

Warsaw, 28.01.2022

**Konstantin S. Varaksin, M.Sc.**

Email: [varaksin@chemomsu.ru](mailto:varaksin@chemomsu.ru)

## **Streszczenie rozprawy doktorskiej**

### **ZASTOSOWANIE METOD CHEMII KWANTOWEJ DO FIZYCZNEJ INTERPRETACJI EFEKTU PODSTAWNIKOWEGO W POCHODNYCH KWASÓW KARBOKSYLOWYCH (QUANTUM CHEMISTRY APPROACH TO PHYSICAL INTERPRETATION OF THE SUBSTITUENT EFFECT IN CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES)**

**Promotor: Prof. dr hab. inż. Halina Szatyłowicz**

Przedmiotem mojej pracy doktorskiej są badania możliwości wykorzystania metod chemii obliczeniowej do fizycznej interpretacji i ilościowego opisu efektu podstawnikowego w różnych pochodnych kwasów karboksylowych. Wyniki przeprowadzonych badań zostały przedstawione w serii publikacji, w których przeanalizowano ważne zagadnienia związane z różnymi aspektami efektu podstawnikowego. Pokazano również wpływ rozpuszczalnika na efekt podstawnikowy.

Rozdział 1 przedstawia aktualny stan wiedzy na temat wskazanego powyżej zagadnienia. W rozdziale 2 omówiono zastosowane metody obliczeniowe oraz parametry wykorzystywane do ilościowego opisu efektu podstawnikowego w badanych układach. Rozdział 3 to komentarz do publikacji, które stanowią dokumentację niniejszej dysertacji i są zamieszczone na końcu pracy.

Efekt podstawnikowy jest jednym z najważniejszych pojęć chemii, zaś jego miarą najczęściej stosowaną w chemii organicznej i dziedzinach pokrewnych są empirycznie wyznaczone stałe podstawnikowe. Mimo licznych badań modelujących efekt podstawnikowy metodami chemii kwantowej, brak jest kompleksowego i systematycznego ich opracowania. Dotyczy to zwłaszcza różnych rodzajów interakcji będących składowymi efektu podstawnikowego, takich jak efekt indukcyjny, efekt rezonansowy czy oddziaływanie przez przestrzeń (*field effect*). Celem badań był opis tych różnych oddziaływań podstawnikowych

w kategoriach pojęć zdefiniowanych fizycznie. Wykorzystano dwie koncepcje teoretyczne efektu podstawnikowego: (i) reakcje homodesmotyczne, czyli energia stabilizacji efektu podstawnikowego (*Substituent Effect Stabilization Energy*, SESE) oraz (ii) ładunek regionu aktywnego podstawnika (*Charge of Substituent Active Region*, cSAR).

Schematycznie, badane układy można zapisać jako X-**R**-Y, gdzie **R** jest transmitterem, X – zmieniającym się podstawnikiem w serii o stałej grupie funkcyjnej Y. Wybór obiektów badań wynikał z faktu, że stałe podstawnikowe, wprowadzone przez Hammetta, zdefiniowano wykorzystując stałe równowagi kwasowo-zasadowej dysocjacji *meta* i *para* podstawionych pochodnych kwasu benzoowego. Dlatego też, powyżej wspomniane teoretyczne koncepcje efektu podstawnikowego zastosowano do 5 modeli cząsteczkowych podstawionych pochodnych kwasów karboksylowych (Y = COOH i COO<sup>-</sup>), charakteryzujących się różnym charakterem oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych (podstawnikowych). Badano pochodne benzenu, cykloheksa-1,3-dienu i bicyklo[2,2,2]oktanu, w których występują oddziaływania typu *para* oraz w dwóch pierwszych seriach – również typu *meta*; uwzględniono 16 typowych w związkach organicznych podstawników (X = NMe<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, OMe, CH<sub>3</sub>, H, F, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, CHO, COMe, CONH<sub>2</sub>, COOH, NO<sub>2</sub>, NO). Do opisu właściwości transmitera efektu podstawnikowego zastosowano indeksy aromaticzności: geometryczny – HOMA (*Harmonic Oscillator Model of Aromaticity*) i magnetyczny – NICS (*Nucleus Independent Chemical Shift*). Optymalizację badanych układów wykonano metodą B3LYP/6-311++G(d,p). W badaniach wpływu rozpuszczalnika (woda) na efekt podstawnikowy wykorzystano model PCM (*Polarizable Continuum Model*).

Uzyskane wyniki umożliwiły jednolite podejście w ramach danego modelu cząsteczkowego i charakteru oddziaływań, zastosowanie analizy porównawczej kilku różnych modeli oraz porównanie otrzymanych charakterystyk z wyznaczonymi doświadczalnie stałymi podstawnikowymi. Pozwoliło to na kompleksowe spojrzenie na charakter oddziaływań całościowo opisywanych jako efekt podstawnikowy. W niniejszej pracy przedstawiono następujące jego aspekty: (i) wpływ podstawnika X na właściwości elektronowe grup COOH i COO<sup>-</sup> (klasyczny efekt podstawnikowy), (ii) wpływ tych grup na właściwości elektronowe podstawnika X (odwrotny efekt podstawnikowy), (iii) zmiany struktury *pi* elektronowej transmitera **R**, badania natury efektu podstawnikowego oraz (iv) wpływ rozpuszczalnika na siłę oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych.

Zastosowanie deskryptorów efektu podstawnikowego wyznaczonych za pomocą metod chemii kwantowej umożliwia nowe spojrzenie na efekt podstawnikowy, tradycyjnie opisywany przez stałe podstawnikowe Hammetta. Należy podkreślić, że koncepcję cSAR można

wykorzystać do opisu właściwości zarówno podstawnika, cSAR(X), jak i grupy funkcyjnej, cSAR(Y), czyli badania efektu podstawnikowego w tej samej skali. Co więcej, może ona być wykorzystana do śledzenia zmian struktury elektronowej dowolnego fragmentu układu badanego oraz do opisu odwrotnego efektu podstawnika. Duże znaczenie ma również fakt, że wykorzystanie kwantowo-chemicznych koncepcji do opisu efektu podstawnikowego w odpowiednio dobranych modelach cząsteczkowych umożliwia ocenę efektu podstawnikowego w kategoriach oddziaływań indukcyjnych i rezonansowych. Ponadto, koncepcje te mogą znaleźć zastosowanie w analizach typu QSAR (*Quantitative Structure Activity Relationships*), które należą do typowych metod poszukiwania układów o założonych właściwościach fizykochemicznych, biomedycznych lub materiałowych.

*Słowa kluczowe: podstawnik, efekt rezonansowy, efekt indukcyjny, kwasy karboksylowe*