

Adam Sokół

# Fluorowane pochodne naftalenu jako czułe sondy efektu podstawnikowego

ROZPRAWA

przedstawiona

Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne  
Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu  
celem uzyskania stopnia

**Doktora Nauk Chemicznych**

Promotor: **prof. dr hab. Marcin Hoffmann**

Promotor pomocniczy: **dr Tomasz Siodła**

Zakład Syntezy i Struktury Związków Organicznych



*Poznań 2022*



Składam serdeczne podziękowania  
mojemu Promotorowi Panu prof. dr. hab.  
**Marcinowi Hoffmannowi**  
za opiekę naukową, poświęcony czas,  
wrozumiałość, cierpliwość  
oraz za wszelką pomoc  
okazaną mi podczas realizacji tej pracy.



Dziękuję Panu prof. dr. hab.

**Henrykowi Koroniakowi**

za wieloletnią opiekę naukową

oraz pomoc i wsparcie na trudnej drodze studenckiej.

Dziękuję Panu dr.

**Tomaszowi Siodle**

za wszystkie lata współpracy, przekazaną wiedzę

i wskazówki, które przyczyniły się

do ukończenia niniejszej pracy.



Tę rozprawę dedykuję  
**mojej ukochanej Żonie**  
w podziękowaniu za miłość i wsparcie,  
jakimi darzy mnie każdego dnia.



# Spis treści

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW I SYMBOLI	3
WSTĘP	5
1. CZĘŚĆ LITERATUROWA	7
1.1. Fluor	7
1.1.1. Właściwości fizyczne i chemiczne	7
1.1.2. Występowanie i otrzymywanie	7
1.1.3. Aktywność biologiczna związków fluoru	8
1.1.4. Struktura elektronowa cząsteczek F <sub>2</sub> i HF	8
1.1.5. Nieorganiczne związki fluoru	10
1.1.6. Charakter wiązania węgiel-fluor	11
1.1.7. Związki fluoroorganiczne – właściwości i zastosowania	12
1.2. Efekt podstawnikowy	14
1.2.1. Rodzaje efektu podstawnikowego	14
1.2.2. Efekt indukcyjny	14
1.2.3. Efekt rezonansowy	16
1.2.4. Efekt podstawnikowy grupy trifluorometylowej i atomu fluoru	20
1.2.5. Stała Hammetta	23
1.3. Metody obliczeniowe w chemii kwantowej	26
1.3.1. Podział metod obliczeniowych	26
1.3.2. Teoria funkcjonału gęstości (DFT)	26
1.3.3. Bazy funkcyjne	28
1.3.4. Metoda naturalnych orbitali wiązań (NBO)	29
1.4. Parametry obliczeniowe opisujące efekt podstawnika	31
1.4.1. Energia stabilizacji efektu podstawnikowego (SESE)	31
1.4.2. Parametry <i>p</i> EDA i <i>s</i> EDA	31
1.4.3. Ładunek regionu aktywnego podstawnika ( <i>c</i> SAR)	32
1.4.4. Długości wiązań	32
2. CELE PRACY	35
3. MATERIAŁY I METODY	39
4. WYNIKI I DYSKUSJA	43
4.1. Zależności dotyczące wartości SESE pochodnych naftalenu zawierających jako sondę grupę trifluorometylową	43
4.1.1. Zależność wartości SESE badanych związków od wartości SESE X-( <i>p</i> -Ph)-CF <sub>3</sub>	43
4.1.2. Zależność wartości SESE badanych związków od wartości SESE X-( <i>m</i> -Ph)-CF <sub>3</sub>	54

4.1.3. Zależność wartości SESE badanych związków od stałych Hammetta $\sigma_p$ i $\sigma_m$	57
4.1.4. Zależność wartości SESE badanych związków od stałych $R$ i $F$	62
4.1.5. Uwaga metodologiczna	65
4.1.6. Zwiększenie czułości i precyzji zmian wartości SESE w zależności od stałych Hammetta i wartości SESE $p$ -/ $m$ -podstawionego benzenu	66
4.2. Zależności dotyczące wartości SESE pochodnych naftalenu zawierających jako sondę atom fluoru	68
4.2.1. Zależność wartości SESE badanych związków od wartości SESE X-( $p$ -Ph)-F oraz SESE X-( $m$ -Ph)-F	68
4.2.2. Zależność wartości SESE badanych związków od stałych Hammetta $\sigma_p$ i $\sigma_m$	73
4.2.3. Zależność wartości SESE badanych związków od stałych $R$ i $F$	74
4.3. Zależności dotyczące długości wiązań C-F i C-CF <sub>3</sub>	75
4.3.1. Zależności długości wiązań C-F i C-CF <sub>3</sub> od stałych literaturowych i wartości wyznaczonych w badaniach własnych	75
4.3.2. Charakterystyka pozycji podstawienia w naftalenie	87
4.4. Zależności dotyczące parametru $cSAR$	90
5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	96
ANEKSY: WARTOŚCI UZYSKANE W BADANIACH WŁASNYCH	103
Aneks 1. Wartości SESE [kcal mol <sup>-1</sup> ] badanych związków organicznych uzyskane metodą B3LYP/6-311++G(d,p)	103
Aneks 2. Długości wiązań C-CF <sub>3</sub> badanych związków organicznych [Å] uzyskane metodą B3LYP/6-311++G(d,p)	107
Aneks 3. Długości wiązań C-F badanych związków organicznych [Å] uzyskane metodą B3LYP/6-311++G(d,p)	112
Aneks 4. Wartości $cSAR(X)$ i $cSAR(Y)$ mono(F/CF <sub>3</sub> )podstawionych związków organicznych uzyskane metodą B3LYP/6-311++G(d,p)	117
DOROBEK NAUKOWY AUTORA	121
LITERATURA CYTOWANA	123
WYKAZ RYSUNKÓW	127
WYKAZ TABEL	131

## Wykaz stosowanych skrótów i symboli

B3LYP	trójparametrowy funkcjonal hybrydowy Beckego z członem korelacyjnym Lee-Yanga-Parra ( <i>ang. Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr</i> )
cSAR	ładunek regionu aktywnego podstawnika ( <i>ang. charge of substituent active region</i> )
DFT	teoria funkcjonału gęstości ( <i>ang. Density Functional Theory</i> )
$\eta$	błąd względny
$F$	parametr Swaina-Luptona odpowiadający efektowi indukcyjnemu
GEA	przybliżenie rozwinięcia gradientowego
GGA	uogólnione przybliżenie gradientowe
LDA	przybliżenie lokalnej gęstości
LSDA	przybliżenie lokalnej gęstości spinowej
NBO	metoda naturalnych orbitali wiązań ( <i>ang. natural bond orbitals</i> )
$p$ EDA	parametr <i>pi-Electron-Donor-Acceptor</i>
PTFE	poli(tetrafluoroetylen)
$R$	parametr Swaina-Luptona odpowiadający efektowi rezonansowemu
$R^2$	współczynnik determinacji dla liniowej korelacji
$s$ EDA	parametr <i>sigma-Electron-Donor-Acceptor</i>
SESE	energia stabilizacji efektu podstawnikowego ( <i>ang. substituent effect stabilisation energy</i> )
$\sigma_I$	stała Hammetta odpowiadająca składowej indukcyjnej efektu podstawnikowego
$\sigma_m$	stała Hammetta dla podstawienia <i>meta</i>
$\sigma_p$	stała Hammetta dla podstawienia <i>para</i>
$\sigma_R$	stała Hammetta odpowiadająca składowej rezonansowej efektu podstawnikowego



## Wstęp

Każdy atom wchodzący w skład cząsteczki związku chemicznego wpływa na inne atomy w tej cząsteczce. To wzajemne oddziaływanie niewidocznych gołym okiem atomów determinuje wiele obserwowalnych właściwości substancji, np. temperatury topnienia i wrzenia, rozpuszczalność, reaktywność. Aby móc przewidzieć właściwości związku chemicznego, potrzeba więc badań nad strukturą i rozkładem elektronów w jego cząsteczce. Modelowanie molekularne jest dziedziną obejmującą techniki obliczeniowe, które mają na celu tworzenie wirtualnych modeli cząsteczek i przewidywanie na ich podstawie właściwości związków chemicznych. Stało się to możliwe dzięki znaczącemu rozwojowi narzędzi informatycznych i ich zastosowaniu do wykonywania obliczeń kwantowo-chemicznych. Obecnie rozwój takich dziedzin, jak synteza leków, badania nad materiałami czy nanotechnologia, nie byłby możliwy bez wykorzystania metod modelowania molekularnego.

