem σ^H -adduktów (Rysunek 71).



Rysunek 71. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścieni 2-X-nitrobenzenów.

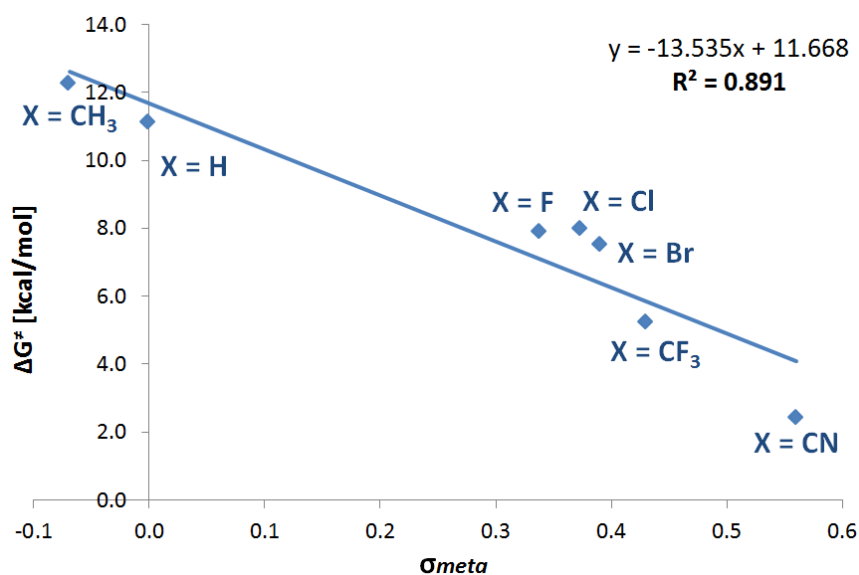
Wartość entalpii swobodnej ΔG , entalpii ΔH oraz entropii ΔS reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 zostały przedstawione w Tabeli 32. Różne wartości barier aktywacji reakcji addycji wynikają z położenia oraz typu podstawnika. Podstawnik znajduje się w pozycji *meta* względem centrum reakcyjnego, w związku z czym jego oddziaływanie ma charakter indukcyjny. Utworzenie wszystkich σ^H -adduktów wymagają pokonania bariery aktywacji. Wymagania energetyczne poszczególnych procesów są różne i zależą od charakteru pierścienia. Podobnie jak w poprzednich przykładach, wzrost elektrofilowości układu jest ściśle związany ze wzrostem stabilności produktów.

Tabela 32. Obliczone parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 2-X-nitrobenzenu.

R=	Sub.	ΔG [kcal/mol]		ΔH [kcal/mol]		ΔS [cal/(mol•K)]	
		TS _{orto-H}	σ^H -addukt	TS _{orto-H}	σ^H -addukt	TS _{orto-H}	σ^H -addukt
CH ₃	0	12,2	3,6	0,2	-9,9	-40,3	-45,4
H	0	11,1	-2,1	-1,0	-11,1	-40,6	-30,1
F	0	7,9	-1,3	-3,9	-14,7	-39,6	-45,1
Cl	0	8,0	-1,6	-3,8	-14,8	-39,3	-44,5
Br	0	7,5	-3,4	-4,6	-16,6	-40,4	-44,3
CF ₃	0	5,2	-4,8	-6,8	-18,2	-40,2	-44,8
CN	0	2,4	-7,8	-10,0	-21,6	-41,7	-46,2

Sub. – substraty.

Wartości barier aktywacji dla poszczególnych pochodnych korelują na akceptowalnym poziomie zgodności ze stałymi Hammetta σ_{meta} (Rysunek 72).



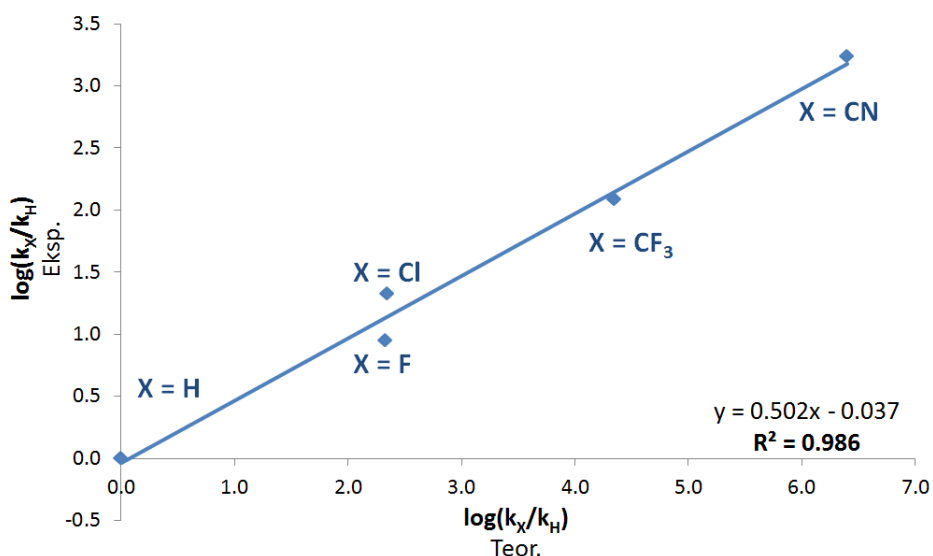
Rysunek 72. Zależność wysokości barier aktywacji ΔG^\ddagger reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 2-X-nitrobenzenów od stałych Hammetta σ_{meta} .

Logarytmy obliczonych względnych stałych szybkości oraz odpowiednie wartości $\log(k_X/k_H)$ uzyskane na drodze eksperymentalnej¹⁶ zostały przedstawione poniżej (Tabela 33 i Rysunek 73). Z pięciu punktów pomiarowych uzyskana została korelacja na poziomie $R^2 = 0,891$.

Tabela 33. Wartości logarytmów względnych stałych szybkości reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 2-X-nitrobenzeny.

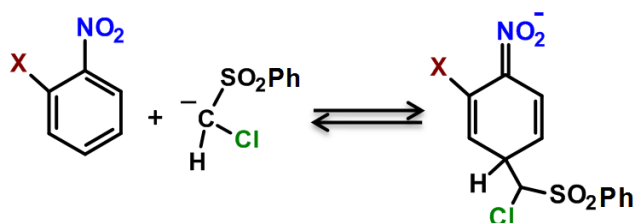
X=	$\log(k_X/k_H)$	$\log(k_X/k_H)$
	Teor.	Eksp.
CH ₃	-0,81	
H	0,00	0,00
F	2,35	1,32
Cl	2,34	0,93
Br	2,69	
CF ₃	4,34	2,08
CN	6,41	3,23

Porównując ze sobą eksperymentalne i teoretyczne względne stałe szybkości, z pięciu punktów pomiarowych uzyskana została korelacja na poziomie $R^2 = 0,986$ (Rysunek 73).



Rysunek 73. Wykres zależności między teoretycznie obliczonymi a eksperymentalnymi wartościami logarytmów względnych stałych szybkości reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 2-X-nitrobenzenu

W kolejnej części tego rozdziału przedstawię wyniki obliczeniowe dotyczące reakcji 2-X-nitrobenzenów z modelowym nukleofilem w pozycję 4 pierścienia aromatycznego, *para* względem grupy nitrowej i *meta* względem podstawnika X (Rysunek 74).



Rysunek 74. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 4 pierścieni 2-X-nitrobenzenów.

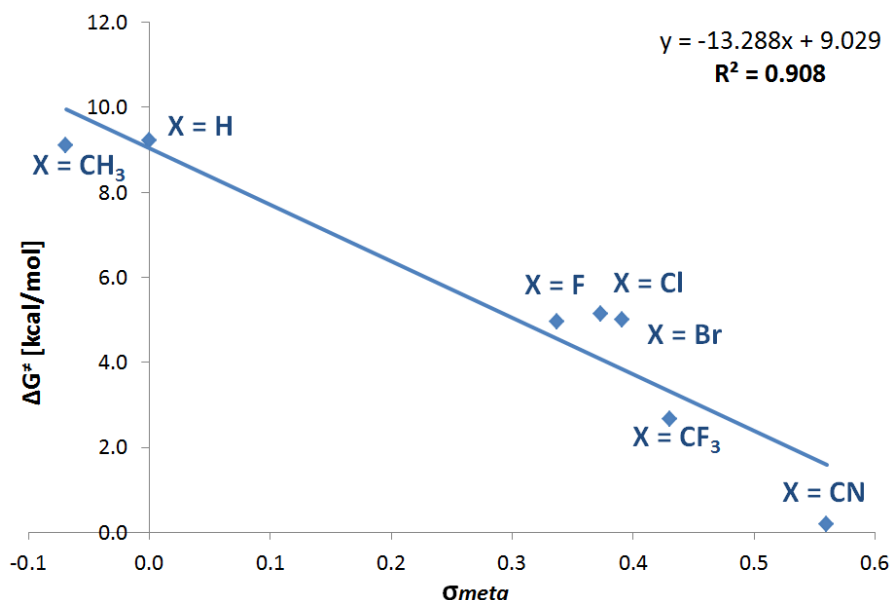
Parametry energetyczne wskazują na znaczący wpływ podstawnika na wysokość barier aktywacji oraz stabilność produktów addycji (Tabela 34).

Położenie centrum reakcyjnego pozwala na porównanie wyników obliczeń reakcji powstawania σ^H -adduktu w pozycji 4 pierścienia nitroarenów ze stałymi Hammetta σ_{meta} (Rysunek 75). Dobra korelacja pomiędzy wynikami eksperymentalnymi dotyczącymi reakcji elektrofilowych oraz teoretycznych podejmujących zagadnienie reakcji nukleofilowych, wskazuje na właściwy i wystarczający poziom obliczeń, wykorzystany do modelowania omawianego zagadnienia.

Tabela 34. Obliczone parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 4 pierścienia 2-X-nitrobenzenu.

R=	Sub.	ΔG [kcal/mol]		ΔH [kcal/mol]		ΔS [cal/(mol·K)]	
		TS _{para-H}	σ^{H} - addukt	TS _{para-H}	σ^{H} - addukt	TS _{para-H}	σ^{H} - addukt
CH ₃	0	9,1	4,0	-1,9	-9,1	-36,9	-43,9
H	0	9,2	-1,7	-4,7	-14,4	-46,8	-42,8
F	0	5,0	-1,3	-6,5	-14,0	-38,6	-42,5
Cl	0	5,1	-1,6	-6,1	-14,2	-37,6	-42,3
Br	0	5,0	-2,3	-6,8	-16,8	-39,5	-48,5
CF ₃	0	2,7	-4,2	-8,8	-17,2	-38,5	-43,7
CN	0	0,2	-7,2	-12,1	-20,5	-41,1	-44,6

Sub. – substraty.



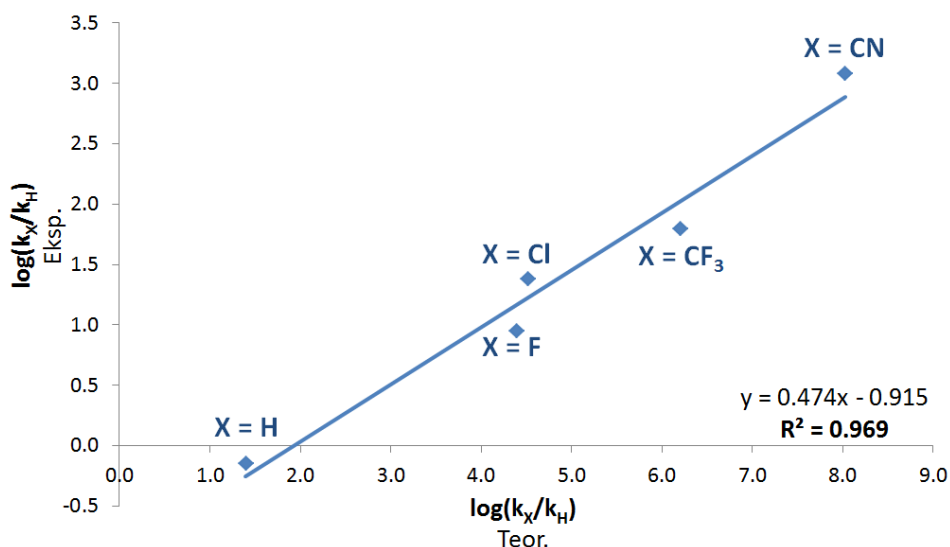
Rysunek 75. Zależność wysokości barier aktywacji ΔG^\ddagger reakcji addycji w pozycję 4 pierścienia 2-X-nitrobenzenów, od stałych indukcji Hammetta σ_{meta} .

Na podstawie wartości entalpii swobodnej obliczyłem logarytmy względnych stałych szybkości addycji dla analizowanych pochodnych nitroarenów i porównałem je z danymi eksperymentalnymi (Tabela 35 i Rysunek 76).

Tabela 35. Wartości logarytmów względnych stałych szybkości reakcji addycji nukleofila w pozycję 4 pierścienia 2-X-nitrobenzenu.

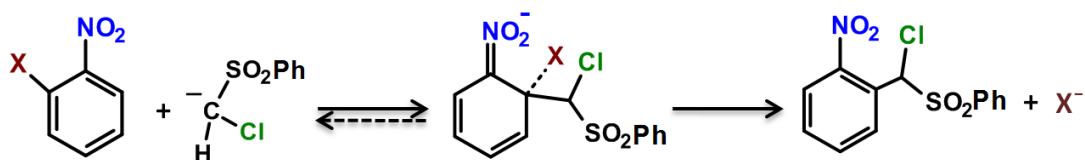
X=	$\log(k_X/k_H)$ Teor.	$\log(k_X/k_H)$ Eksp.
CH ₃	1,48	
H	1,39	-0,15
F	4,51	1,38
Cl	4,39	0,94
Br	4,50	
CF ₃	6,20	1,79
CN	8,02	3,08

Pomimo dysponowania jedynie pięcioma eksperymentalnymi wartościami $\log(k_X/k_H)$ dokonałem próby porównania tych parametrów z wartościami obliczonymi teoretycznie. Korelacja wykazuje dobry parametr zgodności, choć trend jest obciążony błędem niedoszacowania, wynikający z niedużego zbioru punktów pomiarowych (Rysunek 76).



Rysunek 76. Wykres zależności między teoretycznie obliczonymi a eksperymentalnymi wartościami logarytmów względnych stałych szybkości reakcji addycji nukleofila w pozycję 4 pierścienia 2-X-nitrobenzenu.

Kolejnym obiektem badań były reakcje addycji do atomu węgla w pozycji 2. Efektem reakcji może być powstanie σ^X -adduktów w przypadku gdy X = H, F lub utworzenie produktów klasycznej reakcji S_NAr wskutek podstawienia atomu chloru lub bromu (Rysunek 77).



Rysunek 77. Schemat reakcji nukleofilowej w pozycji 2 pierścieni 2-X-nitrobenzenów.

Wyniki modelowania reakcji addycji anionu sulfonu chlorometylowo-fenyłowego zostały przedstawione w formie parametrów energetycznych określających wysokość barier aktywacji oraz stabilności produktów (Tabela 36).

Tabela 36. Obliczone parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścienia 2-X-nitrobenzenu.

R=	Sub.	ΔG [kcal/mol]		ΔH [kcal/mol]		ΔS [cal/(mol•K)]	
		TS _{orto-H}	σ^X -addukt	TS _{orto-H}	σ^X -addukt	TS _{orto-H}	σ^X -addukt
H	0	9,2	-1,7	-4,7	-14,4	-46,8	-42,8
F	0	9,4	-7,5	-3,2	-21,1	-42,2	-45,6
			[P _{SNAr} + X ⁻]		[P _{SNAr} + X ⁻]		[P _{SNAr} + X ⁻]
Cl	0	12,4	-32,9	-0,4	-44,6	-42,8	-39,3
Br	0	14,5	-34,9	1,0	-48,3	-45,5	-44,8

Sub. – substraty.

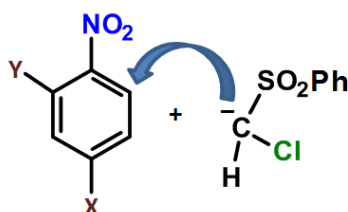
Wyniki obliczeń względnych stałych szybkości zamieszczone zostały w Tabeli 37, ale brak danych eksperymentalnych uniemożliwia zestawienie ich w formie korelacji z obliczonymi względnymi szybkościami reakcji.

Tabela 37. Wartości logarytmów względnych stałych szybkości reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścienia 2-X-nitrobenzenu.

X=	$\log(k_X/k_H)$	
	Teor.	Eksp.
H	1,39	-
F	1,27	1,34
Cl	-0,93	-
Br	-2,49	-

III.5.4 Reakcje 2-X-4-Y-nitrobenzenów

Wartości względnych stałych szybkości reakcji addycji modelowego nukleofila do pierścieni pochodnych nitrobenzenów opisanych w powyższych podrozdziałach uzupełniłem o parametry kinetyczne dotyczące reakcji z udziałem dwu podstawionych nitroarenów. Tak skonstruowany zbiór danych posłuży do konstrukcji macierzy względnych stałych szybkości reakcji w zależności od rodzaju podstawników w pierścieniu aromatycznym. W poniższym podrozdziale przedstawione zostaną dodatkowe wyniki dotyczące reakcji addycji modelowego nukleofila – anionu sulfonu chlorometylowo-fenyłowego – w trzy alternatywne pozycje: 2, 4 oraz 6 pierścienia dipodstawionego nitrobenzenu.



Rysunek 78. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścieni 2-Y-4-X-nitrobenzenów.

Reakcja addycji modelowego nukleofila do atomu węgla w pozycji 6, przy którym znajduje się wodór, przebiega z szybkością zależną od rodzajów podstawników. Dane kinetyczne dla tego typu reakcji zostały zebrane w Tabeli 38.

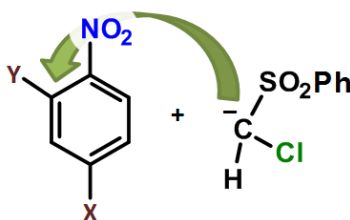
Tabela 38. Obliczone wartości logarytmów względnych stałych szybkości $\log(k_X/k_H)$ reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścieni 2-Y-4-X-nitrobenzenów.

$\begin{matrix} Y \\ \diagdown \\ X \end{matrix}$	H	F	Cl	Br
CH ₃	-0,97	1,35	1,48	1,69
H	0,00	2,35	2,66	3,00
F	2,82	4,94	5,22	5,35
Cl	3,37	5,29	5,27	5,57
Br	4,29	5,59	5,57	6,54
CF ₃	5,05	7,28	7,32	7,50
CN	7,03	9,25	9,34	9,63

Wzrost szybkości reakcji addycji jest obserwowany dla pochodnych nitrobenzenu o mocnym charakterze elektrofilowym. Obecność dwóch grup silnie wyciągających elektrony

takich jak CF_3 , CN czy Br powoduje, że znacznie efektywniej ładunek elektrofila jest rozpraszany w strukturze pierścienia aromatycznego, w wyniku czego reakcja zachodzi z przekroczeniem względnie niskich barier aktywacji. Odwrotna sytuacja ma miejsce dla pierścieni, których charakter jest określany przez obecność grup, które słabiej wyciągają elektrony. Grupa metylowa dezaktywuje pierścień na atak nukleofilowy, w wyniku czego obecność tego podstawnika powoduje spowolnienie reakcji, na co wskazuje wartość względnej stałej szybkości mniejsza od 1 (ujemna wartość logarytmu).

Inną możliwą ścieżką reakcji jest proces substytucji nukleofilowej na atomie węgla w pozycji 2 pierścienia nitrobenzenu (Rysunek 79).



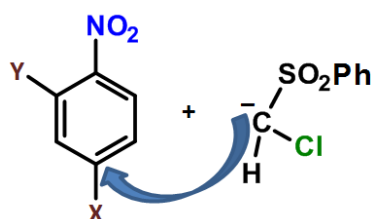
Rysunek 79. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścieni 2-Y-4-X-nitrobenzenów.

Wyniki obliczeń względnych stałych szybkości zostały przedstawione w Tabeli 39. Reakcja podstawienia lub addycji przebiega na atomie węgla 2, przy których znajduje się podstawnik $\text{X} = \text{H}$, F , Cl i Br . Pochodne zawierające wodór lub fluor prowadzą do utworzenia odpowiednich σ^{H} oraz σ^{F} -adduktów. Natomiast atak nukleofila w pozycję zajmowaną przez chlor i brom prowadzi w jednym etapie do utworzenia produktów podstawienia, których powstawanie związane jest z natychmiastowym odejściem odpowiednich anionów halogenkowych. W zależności od charakteru podstawnika określającego elektrofilowość pierścienia, zmienia się szybkość poszczególnych procesów. Najszybszymi procesami są reakcje prowadzące do utworzenia odpowiednich σ^{H} oraz σ^{F} -adduktów. Znacząco wolniejsze są reakcje przebiegające zgodnie z jednoetapowym mechanizmem $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$.

Tabela 39. Obliczone wartości logarytmów względnych stałych szybkości $\log(k_X/k_H)$ reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścieni 2-Y-4-X-nitrobenzenów.

$\begin{array}{c} Y \\ \diagdown \\ X \end{array}$	H	F	Cl	Br
CH ₃	-0,97	0,85	-1,28	-4,39
H	0,00	1,02	-0,93	-2,49
F	2,82	3,44	1,71	-1,70
Cl	3,37	3,94	1,88	-1,16
Br	4,29	4,02	2,04	-0,24
CF ₃	5,05	5,46	1,89	-0,56
CN	7,03	4,93	1,43	1,28

Ostatnią grupą reakcji omawianych w ramach tego rozdziału są reakcję przebiegające w pozycji 4 modelowych pierścieni aromatycznych (Rysunek 80).



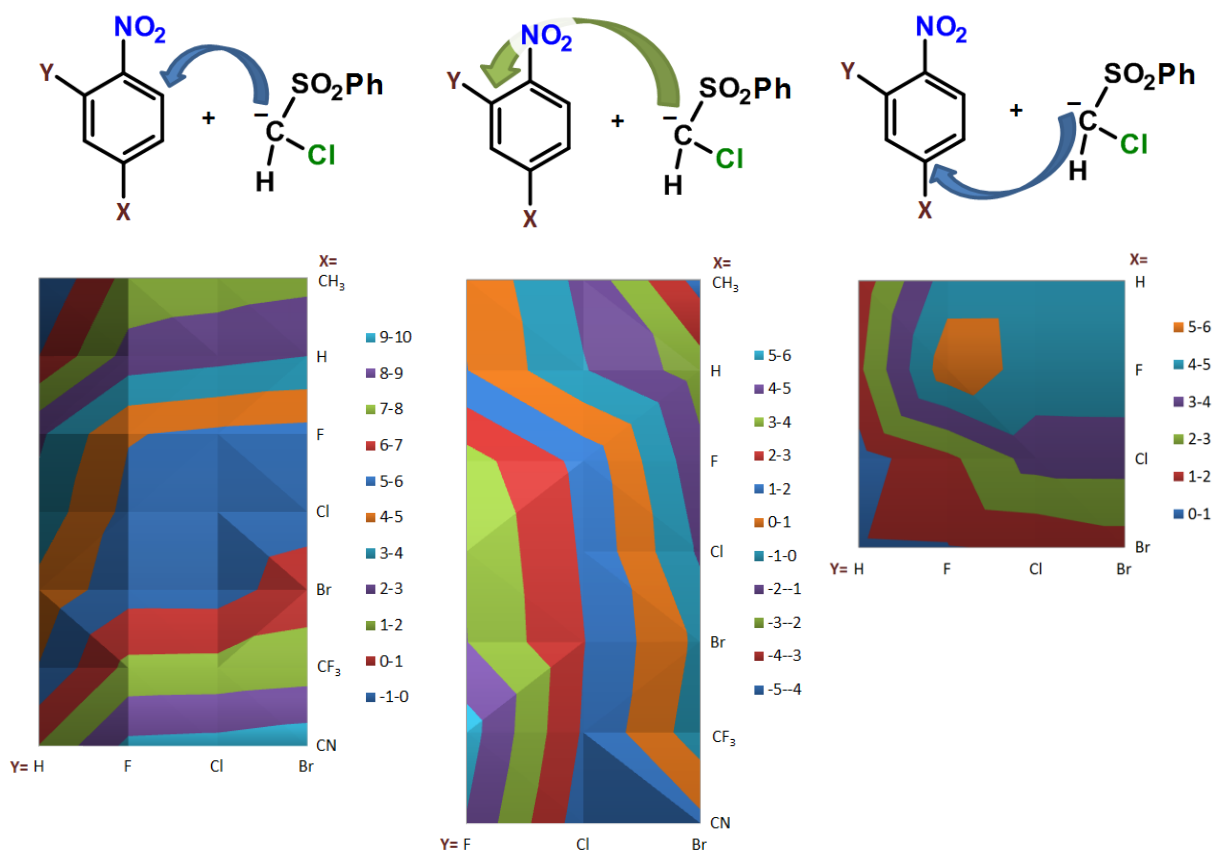
Rysunek 80. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 4 pierścieni 2-Y-4-X-nitrobenzenów.

Ograniczyłem zbiór pochodnych do szesnastu, w których w obu pozycjach podstawnikami są wodór, fluor, chlor i brom. Wybrane podstawniki stanowią przykłady reagentów, dla których zachodzić może zarówno reakcja typu S_NArH , jak i S_NAr . Wyniki obliczeń względnych stałych szybkości reakcji addycji prowadzącej do utworzenia σ^H oraz σ^F -adduktów oraz produktów substytucji chloru i bromu przedstawione zostały w skali logarytmicznej (Tabela 40).

Tabela 40. Obliczone wartości logarytmów względnych stałych szybkości $\log(k_X/k_H)$ reakcji addycji nukleofila w pozycję 4 pierścieni 2-Y-4-X-nitrobenzenów.

		$\log(k_X/k_H)$ Teor.			
X \ Y	H	F	Cl	Br	
H	1,39	4,51	4,52	4,79	
F	1,81	5,66	4,61	4,65	
Cl	0,56	1,75	3,42	3,44	
Br	0,92	0,96	1,14	1,55	

Istotną wartość poglądową mają mapy topologiczne logarytmów względnych stałych szybkości (Rysunek 81). W oparciu o rozkład wartości względnych szybkości addycji nukleofilowych do atomów węgla w pozycjach 2, 4, 6 w trój podstawionych pierścieniach aromatycznych, możliwe jest projektowanie nowych ścieżek syntetycznych, uwzględniających różnice w szybkościach reakcji rozmaicie podstawionych pochodnych nitroarenów.



Rysunek 81. Mapy topologiczne wartości logarytmicznych względnych stałych szybkości $\log(k_X/k_H)$ reakcji addycji modelowego nukleofila do pierścieni 2-Y-4-X-nitrobenzenów

Dzięki tak przedstawionym danym teoretycznym możliwy jest dobór odpowiednich reagentów o określonym potencjale elektrofilowym pierścieni aromatycznych. Możliwość posłużenia się mapami topologicznymi, których zawartość obejmująca szerokie spektrum pochodnych nitroarenów, może stać się ważnym narzędziem na drodze projektowania złożonych struktur organicznych zawierających pierścienie aromatyczne.

III.5.6 Wnioski

Modelowanie parametrów kinetycznych konkurencyjnych reakcji typu S_NArH oraz S_NAr w przybliżeniu fazy gazowej na poziomie metod DFT umożliwia określenie parametrów kinetycznych badanych reakcji z bardzo dobrą zgodnością z danymi eksperymentalnymi uzyskanymi na podstawie reakcji w fazie skondensowanej. Dla przedstawionych przykładów możliwym było określenie subtelnych różnic w charakterze elektrofilowym pierścieni aromatycznych wywołanych obecnością podstawników. Na tej podstawie przedstawiłem parametryzację względnych stałych szybkości reakcji addycji nukleofilowej w skali logarytmicznej, która jednoznacznie opisują zmienny potencjał indukcyjny grup atomowych wokół pierścienia aromatycznego. Ogólny trend określający zdolność podstawników do przyspieszania reakcji nukleofilowych od najsłabszego wpływu do największego: $t\text{-Bu} < \text{CH}_3 < \text{H} \approx \text{OCH}_3 < \text{F} < \text{Cl} < \text{Br} < \text{CF}_3 < \text{CN} < \text{NO}_2$. Badania teoretyczne dotyczące wielu pochodnych nitrobenzenu, zawierających di- oraz tripodstawione pierścienie aromatyczne, w znaczny sposób poszerzyły wiedzę z zakresu wpływu podstawników na charakter pierścieni w kontekście reakcji nukleofilowych. Dzięki zastosowaniu metod obliczeniowych możliwe było określenie barier aktywacji dla reakcji typu S_NAr , prowadzących do otrzymania produktów podstawienia bromu, które to reakcje nie są dostępne metodami eksperymentalnymi.

III.6 Wpływ rozpuszczalnika i temperatury na parametry kinetyczne reakcji

Obok efektów wywołanych obecnością podstawników w pierścieniu aromatycznym istotnymi czynnikami decydującymi o kształcie mechanizmu reakcji są: obecność rozpuszczalnika oraz wpływ temperatury.

III.6.1 Wpływ rozpuszczalnika w ujęciu teoretycznym

Techniki chemii obliczeniowej w ramach metod statycznych zgodnych z formalizmem Teorii Funkcjonału Gęstości pozwalają na uwzględnieniu wpływu rozpuszczalnika na parametry geometryczne i energetyczne cząsteczek. Najprostsze podejście polega na uwzględnieniu tylko jednego parametru rozpuszczalnika - jego stałej dielektrycznej. Pozwala to na efektywne modelowanie efektów solwatacyjnych bez znacznego wzrostu wymagań komputerowych. Metody korzystające z parametru ϵ (stałej dielektrycznej) w celu określenia wpływu rozpuszczalnika noszą nazwę metod ciągłych (*continuum solvation*).¹⁵⁷ Najczęściej wykorzystywaną metodą tego typu jest metoda PCM^{158, 159} (*Polarizable continuum model*). Bardziej złożoną i wymagającą obliczeniowo jest metoda SMD¹²⁸ (*Solvent Model based on Density*), która uwzględnia także kilka innych parametrów rozpuszczalnika.

W poniższym podrozdziale porównam ze sobą parametry energetyczne obliczeń na poziomie PBE1PBE/6-311+G(2d,p)||PBE1PBE/6-31+G(d) dotyczących reakcji w fazie gazowej z wynikami uwzględniającymi *N,N*-dimetyloformamid (DMF; $\epsilon = 37,219$) jako rozpuszczalnik. W tym celu wykorzystałem dwa wspomniane wyżej podejścia obliczeniowe: modele PCM i SMD. Jako modelową reakcję wybrałem standardową w moich badaniach addycję anionu sulfonu chlorometylowo-fenyloвого w pozycje *orto* i *para* pierścieni nitrobenzenu, *para*-fluoronitrobenzenu oraz *para*-chloronitrobenzenu.

Punktem wyjścia do rozważań na temat wpływu rozpuszczalnika na kształt profili energetycznych reakcji jest omówienie wyników obliczeń dotyczących procesów przebiegających w fazie gazowej. Kształt struktur reagentów w próżni wynika jedynie z ich wzajemnych oddziaływań gęstości elektronowej. Brak cząsteczek rozpuszczalnika, przeciwjonów czy pozostałych struktur reagentów powoduje, iż jedynym czynnikiem decydującym o preferencjach kinetycznych reakcji jest wyłącznie indywidualny charakter reagentów.

Wartości energii swobodnej Gibbsa dla modelowej reakcji były już omawiane wcześniej przy okazji dyskusji wyników reakcji z udziałem różnych rodzajów nukleofilii

(Rozdział III.3). Zostaną one przywołane powtórnie poniżej w celu przedstawienia różnic, jakie wnosi obecność rozpuszczalnika. Wyniki obliczeń parametrów energetycznych reakcji w fazie gazowej zebrane zostały w Tabeli 41.

Tabela 41. Obliczone wartości energii swobodnej Gibbsa, ΔG w kcal/mol, w przybliżeniu fazy gazowej reakcji anionu sulfonu chlorometylowo-fenyłowego w pozycje *orto* i *para* pierścieni *para* podstawionych nitrobenzenów.

X=	Substraty	TS _{ORTO-X}	σ^H -addukt	TS _{PARA-Cl}	σ^{Cl} -addukt
H	0	11,1	-2,1	9,2	-1,7
F	0	7,3	-6,7	8,7	-5,6
					[P _{SNAr} + Cl ⁻]
Cl	0	6,5	-7,9	10,4	-39,9

Należy w tym miejscu zwrócić szczególną uwagę na poziomy energetyczne określające stabilność produktów reakcji. Powstałe na drodze addycji σ^H -addukty są stabilne termodynamiczne, a ich poziomy energetyczne znajdują się poniżej poziomu substratów, czyli że równowaga odwracalnej reakcji addycji przesunięta jest w stronę produktów.

III.6.1.1 Modele rozpuszczalnika PCM oraz SMD

W celu przeprowadzenia obliczeń, które uwzględniają obecność rozpuszczalnika w środowisku reakcji wykorzystałem dwa modele PCM oraz SMD, które dostępne są w pakiecie programów obliczeniowych *Gaussian 09*.⁹⁵

Pierwszy model teoretyczny rozpatruje cząsteczki rozpuszczalnika w postaci potencjału dielektrycznego dodawanego do równań opisujących kształt i gęstość chmury elektronowej. Niejawny opis cząsteczek rozpuszczalnika pozwala na znaczne skrócenie czasu obliczeniowego i ograniczenie koniecznej mocy obliczeniowej. Kształt chmury elektronowej cząsteczki w ramach modelu PCM¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ określany jest poprzez obliczenie cząstkowych ładunków elektrostatycznych dla każdego z atomów, a następnie w oparciu o te wartości budowana jest sfera gęstości elektronowej odpowiadająca molekularnym sferom van der Waalsa. W tak skonstruowanym kształcie architektury atomowej uwzględniany jest potencjał danego rozpuszczalnika, który wpływa zarówno na kształt figur statycznych jak również na ich zdolności do wykonywania ruchów, w postaci drgań, oscylacji czy oddziaływań międzycząsteczkowych czyli reakcji chemicznych.

Drugie podejście obliczeniowe wykorzystane w poniższym rozdziale to model SMD zaproponowany przez Truhlara¹²⁸ i współpracowników jako alternatywne podejście w sposobie uwzględniania rozpuszczalnika w teoretycznych modelach statycznych. Zaproponowali oni rozwiązanie, w którym potencjał rozpuszczalnika ϵ dodawany jest do całkowitej gęstości elektronowej cząsteczki, opisanej w wyniku dowolnie dobranego zbioru funkcji bazy. Pozwala to na opis subtelnych zmian w strukturze reagentów wywołanych obecnością rozpuszczalnika w odległych sektorach gęstości elektronowej, w których jej obecność jest zanikająca. W przeciwieństwie do standardowego modelu PCM, który wymagał zbudowania odpowiednich sfer van der Waalsa dla badanych cząsteczek, model SMD sięga po najdalej oddalone części układu elektronowego i rozpatruje go w całości, co jednocześnie wymaga znacznie bardziej złożonej parametryzacji

Modele PCM oraz SMD są sprawdzonymi metodami służącymi do opisu zjawisk wynikających z obecności rozpuszczalnika dla struktur reagentów, które nie tworzą złożonych wiązań wodorowych z cząsteczkami fazy ciekłej. Reakcja aromatycznej substytucji nukleofilowej w DMF jako aprotonowym, polarnym rozpuszczalniku spełnia ten warunek.

Ścieżki reakcji anionu sulfonu chlorometylowo-fenyłowego z trzema pochodnymi nitroarenów z uwzględnieniem DMF jako rozpuszczalnika w modelu PCM oraz SMD zostały obliczone na tym samym poziomie obliczeniowym co reakcje w fazie gazowej. Wyniki obliczeń metodą PBE1PBE/6-311+G(2d,p)||PBE1PBE/6-31+g(d) zostały przedstawione w tabelach poniżej (Tabela 42 oraz Tabela 43).

Tabela 42. Obliczone wartości energii swobodnej Gibbsa, ΔG w kcal/mol w modelu PCM reakcji anionu sulfonu chlorometylowo-fenyłowego w pozycje *orto* i *para* pierścieni *para* podstawionych nitrobenzenów.

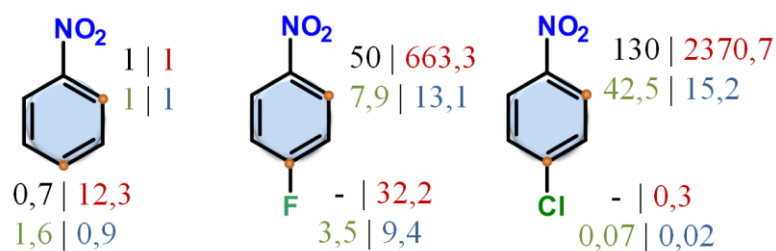
X=	TS _{ORTO} -X	σ^H -addukt	TS _{PARA} -Cl	σ^{Cl} -addukt
H	22,1	9,2	21,9	8,4
F	20,9	6,9	21,4	3,9
				[P _{SNAr} + Cl ⁻]
Cl	19,9	6,5	23,7	-35,5

Tabela 43. Obliczone wartości energii swobodnej Gibbsa, ΔG w kcal/mol w modelu SMD reakcji anionu sulfonu chlorometylowo-fenyłowego w pozycje *orto* i *para* pierścienia *para* podstawionych nitrobenzenów.

X=	TS _{ORTO-X}	σ^H -addukt	TS _{PARA-Cl}	σ^{Cl} -addukt
H	23,0	10,2	23,1	9,1
F	21,5	8,0	21,7	3,0
				<u>[P_{SNAr} + Cl]</u>
Cl	21,4	7,57	25,3	-35,4

Podstawową zmianą w parametrach energetycznych wywołanych obecnością rozpuszczalnika jest znaczące podwyższenie wysokości poziomów energetycznych dla poszczególnych struktur reagentów. Bariery aktywacji wymagane dla poszczególnych procesów wzrosły o średnią wartość 10 kcal/mol w modelu PCM oraz 11 kcal/mol w przybliżeniu SMD. O ile w fazie gazowej wszystkie produkty addycji, w wyniku której powstały odpowiednie stabilne formy σ -adduktów, leżały poniżej poziomu substratów, po uwzględnieniu potencjału rozpuszczalnika stały się one znacznie mniej stabilne. Położenie poziomów energetycznych produktów powyżej poziomu substratów reakcji powodują przesunięcie równowagi reakcji w kierunku substratów. Oznacza to, że w odróżnieniu od fazy gazowej w środowisku reakcyjnym, zawierającym cząsteczki rozpuszczalnika, znajduje się więcej cząsteczek substratów, niż powstałych wskutek reakcji adduktów. Zmiana ta dotyczy oczywiście wyłącznie reakcji odwracalnych, czyli w tym przypadku tworzenia σ^H i σ^F -adduktów. W reakcji nieodwracalnej i jednoetapowej, w której następuje podstawienie atomu chloru, położenie poziomu energetycznego produktów wskazuje, iż ich powstawanie jest korzystne termodynamicznie zarówno w fazie skondensowanej, jak i w próżni, ale w roztworze reakcja przebiega znacznie wolniej.

Obecność cząsteczek rozpuszczalnika utrudniających bezpośredni kontakt centrów reakcyjnych powoduje znaczne obniżenie się nominalnych wartości barier aktywacji, a przez to zmniejszenie się stałych szybkości każdego z procesów.



Eksp. | Faza gazowa | SMD | PCM

Rysunek 82. Obliczone wartości względnych stałych szybkości addycji modelowego nukleofila w pozycję *orto* i *para*. Wartości eksperymentalne (czarne), teoretyczne w przybliżeniu fazy gazowej (czerwone), model rozpuszczalnikowy SMD (zielone), PCM (niebieskie).

Tabela 44. Obliczone i eksperymentalne parametry kinetyczne reakcji nukleofilowych w pozycje *orto* i *para* pierścieni *para* podstawionych nitrobenzenów.

Addycja w pozycję <i>orto</i>								
X=	k_X/k_H	$\log(k_X/k_H)$	k_X/k_H	$\log(k_X/k_H)$	k_X/k_H	$\log(k_X/k_H)$	k_X/k_H	$\log(k_X/k_H)$
	Faza gazowa		PCM		SMD		Eksp.	
H	1	0	1	0	1	0	1	0
F	663	2,8	7,9	0,9	13,1	1,1	50	1,7
Cl	2370	3,4	42,5	1,6	15,2	1,2	130	2,1
Addycja w pozycję <i>para</i>								
X=	k_X/k_H	$\log(k_X/k_H)$	k_X/k_H	$\log(k_X/k_H)$	k_X/k_H	$\log(k_X/k_H)$	k_X/k_H	$\log(k_X/k_H)$
	Faza gazowa		PCM		SMD		Eksp.	
H	12,3	1,1	0,8	-0,1	0,5	-0,3	0,7	-0,2
F	32,6	1,5	1,7	0,2	4,7	0,7	-	-
Cl	1,8	0,3	0,07	-1,5	0,02	-2,0	-	-

Obliczone wartości względnych stałych szybkości wykazują zadawalającą zbieżność co do trendu z wartościami eksperymentalnymi z pełnym zachowaniem efektu podstawnikowego. Addycja nukleofila w pozycję *orto* względem grupy nitrowej zachodzi szybciej niż alternatywne ścieżki reakcji przebiegających na atomie węgla w pozycjach *para* pierścieni *para*-fluoro- i *para*-chloronitrobenzenu. W przypadku nitrobenzenu różnice szybkości addycji w pozycję *orto* i *para* zacierają się i trudno na podstawie obliczeń jednoznacznie określić wyraźne preferencję.

Nominalne wartości uzyskane w ramach obliczeń modelami PCM oraz SMD wykazują zgodnie, że reakcje w DMF zachodzą wolniej i co do trendu zbliżone są do wartości eksperymentalnych. Różnice wynikające z wpływu podstawnika w pozycji *para* na proces addycji w pozycję *orto* jest znacznie wyraźniej zarysowany w parametrach

eksperymentalnych. Reprodukacja efektu podstawnikowego na drodze teoretycznej jest trudniejsza, a różnice pomiędzy wartościami obliczeniowymi są znacznie bardziej subtelne.

Nie obserwuje się wyraźnej przewagi dokładności wyników uzyskanych metodą SMD w związku z czym obliczenia efektów rozpuszczalnikowych w reakcjach aromatycznego podstawienia nukleofilowego można zawęzić do badań z wykorzystaniem prostszej i wymagającej znacznie mniejszych zasobów sprzętowych metody PCM.

III.6.2 Wpływ temperatury na parametry reakcji

Zasadniczy wpływ zarówno na szybkość reakcji, jak i na położenie stanu równowagi reakcji odwracalnych ma energia układu, której miarą jest temperatura. W celu przeanalizowania zależności pomiędzy stabilnością struktur produktów a temperaturą, obliczyłem wartości swobodnej energii Gibbsa (ΔG w kcal/mol) odpowiadające produktom reakcji i stanom przejściowym dla modelowej reakcji *para*-chloronitrobenzenu z anionem sulfonu chlorometylowo-fenyłowego dla różnych wartości temperatur (25, 5, -15, -35, -55, -75, -95 °C). Obliczenia przeprowadziłem w przybliżeniu fazy gazowej metodą PBE1PBE/6-311+G(2d,p)||PBE1PBE/6-31+G(d).

Wyniki obliczeń dla reakcji addycji nukleofilowej w pozycje *orto* i *para* przedstawione zostały w Tabeli 45. Wynika z nich, że wraz ze spadkiem temperatury wzrasta stabilność produktów addycji przejawiająca się obniżeniem poziomów energetycznych σ^H -adduktów względem substratów.

Tabela 45. Parametry energetyczne ΔG w kcal/mol reakcji anionu sulfonu chlorometylowo-fenyłowego z *para*-chloronitrobenzenem w pozycję *orto* i *para*, w zależności od temperatury.

T [°C]	Substraty	TS- <i>orto</i>	σ^H addukt <i>orto</i>	TS- <i>para</i>	[P _{SNAr} +Cl ⁻]	P _{SNAr} +Cl ⁻	P _{SNAr} ⁻ + HCl
25	0	6,5	-3,3	13,5	-39,9	-18,6	-33,9
5	0	5,7	-4,2	12,6	-41,3	-18,9	-34,1
-15	0	4,8	-5,2	11,6	-42,1	-19,3	-34,3
-35	0	3,9	-6,2	10,7	-43,0	-19,6	-34,6
-55	0	3,1	-7,1	9,7	-43,9	-19,9	-34,8
-75	0	2,2	-8,1	8,7	-44,7	-20,3	-35,0
-95	0	1,4	-9,0	7,8	-45,6	-20,6	-35,3

Zwiększenie stabilności produktów związane ze spadkiem energii układu, obserwowane jest w równym stopniu dla reakcji addycji nukleofila do atomu węgla, przy którym znajduje się

wodór, jak i dla reakcji podstawienia chloru w pozycji *para* względem grupy nitrowej. W przypadku reakcji odwracalnej, położenie poziomu energetycznego produktów ma podstawowe znaczenie i wpływa na położenie stanu równowagi reakcji. Wzrost egzoenergetyczności reakcji oznacza przesunięcie stałej równowagi na korzyść produktów. Natomiast gdy produkt staje się mniej stabilny, oznacza to, że w ogólnym bilansie stężeń poszczególnych form w przewodzie występują nieprzereagowane substraty. W związku z tym, obniżenie temperatury sprzyja przebiegowi reakcji S_NArH, ponieważ wzrasta stężenie σ^H-adduktu w układzie, a równocześnie maleje szybkość jednoetapowej w tym przypadku reakcji S_NAr. Jest to w pełni zgodne z obserwacjami eksperymentalnymi.

Zjawisko obniżenia się wysokości barier aktywacji związane ze spadkiem temperatury może prowadzić do mylnych wniosków. Stałe szybkości reakcji zależą od wysokości barier aktywacji, a ich wzajemne porównywanie możliwe jest tylko gdy znana jest dokładna wartość energii całkowitej układu reakcyjnego. Bez tej wiedzy możliwe jest porównywanie stałych szybkości poszczególnych procesów wyłącznie w warunkach izotermy. Wraz ze zmianą temperatury zmniejszeniu ulega również energia wewnętrzna całego układu, której oszacowanie przy pomocy metod obliczeniowych jest trudne. Wiadomo, że równolegle ze spadkiem nominalnych wartości barier aktywacji wywołanych obniżeniem temperatury, zmniejszana jest również energia całkowita układu, która wpływa na rzeczywistą szybkość reakcji. Obniżenie temperatury układu powoduje spowolnienie zachodzących w nim procesów. Dzieje się to w wyniku spowolnienia ruchów cząsteczek wywołanych obniżeniem intensywności drgań oscylacyjnych i rotacyjnych. W ramach obliczeń metodami DFT możliwe jest jedynie obliczenie wartości barier aktywacji i niemożliwym jest określenie rzeczywistej i całkowitej energii układu, która warunkuje czy dany stan przejściowy jest możliwy do osiągnięcia w danych warunkach. W przypadku analizy wpływu temperatury na parametry kinetyczne reakcji, energia całkowita powinna być brana pod uwagę w trakcie wyliczania stałych szybkości. Postanowiłem więc w oparciu o równanie Eyringa-Polanyiego obliczyć stosunek szybkości reakcji biegnących w różnych temperaturach bez wyliczania ich bezwzględnych wartości. Dzięki temu podejściu możliwym jest pominięcie trudności związanych z nieobliczalnym parametrem energii rzeczywistej układu. Podstawowe równanie Eyringa-Polanyiego ma postać:

$$\text{Równanie 21.} \quad k = \frac{k_B T}{h} \times e^{\frac{-\Delta G}{RT}}$$

Rozwijając powyższe równanie dla dwóch temperatur T₁ oraz T₂ w skali logarytmicznej:

$$\text{Równanie 22.} \quad \ln(k_1) = -\frac{\Delta G_1}{RT_1} + \ln \frac{k_B T_1}{h}$$

$$\text{Równanie 23.} \quad \ln(k_2) = -\frac{\Delta G_2}{RT_2} + \ln \frac{k_B T_2}{h}$$

Różnica stałych szybkości procesów biegnących w dwóch temperaturach przyjmuje formę:

$$\text{Równanie 24.} \quad \ln(k_1) - \ln(k_2) = \left(-\frac{\Delta G_1}{RT_1} + \ln \frac{k_B T_1}{h}\right) - \left(-\frac{\Delta G_2}{RT_2} + \ln \frac{k_B T_2}{h}\right)$$

$$\text{Równanie 25.} \quad \ln\left(\frac{k_1}{k_2}\right) = \left(\frac{\Delta G_2}{T_2} - \frac{\Delta G_1}{T_1}\right) \times \left(\ln \frac{T_1}{T_2}\right) \times \frac{1}{R}$$

Gdzie k_1 to stała szybkości w wyższej temperaturze, k_2 stała szybkości w niższej temperaturze, ΔG_1 , ΔG_2 to wysokość barier aktywacji poszczególnych procesów biegnących w temperaturze T_1 oraz T_2 , R to uniwersalna stała gazowa, k_B to stała Boltzmanna, h to stała Plancka. Przekształcenie Równania 24 powoduje redukcję liczby parametrów stałych, użytych w przeliczeniach. Dzięki temu zabiegowi możliwe stało się obliczenie trendu zmian stałych szybkości w zależności od panującej temperatury.

Na podstawie Równania 25 obliczyłem różnicę pomiędzy stałymi szybkości reakcji addycji nukleofilowej biegnących w różnych temperaturach wyższej T_1 i niższej T_2 (Tabela 46 **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

Tabela 46. Obliczone stosunki stałych szybkości reakcji biegnących w różnych temperaturach.

T_1 [°C]	T_2 [°C]	$\ln\left(\frac{k_1}{k_2}\right)$ Addycja w <i>orto</i>	$\ln\left(\frac{k_1}{k_2}\right)$ Addycja w <i>para</i>	$\frac{k_1}{k_2}$ Addycja w <i>orto</i>	$\frac{k_1}{k_2}$ Addycja w <i>para</i>
25	5	0.052	0.005	1.053	1.005
5	-15	0.065	0.007	1.068	1.007
-15	-35	0.083	0.009	1.086	1.009
-35	-55	0.106	0.013	1.112	1.013
-55	-75	0.142	0.017	1.153	1.018
-75	-95	0.191	0.024	1.211	1.025

Obliczony stosunek stałych szybkości k_1/k_2 przyjmuje wartości zawsze większe od 1, co jednoznacznie wskazuje że wraz ze spadkiem temperatury stała szybkości maleje. Względne różnicę między stałymi szybkości reakcji addycji w pozycję orto i para pokazują dodatkowo,

iz reakcje biegnące na atomie zawierającym wodór zwalniają się szybciej wraz ze spadkiem temperatury niż konkurencyjne reakcje polegające na podstawieniu chloru.

W celu obliczenia różnic w szybkościach pomiędzy konkurencyjnymi reakcjami biegnącymi w pozycjach *orto* oraz *para* przy tej samej wartości temperatury, wykorzystalem Równanie 26.

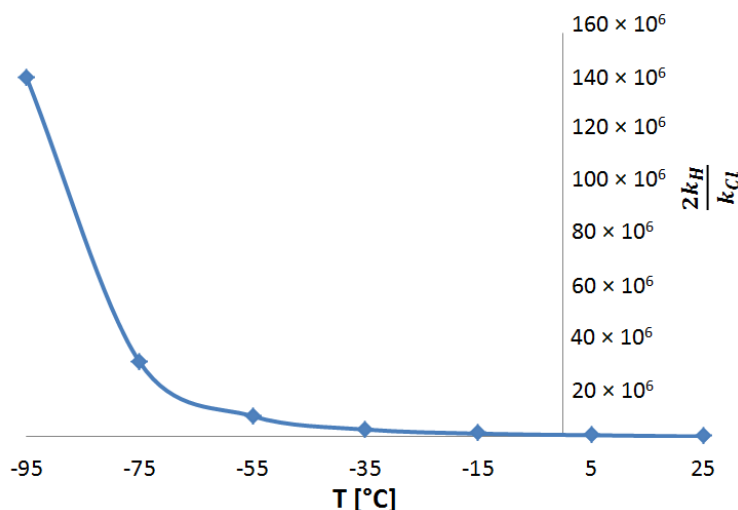
$$\text{Równanie 26.} \quad \frac{2k_H}{k_{Cl}} = e^{\left(\frac{\Delta G_{Cl} - \frac{1}{2}\Delta G_H}{RT}\right)}$$

Uwzględniony został również czynnik statystyczny, który wskazuje na to iż w strukturze *para* halo nitrobenzenów występują dwie tożsame pozycje *orto*. W związku z czym reakcje prowadzące do utworzenia odpowiedniego adduktu σ^H przebiegają ze zdwojoną szybkością (Tabela 47).