Same badania nad wpływem oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych na właściwości substancji trwają o wiele dłużej, niż rozwój technik komputerowych. Widać to szczególnie na przykładzie kluczowej dla chemii organicznej koncepcji, jaką jest efekt podstawnikowy. Dotyczy on wpływu właściwości danego podstawnika w cząsteczce związku organicznego na właściwości innych podstawników. Poznanie natury efektu podstawnikowego zajęło uczonym wiele lat i nadal nie jest zadaniem ukończonym. W roku 2022 przypada 85. rocznica opublikowania pionierskiej pracy Louisa Hammetta na temat omawianego efektu [1] oraz 35. rocznica śmierci uczonego. W chwili pisania niniejszych słów, w bazie danych *Scopus* znaleźć można 120 204 artykuły, w których pojawia się hasło „efekt podstawnikowy”. Pokazuje to, jak długą drogę przebyła społeczność naukowa w badaniach nad tym zjawiskiem. Niniejsza praca ma pozwolić dokonać wglądu w nowe aspekty efektu podstawnikowego.

W tym celu sięgnięto po fluor, którego szczególne właściwości pozwalają na budowanie przydatnych modeli efektu podstawnikowego. Pierwiastek ten wchodzi w skład wielu związków syntetyzowanych laboratoryjnie, niewystępujących w przyrodzie i posiadających ważne właściwości, np. znaczącą aktywność biologiczną lub odporność chemiczną. Sprawia to, że po modelowanie molekularne cząsteczek zawierających atom fluoru chętnie sięgają m. in. farmakochemicy.

Niniejsza rozprawa doktorska składa się z pięciu rozdziałów. W „Części literaturowej” podano i przypomniano wiadomości potrzebne do zrozumienia opisywanych zależności. Omówiono właściwości, otrzymywanie i zastosowania fluoru i jego związków chemicznych, a także charakter wiązań tworzonych przez ten pierwiastek. Następnie skupiono się na przybliżeniu efektu podstawnikowego, jego rodzajów i składowych. Opisano także podstawowe parametry służące do opisu tego zjawiska. Przedstawiono również najważniejsze metody obliczeniowe chemii kwantowej, wykorzystywane w niniejszej pracy, oraz parametry obliczeniowe opisujące efekt podstawnika. Rozdział „Cele pracy” zawiera najważniejsze idee, jakie przyświecały jej autorowi, a także głównie kierunki prowadzonych badań. W rozdziale zatytułowanym „Materiały i metody” można znaleźć opis badanych struktur, zastosowanych metod obliczeniowych i wykorzystywanych parametrów. Główną część pracy stanowi rozdział „Wyniki i dyskusja”. Zawiera on szczegółowe omówienie uzyskanych wyników oraz próby wyjaśnienia pojawiających się zależności i anomalii. Najważniejsze wnioski wynikające z pracy zawiera „Podsumowanie i wnioski”.

# 1. Część literaturowa

## 1.1. Fluor

### 1.1.1. Właściwości fizyczne i chemiczne

Fluor to bezbarwny gaz o ostrym zapachu i żółtej barwie. Działa silnie drażniąco na błonę śluzową. Temperatura topnienia tego pierwiastka wynosi 53 K, a temperatura wrzenia 85 K. Jest to jeden z najbardziej aktywnych pierwiastków chemicznych. Ulega silnie egzoenergetycznym reakcjom z większością substancji nieorganicznych i organicznych. W związkach chemicznych fluor przyjmuje stopień utlenienia -1. Pierwiastek ten działa jako silny utleniacz.

W związkach chemicznych z fluorem pierwiastki przyjmują najczęściej najwyższe możliwe stopnie utlenienia, a liczby koordynacyjne w tych związkach są zazwyczaj wysokie ze względu na niewielkie rozmiary atomu fluoru. Większość metali reaguje z fluorem już w warunkach pokojowych, przy czym niektóre z nich ulegają pokryciu cienką warstwą fluorku, która uniemożliwia dalszą reakcję. Tlen i azot reagują z fluorem dopiero po wzbudzeniu, np. przy użyciu wyładowań elektrycznych. [2]

### 1.1.2. Występowanie i otrzymywanie

W przyrodzie fluor występuje w postaci minerałów: fluorytu ( $\text{CaF}_2$ ), kriolitu ( $\text{Na}_3\text{AlF}_6$ ) i fluoroapatytu [ $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_2(\text{F},\text{Cl})$ ]. Zawartość fluoru w skorupie ziemskiej wynosi 0,08% i jest większa od zawartości chloru. Jony fluorkowe  $\text{F}^-$  są pobierane przez rośliny, a wraz z pokarmem roślinnym trafiają do organizmów zwierząt, gdzie wchodzi głównie w skład kości i zębów. [2,3]

Wolny fluor uzyskuje się metodą elektrolizy stopionych fluorków, najczęściej  $\text{HF} \cdot n \text{KF}$  ( $n = 2-3$ ). Aparatura musi być wykonana z materiałów odpornych na działanie fluoru, np. stali, miedzi lub stopu miedzi z niklem (stop Monela), które szybko pokrywają się cienką warstwą odpowiedniego fluorku. Jako materiał anodowy wykorzystuje się grafit, a jako materiał katodowy takie metale, jak żelazo, nikiel, srebro lub miedź. Aby zapobiec wybuchowej reakcji wydzielających się wodoru i fluoru, stosuje się odpowiednie przegrody. Izolacja elektryczna jest wykonana z polimerów odpornych na działanie fluoru, np. PTFE (poli(tetrafluoroetylen)). [2,3]

### 1.1.3. Aktywność biologiczna związków fluoru

Fluor jest dostarczany do organizmu przede wszystkim w postaci nieorganicznych fluorków. Jest pierwiastkiem, który należy do grupy mikroelementów, ale jego nadmierna ilość jest szkodliwa. Głównym źródłem fluoru w pożywieniu są ryby oraz herbata. Znaczące stężenie fluoru zawiera też woda pitna, a nadmierne stężenie tego pierwiastka w wodach jest szkodliwe. Absorpcja fluoru w organizmie zachodzi głównie w żołądku, w mniejszej ilości w początkowym odcinku jelita cienkiego. Pierwiastek ten jest niezbędny do zachowania prawidłowej mineralizacji zębów i kości. Jony fluorkowe wchodzi w reakcje z hydroksyapatytami budującymi szkliwo zębów. Dochodzi do wymiany grupy hydroksylowej na jon fluorkowy, a powstały fluoroapatyt jest bardziej odporny na działanie kwasów oraz bardziej stabilny niż hydroksyapatyt. Stąd jony fluorkowe (w postaci np. fluorku sodu) są składnikiem past do zębów. Co więcej, jony  $F^-$  hamują wytwarzanie szkodliwych dla szkliwa kwasów przez bakterie, a także są inhibitorami enolazy bakteryjnej, która odpowiada za przemianę węglowodanów w komórkach bakterii [4,5]. Dowiedziono również, że jony fluorkowe regulują także działanie enolazy w organizmie ludzkim [6].

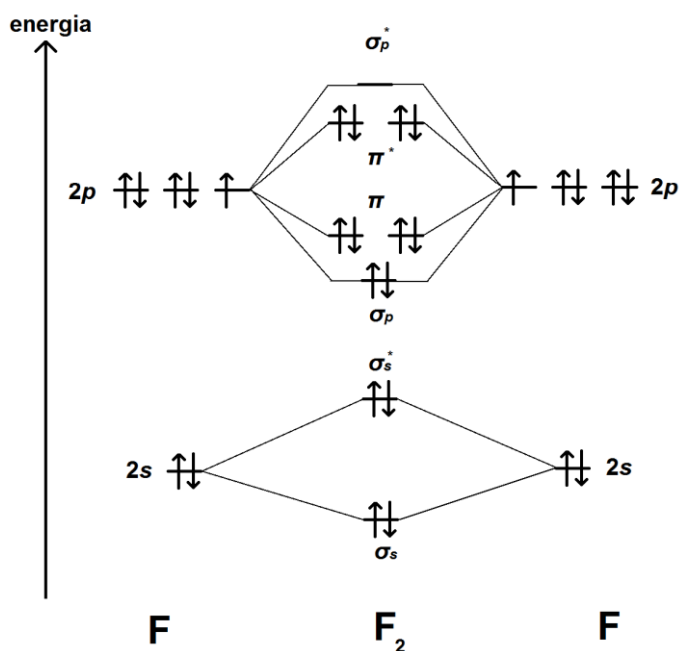
Fluorowane pochodne różnych substancji pochodzenia naturalnego znalazły zastosowania farmaceutyczne. 5-fluorouracyl, fluorowana pochodna zasady azotowej nukleozydu uracylu, jest stosowany w leczeniu nowotworów szeregu narządów: jelita grubego, piersi, przełyku, głowy, szyjki macicy [7] i oka [8], a także nowotworów i chorób skóry (np. rogowacenie słoneczne [9], bielactwo nabyte [10]). Stosowane są także fluorowane pochodne kortykosteroidów, jak triamcynolon (leczenie wielu różnorodnych chorób skóry, alergii i chorób reumatycznych [11]) czy fludrokortyzon (leczenie m. in. choroby Addisona i mózgowego zespołu utraty soli [12]).

Istnieje znacząca grupa leków stosowanych w psychiatrii, których substancje czynne zawierają fluor. Wśród nich wyróżnić można: leki przeciwlękowe (np. midazolam [13]), leki przeciwpsychotyczne (haloperidol [14], flupentyksol [15], rysperydon [16], flufenazyna [17]) oraz antydepresanty (citalopram [18], fluwoksamina [19], fluoksetyna [20]).

### 1.1.4. Struktura elektronowa cząsteczek $F_2$ i HF

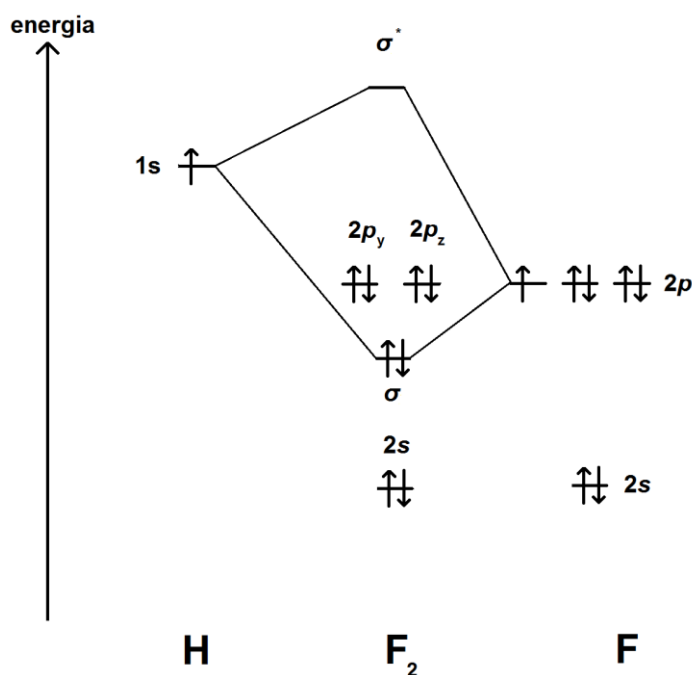
Atom fluoru zawiera 9 elektronów, w stanie podstawowym jego konfiguracja elektronowa to:  $1s^2 2s^2 2p^5$ . Fluor w stanie wolnym występuje w postaci homojądrowej cząsteczki  $F_2$ . W tworzeniu wiązania nie uczestniczą elektrony znajdujące się na powłoce bliższej jądra atomu. Ze względu na dużą różnicę energii między orbitalami  $2s$  i  $2p$  w atomie

fluoru, nakładanie się tych orbitali nie jest efektywne. W wyniku oddziaływań  $2s-2s$ ,  $2p_x-2p_x$ ,  $2p_y-2p_y$  i  $2p_z-2p_z$  powstają trzy orbitale molekularne wiążące i trzy orbitale molekularne antywiązące (Rys. 1.) Są one obsadzone zgodnie z zakazem Pauliego i regułą Hunda. Obsadzenie wiążących orbitali  $\sigma_s$  i  $\pi$  wiąże się z obniżeniem energii, które jednakże jest kompensowane przez obsadzenie niewiążących orbitali  $\sigma_s^*$  i  $\pi^*$ . Jedynie para elektronów na orbitalu molekularnym  $\sigma_p$  odpowiada za wiązanie między dwoma atomami; rząd wiązania wynosi 1. Ze względu na brak niesparowanych elektronów w cząsteczce  $F_2$ , fluor wykazuje właściwości diamagnetyczne. Charakter wiązania w cząsteczce  $F_2$  wyjaśnia wysoką aktywność chemiczną fluoru. Odpychanie się niewiążących par elektronowych sprawia, że wiązanie może ulegać łatwemu zerwaniu. [2,3]



Rys. 1. Diagram orbitali molekularnych w cząsteczce  $F_2$ .

W podobny sposób można przeanalizować tworzenie wiązania chemicznego w cząsteczce fluorowodoru HF. Powstaje ona z atomu wodoru zawierającego jeden elektron na orbitalu  $1s$  oraz z atomu fluoru o wspomnianej wcześniej konfiguracji elektronowej. Efektywne nakładanie orbitali ma miejsce jedynie w przypadku orbitali  $1s$  atomu wodoru i  $2p_x$  atomu fluoru, ze względu na niewielką różnicę w energii tych orbitali oraz ten sam typ symetrii w stosunku do osi  $x$ . Pozostałe trzy orbitale atomu fluoru nie tworzą orbitali cząsteczkowych. Po rozmieszczeniu elektronów na orbitalach okazuje się, że znajdują się one na jednym orbitalu cząsteczkowym wiążącym i na trzech orbitalach niehybrydyzowanych (Rys. 2.).



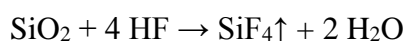
Rys. 2. Diagram orbitali molekularnych w cząsteczce HF.