Tabela 47. Zależność szybkości reakcji nukleofila z *para*-chloronitrobenzenem w pozycje *orto* i *para* od temperatury.

T ₁ [°C]	2k _H /k _{Cl}
25	2,62×10 ⁵
5	5,15×10 ⁵
-15	1,13×10 ⁶
-35	2,80×10 ⁶
-55	8,11×10 ⁶
-75	2,96×10 ⁷
-95	1,42×10 ⁸

Wyniki tej części obliczeń wskazują, iż wraz ze wzrostem temperatury stosunek szybkości powstawania produktów addycji w pozycji *orto* oraz szybkości reakcji konkurencyjnej, podstawienia chloru maleje (Rysunek 83). Dodatkowo, przy każdej rozpatrywanej temperaturze, stosunek szybkości jest zawsze korzystny dla reakcji S_NArH, co oznacza że niezależnie od warunków termicznych reakcja addycji do węgla, przy którym znajduje się wodór przebiega szybciej niż konkurencyjna reakcja podstawienia chloru.



Rysunek 83. Zależność ilorazu stałych szybkości $\frac{2k_H}{k_{Cl}}$ od temperatury T_1 [°C].

III.6.3 Wnioski

Metody PCM oraz SMD dają możliwość dobrego odzwierciedlenia warunków reakcji prowadzonych z udziałem aprotonowego rozpuszczalnika, DMF. Wpływ cząsteczek rozpuszczalnika w modelowych reakcjach przejawia się podwyższeniem wymagań energetycznych dla poszczególnych procesów a co za tym idzie znaczne spowolnienie reakcji nukleofilowych w porównaniu z procesami zachodzącymi w próżni. W fazie skondensowanej równowaga reakcji odwracalnych przesunięta jest w stronę substratów, powodując iż w układzie cząsteczek znajduje się bardzo niskie stężenie produktów addycji.

Obniżenie temperatury układu powoduje wzrost stabilności produktów, który jest obserwowany poprzez obniżenie poziomów energetycznych poszczególnych struktur. Bezpośrednie obliczenie stałych szybkości reakcji w zależności od temperatury nie jest możliwe w ramach wykorzystanych metod DFT. Wynika to z trudności określenia rzeczywistej energii całkowitej układu, której uwzględnienie jest konieczne podczas określenia bezwzględnych wartości stałych szybkości reakcji. Mimo ograniczeń podejścia obliczeniowego, za pomocą równania Eyringa-Polanyiego określiłem względną różnicę pomiędzy poszczególnymi stałymi szybkości reakcji w zależności od temperatury. Ta część obliczeń pokazała że wraz ze spadkiem temperatury układu szybkości addycji nukleofilowej w pozycję *orto* jak i *para* maleją. Dodatkowo, niezależnie od temperatury reakcja addycji do węgla zawierającego wodór jest zawsze szybsza niż konkurencyjna reakcja podstawienia chloru.

IV Wnioski końcowe

Celem opisanych w pracy badań eksperymentalnych i teoretycznych było pogłębienie wiedzy z zakresu mechanizmów reakcji czynników nukleofilowym z elektrofilowymi nitrozwiązkami aromatycznymi. Eksperymenty spektralne oraz obliczenia metodami chemii kwantowej miały na celu weryfikację aspektów kinetycznych oraz termodynamicznych konkurencyjnych reakcji typu S_NArH oraz S_NAr .

Na podstawie badań przeprowadzonych na drodze eksperymentalnej przy pomocy spektrometru 4000 Q-Trap, których przedmiotem była wewnątrzcząsteczkowa reakcja anionów *N*-metylo-2-*X*-5-nitroacetoanilidów, ($X = H, F, Cl$) możliwym była bezpośrednia obserwacja konkurencyjnych reakcji S_NArH oraz S_NAr . Bardzo ważnym wynikiem tej części badań było zaobserwowanie po raz pierwszy w fazie gazowej reakcji σ^H -adduktów, polegającej na eliminacji cząsteczki wody z utworzeniem związków z grupa nitrozową. Dzięki temu stało się możliwe określenie względnych szybkości powstawania σ^H - i σ^X -adduktów. Wyniki eksperymentalne wsparte danymi uzyskanymi przy pomocy metod Teorii Funkcjonału Gęstości (DFT) wykazały, że procesy w fazie gazowej prowadzące do powstania σ^H -adduktów w pozycji *orto* względem grupy nitrowej pierścienia aromatycznego przebiegają szybciej, niż konkurencyjne reakcje podstawienia halogenu w pozycji *para*. W przypadku, gdy potencjalną grupą odchodząca był chlor, w ogóle nie obserwowano przebiegu reakcji S_NAr , a w przypadku fluoru, który jest jedna z najlepszych grup odchodzących w reakcji S_NAr , także dominowała reakcja tworzenia adduktu σ^H .

Wyniki obliczeń teoretycznych kinetycznego efektu izotopowego, KIE, przedstawione w rozdziale drugim, potwierdziły eksperymentalnie zmierzone wartości dla reakcji addycji anionu sulfonu chlorometylowo-fenyłowego do pierścienia 2-deutero-4-bromonitrobenzenu. Zaobserwowanie odwrotnego kinetycznego efektu izotopowego ($KIE < 1$) dla modelowych reakcji potwierdziły teorię, że etapem limitującym szybkość całego mechanizmu addycji-eliminacji w warunkach, gdy możliwa jest natychmiastowa oraz ilościowa transformacja powstałych σ -adduktów, jest etap pierwszy, w którym następuje addycja nukleofila do pierścienia aromatycznego.

W kolejnej części pracy przedmiotem modelowania molekularnego były reakcje addycji nukleofilowej w pozycje *orto* i *para* pierścieni *para*-podstawionych nitrobenzenów z udziałem różnych czynników nukleofilowych o odmiennej budowie, rozmiarze i składzie atomowym, takich jak aniony: sulfonu chlorometylowo-fenyłowego, sulfonu

chlorometylowo-metylowego, fenyloacetonitrylu, α -fenylopropionitrylu, *N*-metyloaniliny i fenolanowy. Wyniki tej części badań pozwoliły na obserwację wpływu budowy nukleofila i jego wielkości oraz zawady sterycznej wokół centrum elektrofilowego na wysokość barier aktywacji poszczególnych procesów oraz względną stabilność produktów addycji. Wyniki tej części pracy pokazały, że preferencje kinetyczne reakcji przebiegających w pozycjach *orto* i *para* pierścieni nitrobenzenu oraz *para*-fluoronitrobenzenu zależą od wielu czynników. Jednoznaczna sytuacja kinetyczna ma miejsce w przypadku reakcji wszystkich nukleofili z *para*-chloronitrobenzenem. Addycja do atomu węgla w pozycji *orto* wymaga w każdym przypadku przekroczenia niższej bariery aktywacji niż konkurencyjna reakcja podstawienia atomu chloru.

Istotnym etapem badań przeprowadzonych w ramach powyżej pracy była analiza parametrów opisujących ilościowo reaktywność, takich jak aromatyczność, elektrofilowość czy nukleofilowość. Wyniki obliczeń pokazały możliwość wiarygodnego modelowania teoretycznego tych parametrów wzdłuż ścieżki reakcji, co nie jest możliwe w ramach standardowych pomiarów eksperymentalnych. Parametr elektrofilowości obliczony dla grup opuszczających pozwolił na określenie charakteru nukleofugowego podstawianych atomów. Szereg nukleofugowy atomów od najtrudniej podstawialnych został określony $H < Cl < F$. Dodatkowo, na podstawie obliczeń określiłem ogólny szereg potencjału elektrofilowego struktur *para*-podstawionych nitrobenzenów, który w trendzie wzrastającej elektrofilowości określony został $X = OCH_3 \approx H < F < Cl < Br < CF_3 < CN$. Szczegółowa analiza tego parametru z punktu widzenia potencjału elektrofilowego zlokalizowanego na atomie węgla w pozycji *orto* względem grupy nitrowej (centrum addycji nukleofila), pozwoliło zrozumieć charakter efektu podstawnikowego. Elektrofilowość wybranych pozycji w pierścieniu węglowym nie jest ich własnością immanentną, lecz wykazywana jest dopiero w kontakcie z czynnikiem nukleofilowym jako zdolność do reorganizacji gęstości elektronowej zdeponowanej w strukturze elektrofila w wyniku utworzenia nowego wiązania σ .

Na podstawie obliczonych wartości względnych szybkości addycji modelowego nukleofila – anionu sulfonu chlorometylowo-fenyłowego – w pozycje 2, 4 oraz 6 pierścieni 2-X-4-Y-nitrobenzenów określiłem ilościowy wpływ podstawnika na szybkość addycji nukleofilowej do pierścienia aromatycznego. Szeroki zakres pochodnych umożliwił skonstruowanie dwuwymiarowych macierzy stałych szybkości oraz odpowiadających im map topologicznych $\log(k_X/k_H)$. Ta część badań pozwoliła uzupełnić wiedzę na temat efektu podstawnikowego w wielu nieopisanych ani na drodze eksperymentalnej ani teoretycznej pochodnych nitroarenów.

W ostatniej części badań teoretycznych przedstawiłem wpływ ważnych czynników wpływających na kształt mechanizmu reakcji nukleofilowych, takich jak obecność rozpuszczalnika oraz efekty temperaturowe. W porównaniu z obliczeniami w fazie gazowej wprowadzenie do układu obliczeniowego potencjału rozpuszczalnika spowodowało znaczne podwyższenie wartości barier aktywacji dla reakcji addycji nukleofilowych. Obecność rozpuszczalnika spowolniło reakcję oraz zmniejszyło różnicę pomiędzy efektami wywołanymi obecnością różnych podstawników. W fazie skondensowanej poziomy energetyczne produktów reakcji podwyższyły się, powodując iż stała równowagi reakcji przesunęła się w stronę substratów (przeciwnie niż w fazie gazowej), w wyniku czego nastąpiło obniżenie stężenia produktów addycji w układzie reakcyjnym.

Spadek temperatury systemu reagentów powoduje wzrost stabilności cząsteczek produktów. Obliczenia różnic w stałych szybkości reakcji w szerokim zakresie temperatur (-95 – 25 °C) pokazało, że obniżenie temperatury powoduje jednoczesne spowolnienie zarówno reakcji typu S_NArH jak i S_NAr . Wzrost temperatury powoduje zmniejszenie się różnicy w szybkościach obu reakcji, mimo to niezależnie od temperatury reakcja addycji nukleofilowej do węgla zawierającego wodór jest zawsze szybsza od konkurencyjnej reakcja podstawienia chloru.

Podsumowując, przeprowadzone przeze mnie badania doświadczalne i teoretyczne reakcji nukleofilowego podstawienia aromatycznego pozwoliły na stworzenie bardziej pełnego obrazu przebiegu tych reakcji. W szczególności zostały uzasadnione na drodze teoretycznej liczne obserwacje doświadczalne, dotyczące względnych szybkości addycji nukleofili do atomów węgla pierścienia nitroarenu, związanych z atomem wodoru lub grupą opuszczającą. Wykonane przeze mnie szeroko zakrojone obliczenia wykazały, że współczesne metody obliczeniowe chemii kwantowej pozwalają na wierne odwzorowanie rzeczywistego przebiegu reakcji związków organicznych i mogą stanowić wiarygodną metodę nie tylko opisu znanych reakcji, ale także przewidywania przebiegu reakcji danego typu pomiędzy reagentami, które jeszcze nie były testowane doświadczalnie.

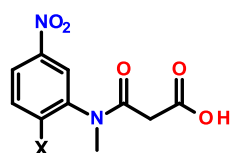
V Część eksperymentalna

Poniższy rozdział zawiera informacje techniczne dotyczące szczegółów eksperymentów opisanych powyżej. Przedstawione zostały metody syntezy związków modelowych wraz z danymi spektralnymi identyfikującymi ich strukturę, szczegóły pomiarów spektralnych oraz ogólne informacje dotyczące wykorzystanego oprogramowania, zasobów obliczeniowych czy detali opracowania wyników.

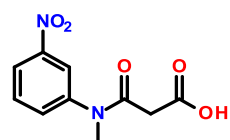
V.1 Synteza związków modelowych

Synteza *N*-metylo-2-*X*-5-nitroanilidów kwasu malonowego, (*X* = H, F, Cl).

Procedura ogólna:



Do roztworu *N*-metylo-2-*X*-5-nitroaniliny, (*X* = H, F, Cl) (0,3 mmol) w suchym chloroformie dodano 100 mg monochlorku kwasu malonowego (sporządzonego zgodnie z procedurą opisaną w literaturze [¹⁶⁰]) i pozostawiono na noc ciągle mieszając w pokojowej temperaturze. Następnie, rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczono przy pomocy HPLC na kolumnie Bionacom Velocity C18 LPH (21,2 x 250 mm) z wykorzystaniem gradientu rozpuszczalników od 50% roztworu 0,01% HCl w MeOH do 100% objętości roztworu MeOH o czystości 99,9% w 20 min. Z zebranej frakcji odparowano rozpuszczalnik do sucha, pozostałość zważono i poddano analizie spektralnej.



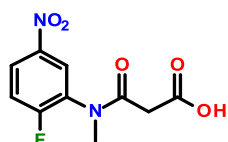
N-metylo-3-nitroanilid kwasu malonowego otrzymano z wydajnością 53%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,17 (s, 2H); 3,40 (s, 3H); 7,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,72 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H);

[160]

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 37,80 (CH_3); 37,78 (CH_2); 122,40 (CH); 123,99 (CH); 131,52 (CH); 133,17 (CH); 142,84 (C); 149,32 (C); 167,14 (C); 168,97 (C);

HRMS (ESI(-)) Obliczona masa teoretyczna dla $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_5$: 237,0511; Zmierzona: 237,0504.



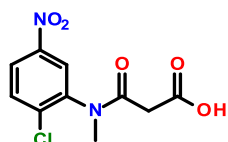
N-metylo-2-fluoro-5-nitroanilid kwasu malonowego otrzymano z wydajnością 62%.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,19 (układ AB*, 2H); 3,36 (s, 3H); 7,45 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H); 8,27 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H); 8,36 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 37,41 (CH_3); 37,65 (CH_2); 121,89 (d, $J = 22,67$ Hz, CH); 125,54 (CH); 126,60 (d, $J = 9,83$ Hz, CH); 130,28 (d, $J = 14,56$ Hz, CH); 144,82 (C); 167,14 (d, $J = 261,80$ Hz, C); 167,69 (C); 168,89 (C);

HRMS (ESI(-)) Obliczona masa teoretyczna dla $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5\text{F}$: 255,0417; Zmierzona: 255,0415.

*Zbyt mała wartość stałej sprzężenia układu AB uniemożliwia jednoznaczne określenie jej wartości.



N-metylo-2-chloro-5-nitroanilid kwasu malonowego otrzymano z wydajnością 67%.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,33 i 3,25 (układ AB, $J = 18,9$ Hz, 2H); 3,34 (s, 3H); 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,30 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 36,36 (CH_3); 37,04 (CH_2); 124,83 (CH); 125,47 (CH); 132,12 (CH); 139,78 (CH); 139,85 (C); 147,69 (C); 166,49 (C); 169,40 (C);

HRMS (ESI(-)) Obliczona masa teoretyczna dla $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$: 271,0122; Zmierzona: 271,0117.

Oryginalne pliki z widmami NMR, zamieszczone zostały na płycie CD jako załącznik.

V.2 Ogólne procedury pomiarów spektralnych

Widma masowe przedstawione w pracy zostały zarejestrowane przy pomocy spektrometru 4000 Q-TRAP, z wykorzystaniem standardowego źródła typu elektrosprej (*Turbo Ion Spray*) oraz potrójnego kwadrupola jako liniowego analizatora masy.

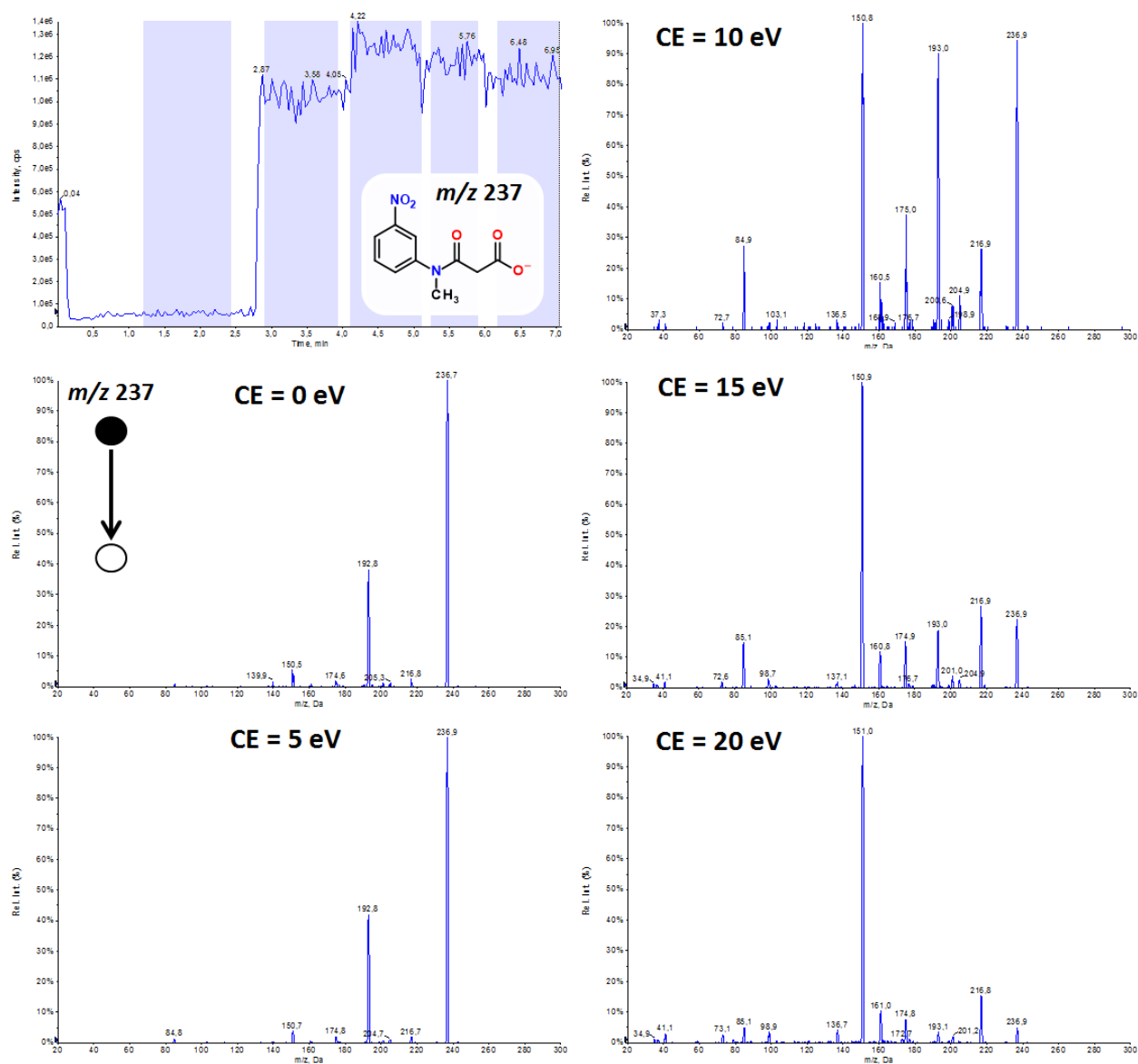
Próbki zostały rozpuszczone w metanolu, a następnie nastrzykiwane bezpośrednio do źródła. Warunki źródła jonów zostały każdorazowo optymalizowane w celu uzyskania najwyższej intensywności sygnałów analizowanych $[M - H]^-$ lub $[M - H - CO_2]^-$ w zależności od rodzaju eksperymentu. Widma fragmentacyjne zostały zarejestrowane przez fragmentację wybranych jonów w komorze zderzeń pod wpływem obojętnego gazu przy różnych energiach (0, 5, 10, 15, 20 eV). Azot został wykorzystany jako gaz rozpraszający, osłonowy oraz jako gaz kolizyjny. Dane spektralne zostały opracowane w programie Analyst 1.6 (AB Sciex). Widma zamieszczone w tekście głównym zostały poddane wygładzeniu. W wyniku pojawiających się zanieczyszczeń w analizowanych próbkach pochodnych kwasów w celu uzyskania widm wysokiej czystości (zamieszczonych w tekście głównym) do nastrzyku wykorzystałem metodę HPLC/MS. Rozdział przeprowadziłem z wykorzystaniem chromatografu Prominence LC-20 HPLC (Shimadzu, Japonia) sprzężonego ze spektrometrem 4000 Q-TRAP. Do rozdziału użyłem kolumny Phenomenex Gemini 5 μ C6-Phenyl 110A 150 x 4,6mm z liniowym gradientem eluenta, zaczynając od proporcji metanol/woda w stosunku 20:80 do 100% objętości roztworu MeOH o czystości 99,9% w czasie 20 minut. Prędkość przepływu wynosiła 0,2 ml/min.

Dodatkowo, wszystkie eksperymenty zostały powtórzone z wykorzystaniem spektrometru Synapt G-2S HDMS (Waters Inc.) w celu wykonania pomiarów masy z trybie wysokiej rozdzielczości. Uzyskane wyniki dokładnych pomiarów masy potwierdziły wzory sumaryczne jonów molekularnych i fragmentacyjnych.

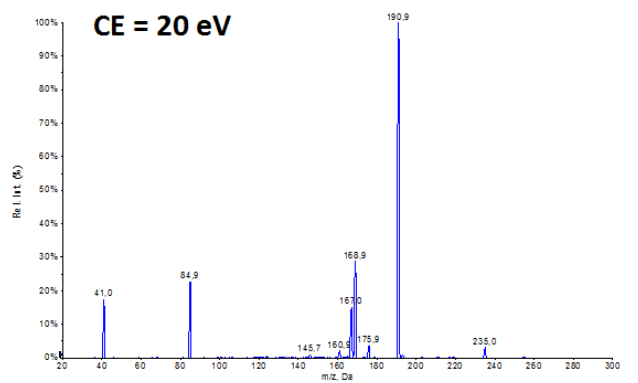
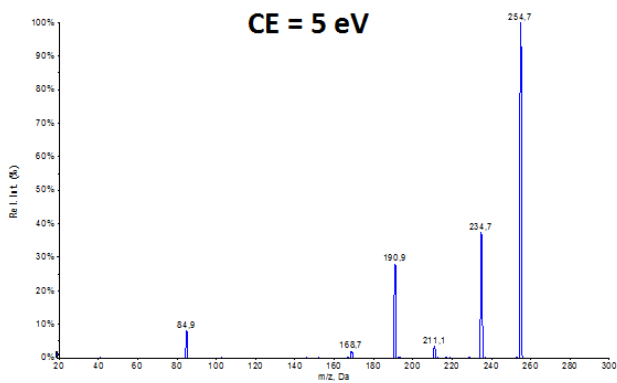
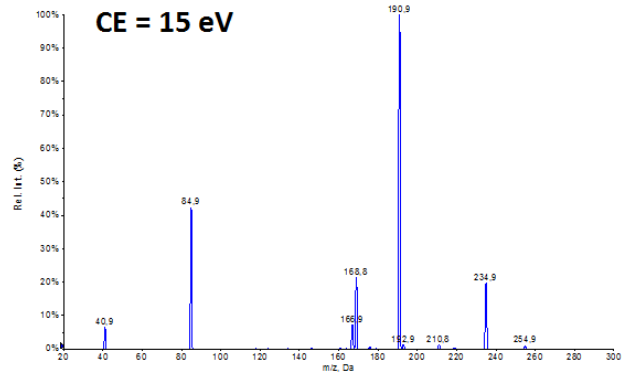
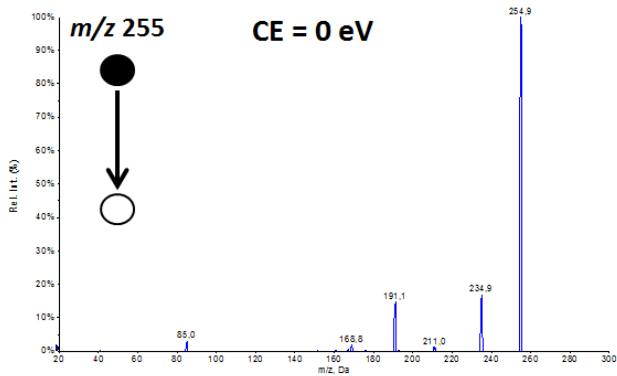
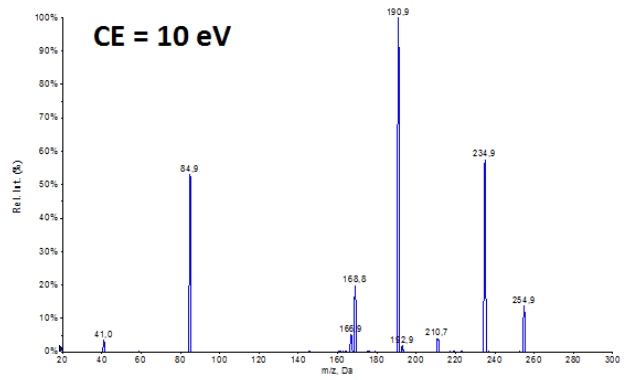
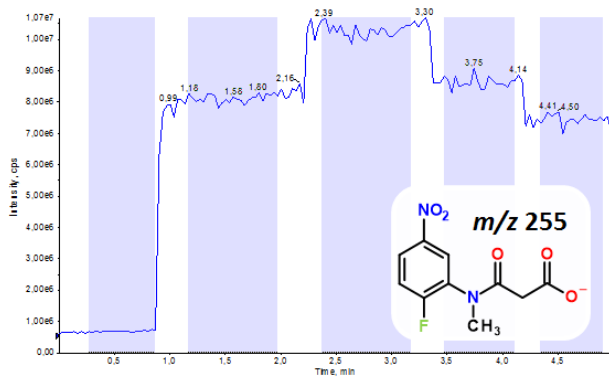
Pliki źródłowe dotyczące wszystkich zarejestrowanych pomiarów spektralnych zamieszczone zostały na płycie CD w formie załącznika.