### 1.1.5. Nieorganiczne związki fluoru

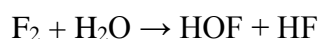
Fluor łączy się z wodorem, tworząc fluorowodor. Otrzymywany jest on poprzez działanie stężonym kwasem siarkowym(VI) na fluoryt. Wiązanie w cząsteczce fluorowodoru jest silnie spolaryzowane (ok. 45% udziału wiązania jonowego). Wiąże się to z dużym momentem dipolowym cząsteczki, co z kolei przekłada się na możliwość asocjacji i tworzenia zygzakowatych łańcuchów w stałym stanie skupienia oraz trimerów w temperaturze wrzenia. Asocjacja fluorowodoru powoduje, że jego temperatura wrzenia (293,1 K) jest znacznie wyższa niż temperatury wrzenia pozostałych halogenowodorów. Ciekły bezwodny fluorowodor jest rozpuszczalnikiem, który ulega autodysocjacji [21]:



Autodysocjacja fluorowodoru w temperaturze wrzenia jest silniejsza niż autodysocjacja wody w tej samej temperaturze. Fluorowodor rozpuszcza się w wodzie, mieszając się z nią w każdym stosunku. W wodzie ulega częściowo dysocjacji elektrolitycznej ( $pK_a = 3,2$ ), tworząc umiarkowanie słaby kwas fluorowodorowy. Fluorowodor i jego roztwór wodny są stosowane do trawienia szkła ze względu na zdolność reakcji z krzemionką [21]:



Z tlenem fluor tworzy dwa związki chemiczne: difluorek tlenu OF<sub>2</sub> (bladożółty gaz) oraz difluorek ditlenu O<sub>2</sub>F<sub>2</sub> (pomarańczowe ciało stałe). Oba związki chemiczne są silnymi utleniaczami. [3,21] Fluor tworzy także kwas tlenowy o wzorze HOF, w którym tlen występuje formalnie na stopniu utlenienia 0, a fluor na stopniu utlenienia -1. Kwas ten powstaje w wyniku przepuszczania fluoru nad lodem:



i kondensacji par powstałego kwasu. Jest to związek nietrwały o okresie półtrwania około jednej godziny. [2]

Z metalami i niemetalami fluor tworzy związki chemiczne zwane fluorkami. Związki fluoru z metalami mają charakter jonowy. Są otrzymywane w reakcjach fluoru z odpowiednim metalem bądź fluorowodoru z tlenkami lub węglanami metali. Z pierwiastkami mniej elektroujemnymi fluor tworzy fluorki kowalencyjne (np. SF<sub>6</sub>, PtF<sub>6</sub>). [2] Na szczególną uwagę zasługują związki międzyhalogenowe, które fluor tworzy z chlorem, bromem i jodem. Otrzymywane są one w reakcjach fluoru z chlorowcem lub z niższym związkiem międzyhalogenowym. W związkach tych liczby koordynacyjne przyjmują wartości: 1 (ClF, BrF), 3 (ClF<sub>3</sub>, BrF<sub>3</sub>), 5 (BrF<sub>5</sub>, IF<sub>5</sub>) lub 7 (IF<sub>7</sub>). Związki te są z reguły bardziej reaktywne niż wolne chlorowce. Występujące w nich wiązania chemiczne mają charakter wiązań kowalencyjnych. [22]

#### 1.1.6. Charakter wiązania węgiel-fluor

Spośród wszystkich pierwiastków chemicznych fluor jest dość szczególny ze względu na swoje właściwości. Wynikają one z własności atomowych tego pierwiastka. Atom fluoru cechuje się największą elektroujemnością (~4,0 w skali Paulinga), stosunkowo niewielkimi rozmiarami i bardzo słabą polaryzowalnością. Wpływa to jednocześnie na charakter wiązania między atomami węgla i fluoru. Wiązanie to ma charakter bardziej spolaryzowany niż w przypadku innych fluorowców. [23,24] Ze względu na to wiązanie C-F oddziałuje z innymi dipolami, jak również z innymi wiązaniami C-F w tej samej cząsteczce, co z kolei wpływa wyraźnie na konformacje tych molekuł. Dla przykładu, cząsteczki o fluorowanych łańcuchach węglowych z atomami fluoru w pozycjach *syn* przyjmują taką konformację, w której atomy węgla układają się w strukturę helikalną. [25]

Wiązanie C-F jest jednym z najsilniejszych w chemii organicznej (105,4 kcal mol<sup>-1</sup>). Ma ono pośrednią długość w porównaniu z wiązaniami C-H i C-O; jest też dużo krótsze od wiązania C-Cl (por. Tab. 1.). W badaniach dotyczących m. in. nowych

substancji o potencjalnych zastosowaniach medycznych, wiązanie C-H jest często zastępowane wiązaniem C-F. Chociaż nie powoduje to znaczących zmian sterycznych ze względu na podobne rozmiary atomów wodoru (promień van der Waalsa 1,2 Å) i fluoru (1,47 Å), to wprowadzenie atomu wodoru do cząsteczki może powodować dramatyczne zmiany rozkładu elektronów, a co za tym idzie zmiany we właściwościach substancji, np. stałych dysocjacji. Natomiast zmiana atomu tlenu na atom fluoru nie powoduje już tak dużych konsekwencji, ponieważ atom tlenu również ma wysoką elektroujemność. Należy pamiętać jednak, że zastąpienie grupy -OH atomem fluoru może powodować nieutworzenie się wiązania wodorowego, co także wpływa na właściwości substancji. Ta własność atomu fluoru jest istotna m. in. w badaniach dotyczących roli grupy hydroksylowej w układach biologicznych. [23,26,27]

Tab. 1. Długości wybranych wiązań między atomem węgla a atomami innych pierwiastków. [23]

Wiązanie	Przeciętna długość wiązania [Å]
C-H	1,09
C-F	1,35
C-O	1,43
C-Cl	1,77

Pomimo dużej polaryzowalności tworzonych wiązań, fluor nie tworzy silnych wiązań wodorowych. Ze względu na wysoką elektroujemność trzy wolne pary elektronowe atomu fluoru, znajdujące się dość blisko jądra, są z nim mocno związane, przez co nie tworzą wiązań wodorowych tak chętnie, jak w przypadku tlenu czy azotu. [23,24] Niezależnie od tego, atom fluoru związany z atomem węgla często koordynuje różnorodne kationy metali, co ma duże znaczenie m. in. w katalizie metaloorganicznej. [24,28]

### 1.1.7. Związki fluoroorganiczne – właściwości i zastosowania

Organiczne związki fluoru znajdują od wielu lat ważne zastosowania praktyczne. Wynika to z dość dużej trwałości tych substancji. Hydroliza wiązania C-F nie zachodzi z uwagi na niemożność utworzenia dodatkowego wiązania przez atom fluoru w reakcji hydrolizy (brak elektronów na orbitalach *d*), a także osłanianie atomów węgla przez atomy fluoru przed atakiem cząsteczki wody. Ponadto atom węgla tworzący wiązanie C-F nie jest podatny na utlenianie przez łączenie z tlenem, gdyż jest już utleniony przez połączenie

z atomem fluoru. Zastąpienie atomu wodoru w cząsteczce związku organicznego przez relatywnie niewielki atom fluoru powoduje mniejszą deformację cząsteczki niż w przypadku innych halogenów. [3]