V.3 Widma fragmentacyjne

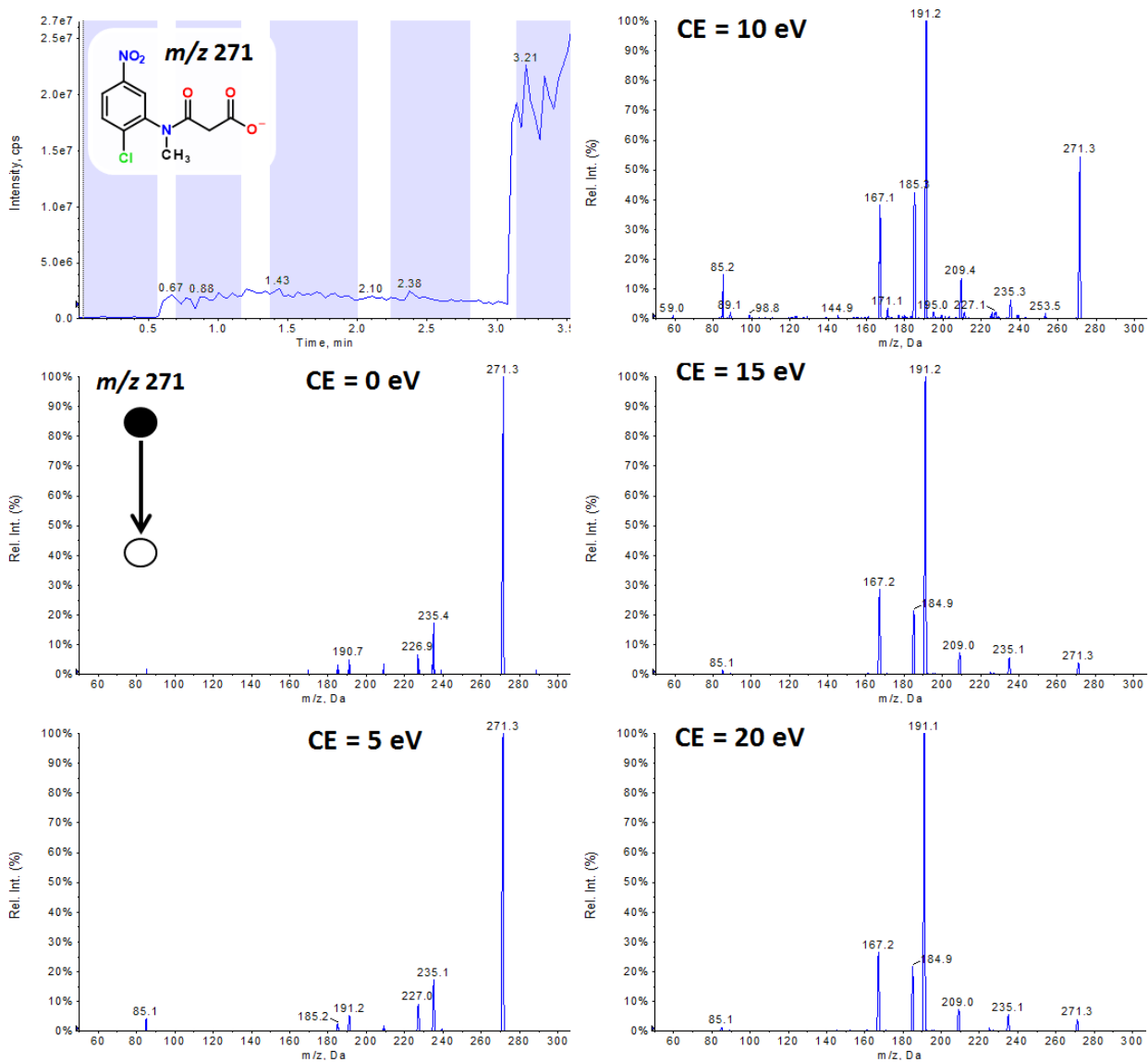
Widma fragmentacyjne zarejestrowane w komorze zderzeń spektrometru 4000 Q-TRAP w wyniku nastrzyku bezpośredniego do źródła ESI(-) roztworu próbki w MeOH.



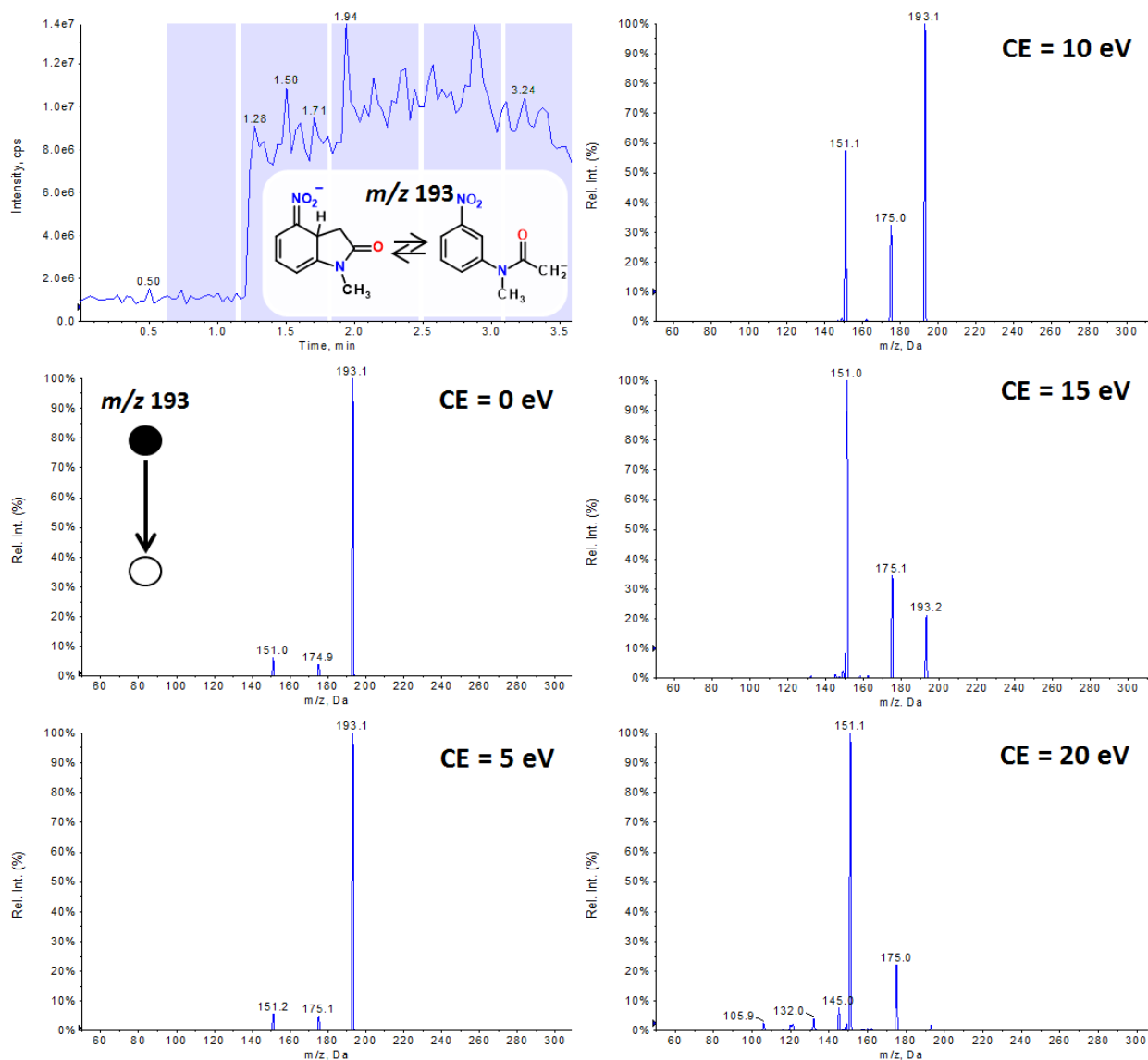
Rysunek 84. Widma fragmentacyjne anionu **2a** o masie 237 Da.



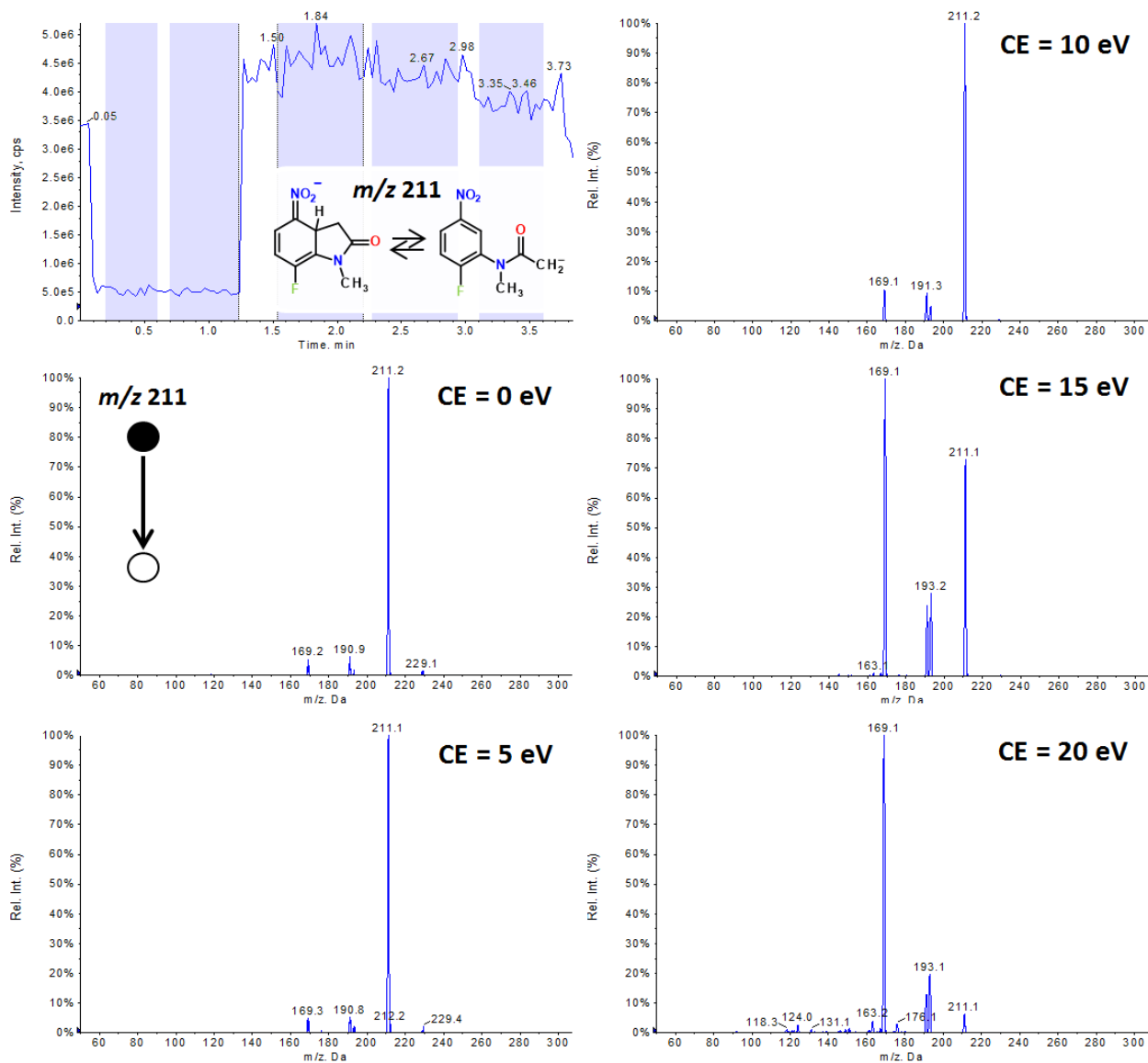
Rysunek 85. Widma fragmentacyjne anionu **2b** o masie 255 Da.



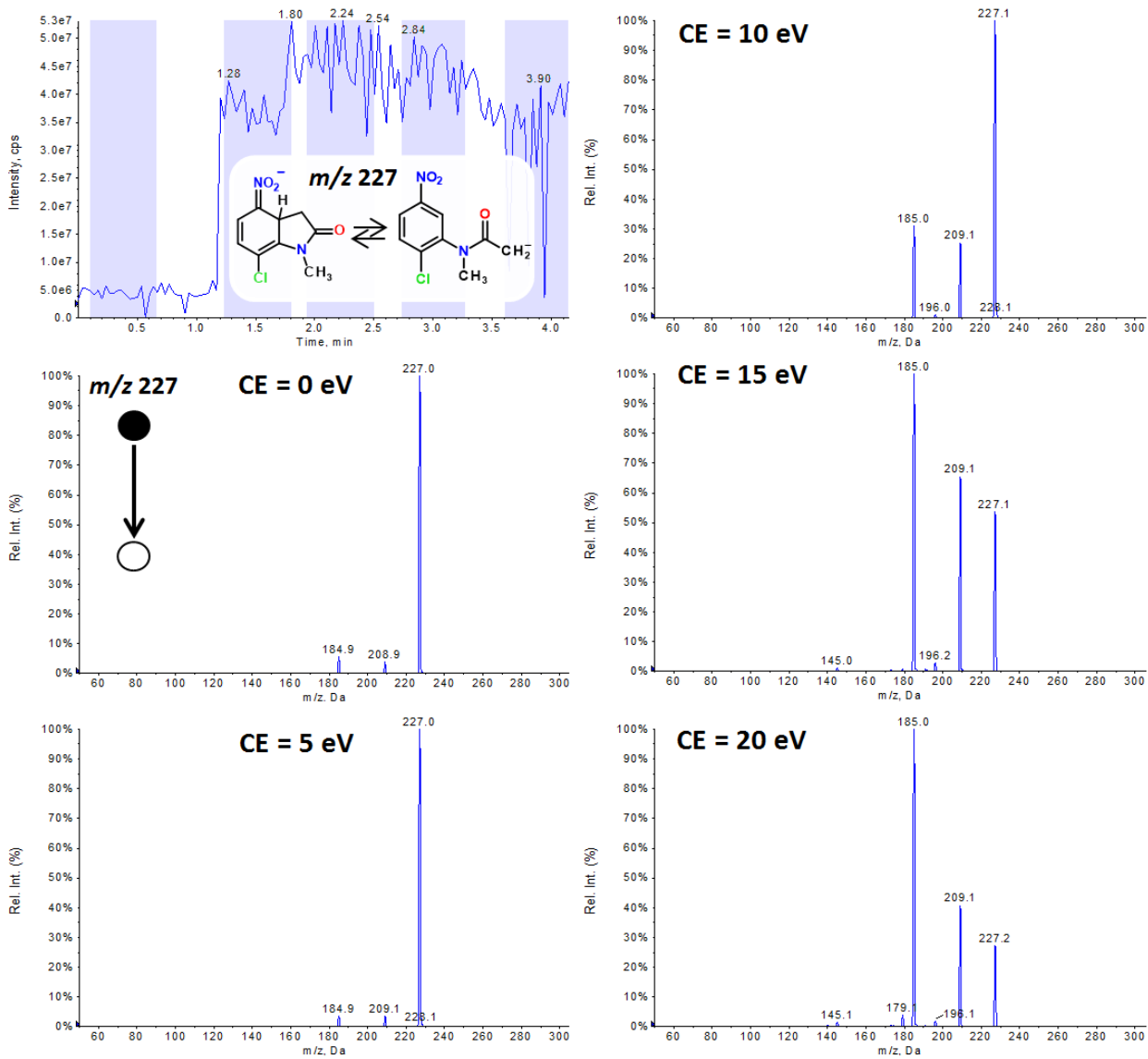
Rysunek 86. Widma fragmentacyjne anionu **2c** o masie 271 Da.



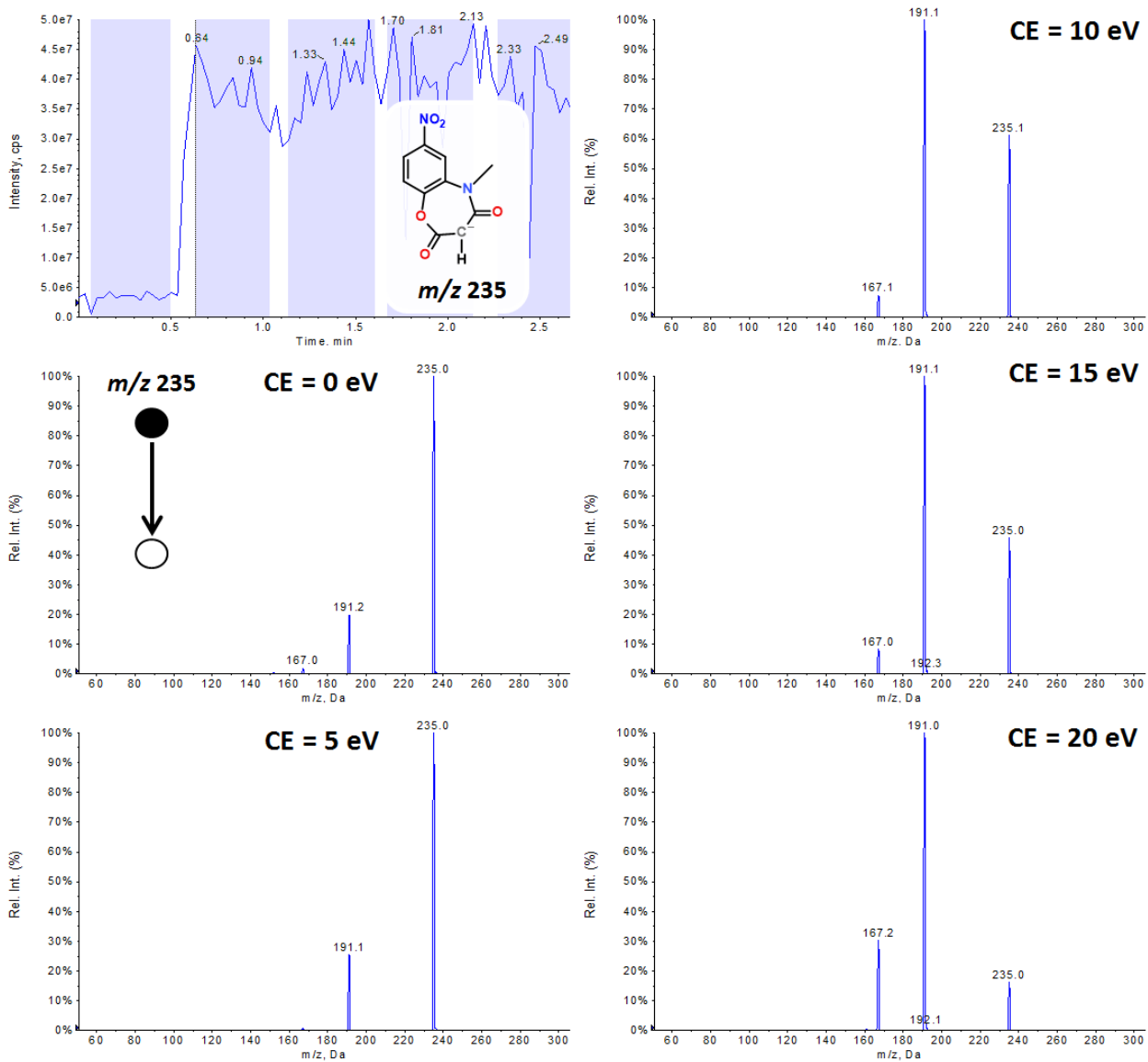
Rysunek 87. Widma fragmentacyjne anionu **1a** o masie 193 Da.



Rysunek 88. Widma fragmentacyjne anionu **1b** o masie 211 Da.



Rysunek 89. Widma fragmentacyjne anionu **1c** o masie 227 Da.



Rysunek 90. Widma fragmentacyjne anionu **3** o masie 235 Da powstałego w wyniku reakcji anionu **2c**.

V.4 Oprogramowanie i infrastruktura obliczeniowa

Znaczącą część obliczeń, których wyniki omawiam w poniższej pracy, wykonałem z wykorzystaniem zasobów komputerowych klastra obliczeniowego Zespołu Spektrometrii Mas w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk. W jego skład wchodzi dwa komputery, posiadające 32 i 16 rdzeni, pracujące pod kontrolą systemu operacyjnego Linux. Pozostałe obliczenia zostały zrealizowane z wykorzystaniem klastrów Wrocławskiego Centrum Sieciowo-Superkomputerowego (WCSS)¹⁶¹ oraz Interdyscyplinarnego Centrum Modelowania Matematycznego i Komputerowego Uniwersytetu Warszawskiego (ICM).¹⁶²

Modele związków chemicznych użytych w badaniach mechanizmów reakcji opisywanych w rozprawie zostały skonstruowane przy pomocy programów *Molden*,¹⁶³ *GaussView*¹⁶⁴ i *Avogadro*¹⁶⁵. Te same programy zostały wykorzystane do wizualizacji wyników obliczeń. Struktury płaskie związków organicznych przedstawionych w pracy powstały w programie *Symyx Draw 4.0*, należącego do pakietu *Accelrys Draw*.

Obliczenia kwantowo-chemiczne zostały wykonane przy pomocy pakietu programów *Gaussian 09* w wersji A.02 oraz D.01.⁹⁵

Do przetworzenia wyników liczbowych oraz sporządzenia wykresów wykorzystałem program Microsoft Excel.

V.5 Szczegóły ogólnej procedury obliczeniowej metodami DFT

W tekście głównym pracy zostały zamieszczone wyniki badań teoretycznych opartych o obliczenia z wykorzystaniem Teorii Funkcjonału Gęstości, wykonanych przy pomocy pakietu programów *Gaussian 09* w wersji A.02 oraz D.01.⁹⁵ obliczenia prowadziłem z wykorzystaniem szeregu różnych funkcjonałów: B3LYP,¹⁰¹ PBE1PBE,¹⁰³ CAM-B3LYP¹⁶⁶ i M06-2X.¹⁰⁵ Podstawową metodą obliczeniową, której wyniki zostały przedstawione w powyższej pracy jest PBE1PBE/6-311+G(2d,p)||PBE1PBE/6-31+G(d). W ramach której optymalizację struktur oraz obliczenia częstości drgań przeprowadziłem z wykorzystaniem umiarkowanej funkcji bazy 6-31+G(d), a energię elektronową obliczyłem w punkcie statycznym w poszerzonej bazie 6-311+G(2d,p), co znacznie skróciło czas obliczeń, nie pogarszając jakości wyników.

Struktury stanów przejściowych zostały potwierdzone na podstawie analizy obliczonych częstości drgań cząsteczek. W ich przypadku występowała jedna częstość urojona. Do obliczenia wartości poszczególnych wartości funkcji stanu (entalpia, entalpia swobodna, entropia) wykorzystałem wartości energii elektronowej obliczone z wykorzystaniem poszerzonej bazy funkcyjnej oraz poprawki: ZPE (*Zero-point energy*) i korekty termiczne obliczone z wykorzystaniem mniejszej bazy. Dane energetyczne w całej pracy, z wyłączeniem rozdziału III.6.2, zostały obliczone dla temperatury 25 °C. W przypadku gdy dla każdego z procesów możliwym było określenie więcej niż jednej geometrii stanu przejściowego lub produktu końcowego reakcji, różniących się konformacją, wkład w przedstawione wartości energetyczne wszystkich struktur został uwzględniony z wykorzystaniem standardowego rozkładu Boltzmann'a.

Oryginalne pliki wejściowe oraz wynikowe z przeprowadzonych obliczeń zostały załączone do pracy na płycie DVD.

V.6 Szczegóły obliczeń wskaźników reaktywności

Optymalizację geometrii reagentów, na podstawie których przeprowadziłem obliczenia parametrów aromatyczności, elektrofilowości i nukleofilowości w rozdziałach III.4.1 oraz III.4.2, odnoszących się do poszczególnych etapów reakcji, wykonałem na wykorzystując metodę PBE1PBE/6-31+G(d). Aby określić struktury geometryczne odpowiadające poszczególnym etapom reakcji przeskanowałem powierzchnię energii potencjalnej wzdłuż zmiennej określającej odległość między centrum elektrofilowym w pozycjach *orto* i *para* względem grupy nitrowej, a centrum nukleofilowym nukleofila. Reagenty były zbliżane do siebie z krokiem 0,15 Å, a struktury w każdym kroku były optymalizowane. W przypadku reakcji S_NAr, gdzie w konsekwencji addycji nukleofila następuje eliminacja grupy odchodzącej, pełną ścieżkę reakcji obrazuje zmiana dwóch odległości Nu-C i C-LG. Przedstawienie obu wartości na jednym wykresie jest skomplikowane, stąd na zamieszczonych w pracy rysunkach została wprowadzona oś wirtualna, na której każdy krok reakcji ma stałą wartość umowną, a znaczące punkty na ścieżce reakcji, odnoszące się do substratów, stanów przejściowych oraz produktów reakcji zostały dodatkowo określone w formie opisowej. Zabieg ten został zaproponowany przez autorów pracy, na której się wzorowałem.¹¹⁹

Analizę odległości międzyatomowych wykonałem w oparciu o geometrie zoptymalizowane metodą PBE1PBE/6-31+G(d). Analizę populacyjną gęstości elektronowej na atomach cząsteczek obliczyłem w punkcie, bez dodatkowej optymalizacji, metodą Hirshfelda¹⁶⁷ na poziomie UPBE1PBE/6-311+G(d,p).

V.6.1. Indeks aromatyczności HOMA

Model oscylatora harmonicznego HOMA¹³⁷ (*The Harmonic Oscillator Model of Aromaticity*) wykorzystałem w celu opisanie zmian aromatyczności pierścieni modelowych nitrobenzenów wzdłuż ścieżki reakcji. Indeks aromatyczności HOMA obliczyłem w każdym punkcie omawianych reakcji w oparciu o parametry geometryczne pierścienia obliczonych metodą PBE1PBE/6-31+G(d). Wartość indeksu HOMA opisuje równanie:

$$\text{Równanie 27.} \quad HOMA = 1 - \frac{\alpha}{n} \sum (R_{opt} - R_i)^2$$

gdzie n to liczba wiązań w pierścieniu aromatycznym, α to stała empiryczna (257,7), R_{opt} optymalna odległości C-C w pierścieniu aromatycznym (1,388 Å) oraz R_i to obliczona odległość międzyatomowa.