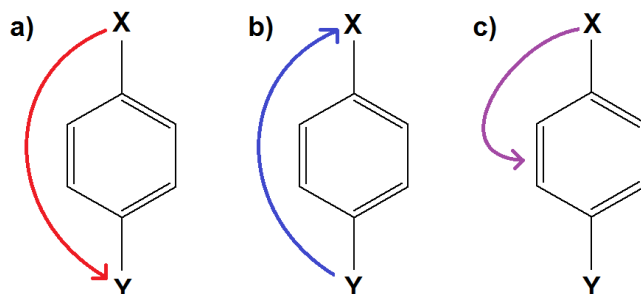
Perfluorowane alkanany mają bardzo niskie temperatury wrzenia, na co wpływ ma słabość oddziaływań międzycząsteczkowych. Perfluorowane związki organiczne jako nie-toksyczne i niepalne, będące ponadto dobrymi rozpuszczalnikami gazów, znalazły zastosowanie m. in. jako składniki zamienników krwi, w procesie sztucznej wentylacji płuc czy też do przechowywania organów do transplantacji. [29] Związki te, ze względu na niepolarność i słabe oddziaływania międzycząsteczkowe, nie są natomiast odpowiednie do stosowania jako rozpuszczalniki w chemii organicznej. [24] Natomiast fluoroalkeny znajdują zastosowanie jako monomery w polimeryzacji wolnorodnikowej. W ten sposób otrzymuje się m. in. politetrafluoroetylen, tworzywo odporne chemicznie o niewielkim współczynniku tarcia, stosowane np. do powlekania patelni i produkcji uszczelek. [3]

Fluorowane związki aromatyczne są rzadziej stosowane. Fluorobenzen znalazł zastosowanie jako larwicyd, insektycyd, a także w produkcji żywic polimerowych [30]. Fluorofenantren został zastosowany do sprawdzania, czy próbki pobierane przez sondę *Curiosity* nie zawierają zanieczyszczeń materiału pochodzącego z Ziemi. Obecność tego związku, wytwarzanego syntetycznie i niewystępującego na Marsie, w pobranej próbce wskazywałaby na to, iż próbka uległa skażeniu materiałem pochodzącym z wnętrza samej sondy [31].

## 1.2. Efekt podstawnikowy

### 1.2.1. Rodzaje efektu podstawnikowego

Każdy atom lub grupa atomów występująca w cząsteczce związku organicznego wpływa na inne atomy oraz wiązania pomiędzy nimi, determinując budowę cząsteczki i jej reaktywność. Jeśli skupić się na dipodstawionych związkach aromatycznych, to w układzie opisanym jako X-R-Y (gdzie: X – podstawnik, R – układ aromatyczny, Y – podstawnik będący centrum aktywnym/reakcji) możemy wyróżnić kilka oddziaływań, które są nazywane „efektem podstawnikowym” lub „efektem podstawnika”. Najczęściej nazwą tą określa się sposób, w jaki właściwości różnych podstawników -X wpływają na właściwości danej grupy -Y. Taką zależność określa się jako klasyczny efekt podstawnika [32] (Rys. 3a). Jeśli analizujemy wpływ samej grupy -Y na podstawniki -X, mówimy o tzw. odwrotnym efekcie podstawnikowym [32] (Rys. 3b). Zdarza się także, iż pod uwagę bierze się wpływ podstawnika -X na właściwości pierścienia aromatycznego -R- (Rys. 3c). Należy dodać, iż w przypadku związków z większą liczbą podstawników ich efekty podstawnikowe nie zawsze są addytywne, a zależności są dużo bardziej złożone. Podobnie jest w układach policyklicznych. [32]



Rys. 3. Rodzaje efektu podstawnikowego: (a) klasyczny efekt podstawnika; (b) odwrotny efekt podstawnika; (c) wpływ podstawnika na właściwości pierścienia aromatycznego

### 1.2.2. Efekt indukcyjny

W oddziaływaniu między podstawnikami -X i -Y można wyróżnić dwie główne składowe: indukcyjną i rezonansową. Efekt indukcyjny polega na przyciąganiu ładunku elektrycznego w cząsteczce przez atomy lub grupy atomów o większej elektroujemności. Przykładem może być cząsteczka chlorometanu, w której atom chloru o większej elektroujemności od atomu węgla przyciąga do siebie parę elektronową wiązania C-Cl, co wpływa także na pozostałe wiązania w cząsteczce, powodując powstanie niezerowego momentu

dipolowego. [33] Efekt ten wyjaśnia także różnice w mocy kwasu octowego i kwasów fluoroctowych. Porównanie wartości  $pK_a$  tych kwasów pozwala stwierdzić, że moc tych kwasów rośnie wraz ze wzrostem liczby atomów fluoru w cząsteczce (Tab. 2.).

Tab. 2. Porównanie stałych dysocjacji kwasu octowego i jego fluorowanych pochodnych. [34]

Wzór grupowy	Nazwa	$pK_a$
CH <sub>3</sub> COOH	kwas octowy	4,76
CH <sub>2</sub> FCOOH	kwas fluoroctowy	2,59
CHF <sub>2</sub> COOH	kwas difluoroctowy	1,34
CF <sub>3</sub> COOH	kwas trifluoroctowy	0,52

Wzrost mocy kwasów w tym szeregu można wyjaśnić istnieniem efektu indukcyjnego wyciągania elektronów przez atomy fluoru, dzięki czemu atom węgla w grupie CH<sub>3</sub>-<sub>n</sub>F<sub>n</sub>- staje się bardziej elektroujemny. Umożliwia to lepszą stabilizację anionu powstającego podczas dysocjacji niż w przypadku kwasu octowego. [35] Podobny efekt, choć słabszy, jest obserwowany również w przypadku kwasów o dłuższym łańcuchu węglowym, fluorowanych w pozycji  $\omega$  (np.  $pK_a$  kwasu pentanowego jest równe 4,82, a kwasu 5,5,5-trifluoropentanowego wynosi 4,49). [36,37] Efekt ten jednak szybko zanika wzdłuż łańcucha pojedynczych wiązań, co pokazuje przykład kwasów propanowych – niepodstawionego i podstawionych w pozycjach 2 lub 3 (Tab. 3.). Jeśli elektroujemny atom np. chloru znajduje się dalej od grupy karboksylowej, dużo słabiej wpływa na moc kwasu – stała dysocjacji kwasu 3-chloropropanowego jest ok. 13 razy mniejsza niż kwasu 2-chloropropanowego. [33,37]

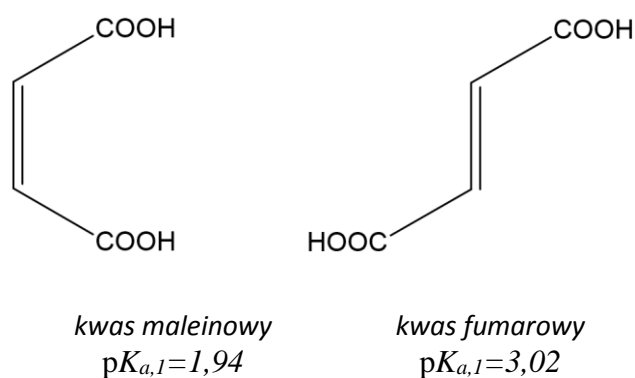
Tab. 3. Porównanie stałych dysocjacji kwasu propionowego i jego chlorowanych pochodnych. [37]

Wzór grupowy	Nazwa	$pK_a$
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COOH	kwas propanowy	4,87
CH <sub>2</sub> ClCH <sub>2</sub> COOH	kwas 2-chloropropanowy	2,88
CHCl <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	kwas 3-chloropropanowy	4,00