V.6.2. Elektrofilowość i nukleofilowość globalna i lokalna

Podobnie jak w przypadku zmian aromatyczności, poniższe parametry obliczyłem na podstawie geometrii odnoszących się do poszczególnych etapów reakcji, obliczonych metodą PBE1PBE/6-31+G(d). Analizę populacyjną gęstości elektronowej na atomach cząsteczek obliczyłem w punkcie metodą Hirshfelda¹⁶⁷ na poziomie UPBE1PBE/6-311+G(d,p).

Parametr globalnej nukleofilowości struktur obliczyłem wykorzystując równanie zaproponowane przez Jaramilo i współpracowników¹⁶⁸:

$$\text{Równanie 28.} \quad \omega_{\text{globalna}}^- = \frac{[\eta_{Nu^-} \times (\mu_{Nu^-} - \mu_{PG})^2]}{[2 \times (\eta_{Nu^-} + \eta_{PG})^2]}$$

Globalną elektrofilowość struktur obliczyłem w oparciu o równanie zaproponowane przez Parra i współpracowników,¹⁴⁹ w następującej postaci:

$$\text{Równanie 29.} \quad \omega_{\text{globalna}}^+ = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

Potencjał chemiczny μ definiuje równanie:¹⁶⁹

$$\text{Równanie 30.} \quad \mu = -\frac{1}{2}(IE - EA)$$

Parametr określający tzw. twardość chemiczną (*chemical hardness*) η ,¹⁷⁰ obliczyłem zgodnie z:

$$\text{Równanie 31.} \quad \eta = IE - EA$$

gdzie IE to energia jonizacji (*ionization energy*), która określa zmianę energii układu wywołaną oderwaniem elektronu. Oznacza to, że wartość IE to entalpia swobodna, którą

należy dostarczyć do układu w celu oderwania od niego jednego elektronu, obliczona zgodnie z równaniem:

$$\text{Równanie 32.} \quad IE = \Delta G_{N-1} - \Delta G_N$$

Drugi człon równania określającego wartość twardości chemicznej, odnosi się do wartości powinowactwa do elektronu EA (*electron affinity*) zdefiniowanej równaniem:

$$\text{Równanie 33.} \quad EA = \Delta G_N - \Delta G_{N+1}$$

gdzie ΔG_N to entalpia swobodna układu N -elektronowego oraz, odpowiednio, ΔG_{N+1} - układu zawierającego $N+1$ elektronów oraz ΔG_{N-1} - układu o $N-1$ liczbie elektronów. Do obliczeń dotyczących globalnej elektrofilowości oraz nukleofilowości entalpia swobodna $\Delta G_{globalna}$ dla układów substratów obliczona została zgodnie z równaniem:

$$\text{Równanie 34.} \quad \Delta G_{globalna} = \Delta G_{NB} + \Delta G_{Nu^-}$$

gdzie $\Delta G_{globalna}$ to suma entalpii swobodnej nitrobenzenu ΔG_{NB} oraz nukleofila ΔG_{Nu^-} .

Lokalne parametry nukleofilowości oraz elektrofilowości obliczyłem w oparciu o równania:^{119, 120}

$$\text{Równanie 35.} \quad \omega_{lokalna}^- = \sum_{k \in G} f_k^- \omega_{globalna}^-$$

$$\text{Równanie 36.} \quad \omega_{lokalna}^+ = \sum_{k \in G} f_k^+ \omega_{globalna}^+$$

gdzie k to numer atomu należącego do lokalnej grupy atomów G a f_k^- , f_k^+ to wartości funkcji Fukui,¹⁵⁵ obliczone zgodnie z równaniami:

$$\text{Równanie 37.} \quad f^-(\vec{r}) = \rho_N(\vec{r}) - \rho_{N-1}(\vec{r})$$

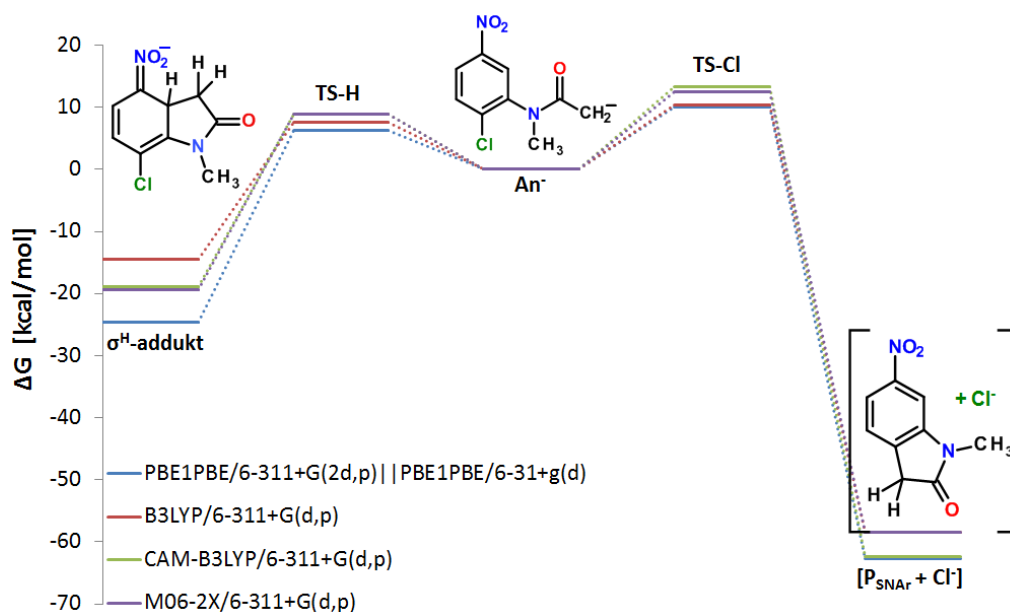
$$\text{Równanie 38.} \quad f^+(\vec{r}) = \rho_{N+1}(\vec{r}) - \rho_N(\vec{r})$$

gdzie $\rho_N(\vec{r})$, $\rho_{N-1}(\vec{r})$, $\rho_{N+1}(\vec{r})$ to gęstości elektronowe układów atomowych zawierających odpowiednio N liczbę elektronów, $N-1$ oraz $N+1$ liczby elektronów, obliczonych metodą Hirshfelda¹⁶⁷ na poziomie UPBE1PBE/6-311+G(d,p).

V.7 Wybór metody obliczeniowej oraz dodatkowe parametry energetyczne reakcji

Podstawową metodą obliczeniową przedstawioną w powyższej pracy jest PBE1PBE/6-311+G(2d,p)||PBE1PBE/6-31+G(d) w ramach Teorii Funkcjonału Gęstości. W trakcie doboru odpowiedniej metody obliczeniowej do modelowania reakcji anionowych w fazie gazowej, przetestowałem szereg funkcjonałów DFT. Wyniki tych obliczeń zostały zamieszczone poniżej.

Obliczenia przedstawione w rozdziale III.1, dotyczące modelowej reakcji wewnątrzcząsteczkowej addycji centrum nukleofilowego do pierścienia aromatycznego w reakcji anionu *N*-metylo-2-chloro-5-nitroacetoanilidu, pozwoliły na wybór optymalnego poziomu obliczeniowego. Przeprowadziłem obliczenia czterema metodami: PBE1PBE/6-311+G(2d,p)||PBE1PBE/6-31+G(d), B3LYP/6-311+G(d,p), CAMB3LYP/6-311+G(d,p) i M06-2X/6-311+G(d,p).



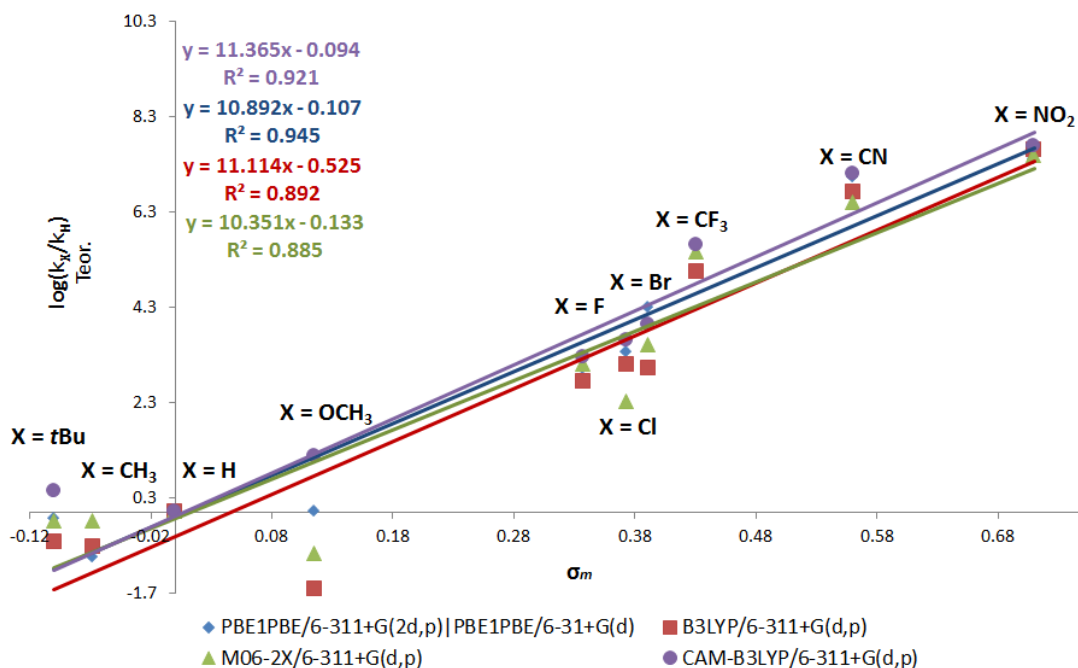
Rysunek 91. Diagram energetyczny reakcji S_NArH i S_NAr anionu **2c** obliczony czterema metodami..

Wszystkie przedstawione metody umożliwiają uzyskanie zbliżonych parametrów energetycznych modelowej reakcji. Różnice wartości poszczególnych barier aktywacji i poziomów określających stabilności produktów różnią się do kilku kcal/mol, ale wszystkie cztery metody prowadzą do tych samych wniosków jakościowych.

Tabela 48. Wartości entalpii swobodnej Gibbsa ΔG w [kcal/mol] dla modelowej reakcji anionu **2c** na czterech poziomach obliczeniowych.

	An ⁻	TS-H	σ^H -addukt	TS-Cl	[P _{SNAr} + Cl ⁻]
PBE1PBE/6-311+G(2d,p)	0	6,3	-24,7	10,1	-62,6
PBE1PBE/6-31+g(d)	0	6,3	-24,7	10,1	-62,6
B3LYP/6-311+G(d,p)	0	7,7	-14,5	10,4	-58,4
CAM-B3LYP/6-311+G(d,p)	0	8,9	-18,9	13,3	-62,4
M06-2X/6-311+G(d,p)	0	8,8	-19,4	12,5	-58,5

Dodatkową pogłębioną analizę stosowalności metod przeprowadziłem w kontekście wyników obliczeń przedstawionych w rozdziale III.5. Przy pomocy czterech metod DFT wykonałem obliczenia reakcji addycji modelowego nukleofila, anionu sulfonu chlorometylowo-fenyłowy z 4-X-nitrobenzenami.



Rysunek 92. Porównanie metod obliczeniowych zastosowanych do obliczenia względnych stałych szybkości reakcji addycji modelowego nukleofila w pozycję 2 pierścieni 4-X-nitrobenzenów i ich korelacji ze stałymi Hammetta σ_{meta} .

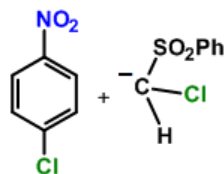
Podobnie jak w przypadku reakcji wewnątrzcząsteczkowych, wyniki obliczeń różnymi metodami względnych szybkości procesów międzycząsteczkowych nie różnią się znacząco. Przedstawiona na Rysunku 94 korelacja obliczonych względnych stałych szybkości i stałych Hammetta σ_{meta} wskazuje, że najwyższy parametr korelacji $R^2 = 0,945$ mają wyniki obliczone z wykorzystaniem funkcjonu PBE1PBE. Względnie umiarkowany rozmiar funkcji bazy 6-31+G(d) wykorzystany do optymalizacji geometrii i obliczeń częstości jest wystarczający

i daje bardzo dobry obraz struktury elektronowej reagentów. Dodatkowo, metoda łączona, w której obliczenia geometrii wykonywane są na niższym poziomie, a obliczenie parametrów energetycznych w punkcie z zastosowaniem większej bazy 6-311+G(2d,p), powoduje znaczne skrócenie czasu obliczeniowego.

Biorąc pod uwagę powyższe wyniki, jako metodę podstawową wybrałem PBE1PBE/6-311+G(2d,p)||PBE1PBE/6-31+G(d). Moje dotychczasowe doświadczenie w modelowaniu właściwości anionów średniej wielkości cząsteczek organicznych, a w szczególności parametru powinowactwa do protonu (PA) szeregu pochodnych aromatycznych kwasów karboksylowych oraz odpowiadających im anionów fenidowych, pokazały wyjątkowo dobrą zbieżność wyników uzyskanych tą metodą z danymi eksperymentalnymi.¹⁷¹ Inne popularne funkcjonały takie jak B3LYP czy M06-2X cechowały o wiele większe wskaźniki błędów względnych. Dodatkowo, przeprowadzenie setek obliczeń dotyczących związków organicznych średniego rozmiaru pokazały, że zastosowanie umiarkowanej bazy 6-31+G(d) pozwala na dobry opis budowy przestrzennej cząsteczek. Obliczenie energii w punkcie na wyższym poziomie 6-311+G(2d,p), pozwala na doprecyzowanie parametrów termodynamicznych i kinetycznych w oparciu o wysoce dokładny opis gęstości elektronowej w badanych cząsteczkach. Dalsze zwiększenie bazy funkcyjnej nie zmienia poziomu dokładności w przypadku metod DFT. W konsekwencji, wybrana metoda obliczeń jest rozsądnym kompromisem pomiędzy dokładnością obliczeń i czasem ich wykonania oraz wymaganiami sprzętowymi.

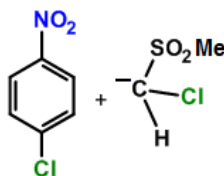
Załącznik do rozdziału III.3

Tabela 49. Wartości energii swobodnej Gibbsa, ΔG w kcal/mol reakcji anionu sulfonu chlorometylowo-fenyłowy w pozycje *orto* i *para* pierścienia z *para*-chloronitrobenzenem.



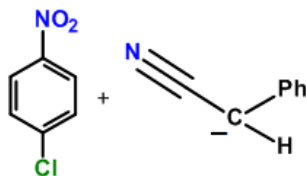
Metoda DFT	Substraty	TS-H	σ^H addukt	TS-Cl	[P _{SNAr} +Cl ⁻]	P _{SNAr} +Cl ⁻	P _{SNAr} ⁻ HCl
PBE1PBE/6-311+G(2d,p)	0	6,5	-7,9	10,4	-39,9	-18,6	-33,9
PBE1PBE/6-31+g(d)							
B3LYP/6-311+G(d,p)	0	7,7	-14,5	10,4	-58,39	-20,4	-32,4
CAM-B3LYP/6-311+G(d,p)	0	8,9	-18,9	13,3	-62,39	-23,3	-32,7
M06-2X/6-311+G(d,p)	0	8,8	-19,4	12,5	-58,49	-20,4	-32,4

Tabela 50. Wartości energii swobodnej Gibbsa, ΔG w kcal/mol reakcji anionu sulfonu chlorometylowo-metyłowego w pozycje *orto* i *para* pierścienia z *para*-chloronitrobenzenem.



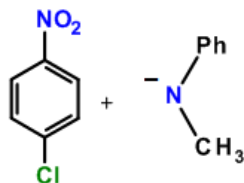
Metoda DFT	Substraty	TS-H	σ^H addukt	TS-Cl	[P _{SNAr} +Cl ⁻]	P _{SNAr} +Cl ⁻	P _{SNAr} ⁻ HCl
PBE1PBE/6-311+G(2d,p)	0	3,3	-9,1	7,2	-39,3	-22,9	-37,8
PBE1PBE/6-31+g(d)							
B3LYP/6-311+G(d,p)	0	6,3	-2,4	10,0	-37,4	-22,5	-34,9
CAM-B3LYP/6-311+G(d,p)	0	6,4	-6,0	11,4	-48,5	-25,0	-34,9
M06-2X/6-311+G(d,p)	0	-1,2	-14,5	2,7	-52,1	-26,4	-37,3

Tabela 51. Wartości energii swobodnej Gibbsa, ΔG w kcal/mol reakcji anionu fenyloacetonitrylu w pozycje *orto* i *para* pierścienia z *para*-chloronitrobenzenem.



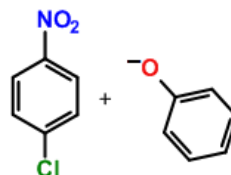
Metoda DFT	Substraty	TS-H	σ^H addukt	TS-Cl	[P _{SNAr} +Cl ⁻]	P _{SNAr} +Cl ⁻	P _{SNAr} ⁻ HCl
PBE1PBE/6-311+G(2d,p)	0	9,1	4,7	11,8	-29,8	-9,1	-32,1
PBE1PBE/6-31+g(d)	0	12,7	11,0	14,2	-28,5	-9,8	-31,3
B3LYP/6-311+G(d,p)	0	11,2	6,1	15,0	-33,5	-14,9	-30,7
M06-2X/6-311+G(d,p)	0	4,5	-0,2	8,3	-32,7	-12,4	-30,4

Tabela 52. Wartości energii swobodnej Gibbsa, ΔG w kcal/mol reakcji anionu *N*-metyloaniliny w pozycje *orto* i *para* pierścienia z *para*-chloronitrobenzenem.



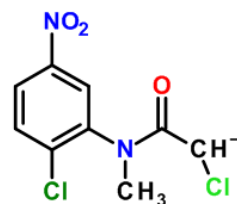
Metoda DFT	Substraty	TS-H	σ^H addukt	TS-Cl	[P _{SNAr} +Cl ⁻]	P _{SNAr} +Cl ⁻	P _{SNAr} ⁻ HCl
PBE1PBE/6-311+G(2d,p)	0	3,3	-3,5	7,2	-39,5	-26,8	-
PBE1PBE/6-31+g(d)	0	6,6	3,1	9,4	-38,6	-28,5	-
B3LYP/6-311+G(d,p)	0	6,2	-2,1	10,3	-42,8	-32,9	-
M06-2X/6-311+G(d,p)	0	-0,3	-9,6	1,6	-45,7	-31,7	-

Tabela 53. Wartości energii swobodnej Gibbsa, ΔG w kcal/mol reakcji anionu fenolanolowego w pozycje *orto* i *para* pierścienia z *para*-chloronitrobenzmem.



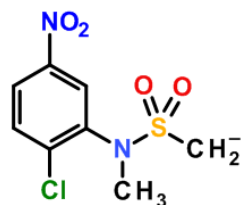
Metoda DFT	Substraty	TS-H	σ^H addukt	TS-Cl	$[P_{SNAr}+Cl^-]$	$P_{SNAr}+Cl^-$	$P_{SNAr}^- HCl$
PBE1PBE/6-311+G(2d,p)	0	8,9	10,1	10,1	-17,0	-7,9	-
PBE1PBE/6-31+g(d)							
B3LYP/6-311+G(d,p)	0	12,5	14,0	12,0	-16,6	-8,8	-
CAM-B3LYP/6-311+G(d,p)	0	11,1	12,0	11,8	-20,1	-12,6	-
M06-2X/6-311+G(d,p)	0	5,1	6,3	6,0	-23,2	-12,6	-

Tabela 54. Wartości energii swobodnej Gibbsa, ΔG w kcal/mol reakcji wewnątrzcząsteczkowych anionu *N*-metylo-2-chloro-5-nitrochloroacetanilidu.



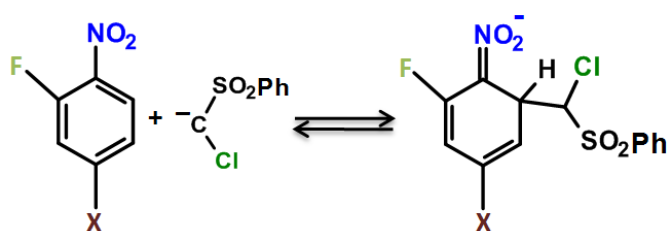
Metoda DFT	Substraty	TS-H	σ^H addukt	TS-Cl	$[P_{SNAr}+Cl^-]$	$P_{SNAr}+Cl^-$	$P_{SNAr}^- HCl$
PBE1PBE/6-311+G(2d,p)	0	7,2	-15,9	8,9	-49,2	-35,6	-59,9
PBE1PBE/6-31+g(d)							
B3LYP/6-311+G(d,p)	0	7,8	-12,1	8,4	-51,0	-39,0	-60,6
CAM-B3LYP/6-311+G(d,p)	0	9,5	-15,0	11,6	-53,9	-41,7	-59,6
M06-2X/6-311+G(d,p)	0	9,8	-15,8	10,5	-52,0	-36,1	-55,8

Tabela 55. Wartości energii swobodnej Gibbsa, ΔG w kcal/mol reakcji wewnątrzcząsteczkowych anionu *N*-metylo-(2-chloro-5-nitro)-metanosulfoanilidu.



Metoda DFT	Substraty	TS-H	σ^H addukt	TS-Cl	$[P_{SNAr}+Cl^-]$	$P_{SNAr}+Cl^-$	$P_{SNAr}^- HCl$
PBE1PBE/6-311+G(2d,p)	0	4,1	-12,3	5,2	-50,2	-31,8	-46,6
PBE1PBE/6-31+g(d)	0	7,1	-6,0	7,3	-49,2	-31,5	-45,5
B3LYP/6-311+G(d,p)	0	1,8	-10,3	8,7	-52,6	-31,5	-45,5
M06-2X/6-311+G(d,p)	0	8,3	-9,0	13,7	-46,9	-27,4	-39,1

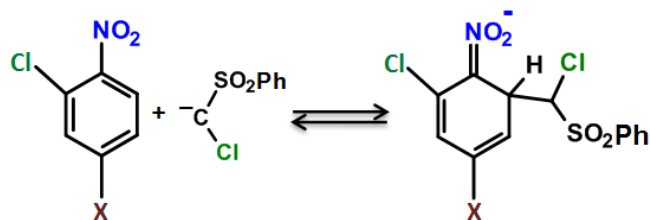
Załącznik do rozdziału III.5



Rysunek 93. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 2-F-4-X-nitrobenzenu.

Tabela 56. Parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 2-F-4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie PBE1PBE/6-311+G(2d,p)||PBE1PBE/6-31+g(d).

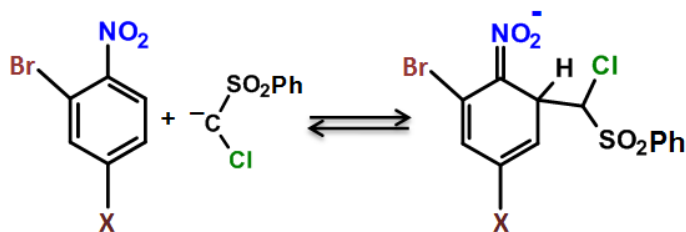
X=	Substraty	ΔG [kcal/mol]		ΔH [kcal/mol]		ΔS [cal/(mol·K)]	
		TS _{ORTO-H}	σ^H -addukt	TS _{ORTO-H}	σ^H -addukt	TS _{ORTO-H}	σ^H -addukt
CH ₃	0	9,3	0,3	-3,3	-14,1	-42,1	-48,1
H	0	7,9	-1,3	-3,9	-14,7	-39,6	-45,1
F	0	4,4	-5,4	-7,3	-18,8	-39,4	-45,2
Cl	0	3,9	-6,7	-7,6	-20,0	-38,7	-44,6
Br	0	3,5	-7,8	-8,7	-21,3	-41,1	-45,3
CF ₃	0	1,2	-9,3	-11,4	-23,6	-42,2	-47,9
CN	0	-1,5	-18,5	-13,2	-25,9	-39,3	-25,0



Rysunek 94. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 2-Cl-4-X-nitrobenzenu.

Tabela 57. Parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 2-Cl-4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie PBE1PBE/6-311+G(2d,p)||PBE1PBE/6-31+g(d)

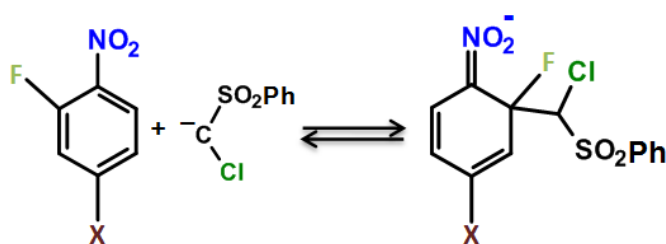
X=	Substraty	ΔG [kcal/mol]		ΔH [kcal/mol]		ΔS [cal/(mol·K)]	
		TS _{ORTO-H}	σ^H -addukt	TS _{ORTO-H}	σ^H -addukt	TS _{ORTO-H}	σ^H -addukt
CH ₃	0	9,1	-0,3	-3,3	-14,3	-41,6	-47,0
H	0	7,5	-1,6	-4,2	-14,8	-39,2	-44,5
F	0	4,0	-5,7	-7,5	-18,9	-38,8	-44,3
Cl	0	4,0	-6,2	-7,7	-19,4	-39,0	-44,6
Br	0	3,5	-7,7	-8,4	-20,7	-39,9	-43,5
CF ₃	0	1,2	-9,6	-10,9	-23,3	-40,5	-45,7
CN	0	-1,6	-12,1	-13,6	-25,5	-40,1	-45,0



Rysunek 95. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 2-Br-4-X-nitrobenzenu.