Zwraca się uwagę na fakt, że opisywany efekt stabilizacji anionów jest wynikiem nie tylko oddziaływania indukcyjnego atomów fluoru czy chloru (zwłaszcza w przypadku kwasów o dłuższym łańcuchu węglowym), ale przede wszystkim oddziaływania atomu halogenu na cząsteczki rozpuszczalnika solwujące powstający anion. Świadczy o tym fakt,

iz entropie jonizacji kwasów niepodstawionych i halogenowanych w fazie gazowej (gdy nieobecny jest rozpuszczalnik) są zbliżone. Tak więc wewnątrzcząsteczkowe oddziaływanie indukcyjne halogenu nie jest jedynym czynnikiem wpływającym na moc kwasu. [36]

Oprócz efektu indukcyjnego przenoszonego wzdłuż wiązań działa również efekt elektrostatycznego oddziaływania dwóch fragmentów cząsteczki w przestrzeni. Czasem takie oddziaływanie nazywane jest „efektem pola”. Choć w praktyce trudne jest odróżnienie efektu pola od efektu indukcyjnego działającego poprzez wiązania, to o jego istnieniu świadczy m. in. fakt różnicy w pierwszych stałych dysocjacji kwasu maleinowego ( $pK_{a,1}=1,94$ ) i fumarowego ( $pK_{a,1}=3,02$ ) (Rys. 4.) – kwas maleinowy, w którym grupy karboksylowe są do siebie bardziej zbliżone, jest opisywany wyższą stałą dysocjacji. [33,34]



Rys. 4. Porównanie budowy cząsteczki i pierwszych stałych dysocjacji kwasowej kwasu maleinowego i kwasu fumarowego.

### 1.2.3. Efekt rezonansowy

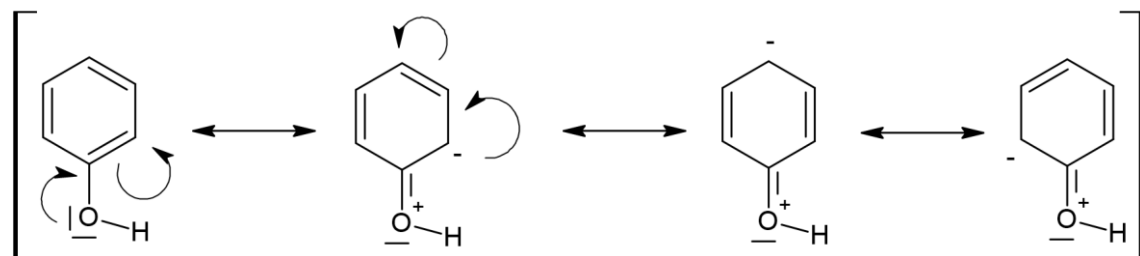
Drugą ważną (poza indukcyjną) składową efektu podstawnikowego jest efekt rezonansowy. Polega on na nakładaniu się orbitali  $\pi$  lub  $p$  atomu podstawnika i innych atomów w układach sprzężonych wiązań wielokrotnych. W efekcie dochodzi do delokalizacji ładunku, który może być przekazywany od podstawnika do reszty układu lub odwrotnie. Delokalizacja elektronów prowadzi z kolei do obniżenia energii wewnętrznej cząsteczki, a tym samym do jej stabilizacji. Efekt rezonansowy wpływa na zmianę długości wiązań w cząsteczce – wiązania w układzie sprzężonym mają pośrednią długość między długością wiązań pojedynczych i podwójnych. [33]

W układach aromatycznych efekt rezonansowy znacząco wpływa na reaktywność podstawionych pochodnych w porównaniu ze związkiem niepodstawionym. Z tego powodu podstawniki w związkach aromatycznych dzieli się na aktywujące i dezaktywujące.

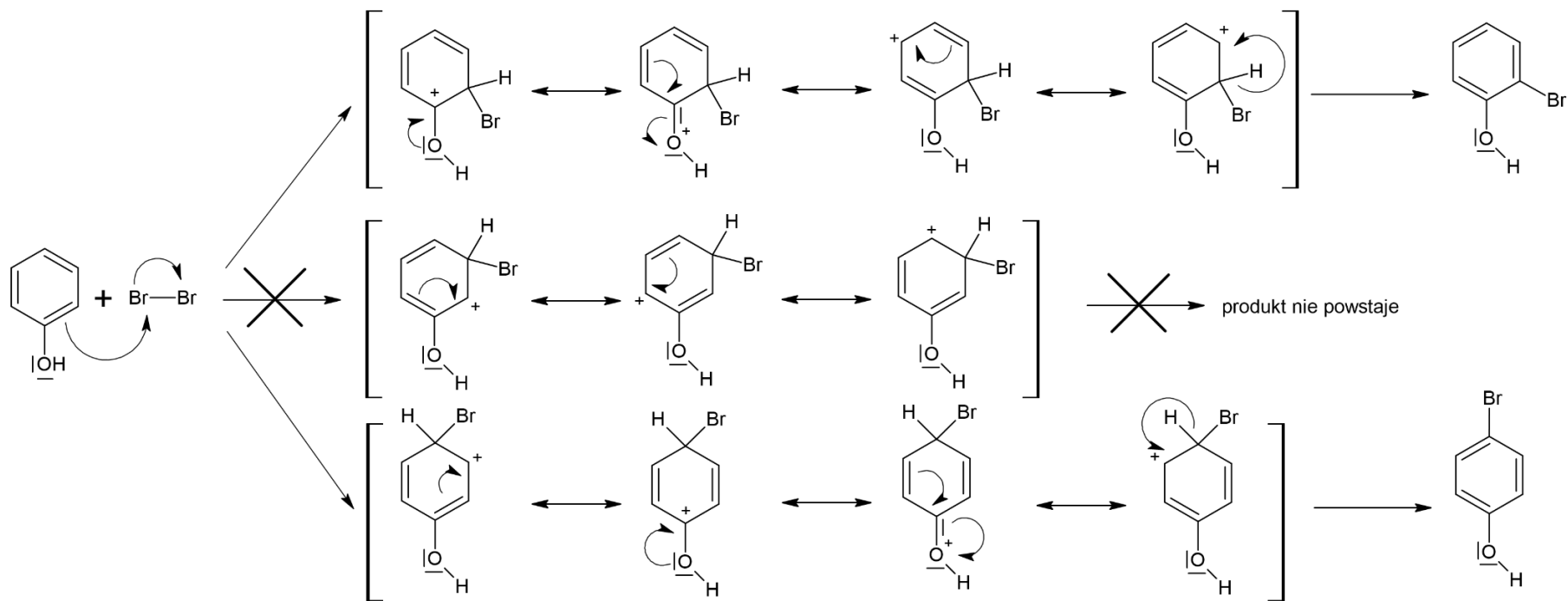
Klasycznym przypadkiem są reakcje aromatycznej substytucji elektrofilowej. Przykładowo, fenol ulega reakcji bromowania dużo prościej niż benzen, gdyż grupa hydroksylowa dostarcza elektronów do pierścienia aromatycznego na sposób rezonansu i aktywuje go (Rys. 5.), umożliwiając reakcję z cząsteczką bromu. Co więcej, podstawienie następuje tylko w pozycjach *orto* i *para*, gdyż w takim wypadku powstający karbokation jest stabilizowany dzięki dostarczaniu elektronów przez grupę -OH. W przypadku podstawienia w pozycji *meta* taka stabilizacja nie byłaby możliwa, stąd w pozycji *meta* substytucja nie zachodzi (Rys. 6.). Innymi przykładami grup aktywujących pierścień aromatyczny na sposób rezonansu są: -NH<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, -OMe. [35,38]