Tabela 58. Parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 2-Br-4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie PBE1PBE/6-311+G(2d,p)||PBE1PBE/6-31+g(d)

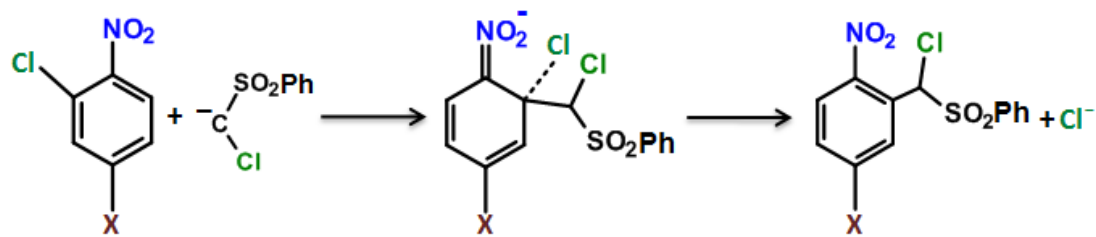
X=	Substraty	ΔG [kcal/mol]		ΔH [kcal/mol]		ΔS [cal/(mol•K)]	
		TS _{ORTO} -H	σ^H -addukt	TS _{ORTO} -H	σ^H -addukt	TS _{ORTO} -H	σ^H -addukt
CH ₃	0	8,8	-1,7	-3,8	-15,8	-42,5	-47,3
H	0	7,1	-3,4	-5,0	-16,6	-40,3	-44,3
F	0	3,8	-7,5	-8,2	-20,6	-40,3	-43,9
Cl	0	3,5	-9,1	-8,6	-21,5	-40,6	-41,6
Br	0	2,2	-9,9	-9,8	-23,5	-40,3	-45,6
CF ₃	0	0,9	-10,3	-10,6	-24,2	-38,6	-46,7
CN	0	-2,0	-13,6	-13,8	-26,6	-39,7	-43,4



Rysunek 96. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścienia 2-F-4-X-nitrobenzenu.

Tabela 59. Parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścienia 2-F-4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie PBE1PBE/6-311+G(2d,p)||PBE1PBE/6-31+g(d)

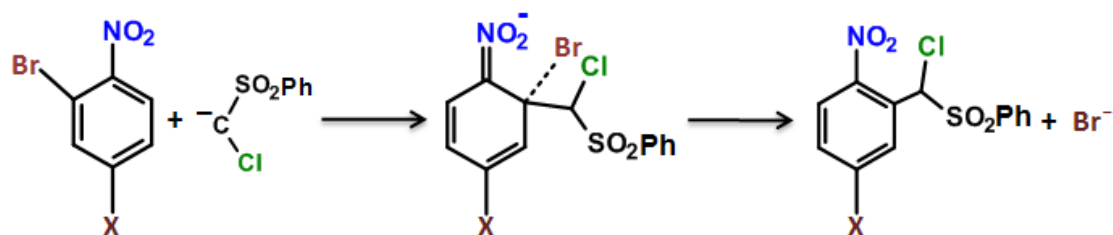
X=	Substraty	ΔG [kcal/mol]		ΔH [kcal/mol]		ΔS [cal/(mol•K)]	
		TS _{ORTO}	σ^F -addukt	TS _{ORTO}	σ^F -addukt	TS _{ORTO}	σ^F -addukt
CH ₃	0	10,0	-5,9	-3,3	-20,3	-44,6	-48,4
H	0	9,7	-10,2	-4,7	-25,5	-48,4	-51,3
F	0	6,4	-11,9	-6,1	-25,7	-42,1	-46,2
Cl	0	5,8	-12,8	-6,7	-26,6	-41,9	-46,5
Br	0	5,7	-13,6	-7,1	-27,7	-42,9	-47,6
CF ₃	0	3,7	-14,8	-8,6	-29,6	-41,0	-49,5
CN	0	4,4	-18,5	-8,2	-32,3	-42,4	-46,2



Rysunek 97. Reakcja podstawienia chloru w pozycji 2 pierścienia 2-Cl-4-X-nitrobenzenu.

Tabela 60. Parametry energetyczne reakcji podstawienia chloru w pozycji 2 pierścienia 2-Cl-4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie PBE1PBE/6-311+G(2d,p)||PBE1PBE/6-31+g(d)

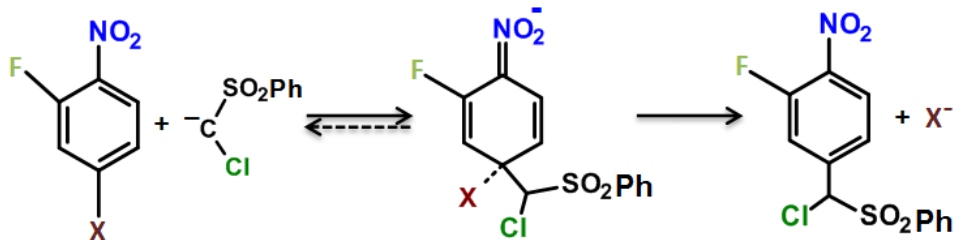
X=	Substraty	ΔG [kcal/mol]		ΔH [kcal/mol]		ΔS [cal/(mol·K)]	
		TS _{ORTO}	[P _{SNAr} + X ⁻]	TS _{ORTO}	[P _{SNAr} + X ⁻]	TS _{ORTO}	[P _{SNAr} + X ⁻]
CH ₃	0	12,9	-35,1	-0,6	-47,6	-45,3	-41,8
H	0	12,4	-32,9	-0,4	-44,6	-42,8	-39,3
F	0	8,8	-35,3	-4,0	-47,2	-42,9	-40,0
Cl	0	8,6	-34,3	-4,0	-46,5	-42,2	-40,9
Br	0	8,4	-34,9	-4,3	-46,7	-42,5	-39,7
CF ₃	0	8,6	-36,6	-4,5	-48,9	-44,0	-41,5
CN	0	9,2	-37,7	-3,2	-49,9	-41,4	-40,9



Rysunek 98. Reakcja podstawienia bromu w pozycji 2 pierścienia 2-Br-4-X-nitrobenzenu.

Tabela 61. Parametry energetyczne reakcji podstawienia bromu w pozycji 2 pierścienia 2-Br-4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie PBE1PBE/6-311+G(2d,p)||PBE1PBE/6-31+g(d)

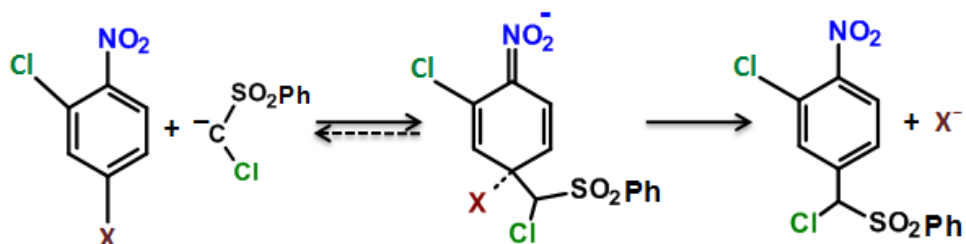
X=	Substraty	ΔG [kcal/mol]		ΔH [kcal/mol]		ΔS [cal/(mol·K)]	
		TS _{ORTO}	[P _{SNAr} + X ⁻]	TS _{ORTO}	[P _{SNAr} + X ⁻]	TS _{ORTO}	[P _{SNAr} + X ⁻]
CH ₃	0	17,1	-35,0	-1,9	-47,9	-63,8	-43,4
H	0	14,5	-34,9	1,0	-48,3	-45,5	-44,8
F	0	13,5	-36,4	-5,6	-49,7	-64,0	-44,7
Cl	0	12,7	-36,5	-5,5	-49,7	-61,0	-44,4
Br	0	11,5	-40,6	-0,9	-52,7	-41,5	-40,8
CF ₃	0	11,9	-37,9	-4,8	-51,4	-55,9	-45,2
CN	0	9,4	-40,0	-3,2	-53,0	-42,4	-43,7



Rysunek 99. Reakcja nukleofilową w pozycji 4 pierścienia 2-F-4-X-nitrobenzenu.

Tabela 62. Parametry energetyczne reakcji nukleofilowej w pozycji 4 pierścienia 2-F-4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie PBE1PBE/6-311+G(2d,p)||PBE1PBE/6-31+g(d).

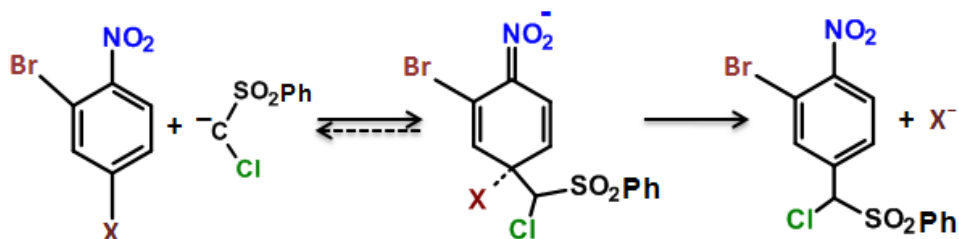
X=	Substraty	ΔG [kcal/mol]		ΔH [kcal/mol]		ΔS [cal/(mol·K)]	
		TS_{PARA}	σ^X -addukt	TS_{PARA}	σ^X -addukt	TS_{PARA}	σ^X -addukt
H	0	5,0	-1,3	-6,5	-14,0	-37,6	-42,3
F	0	3,4	-9,9	-7,5	-23,4	-41,7	-43,7
			$[P_{SNAr} + X^-]$		$[P_{SNAr} + X^-]$		$[P_{SNAr} + X^-]$
Cl	0	8,7	-41,5	-3,5	-53,4	-39,3	-39,3
Br	0	13,8	-46,7	1,0	-59,4	-41,5	-41,9



Rysunek 100. Reakcja nukleofilową w pozycji 4 pierścienia 2-Cl-4-Y-nitrobenzenu.

Tabela 63. Parametry energetyczne reakcji nukleofilowej w pozycji 4 pierścienia 2-Cl-4-Y-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie PBE1PBE/6-311+G(2d,p)||PBE1PBE/6-31+g(d).

X=	Substraty	ΔG [kcal/mol]		ΔH [kcal/mol]		ΔS [cal/(mol·K)]	
		TS_{PARA}	σ^X -addukt	TS_{PARA}	σ^X -addukt	TS_{PARA}	σ^X -addukt
H	0	5,0	-1,6	-6,3	-14,2	-37,6	-42,3
F	0	4,8	-9,7	-7,6	-22,7	-41,7	-43,7
			$[P_{SNAr} + X^-]$		$[P_{SNAr} + X^-]$		$[P_{SNAr} + X^-]$
Cl	0	6,5	-41,7	-5,3	-53,4	-39,3	-39,3
Br	0	9,6	-46,3	-2,8	-58,7	-41,5	-41,9



Rysunek 101. Reakcja nukleofilowa w pozycji 4 pierścienia 2-Br-4-X-nitrobenzenu.

Tabela 64. Parametry energetyczne reakcji nukleofilowej w pozycji 4 pierścienia 2-Br-4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie PBE1PBE/6-311+G(2d,p)||PBE1PBE/6-31+g(d).

X=	Substraty	ΔG [kcal/mol]		ΔH [kcal/mol]		ΔS [cal/(mol·K)]	
		TS _{PARA}	σ^X -addukt	TS _{PARA}	σ^X -addukt	TS _{PARA}	σ^X -addukt
H	0	4,6	-2,3	-7,2	-15,5	-39,4	-44,3
F	0	4,8	-10,5	-7,2	-23,8	-40,3	-44,4
			[P _{SNAr} + X ⁻]		[P _{SNAr} + X ⁻]		[P _{SNAr} + X ⁻]
Cl	0	6,5	-41,9	-5,6	-53,7	-40,2	-39,5
Br	0	9,0	-48,7	-4,9	-61,4	-46,5	-42,8

Tabela 65. Parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścienia 4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie B3LYP/6-311+G(d,p).

X=	Substraty	ΔG [kcal/mol]		ΔH [kcal/mol]		ΔS [cal/(mol·K)]	
		TS _{ORTO-H}	σ^H -addukt	TS _{ORTO-H}	σ^H -addukt	TS _{ORTO-H}	σ^H -addukt
tBu	0	14,0	7,0	4,1	-6,1	-33,4	-43,8
CH ₃	0	14,2	8,4	1,2	-5,7	-43,5	-47,0
H	0	13,2	7,8	0,8	-5,7	-41,6	-45,2
OCH ₃	0	15,4	7,4	3,2	-5,8	-41,0	-44,2
F	0	9,5	2,3	-2,6	-10,8	-40,6	-44,0
Cl	0	9,0	1,1	-3,2	-12,0	-40,8	-44,0
Br	0	9,1	1,1	-3,2	-12,0	-41,4	-43,9
CF ₃	0	6,3	-1,2	-6,3	-15,2	-42,5	-47,1
CN	0	4,1	-3,3	-8,1	-16,7	-40,6	-44,7
NO ₂	0	2,8	-5,0	-9,5	-18,3	-41,3	-44,5

Tabela 66. Parametry energetyczne reakcji nukleofilowej w pozycję 4 pierścienia 4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie B3LYP/6-311+G(d,p).

X=	Substraty	ΔG [kcal/mol]		ΔH [kcal/mol]		ΔS [cal/(mol·K)]	
		TS_{PARA}	σ^{X} -addukt	TS_{PARA}	σ^{X} -addukt	TS_{PARA}	σ^{X} -addukt
H	0	11,6	7,2	-0,9	-5,4	-41,9	-42,3
F	0	9,5	-25,7	-2,8	-38,2	-41,3	-41,6
			$[P_{\text{SNAr}} + X^-]$		$[P_{\text{SNAr}} + X^-]$		$[P_{\text{SNAr}} + X^-]$
Cl	0	11,8	-41,0	-0,7	-52,8	-42,0	-39,3
Br	0	16,9	-44,1	4,7	-55,8	-41,0	-39,3

Tabela 67. Parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścienia 4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie M06-2X/6-311+G(d,p).

X=	Substraty	ΔG [kcal/mol]		ΔH [kcal/mol]		ΔS [cal/(mol·K)]	
		$TS_{\text{ORTO-H}}$	σ^{H} -addukt	$TS_{\text{ORTO-H}}$	σ^{H} -addukt	$TS_{\text{ORTO-H}}$	σ^{H} -addukt
tBu	0	7,8	-3,5	-6,0	-17,7	-46,3	-47,8
CH ₃	0	7,8	-2,9	-5,4	-17,2	-44,1	-47,8
H	0	7,6	-4,0	-5,3	-17,5	-43,2	-45,3
OCH ₃	0	8,8	-3,2	-5,2	-17,5	-46,7	-48,1
F	0	3,3	-8,5	-9,3	-22,5	-42,3	-47,0
Cl	0	4,4	-9,1	-9,0	-23,0	-45,0	-46,5
Br	0	2,8	-10,0	-9,8	-23,1	-42,1	-44,1
CF ₃	0	0,1	-12,1	-12,8	-26,4	-43,4	-48,1
CN	0	-1,3	-13,9	-14,2	-27,8	-43,4	-46,9
NO ₂	0	-2,6	-15,4	-15,6	-29,6	-43,5	-47,6

Tabela 68. Parametry energetyczne reakcji nukleofilowej w pozycję 4 pierścienia 4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie M06-2X/6-311+G(d,p).

X=	Substraty	ΔG [kcal/mol]		ΔH [kcal/mol]		ΔS [cal/(mol·K)]	
		TS_{PARA}	σ^{X} -addukt	TS_{PARA}	σ^{X} -addukt	TS_{PARA}	σ^{X} -addukt
H	0	8,4	-2,7	-4,1	-17,0	-41,8	-48,0
F	0	7,1	-10,9	-5,5	-24,9	-42,3	-47,2
			$[P_{\text{SNAr}} + X^-]$		$[P_{\text{SNAr}} + X^-]$		$[P_{\text{SNAr}} + X^-]$
Cl	0	9,5	-47,4	-3,2	-59,4	-42,8	-40,2
Br	0	5,1	-54,3	-7,4	-66,1	-41,9	-39,5

Tabela 69. Parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścienia 4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie CAM-B3LYP/6-311+G(d,p).

X=	Substraty	ΔG [kcal/mol]		ΔH [kcal/mol]		ΔS [cal/(mol·K)]	
		TS _{ORTO-H}	σ^H -addukt	TS _{ORTO-H}	σ^H -addukt	TS _{ORTO-H}	σ^H -addukt
tBu	0	13,4	3,4	3,6	-10,3	-41,6	-46,2
CH ₃	0	17,4	4,7	4,1	-9,7	-44,7	-48,3
H	0	14,0	4,0	1,6	-9,8	-41,6	-46,2
OCH ₃	0	12,4	2,5	0,2	0,0	-41,0	-8,4
F	0	9,6	2,5	-2,5	-11,0	-40,7	-45,3
Cl	0	9,1	-2,3	-2,9	-15,6	-40,4	-44,7
Br	0	8,6	-2,9	-3,5	-15,9	-40,6	-43,6
CF ₃	0	6,4	-5,2	-5,9	-19,2	-41,3	-47,1
CN	0	4,4	-7,3	-7,6	-20,7	-40,1	-44,8
NO ₂	0	3,6	-8,3	-8,7	-21,9	-41,1	-45,6

Tabela 70. Parametry energetyczne reakcji nukleofilowej w pozycję 4 pierścienia 4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie CAM-B3LYP/6-311+G(d,p).

X=	Substraty	ΔG [kcal/mol]		ΔH [kcal/mol]		ΔS [cal/(mol·K)]	
		TS _{PARA}	σ^X -addukt	TS _{PARA}	σ^X -addukt	TS _{PARA}	σ^X -addukt
H	0	12,1	4,7	0,0	-8,2	-40,5	-43,2
F	0	9,3	-6,5	-3,0	-20,0	-41,1	-45,2
			[P _{SNAr} + X ⁻]		[P _{SNAr} + X ⁻]		[P _{SNAr} + X ⁻]
Cl	0	12,1	-41,0	-0,3	-52,8	-41,7	-39,3
Br	0	12,5	-44,1	0,1	-55,8	-41,4	-39,3

Załącznik do rozdziału III.6

Tabela 71. Parametry energetyczne ΔG [kcal/mol] reakcji anionu sulfonu chlorometylowo-fenyloвого z *para*-chloronitrobenzenem na poziomie metod DFT w przybliżeniu PCM z wykorzystaniem potencjału DMF jako rozpuszczalnika.

	$TS_{\text{ORTO-H}}$	σ^{H} -addukt	$TS_{\text{PARA-Cl}}$	$[P_{\text{SNAr}} + \text{Cl}^-]$
PBE1PBE/6-311+G(2d,p) PBE1PBE/6-31+g(d)	19,9	6,5	23,7	-35,5
M06-2X/6-311+g(d,p)	16,4	0,0	22,0	-41,2
CAM-B3LYP/6-311+g(d,p)	23,0	7,9	31,8	-39,3
B3LYP/6-311+g(d,p)	22,2	11,7	28,3	-35,8

Tabela 72. Parametry energetyczne ΔG [kcal/mol] reakcji anionu sulfonu chlorometylowo-fenyloвого z *para*-chloronitrobenzenem na poziomie metod DFT w przybliżeniu SMD z wykorzystaniem potencjału DMF jako rozpuszczalnika.

	$TS_{\text{ORTO-H}}$	σ^{H} -addukt	$TS_{\text{PARA-Cl}}$	$[P_{\text{SNAr}} + \text{Cl}^-]$
PBE1PBE/6-311+G(2d,p) PBE1PBE/6-31+g(d)	21,4	7,6	25,3	-35,4
M06-2X/6-311+g(d,p)	17,0	1,0	24,2	-39,0
CAM-B3LYP/6-311+g(d,p)	24,6	9,9	31,7	-38,1
B3LYP/6-311+g(d,p)	22,5	12,4	28,1	-37,7

Literatura

1. J. F. Bunnett, R. E. Zahler, *Chem. Rev.*, 1951, **49**, 273-412.
2. J. F. Bunnett, *Quart. Rev. Chem. Soc.*, 1958, **12**, 1-16.
3. R. B. Davis, L. C. Pizzini, *J. Org. Chem.*, 1960, **25**, 1884-1888.
4. M. Mąkosza, K. Wojciechowski, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 2631-2666.
5. F. Terrier, *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*, Wiley-VCH, 2013.
6. F. Terrier, *Nucleophilic Aromatic Displacement*, Verlag Chemie,, Weinheim, 1991.
7. J. Miller, *Aromatic Nucleophilic Substitution*, Elsevier, New York, 1968.
8. M. Mąkosza, T. Glinka, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 3860-3861.
9. M. Mąkosza, J. Golinski, J. Baran, *J. Org. Chem.*, 1984, **49**, 1488-1494.
10. M. Mąkosza, J. Winiarski, *Acc. Chem. Res.*, 1987, **20**, 282-289.
11. J. Meisenheimer, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1902, **323**, 205-246.
12. M. Mąkosza, K. Staliński, *Chem. -- Eur. J.*, 1997, **3**, 2025-2031.
13. H. W. van Meeteren, H. C. van der Plas, *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 1968, **87**, 1089-1098.
14. M. E. Leblanc, M. E. Peach, H. M. Winter, *J. Fluorine Chem.*, 1981, **17**, 233-248.
15. C. Isanbor, A. I. Babatunde, *J. Phys. Org. Chem.*, 2009, **22**, 1078-1085.
16. S. Błazej, M. Mąkosza, *Chem. -- Eur. J.*, 2008, **14**, 11113-11122.
17. M. Mąkosza, M. Paszewski, *Synthesis*, 2002, **2002**, 2203-2206.
18. Z. Wróbel, M. Mąkosza, *Synlett*, 1993, **1993**, 597-598.
19. B. C. Gilbert, R. O. C. Norman, R. C. Sealy, *J. Chem. Soc. Perkin 2*, 1975, 303-308.
20. M. Mąkosza, M. Surowiec, *J. Organomet. Chem.*, 2001, **624**, 167-171.
21. O. N. Chupakhin, Charushin, V.N., Van der Plas, H.C., *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*, Academic Press, New York and San Diego, CA, 1994.
22. E. Bunce, Crampton, M.R., Strauss, M.J., Terrier, F., *Electron-Deficient Aromatic- and Heteroaromatic-Base Interactions*, Elsevier, Amsterdam, 1984.
23. C. Paradisi, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, 1991.
24. M. Mąkosza, *Russ Chem Bull*, 1996, **45**, 491-504.
25. C. D. Ritchie, M. Sawada, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 3754-3761.
26. T. J. Broxton, D. M. Muir, A. J. Parker, *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 3230-3233.
27. J. F. Bunnett, J. J. Randall, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 6020-6030.
28. G. Bartoli, P. E. Todesco, *Acc. Chem. Res.*, 1977, **10**, 125-132.
29. E. Bunce, B. Menon, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 4457-4461.
30. E. Bunce, B. Menon, *J. Organomet. Chem.*, 1977, **141**, 1-7.
31. M. Mąkosza, K. Staliński, C. Klepka, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, 1996, 837-838.
32. J. Suwiński, K. Świerczek, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 1639-1662.
33. J. Goliński, M. Mąkosza, *Tetrahedron Lett.*, 1978, **19**, 3495-3498.
34. M. Mąkosza, T. Lemek, A. Kwast, F. Terrier, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 394-400.
35. M. Mąkosza, in *Cur. Tr. Org. Syn.*, ed. H. Nozaki, Pergamon, 1983, pp. 401-412.
36. M. Mąkosza, T. Glinka, A. Kinowski, *Tetrahedron*, 1984, **40**, 1863-1868.
37. A. Baeyer, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 1874, **7**, 1638-1640.
38. R. B. Davis, L. C. Pizzini, J. D. Benigni, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 2913-2915.
39. Z. Wróbel, *Pol. J. Chem.*, 1998, **72**, 2384-2388.
40. Z. Wróbel, *Eur. J. Org. Chem.*, 2000, **2000**, 521-525.
41. Z. Wróbel, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 4913-4916.
42. Z. Wróbel, *Synthesis*, 1997, **1997**, 753-755.
43. Z. Wróbel, M. Więclaw, R. Bujok, K. Wojciechowski, *Monatsh. Chem.*, 2013, **144**, 1847-1853.
44. M. Królikiewicz, K. Błaziak, W. Danikiewicz, Z. Wróbel, *Synlett*, 2013, **24**, 1945-1948.

45. M. Królikiewicz, Z. Wróbel, *J. Heterocycl. Chem.*, 2014, **51**, 123-126.
46. A. Trawczyński, Z. Wróbel, *Synlett*, 2014, **25**, 2773-2776.
47. *Transition State - definition*, <http://goldbook.iupac.org/T06468.html>.
48. G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 334-338.
49. M. Makosza, K. Staliski, *Synthesis*, 1998, **11**, 1631-1634.
50. T. Lemek, M. Mąkosza, D. S. Stephenson, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed*, 2003, **42**, 2793-2795.
51. C. G. Swain, C. B. Scott, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 141-147.
52. C. D. Ritchie, *Acc. Chem. Res.*, 1972, **5**, 348-354.
53. H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1994, **33**, 938-957.
54. T. B. Phan, M. Breugst, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed*, 2006, **45**, 3869-3874.
55. E. E. Ferguson, F. C. Fehsenfeld, A. L. Schmeltekopf, in *Adv. At. Mol. Phys.*, eds. D. R. Bates, E. Immanuel, Academic Press, 1969, vol. Volume 5, pp. 1-56.
56. J. L. Beauchamp, L. R. Anders, J. D. Baldeschwieler, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 4569-4577.
57. Z. Tian, S. R. Kass, *Chem. Rev.*, 2013, **113**, 6986-7010.
58. N. G. Adams, D. Smith, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.*, 1976, **21**, 349-359.
59. S. T. Graul, R. R. Squires, *Mass Spectrom. Rev.*, 1988, **7**, 263-358.
60. R. R. Squires, K. R. Lane, R. E. Lee, L. G. Wright, K. V. Wood, R. G. Cooks, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes*, 1985, **64**, 185-191.
61. P. G. Wenthold, W. C. Lineberger, *Acc. Chem. Res.*, 1999, **32**, 597-604.
62. M. B. Comisarow, A. G. Marshall, *Chem. Phys. Lett.*, 1974, **25**, 282-283.
63. N. C. Polfer, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 2211-2221.
64. J. Roithova, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 547-559.
65. W. Danikiewicz, T. Bieńkowski, D. Poddębniak, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2004, **15**, 927-933.
66. W. Danikiewicz, M. Zimnicka, *Mass Spectrom. Rev.*, 2015, **35**, 123-146.
67. T. Bieńkowski, W. Danikiewicz, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2003, **17**, 697-705.
68. M. Dole, R. L. Hines, L. L. Mack, R. C. Mobley, L. D. Ferguson, M. B. Alice, *Macromolecules*, 1968, **1**, 96-97.
69. M. Yamashita, J. B. Fenn, *J. Phys. Chem.*, 1984, **88**, 4451-4459.
70. G. A. McClusky, R. W. Kondrat, R. G. Cooks, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 6045-6051.
71. S. W. Froelicher, B. S. Freiser, R. R. Squires, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 2853-2862.
72. S. T. Graul, R. R. Squires, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 2517-2529.
73. W. Danikiewicz, T. Bieńkowski, D. Kozłowska, M. Zimnicka, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2007, **18**, 1351-1363.
74. M. Zimnicka, O. Sekiguchi, E. Uggerud, W. Danikiewicz, *Int. J. Mass Spectrom.*, 2012, **316-318**, 76-83.
75. M. Zimnicka, B. Wileńska, O. Sekiguchi, E. Uggerud, W. Danikiewicz, *J. Mass Spectrom.*, 2012, **47**, 425-438.
76. C. H. DePuy, V. M. Bierbaum, L. A. Flippin, J. J. Grabowski, G. K. King, R. J. Schmitt, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 6443-6443.
77. C. H. DePuy, V. M. Bierbaum, L. A. Flippin, J. J. Grabowski, G. K. King, R. J. Schmitt, S. A. Sullivan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 5012-5015.
78. H. Chen, R. G. Cooks, E. C. Meurer, M. N. Eberlin, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2005, **16**, 2045-2051.
79. R. R. Squires, *Acc. Chem. Res.*, 1992, **25**, 461-467.
80. I. Dzidic, D. I. Carroll, R. N. Stillwell, E. C. Horning, *Anal. Chem.*, 1975, **47**, 1308-1312.
81. J. Bowie, B. Stapleton, *Aust. J. Chem.*, 1977, **30**, 795-800.
82. T. Giroldo, L. A. Xavier, J. M. Riveros, *Angew. Chem. Int. Ed*, 2004, **43**, 3588-3590.
83. H. Chen, H. Chen, R. G. Cooks, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2004, **15**, 998-1004.
84. Y. Song, H. Chen, R. G. Cooks, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2005, **19**, 3493-3499.
85. Y. Song, R. G. Cooks, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2006, **20**, 3130-3138.
86. B. Chiavarino, M. E. Crestoni, S. Fornarini, F. Lanucara, J. Lemaire, P. Maître, D. Scuderi, *Chem. - Eur. J.*, 2009, **15**, 8185-8195.

87. C. Hubert, H. Dossmann, X. Machuron-Mandard, J.-C. Tabet, *J. Mass Spectrom.*, 2013, **48**, 306-311.
88. J. M. Garver, Z. Yang, S. Kato, S. W. Wren, K. M. Vogelhuber, W. C. Lineberger, V. M. Bierbaum, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2011, **22**, 1260-1272.
89. B. Chiavarino, M. E. Crestoni, S. Fornarini, F. Lanucara, J. Lemaire, P. Maître, *Angew. Chem. Int. Ed*, 2007, **46**, 1995-1998.
90. B. Chiavarino, M. E. Crestoni, P. Maître, S. Fornarini, *Int. J. Mass Spectrom.*, 2013, **354-355**, 62-69.
91. B. Chiavarino, P. Maitre, S. Fornarini, M. E. Crestoni, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2013, **24**, 1603-1607.
92. L. De Broglie, Migration - université en cours d'affectation, 1924.
93. E. Schrödinger, *Annalen der Physik*, 1926, **384**, 361-376.
94. W. Heisenberg, *Zeitschrift für Physik*, 1925, **33**, 879-893.
95. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N. J. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, USA, 2009.
96. R. Heinzmann, *Filozofia średniowiecza*, Antyk, Kęty, 1999.
97. P. Hohenberg, W. Kohn, *Physical Review*, 1964, **136**, B864-B871.
98. W. Kohn, L. J. Sham, *Physical Review*, 1965, **140**, A1133-A1138.
99. N. D. Mermin, *Physical Review*, 1965, **137**, A1441-A1443.
100. F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, 2006.
101. A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 5648-5652.
102. J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.*, 1996, **77**, 3865-3868.
103. C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.*, 1999, **110**, 6158-6170.
104. Y. Zhao, N. E. Schultz, D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.*, 2006, **2**, 364-382.
105. Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, 2007, **120**, 215-241.
106. Y. Zhao, N. E. Schultz, D. G. Truhlar, *J. Chem. Phys.*, 2005, **123**, 161103.
107. *Abinit software*, <http://www.abinit.org/>.
108. *ADF software*, <http://www.scm.com/>.
109. R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 1971, **54**, 724-728.
110. T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.*, 1989, **90**, 1007-1023.
111. S. K. Dotterer, R. L. Harris, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 777-779.
112. S. Yamabe, T. Minato, Y. Kawabata, *Can. J. Chem.*, 1984, **62**, 235-240.
113. B. Y. Simkin, E. B. Gluz, M. N. Glukhovtsev, V. I. Minkin, *J. Mol. Struct.: Theochem*, 1993, **284**, 123-137.
114. M. N. Glukhovtsev, R. D. Bach, S. Laiter, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 4036-4046.
115. I. Fernández, G. Frenking, E. Uggerud, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 2971-2980.
116. N. A. Senger, B. Bo, Q. Cheng, J. R. Keeffe, S. Gronert, W. Wu, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 9535-9540.
117. K. B. Jose, J. Cyriac, J. T. Moolayil, V. S. Sebastian, M. George, *J. Phys. Org. Chem.*, 2011, **24**, 714-719.
118. R. Ormazabal-Toledo, R. Contreras, *Adv. Chem.*, 2014, **2014**, 13.
119. R. Ormazábal-Toledo, R. Contreras, P. R. Campodónico, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 1091-1097.

120. R. Ormazabal-Toledo, R. Contreras, R. A. Tapia, P. R. Campodonico, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 2302-2309.
121. D. W. Roberts, A. O. Aptula, G. Y. Patlewicz, *Chem. Res. Toxicol.*, 2011, **24**, 1003-1011.
122. O. Acevedo, W. L. Jorgensen, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 2881-2884.
123. I.-H. Um, S.-W. Min, J. M. Dust, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 8797-8803.
124. N. S. Nudelman, P. MacCormack, *J. Chem. Soc. Perkin 2*, 1987, 227-229.
125. M. Imoto, Y. Matsui, M. Takeda, A. Tamaki, H. Taniguchi, K. Mizuno, H. Ikeda, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 6356-6361.
126. E. Buncel, R. M. Tarkka, J. M. Dust, *Can. J. Chem.*, 1994, **72**, 1709-1721.
127. M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 3902-3909.
128. A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, 2009, **113**, 6378-6396.
129. K. Błaziak, M. Mąkosza, W. Danikiewicz, *Chem. -- Eur. J.*, 2015, **21**, 6048-6051.
130. M. H. Makosza, A., *Heterocycles*, 1994, **37**, 1701-1704.
131. *NIST Database*, <http://webbook.nist.gov>.
132. H. Eyring, *J. Chem. Phys.*, 1935, **3**, 107-115.
133. M. G. Evans, M. Polanyi, *Transactions of the Faraday Society*, 1935, **31**, 875-894.
134. A. P. Sarkate, S. S. Bahekar, V. M. Wadhaj, G. N. Ghandge, P. S. Wakte, D. B. Shinde, *Synlett*, 2013, **24**, 1513-1516.
135. R. J. K. Taylor, G. Casy, in *Org. React.*, John Wiley & Sons, Inc., 2004.
136. Z. Wróbel, A. Kwast, *Synthesis*, 2010, **2010**, 3865-3872.
137. J. Kruszewski, T. M. Krygowski, *Tetrahedron Lett.*, 1972, **13**, 3839-3842.
138. S. R. Gwaltney, S. V. Rosokha, M. Head-Gordon, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 3273-3283.
139. J. O. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 1540-1547.
140. C. D. Ritchie, *Can. J. Chem.*, 1986, **64**, 2239-2250.
141. R. Lucius, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed*, 2000, **39**, 1995-1997.
142. H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1990, **29**, 1371-1384.
143. H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 9500-9512.
144. H. Mayr, K.-H. Müller, D. Rau, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1993, **32**, 1630-1632.
145. H. Mayr, A. R. Ofial, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 3503-3506.
146. H. Mayr, Armin R. Ofial, J. Sauer, B. Schmied, *Eur. J. Org. Chem.*, 2000, **2000**, 2013-2020.
147. M. Roth, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, **34**, 2250-2252.
148. R. K. Roy, S. Krishnamurti, P. Geerlings, S. Pal, *J. Phys. Chem. A*, 1998, **102**, 3746-3755.
149. R. G. Parr, L. v. Szentpály, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 1922-1924.
150. P. K. Chattaraj, B. Maiti, *J. Phys. Chem. A*, 2001, **105**, 169-183.
151. R. Contreras, J. Andres, V. S. Safont, P. Campodonico, J. G. Santos, *J. Phys. Chem. A*, 2003, **107**, 5588-5593.
152. J.-i. Aihara, *J. Phys. Chem. A*, 1999, **103**, 7487-7495.
153. L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.*, 1937, **59**, 96-103.
154. C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.*, 1991, **91**, 165-195.
155. R. G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 4049-4050.
156. H. P. Eyring, M., *Z. Phys. Chem. Abt. B*, 1931, **12**, 279.
157. J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 2999-3094.
158. J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.*, 1994, **94**, 2027-2094.
159. S. Miertuš, E. Scrocco, J. Tomasi, *Chem. Phys.*, 1981, **55**, 117-129.
160. O. Staudinger, *Chem. Ber.*, 1908, **41**, 2211.
161. *WCSS, Wrocław*, <http://www.wcss.wroc.pl/>.
162. *ICM, Warszawa*, <http://www.icm.edu.pl/web/guest>.
163. J. H. N. G. Schaftenaar, *Aided Mol. Design*, 2000, **14**, 123-134.
164. K. GaussView ver.5; Dennington R. ; Keith T.; Millam J.; Semichem Inc.; Shawnee Mission, 2009.

165. M. Hanwell, D. Curtis, D. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek, G. Hutchison, *Journal of Cheminformatics*, 2012, **4**, 17.
166. M. W. Wong, K. B. Wiberg, M. J. Frisch, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 523-529.
167. F. L. Hirshfeld, *Theor. Chim. Acta*, 1977, **44**, 129-138.
168. P. Jaramillo, P. Pérez, R. Contreras, W. Tiznado, P. Fuentealba, *J. Phys. Chem. A*, 2006, **110**, 8181-8187.
169. R. G. Parr, *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, USA, 1989.
170. R. Pearson, *J. Chem. Sci. (Bangalore, India)*, 2005, **117**, 369-377.
171. K. Błaziak, P. Sendys, W. Danikiewicz, *ChemPhysChem*, 2016, **17**, 850-858.

Spis grafiki

Rysunek 1. Ogólny schemat aromatycznej substytucji nukleofilowej w nitroarenach (LG – grupa opuszczająca, Nu – nukleofil).	12
Rysunek 2. Ogólny mechanizm typu addycji-eliminacji reakcji S_NAr	13
Rysunek 3. Reakcja podstawienia wodoru w pozycji <i>orto</i> do grupy nitrowej, przebiegająca przez utworzenie σ^H -adduktu.....	19
Rysunek 4. Konwersja σ^H -adduktu w produkty podstawienia wodoru. Reakcja typu: a) oksydacyjnego nukleofilowego podstawienia wodoru, b) zastępczego podstawienia wodoru, c) przemiana w nitrozozwiązek.	20
Rysunek 5. Schemat ogólny reakcji zastępczego nukleofilowego podstawienia wodoru, VNS.	21
Rysunek 6. Ogólny schemat powstawania nitrozozwiązku.....	22
Rysunek 7. Powstawanie nitrozozwiązku i dalsza jego przemiana, znana jako reakcja Davisa. ..	23
Rysunek 8. Ścieżka otrzymywania pochodnych fenazyny z wykorzystaniem związków typu nitrozo. ⁴³	23
Rysunek 9. Mechanizm typu S_NAr z utworzeniem σ -adduktu.	24
Rysunek 10. Struktury σ -adduktu jako a) produkt pośredni; b) kompleks aktywny przypominający substraty; c) kompleks aktywny przypominający produkty.	25
Rysunek 11. Kształty krzywych powierzchni energii potencjalnej, wynikające z postulatem Hammonda.....	26
Rysunek 12. Reakcja równowagowa kwas-zasada.....	28
Rysunek 13. Przykładowa reakcja nukleofila przebiegająca na atomie węgla.....	29
Rysunek 14. Schemat spektrometru typu potrójny kwadrupol. ^{65, 66}	34
Rysunek 15. Schemat budowy źródła jonów typu elektrosprej.....	36
Rysunek 16. Reakcja dekarboksylacji, przeniesienie protonu i następcza reakcja typu S_NAr . ⁷³ ..	41
Rysunek 17. Schemat reakcji podstawienia typu <i>cine</i> i <i>ispo</i> w 1,4-dinitrobenzenie (opracowanie własne).	41
Rysunek 18. (a) Widmo ESI(-) uzyskane w wyniku bezpośredniego nastrzyku roztworu kwasu 2,4-dinitrobenzoesowego w MeOH oraz dodatku acetonu do gazu kurtynowego; (b) widma fragmentacyjne (CE = 10 eV) anionu adduktów z acetonem o $m/z = 225$ otrzymanych w wyniku eksperymentu spektralnego; (c) widmo fragmentacyjne jonu o $m/z=225$ uzyskanego w wyniku reakcji przeprowadzonej w kolbie pomiędzy 2,4-dinitrobenzenem z acetonem w obecności MeOK w środowisku THF ⁶⁵	43

Rysunek 19. Widma IRMPD wybranych jonów $[\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_3]^-$, a) widmo eksperymentalne, (b-d) widma obliczone ⁸⁹	43
Rysunek 20. Funkcja typu Slatera (STO) a funkcja Gaussa (GTO). ¹⁰⁰	53
Rysunek 21. Symbole stosowane do opisu bazy funkcyjnej w notacji Pople'a wraz z objaśnieniami.	54
Rysunek 22. Struktury pochodnych <i>N</i> -metylo-2- <i>X</i> -5-nitroacetanilidów, (1a : <i>X</i> = H, 1b : <i>X</i> = F, 1c : <i>X</i> = Cl).	62
Rysunek 23. Reakcja <i>N</i> -metylo-2-chloro-5-nitroacetanilidu z <i>t</i> -BuOK jako zasadą w DMSO. ¹⁷	62
Rysunek 24. Próby bezpośredniego generowania jonów związków 1b i 1c w źródle ESI i APCI.	63
Rysunek 25. Struktury pochodnych <i>N</i> -metylo-2- <i>X</i> -5-nitroanilidów kwasu malonowego, (2a : <i>X</i> = H, 2b : <i>X</i> = F, 2c : <i>X</i> = Cl).....	64
Rysunek 26. Widma ESI(-) anionów <i>N</i> -metylo-2- <i>X</i> -5-nitroanilidów kwasu malonowego, (2a : <i>X</i> = H, 2b : <i>X</i> = F, 2c : <i>X</i> = Cl).	65
Rysunek 27. Reakcje anionów <i>N</i> -metylo-2- <i>X</i> -5-nitroanilidów kwasu malonowego.	66
Rysunek 28. Widmo fragmentacyjne anionu 2a o masie 237 Da, CE = 10 eV.....	67
Rysunek 29. Widmo fragmentacyjne anionu 2b o masie 255 Da, CE = 10eV.....	68
Rysunek 30. Widmo fragmentacyjne anionu 2c o masie 271 Da, CE = 10eV.....	68
Rysunek 31. Widmo fragmentacyjne anionu 3 o masie 235 Da, powstałego w wyniku fragmentacji anionu 2c , CE = 10eV.....	69
Rysunek 32. Diagram energetyczny reakcji dekarboksylacji anionów 2a-c oraz reakcji $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ dla anionów 2b i 2c	70
Rysunek 33. Diagram energetyczny reakcji anionu 3 prowadzących do powstania anionów 4 i 5	72
Rysunek 34. Reakcje anionów <i>N</i> -metylo-2- <i>X</i> -5-nitroacetanilidów (1a : <i>X</i> = H, 1b : <i>X</i> = F, 1c : <i>X</i> = Cl).	73
Rysunek 35. Widma fragmentacyjne anionów 1a-c , CE = 10eV.....	75
Rysunek 36. Diagram energetyczny reakcji wewnątrzcząsteczkowego tworzenia σ^{H} - i σ^{X} -adduktów z anionów 1a-c	76
Rysunek 37. Diagram energetyczny konkurencyjnych mechanizmów eliminacji wody z anionów 7a-c . Wartości energii dotyczą jonu 7a , ale dla pozostałych dwóch profil jest praktycznie ten sam.....	79
Rysunek 38. Diagram energetyczny reakcji eliminacji ketenu i wody z anionów 1a-c	81

Rysunek 39. Reakcje konkurencyjne addycji nukleofila do atomu węgla związanego z atomem wodoru i atomem deuteru.	85
Rysunek 40 Struktury modelowych nukleofili w reakcjach międzycząsteczkowych.	89
Rysunek 41. Modelowe struktury pochodnych nitrobenzenów zawierających pierścienie o charakterze elektrofilowym.	89
Rysunek 42. Modelowe karboaniony ulegające reakcjom wewnątrzcząsteczkowym.	90
Rysunek 43. Modelowe reakcje polegające na addycji nukleofila do pierścienia aromatycznego w pozycje <i>orto</i> i <i>para</i> względem grupy nitrowej.	103
Rysunek 44. Zmiana indeksu aromatyczności HOMA wzdłuż ścieżki reakcji addycji nukleofilowej w pozycję <i>orto</i> nitrobenzenu i jego <i>para</i> -fluoro- i <i>para</i> -chloropochodnych.	104
Rysunek 45. Zmiana długości wiązań pomiędzy substratami i powstałymi σ^H adduktami.	105
Rysunek 46. Zmiana długości obwodu pierścienia węglowego w trakcie addycji w pozycję <i>orto</i> względem grupy nitrowej.....	106
Rysunek 47. Obliczona zmiana indeksu aromatyczności HOMA wzdłuż współrzędnej reakcji addycji nukleofilowej w pozycję <i>para</i> nitrobenzenu i jego <i>para</i> -fluoro- i <i>para</i> -chloropochodnych.....	107
Rysunek 48. Struktury σ^{Cl} -adduktu jako stan przejściowy (po lewej) w której odległość pomiędzy atomami węgla nukleofila i pierścienia aromatycznego R_{C-C} wynosi 2,38 Å oraz struktura σ^F -adduktu (po prawej), w której odległość $R_{C-C} = 1,56$ Å.	108
Rysunek 49. Zmiana długości wiązań pomiędzy substratami i strukturami σ^X adduktów.....	109
Rysunek 50. Zmiana długości obwodu pierścienia węglowego w trakcie addycji w pozycję <i>para</i> względem grupy nitrowej.....	110
Rysunek 51. Modelowe struktury σ^H oraz σ^X -adduktów powstałych na drodze addycji S_NArH oraz S_NAr . Podział na sektory grup atomowych przedstawia: PG – atomy elektrofila, Nu – atomy nukleofila oraz LG – grupę opuszczającą.	111
Rysunek 52. Zmiany elektrofilowości dla atomów elektrofila (lewy górny) i nukleofila (lewy dolny) oraz nukleofilowości dla atomów elektrofila (prawy górny) oraz nukleofila (prawy dolny) w trakcie addycji modelowego nukleofila w pozycję <i>orto</i> względem grupy nitrowej.	112
Rysunek 53. Zmiany elektrofilowości dla atomów elektrofila <i>NB</i> (lewy górny), nukleofila <i>Nu</i> (lewy środkowy), grupy opuszczającej <i>LG</i> (lewy dolny) oraz nukleofilowość dla atomów elektrofila <i>NB</i> (prawy górny), nukleofila <i>Nu</i> (prawy środkowy) oraz grupy opuszczającej <i>LG</i> (prawy dolny) w trakcie addycji modelowego nukleofila w pozycję <i>para</i> względem grupy nitrowej.	113

Rysunek 54. Zależność eksperymentalnej ¹³¹ wartości powinowactwa do elektronu, EA [eV] od teoretycznego parametru elektrofilowości, ω^+ [eV], <i>para</i> -podstawionych pochodnych nitrobenzenu.....	115
Rysunek 55. Modelowa reakcja nukleofila w pozycję <i>orto</i> względem grupy nitrowej.....	116
Rysunek 56. Zależność entalpii tworzenia σ^H -adduktów, ΔH [kcal/mol] od globalnej elektrofilowości <i>para</i> podstawionych nitrobenzenów, ω^+ [eV].....	117
Rysunek 57. Schemat poziomów HOMO i LUMO dla modelowych substratów i σ^H -adduktów.....	118
Rysunek 58. Zależność entalpii tworzenia σ^H -adduktów, ΔH [kcal/mol] od wartości przerwy energetycznej pomiędzy poziomami HOMO i LUMO σ^H -adduktów w [eV].	118
Rysunek 59. Zależność stałych Hammetta, σ_{meta} od wartości przerwy energetycznej pomiędzy poziomami HOMO i LUMO σ^H -adduktów w [eV].	119
Rysunek 60. Schemat przedstawiający centra reakcyjne w izolowanych strukturach (lewy) i na etapie stanu przejściowego reakcji (prawy).	121
Rysunek 61. Zależność wartości funkcji Fukui f^+ centrum reakcyjnego od globalnej elektrofilowości $\omega^+_{globalna}$ pochodnych nitrobenzenów w [eV]. Funkcje Fukui f^+ dla izolowanych nitrobenzenów (wykres górny) oraz na etapie stanu przejściowego (TS) reakcji (wykres dolny).	122
Rysunek 62. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścieni 4-X-nitrobenzenów...	126
Rysunek 63. Korelacja wysokości barier aktywacji ΔG^\ddagger reakcji addycji nukleofila w pozycję <i>orto</i> pierścienia <i>para</i> podstawionych pochodnych nitrobenzenu i stałych Hammetta σ_{meta}	126
Rysunek 64. Schemat reakcji nukleofilowej w pozycji <i>para</i> pierścieni <i>para</i> podstawionych nitrobenzenów.....	127
Rysunek 65. Zależność logarytmów eksperymentalnych oraz teoretycznych względnych stałych szybkości addycji nukleofila w pozycję <i>orto</i> pierścieni 4-X-nitrobenzenów.....	129
Rysunek 66. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścieni 3-X-nitrobenzenów...	130
Rysunek 67. Zależność wysokości barier aktywacji ΔG^\ddagger reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 3-X-nitrobenzenów od stałych Hammetta σ_{para}	131
Rysunek 68. Zależność logarytmów eksperymentalnych oraz teoretycznych względnych stałych szybkości addycji nukleofilowej w pozycję 6 pierścieni 3-X-nitrobenzenów.	131
Rysunek 69. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścieni 3-X-nitrobenzenów...	132
Rysunek 70. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 4 pierścieni 3-X-nitrobenzenów...	134
Rysunek 71. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścieni 2-X-nitrobenzenów...	136

Rysunek 72. Zależność wysokości barier aktywacji ΔG^\ddagger reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 2-X-nitrobenzenów od stałych Hammetta σ_{meta} .	137
Rysunek 73. Wykres zależności między teoretycznie obliczonymi a eksperymentalnymi wartościami logarytmów względnych stałych szybkości reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 2-X-nitrobenzenu.	138
Rysunek 74. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 4 pierścieni 2-X-nitrobenzenów.	138
Rysunek 75. Zależność wysokości barier aktywacji ΔG^\ddagger reakcji addycji w pozycję 4 pierścienia 2-X-nitrobenzenów, od stałych indukcji Hammetta σ_{meta} .	139
Rysunek 76. Wykres zależności między teoretycznie obliczonymi a eksperymentalnymi wartościami logarytmów względnych stałych szybkości reakcji addycji nukleofila w pozycję 4 pierścienia 2-X-nitrobenzenu.	140
Rysunek 77. Schemat reakcji nukleofilowej w pozycji 2 pierścieni 2-X-nitrobenzenów.	141
Rysunek 78. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścieni 2-Y-4-X-nitrobenzenów.	142
Rysunek 79. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścieni 2-Y-4-X-nitrobenzenów.	143
Rysunek 80. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 4 pierścieni 2-Y-4-X-nitrobenzenów.	144
Rysunek 81. Mapy topologiczne wartości logarymicznych względnych stałych szybkości $\log(k_X/k_H)$ reakcji addycji modelowego nukleofila do pierścieni 2-Y-4-X-nitrobenzenów.	145
Rysunek 82. Obliczone wartości względnych stałych szybkości addycji modelowego nukleofila w pozycję <i>orto</i> i <i>para</i> . Wartości eksperymentalne (czarne), teoretyczne w przybliżeniu fazy gazowej (czerwone), model rozpuszczalnikowy SMD (zielone), PCM (niebieskie).	151
Rysunek 83. Zależność ilorazu stałych szybkości $2k_Hk_{Cl}$ od temperatury T_1 [°C].	156
Rysunek 84. Widma fragmentacyjne anionu 2a o masie 237 Da.	163
Rysunek 85. Widma fragmentacyjne anionu 2b o masie 255 Da.	164
Rysunek 86. Widma fragmentacyjne anionu 2c o masie 271 Da.	165
Rysunek 87. Widma fragmentacyjne anionu 1a o masie 193 Da.	166
Rysunek 88. Widma fragmentacyjne anionu 1b o masie 211 Da.	167
Rysunek 89. Widma fragmentacyjne anionu 1c o masie 227 Da.	168
Rysunek 90. Widma fragmentacyjne anionu 3 o masie 235 Da powstałego w wyniku reakcji anionu 2c .	169