Grupa -NO<sub>2</sub> jest natomiast przykładem grupy dezaktywującej pierścień aromatyczny ze względu na wyciąganie elektronów z pierścienia na sposób rezonansu (Rys. 7.). W reakcjach aromatycznej substytucji nukleofilowej, jaką jest np. bromowanie, grupa ta wymusza podstawienie w pozycji *meta*. Ponieważ pierścień aromatyczny jest mało reaktywny, proces zachodzi w obecności katalizatora (pyłu żelaza) w podwyższonej temperaturze. Produkty *o*- i *p*-podstawione powstają w niewielkiej ilości, ponieważ w obu przypadkach układ ulega destabilizacji ze względu na pojawienie się ładunku dodatniego na atomie węgla *ipso* względem grupy nitrowej (Rys. 8.). Przykładami grup dezaktywujących pierścień aromatyczny na sposób rezonansu mogą być także: -CN, -CHO, -SO<sub>3</sub>H. [35,38]

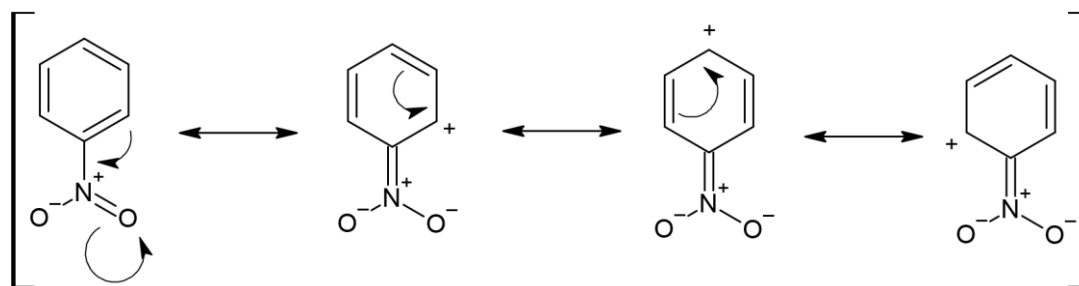
Szczególnym przypadkiem efektu rezonansowego jest hiperkoniugacja (nadsprężenie). Polega ona na oddziaływaniu elektronów wiązania C-H typu  $\sigma$  z niewiążącymi orbitalami *p*, np. w układzie aromatycznym, lub antywiążącymi orbitalami  $\sigma^*$  i  $\pi^*$ . Efekt nadsprężenia odpowiada za skrócenie długości wiązań  $\sigma$  w porównaniu z układami, w których ten efekt nie ma miejsca, a także za stabilizację karbokationów, które są produktami przejściowymi wielu reakcji chemicznych. Efekt hiperkoniugacji jest także istotny dla wyjaśnienia efektu podstawnika grupy metylowej. Wiązanie C-F wykazuje natomiast efekt odwrotnej hiperkoniugacji, który polega na przekazywaniu ładunku z zapełnionego orbitalu  $\pi$  do antywiążących orbitali  $\sigma^*$  wiązania  $\sigma$ . W konsekwencji dochodzi do zwiększenia długości wiązania C-F. W układzie aromatycznym odwrotna hiperkoniugacja przyczynia się ponadto do wyciągania elektronów z pierścienia, co współgra z efektem indukcyjnym [33,39].



Rys. 5. Struktury rezonansowe fenolu.

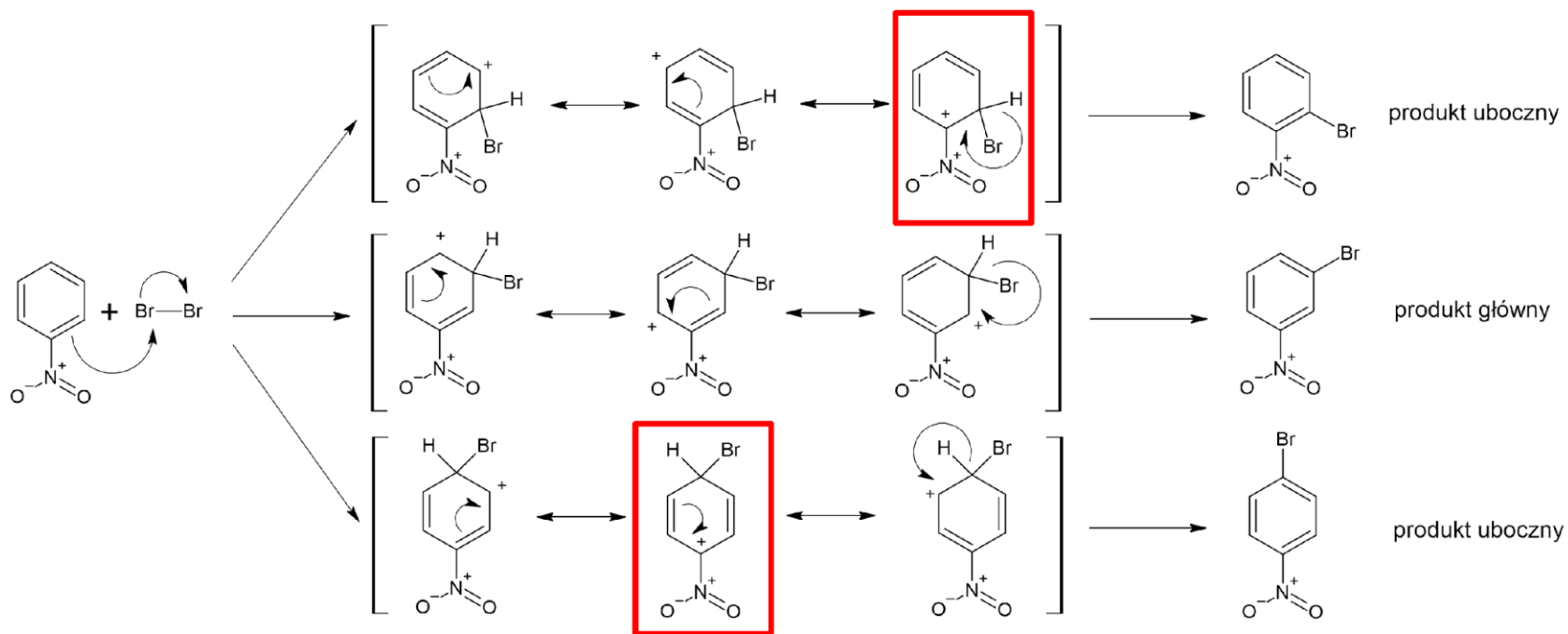


Rys. 6. Mechanizm reakcji bromowania fenolu.



Rys. 7. Struktury rezonansowe nitrobenzenu.