Rysunek 91. Diagram energetyczny reakcji S_NArH i S_NAr anionu 2c obliczony czterema metodami.....	175
Rysunek 92. Porównanie metod obliczeniowych zastosowanych do obliczenia względnych stałych szybkości reakcji addycji modelowego nukleofila w pozycję 2 pierścieni 4-X-nitrobenzenów i ich korelacji ze stałymi Hammeta σ_{meta}	176
Rysunek 93. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 2-F-4-X-nitrobenzenu.....	182
Rysunek 94. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 2-Cl-4-X-nitrobenzenu.....	182
Rysunek 95. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 2-Br-4-X-nitrobenzenu.....	183
Rysunek 96. Schemat reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścienia 2-F-4-X-nitrobenzenu.....	183
Rysunek 97. Reakcja podstawienia chloru w pozycji 2 pierścienia 2-Cl-4-X-nitrobenzenu.....	184
Rysunek 98. Reakcja podstawienia bromu w pozycji 2 pierścienia 2-Br-4-X-nitrobenzenu.	184
Rysunek 99. Reakcja nukleofilową w pozycji 4 pierścienia 2-F-4-X-nitrobenzenu.	185
Rysunek 100. Reakcja nukleofilową w pozycji 4 pierścienia 2-Cl-4-Y-nitrobenzenu.	185
Rysunek 101. Reakcja nukleofilową w pozycji 4 pierścienia 2-Br-4-X-nitrobenzenu.....	186

Spis tabel

Tabela 1. Nukleofugowość halogenowych grup opuszczających w reakcji S _N Ar z nitrozwiązkami aromatycznymi.....	17
Tabela 2. Porównanie reaktywności anionu metoksyłowego z pochodnymi nitro- i 1,3-dinitrobenzenu.	18
Tabela 3. Regioselektywność reakcji zastępczego podstawienia wodoru w nitrobenzenie.	21
Tabela 4. Obliczone wartości ΔG [kcal/mol] dla reakcji dekarboksylacji anionów 2a-c oraz reakcji S _N Ar dla anionów 2b i 2c	70
Tabela 5. Obliczone wartości ΔG [kcal/mol] wewnątrzcząsteczkowej reakcji addycji anionów 2a-c w pozycje <i>orto</i> i <i>para</i> (tylko dla 2a).	71
Tabela 6. Obliczone wartości ΔG [kcal/mol] reakcji anionu 3 prowadzących do powstania anionów 4 i 5	72
Tabela 7. Obliczone wartości ΔG [kcal/mol] reakcji wewnątrzcząsteczkowego tworzenia σ^H - i σ^X -adduktów z anionów 1a-c	76
Tabela 8. Obliczone wartości ΔG [kcal/mol] reakcji eliminacji wody z anionów 1a-c	79
Tabela 9. Obliczone wartości ΔG [kcal/mol] reakcji eliminacji ketenu i wody z anionów 1a-c	81
Tabela 10. Obliczone wartości ΔG [kcal/mol] konkurencyjnych reakcji addycji nukleofila do atomów węgla przy których znajduje się wodór i deuter.	86
Tabela 11. Obliczone wartości energii swobodnej Gibbsa (ΔG w kcal/mol) międzycząsteczkowych reakcji nukleofilowych w pozycje 2 i 4 pierścienia nitrobenzenu.	92
Tabela 12. Obliczone wartości energii swobodnej Gibbsa (ΔG w kcal/mol) międzycząsteczkowych reakcji nukleofilowych w pozycje 2 i 4 pierścienia <i>para</i> -fluoronitrobenzenu.	94
Tabela 13. Obliczone wartości energii swobodnej Gibbsa (ΔG w kcal/mol) międzycząsteczkowych reakcji nukleofilowych w pozycje 2 i 4 pierścienia <i>para</i> -chloronitrobenzenu.	96
Tabela 14. Obliczone wartości energii swobodnej Gibbsa (ΔG w kcal/mol) wewnątrzcząsteczkowych reakcji nukleofilowych w pozycje 2 i 4 pierścienia nitrobenzenu.	98
Tabela 15. Obliczone wartości energii swobodnej Gibbsa (ΔG w kcal/mol) wewnątrzcząsteczkowych reakcji nukleofilowych w pozycje 2 i 4 pierścienia <i>para</i> -fluoronitrobenzenu.	100

Tabela 16. Obliczone wartości energii swobodnej Gibbsa (ΔG w kcal/mol) wewnątrzcząsteczkowych reakcji nukleofilowych w pozycje 2 i 4 pierścienia <i>para</i> -chloronitrobenzenu.	101
Tabela 17. Obliczone odległości (w Å) międzyatomowe pochodnych nitrobenzenu oraz produktów addycji w pozycji <i>orto</i>	105
Tabela 18. Obliczone odległości (w Å) międzyatomowe pochodnych nitrobenzenu oraz struktur σ^X -adduktów.	109
Tabela 19. Wartości eksperymentalne ¹³¹ powinowactwa do elektronu, EA oraz teoretyczny parametr elektrofilowości [eV] <i>para</i> -podstawionych pochodnych nitrobenzenu.	115
Tabela 20. Obliczone wartości entalpi reakcji prowadzącej do utworzenia σ^H -adduktów ΔH [kcal/mol]	116
Tabela 21. Stałe Hammetta, energie poziomów HOMO, LUMO oraz przerwy energetycznej w [eV]	119
Tabela 22. Wartości funkcji Fukui f^+ centrum reakcyjnego oraz elektrofilowości globalnej pochodnych nitrobenzenów w [eV].	122
Tabela 23. Obliczone parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję <i>orto</i> pierścienia <i>para</i> podstawionych nitrobenzenów.	127
Tabela 24. Obliczone parametry energetyczne reakcji addycji anionu sulfonu chlorometylowo-fenylowego w pozycję 4 pierścienia 4-X-nitrobenzenów.	128
Tabela 25. Teoretyczne i eksperymentalne wartości logarytmów względnych stałych szybkości reakcji addycji nukleofila do pierścieni 4-X-podstawionych nitrobenzenów.	128
Tabela 26. Obliczone parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 3-X-nitrobenzenów.	130
Tabela 27. Logarytmy teoretycznych i eksperymentalnych wartości względnych stałych szybkości reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścieni 3-X-podstawionych nitrobenzenów.	132
Tabela 28. Obliczone parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścienia 3-X-nitrobenzenów.	133
Tabela 29. Logarytmy teoretycznych i eksperymentalne wartości względnych stałych szybkości reakcji addycji w pozycję 2 do pierścieni 3-X-podstawionych nitrobenzenów.	133
Tabela 30. Obliczone parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 4 pierścienia 3-X-nitrobenzenów.	135

Tabela 31. Teoretyczne i eksperymentalne ¹⁶ wartości względnych stałych szybkości reakcji addycji w pozycje 4 do pierścieni 3-X-podstawionych nitrobenzenów, w skali logarytmicznej.	135
Tabela 32. Obliczone parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 2-X-nitrobenzenu.....	136
Tabela 33. Wartości logarytmów względnych stałych szybkości reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 2-X-nitrobenzenu.	137
Tabela 34. Obliczone parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 4 pierścienia 2-X-nitrobenzenu.....	139
Tabela 35. Wartości logarytmów względnych stałych szybkości reakcji addycji nukleofila w pozycję 4 pierścienia 2-X-nitrobenzenu.	140
Tabela 36. Obliczone parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścienia 2-X-nitrobenzenu.....	141
Tabela 37. Wartości logarytmów względnych stałych szybkości reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścienia 2-X-nitrobenzenu.	141
Tabela 38. Obliczone wartości logarytmów względnych stałych szybkości $\log(k_X/k_H)$ reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścieni 2-Y-4-X-nitrobenzenów.....	142
Tabela 39. Obliczone wartości logarytmów względnych stałych szybkości $\log(k_X/k_H)$ reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścieni 2-Y-4-X-nitrobenzenów.....	144
Tabela 40. Obliczone wartości logarytmów względnych stałych szybkości $\log(k_X/k_H)$ reakcji addycji nukleofila w pozycję 4 pierścieni 2-Y-4-X-nitrobenzenów.....	145
Tabela 41. Obliczone wartości energii swobodnej Gibbsa, ΔG w kcal/mol, w przybliżeniu fazy gazowej reakcji anionu sulfonu chlorometylowo-fenyłowego w pozycje <i>orto</i> i <i>para</i> pierścieni <i>para</i> podstawionych nitrobenzenów.	148
Tabela 42. Obliczone wartości energii swobodnej Gibbsa, ΔG w kcal/mol w modelu PCM reakcji anionu sulfonu chlorometylowo-fenyłowego w pozycje <i>orto</i> i <i>para</i> pierścieni <i>para</i> podstawionych nitrobenzenów.	149
Tabela 43. Obliczone wartości energii swobodnej Gibbsa, ΔG w kcal/mol w modelu SMD reakcji anionu sulfonu chlorometylowo-fenyłowego w pozycje <i>orto</i> i <i>para</i> pierścienia <i>para</i> podstawionych nitrobenzenów.	150
Tabela 44. Obliczone i eksperymentalne parametry kinetyczne reakcji nukleofilowych w pozycje <i>orto</i> i <i>para</i> pierścieni <i>para</i> podstawionych nitrobenzenów.	151
Tabela 45. Parametry energetyczne ΔG w kcal/mol reakcji anionu sulfonu chlorometylowo-fenyłowego z <i>para</i> -chloronitrobenzenem w pozycję <i>orto</i> i <i>para</i> , w zależności od temperatury.	152

Tabela 46. Obliczone stosunki stałych szybkości reakcji biegnących w różnych temperaturach.....	154
Tabela 47. Zależność szybkości reakcji nukleofila z <i>para</i> -chloronitrobenzenem w pozycje <i>orto</i> i <i>para</i> od temperatury.....	155
Tabela 48. Wartości entalpii swobodnej Gibbsa ΔG w [kcal/mol] dla modelowej reakcji anionu 2c na czterech poziomach obliczeniowych.....	176
Tabela 49. Wartości energii swobodnej Gibbsa, ΔG w kcal/mol reakcji anionu sulfonu chlorometylowo-fenylowy w pozycje <i>orto</i> i <i>para</i> pierścienia z <i>para</i> -chloronitrobenzenem.	178
Tabela 50. Wartości energii swobodnej Gibbsa, ΔG w kcal/mol reakcji anionu sulfonu chlorometylowo-metylowego w pozycje <i>orto</i> i <i>para</i> pierścienia z <i>para</i> - chloronitrobenzenem.	178
Tabela 51. Wartości energii swobodnej Gibbsa, ΔG w kcal/mol reakcji anionu fenyoacetonitrylu w pozycje <i>orto</i> i <i>para</i> pierścienia z <i>para</i> - chloronitrobenzenem.....	179
Tabela 52. Wartości energii swobodnej Gibbsa, ΔG w kcal/mol reakcji anionu <i>N</i> -metyloaniliny w pozycje <i>orto</i> i <i>para</i> pierścienia z <i>para</i> - chloronitrobenzenem.....	179
Tabela 53. Wartości energii swobodnej Gibbsa, ΔG w kcal/mol reakcji anionu fenolanolowego w pozycje <i>orto</i> i <i>para</i> pierścienia z <i>para</i> -chloronitrobenzenem.....	180
Tabela 54. Wartości energii swobodnej Gibbsa, ΔG w kcal/mol reakcji wewnątrzcząsteczkowych anionu <i>N</i> -metylo-2-chloro-5-nitrochloroacetanilidu.	180
Tabela 55. Wartości energii swobodnej Gibbsa, ΔG w kcal/mol reakcji wewnątrzcząsteczkowych anionu <i>N</i> -metylo-(2-chloro-5-nitro)-metanosulfoanilidu.	181
Tabela 56. Parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 2-F-4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie PBE1PBE/6-311+G(2d,p) PBE1PBE/6-31+g(d).....	182
Tabela 57. Parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 2-Cl-4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie PBE1PBE/6-311+G(2d,p) PBE1PBE/6-31+g(d) ...	182
Tabela 58. Parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 6 pierścienia 2-Br-4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie PBE1PBE/6-311+G(2d,p) PBE1PBE/6-31+g(d) ...	183
Tabela 59. Parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścienia 2-F-4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie PBE1PBE/6-311+G(2d,p) PBE1PBE/6-31+g(d).....	183
Tabela 60. Parametry energetyczne reakcji podstawienia chloru w pozycji 2 pierścienia 2-Cl-4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie PBE1PBE/6-311+G(2d,p) PBE1PBE/6-31+g(d) ...	184
Tabela 61. Parametry energetyczne reakcji podstawienia bromu w pozycji 2 pierścienia 2-Br-4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie PBE1PBE/6-311+G(2d,p) PBE1PBE/6-31+g(d).....	184

Tabela 62. Parametry energetyczne reakcji nukleofilowej w pozycji 4 pierścienia 2-F-4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie PBE1PBE/6-311+G(2d,p) PBE1PBE/6-31+g(d).....	185
Tabela 63. Parametry energetyczne reakcji nukleofilowej w pozycji 4 pierścienia 2-Cl-4-Y-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie PBE1PBE/6-311+G(2d,p) PBE1PBE/6-31+g(d).....	185
Tabela 64. Parametry energetyczne reakcji nukleofilowej w pozycji 4 pierścienia 2-Br-4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie PBE1PBE/6-311+G(2d,p) PBE1PBE/6-31+g(d).....	186
Tabela 65. Parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścienia 4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie B3LYP/6-311+G(d,p).....	186
Tabela 66. Parametry energetyczne reakcji nukleofilowej w pozycję 4 pierścienia 4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie B3LYP/6-311+G(d,p).....	187
Tabela 67. Parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścienia 4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie M06-2X/6-311+G(d,p).....	187
Tabela 68. Parametry energetyczne reakcji nukleofilowej w pozycję 4 pierścienia 4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie M06-2X/6-311+G(d,p).....	187
Tabela 69. Parametry energetyczne reakcji addycji nukleofila w pozycję 2 pierścienia 4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie CAM-B3LYP/6-311+G(d,p).....	188
Tabela 70. Parametry energetyczne reakcji nukleofilowej w pozycję 4 pierścienia 4-X-nitrobenzenu. Obliczone na poziomie CAM-B3LYP/6-311+G(d,p).....	188
Tabela 71. Parametry energetyczne ΔG [kcal/mol] reakcji anionu sulfonu chlorometylowo-fenyloвого z <i>para</i> -chloronitrobenzenem na poziomie metod DFT w przybliżeniu PCM z wykorzystaniem potencjału DMF jako rozpuszczalnika.....	189
Tabela 72. Parametry energetyczne ΔG [kcal/mol] reakcji anionu sulfonu chlorometylowo-fenyloвого z <i>para</i> -chloronitrobenzenem na poziomie metod DFT w przybliżeniu SMD z wykorzystaniem potencjału DMF jako rozpuszczalnika.....	189

Skrócony opis pracy w języku polskim

BADANIA MECHANIZMÓW REAKCJI ODCZYNNIKÓW NUKLEOFILOWYCH Z NITROARENAMI Z WYKORZYSTANIEM TECHNIK SPEKTROMETRII MAS ORAZ METOD OBLICZENIOWCH

Kacper Błaziak

Celem mojej pracy było lepsze poznanie mechanizmu reakcji odczynników nukleofilowych z pochodnymi nitrobenzenu. Procesy typu S_NAr i S_NArH , polegające na reakcji podstawienia halogenu i wodoru w pierścieniu aromatycznym, zostały zbadane na drodze eksperymentalnej przy pomocy metod spektrometrii mas oraz teoretycznej z wykorzystaniem technik obliczeniowych Teorii Funkcjonału Gęstości.

W pierwszej części pracy zostały przeprowadzone badania eksperymentalne wewnątrzcząsteczkowych reakcji w fazie gazowej anionów *N*-metylo-2-*X*-5-nitroacetanilidów ($X = H, F, Cl$), które w sposób bezpośredni pozwoliły na porównanie konkurencyjnych reakcji typu S_NAr i S_NArH .

W celu określenia zależności pomiędzy budową nukleofila, a szybkością jego addycji, wymodelowane zostały w wyniku obliczeń teoretycznych reakcje addycji anionów organicznych o różnej budowie i, w konsekwencji, różnych właściwościach do *para*-podstawionych pierścieni aromatycznych pochodnych nitrobenzenu.

Obliczenia parametrów kinetycznych reakcji z udziałem mono-, di- oraz tripodstawionych pierścieni aromatycznych pozwoliły na poszerzenie dotychczasowej wiedzy na temat wpływu podstawników w pierścieniu węglowym na szybkość addycji nukleofilowej. Ta część pracy doprowadziła do określenia szeregu podstawników: $t\text{-Bu} < \text{CH}_3 < \text{H} \approx \text{OCH}_3 < \text{F} < \text{Cl} < \text{Br} < \text{CF}_3 < \text{CN} < \text{NO}_2$, których obecność w pierścieniu zwiększa jego elektrofilowy charakter.

Wykorzystując metody obliczeniowe zostały przeanalizowane zmiany parametrów nukleofilowości, elektrofilowości i aromatyczności w trakcie przebiegu reakcji addycji nukleofilowej. Dzięki wymodelowaniu trendów zmian tych parametrów dla wybranych grup atomów w strukturach reagentów, określono charakter nukleofugowy grup opuszczających, których zdolność do opuszczania pierścienia maleje zgodnie z trendem $F > Cl > H$. Dodatkowo, wykorzystując metody obliczeniowe, przedstawiono efekty

związane z obecnością rozpuszczalnika, różnej wartości temperatury oraz izotopowego efektu kinetycznego na przebieg reakcji S_NAr i S_NArH .

Dane zebrane podczas prac eksperymentalnych oraz obliczeniowych potwierdziły ogólną teorię, że reakcja utworzenia σ^H -adduktu w ramach addycji nukleofilowej jest procesem dużo szybszym, niż alternatywna reakcja podstawienia chloru w pochodnych *para*-chloronitrobenzenu. W przypadku reakcji pochodnych nitrobenzenu zawierających atom fluoru, procesy utworzenia adduktów σ^H i σ^F zachodzą w sposób porównywalnie szybki, a różnice wynikają z budowy i charakteru nukleofila, zawady sterycznej wokół centrum elektrofilowego oraz warunków prowadzenia reakcji. Wyniki uzyskane na drodze obliczeń wspierają ogólną teorię, mówiącą o tym że powstawanie σ^H -adduktów jest procesem pierwotnym i ma charakter odwracalny. W przypadku, gdy produkt addycji do atomu węgla, przy którym znajduje się atom wodoru nie może ulegać dalszej szybkiej transformacji, następuje odtworzenie struktur substratów i dopiero wtedy możliwa staje się wtórna reakcja, polegająca na podstawieniu halogenu. Dodatkowo, wyniki badań pokazują, że reakcje typu S_NAr mogą przebiegać na drodze dwóch różnych mechanizmów. Pierwszy z nich to mechanizm dwustopniowy typu addycji-eliminacji z utworzeniem stabilnego kompleksu przejściowego w formie σ^X -adduktów. Reakcja tego typu ma miejsce w przypadku ścieżki prowadzącej do podstawienia fluoru lub wodoru. Tworzenie σ^F - oraz σ^H -adduktu powoduje, że jest to reakcja formalnie odwracalna, chociaż etap oderwania anionu fluorkowego lub wymuszona eliminacja wodoru mogą być szybsze. Drugi, to reakcja jednoetapowa, w której σ^X -addukt jest stanem przejściowym, w którym następuje natychmiastowa eliminacja anionu halogenu. Wyniki obliczeń wskazują, że ta droga reakcji występuje jedynie w sytuacji, gdy podstawieniu ulega atom chloru lub bromu. Stan przejściowy reakcji jednoetapowej przypomina swą naturą przestrzenną strukturę σ^{Cl} -adduktu, lecz stanowi twór niestabilny termodynamicznie, dlatego nie może być obserwowalny eksperymentalnie. Reakcja podstawienia chloru może być więc traktowana jako reakcja nieodwracalna.

Skrócony opis pracy w języku angielskim

MECHANISMS OF THE REACTIONS OF NUCLEOPHILES WITH AROMATIC NITROCOMPOUNDS – A MASS SPECTROMETRY AND THEORETICAL STUDY

Kacper Błaziak

The aim of this Ph.D. dissertation is to describe the exact mechanism of Nucleophilic Aromatic Substitution reactions between carbanions and aromatic nitrocompounds. Investigation of the kinetic and thermodynamic preferences of the S_NAr and S_NArH processes have been rationalized by the Density Functional Theory calculations and experimental measurements of the reactions in the gas phase using mass spectrometry techniques.

In the experimental section intramolecular gas-phase reactions of *N*-(2-*X*-5-nitrophenyl)-*N*-methylacetamide carbanions ($X = H, F, Cl$) have been examined to investigate the direct competition between the S_NAr i S_NArH reactions. In this section, for the first time it was proven that all three anions form cyclic σ^H -adducts and undergo elimination of water reaction to form nitroso ionic compounds.

Theoretical calculations of the reactions between different types of nucleophiles and *para*-substituted nitrobenzenes brought an important information about the dependence between the structure of the carbanions and energetic requirements of the addition reaction. Calculations of the potential energy surfaces of the nucleophilic substitution processes to the mono-, di- and trisubstituted aromatic rings lead to the establishment of the theoretical withdrawing effect scale of the substituents, from the weakest to the strongest: $t\text{-Bu} < \text{CH}_3 < \text{H} \approx \text{OCH}_3 < \text{F} < \text{Cl} < \text{Br} < \text{CF}_3 < \text{CN} < \text{NO}_2$. This scale is in full agreement with the experimental one.

In the other section the parameters of nucleophilicity, electrophilicity and aromaticity have been determined computationally using DFT method. By the calculation of these parameters for chosen groups of atoms of the reagents system it was possible to describe the nucleofugal character of the leaving groups. It was shown that the best leaving group in the case of aromatic substitution reaction is a fluorine atom. Chlorine atom is a much weaker leaving group and the worst leaving group that is unable to departure spontaneously from the ring is a hydrogen atom.

Additionally, the influence of the solvent, temperature and isotopic kinetic effects have been also examined using theoretical methods.

Thus general picture of Nucleophilic Aromatic Substitution in halonitroarenes that emerges from described results is as follows: nucleophiles add initially at positions *ortho* or *para* relative to the nitro group, occupied by hydrogen, to form σ^{H} -adducts. Providing that the structure of nucleophile and reactions conditions are favorable, fast further conversion of the σ^{H} -adducts, $\text{S}_{\text{N}}\text{ArH}$ reaction takes place. Otherwise σ^{H} -adducts dissociate and nucleophiles can add at positions occupied by halogens and $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ reaction takes place. Based on the theoretical results, two different mechanisms of the nucleophilic aromatic substitution reaction have been observed. First, two-step addition-elimination process has been proposed for reaction that proceed on the carbon atom occupied by hydrogen or fluorine. The first step leads to the stable intermediate products σ^{H} - or σ^{F} -adducts, which make this part of the mechanism reversible. From this point of potential energy surface in appropriate reaction condition the elimination of the leaving group is much faster than the addition step. The single step mechanism is observed for the nucleophilic substitution reaction of chlorine and bromine atoms in nitroaromatic derivatives. According to this mechanism the σ^{X} -adduct is also formed but it corresponds to the transition state rather than reaction intermediate, from which the spontaneous elimination of the halogen ion takes place. That is why the substitution of chlorine or bromine atoms are irreversible, one step reactions.

PUBLIKACJE:

7. "Gas-phase reactions of methyl thiocyanate with aliphatic carbanions – A mass spectrometry and computational study." B. Repeć, K. Błaziak, W. Danikiewicz, Rapid Commun. Mass Spectrom., 2016, 30: 393–399. [IF:2.253].
6. "Experimental versus Calculated Proton Affinities for Aromatic Carboxylic Acid Anions and Related Phenide Ions." K. Błaziak, P. Sendys, W. Danikiewicz, ChemPhysChem, 2016, 17, 6, 850-858 [IF:3.419].
5. "Hydrogen bonds in quinoline N-oxide derivatives: first-principle molecular dynamics and metadynamics ground state study." J. J. Panek, K. Błaziak, A. Jezierska, Struct. Chem., 2016, 27, 1, 65-75. [IF: 1.837].
4. "Molecular reorganization of selected quinoline derivatives in the ground and excited states - investigations via static DFT" K. Błaziak, J. Panek, A. Jezierska. J. Chem. Phys., 143, 2015, 034301 2015. [IF:2.952].
3. "Competition between nucleophilic substitution of halogen(SNAr) versus substitution of hydrogen (SNArH) - a mass spectrometry and computational study" K. Błaziak, M. Mąkosza, W. Danikiewicz, Chem. Eur. J. 21, 2015, 6048-6051. [IF:5.731].
2. "Proton affinities of the anions of aromatic carboxylic acids measured by kinetic method" T. Bienkowski, P. Swider, K. Błaziak, W. Danikiewicz, Int. J. Mass Spectrom., 357, 2014, 29–33. [IF:1.972].
1. "A Two-Step Synthesis of Selected 1,2,3,4-Tetrahydroquinoxaline Derivatives from N-Aryl-2-nitrosoanilines and Arylideneacyanoacetic Esters" M. Królikiewicz, K. Błaziak, W. Danikiewicz, Z. Wróbel, SYNLETT, 2013, 24. [IF:2.419].

KONFERENCJE I SEMINARIA:

6. Seminarium Wydziału Chemi, Uniwersytetu Wrocławskiego, 2016, 29 Luty, Wrocław, Polska, Wykład – "*Mechanisms of the reactions of nucleophiles with aromatic nitrocompounds - a mass spectrometry and theoretical study.*"
5. The 33rd Informal Meeting on Mass Spectrometry (IMMS), 2013, 10-14 Maj, Szczyrk, Polska, Poster – "*Gas-phase reactions of methyl thiocyanate and dimethyl disulfide with carbanions* "; Poster – "*From proton-bound dimers to proton affinity values (PA) of aromatic carboxylic acids and respective phenide anions. Theoretical study based on DFT and composite methods calculations.*"
4. The 20th International Mass Spectrometry Conference (IMSC), 2014, 24-29 Wrzesień, Genewa, Szwajcaria, Poster – "*A mass spectrometry and computational study of the competition between intramolecular S_NAr and substitution of hydrogen reactions in the gas phase.*"
3. The 32nd Informal Meeting on Mass Spectrometry (IMMS), 2014, 11-14 Maj, Balatonszarszo, Węgry, Prezentacja wyników – "*Intramolecular S_NAr versus substitution of hydrogen reaction - a mass spectrometry and computational study.*"
2. XX Winter School of Modern Organic Chemistry February -2012, 2 Marzec, Szczyrk, Polska, Prezentacja wyników – "*Theoretical investigations of molecular properties of selected quinoline derivatives.*"
1. Central European School on Physical Organic Chemistry 2012, 7-11 Maj Przesieka, Polska, Poster – "*H-bonding characterization of quinoline derivatives in the ground state on the basis of DFT and ab initio static models.*"

B. Org. 385/16



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.385/16



90000000193798