19

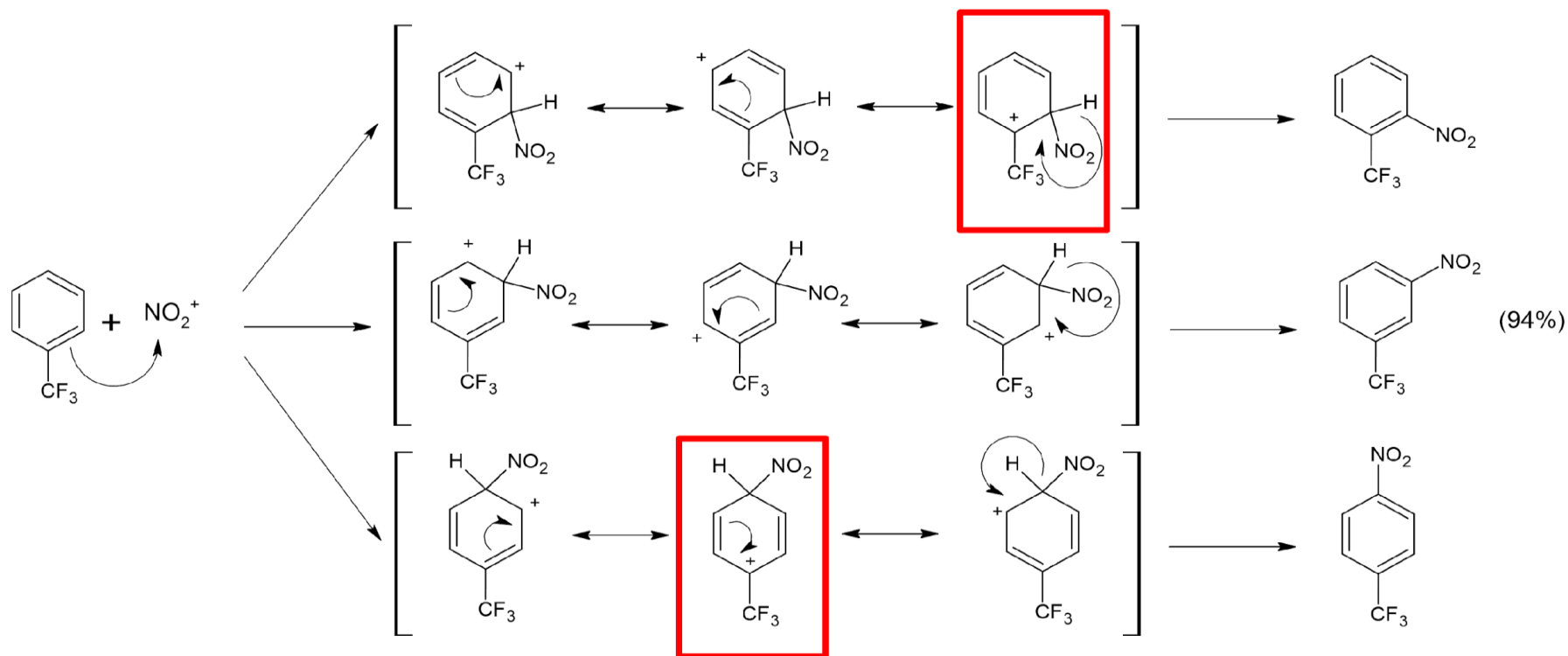


Rys. 8. Mechanizm reakcji bromowania nitrobenzenu. W czerwone ramki ujęto struktury niekorzystne energetycznie.

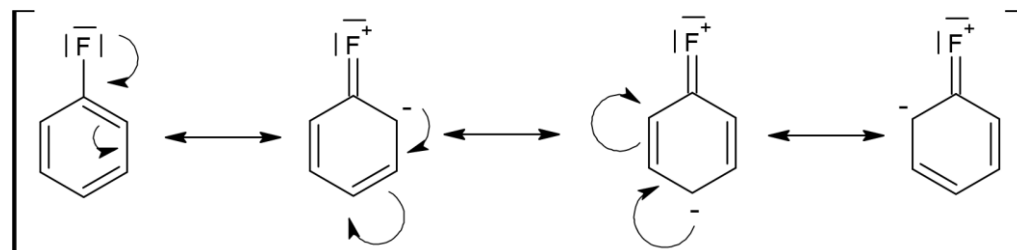
#### 1.2.4. Efekt podstawnikowy grupy trifluorometylowej i atomu fluoru

Grupa trifluorometylowa jest grupą wyciągającą elektrony na sposób indukcyjny. Trzy silnie elektroujemne atomy fluoru powodują, że atom węgla grupy  $-CF_3$  uzyskuje cząstkowy ładunek dodatni, a wiązanie  $Ar-CF_3$  jest silnie spolaryzowane. W reakcjach aromatycznej substytucji elektrofilowej grupa ta kieruje podstawnik w położenie *meta*, np. w mieszaninie stężonego  $HNO_3$  i  $H_2SO_4$  uzyskuje się prawie wyłącznie 1-nitro-3-(trifluorometylo)benzen. Podstawienie w położeniach *orto* i *para* nie jest faworyzowane ze względu na destabilizację produktu pośredniego (karbokationu w pozycji *ipso*) przez dodatnio naładowany atom węgla grupy trifluorometylowej (Rys. 9.). [35,40]

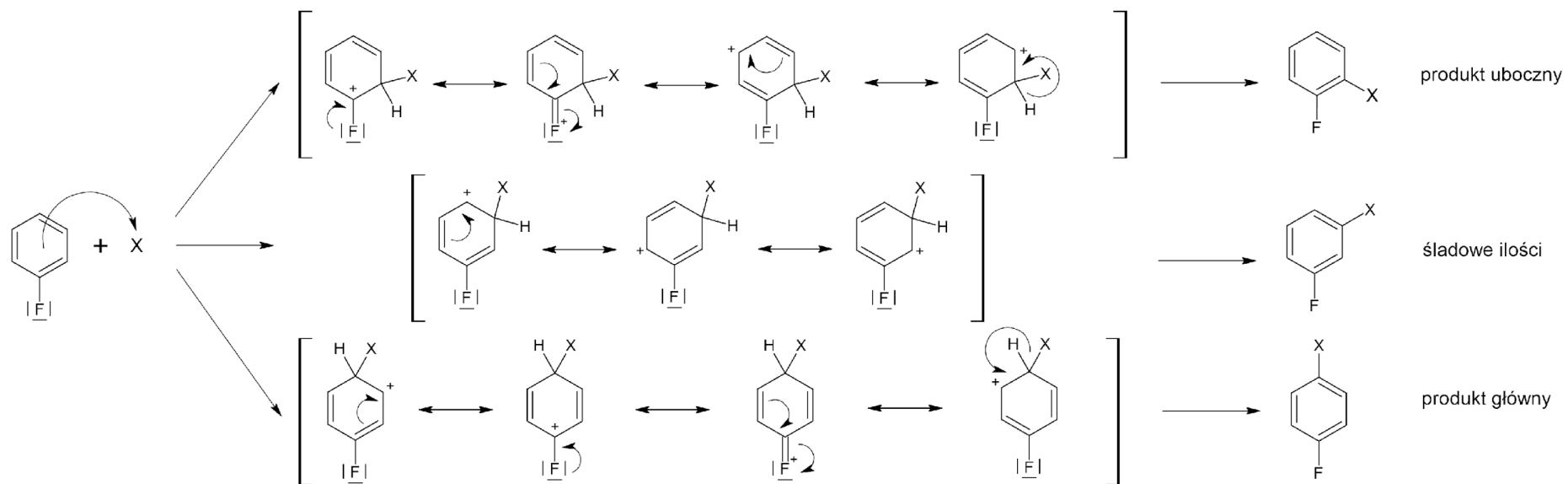
Atom fluoru (i atomy innych fluorowców) oddziałują z pierścieniem aromatycznym indukcyjnie oraz na sposób rezonansu. Jednakże efekty te działają przeciwstawnie. Silnie elektroujemny atom fluoru indukcyjnie wyciąga elektrony z pierścienia aromatycznego. Jednocześnie ten sam atom, posiadając 3 wolne pary elektronowe, dostarcza elektrony na sposób rezonansu (Rys. 10.). Ponieważ w przypadku tego podstawnika efekt indukcyjny jest dużo silniejszy od efektu rezonansowego, sumaryczny efekt podstawnikowy polega na dezaktywacji pierścienia. Mimo tego atomy fluorowców, w przeciwieństwie do innych grup dezaktywujących, kierują podstawniki w reakcjach aromatycznej substytucji elektrofilowej w położenie *orto* i *para*. Dzieje się tak, ponieważ karbokation podstawiony w tych pozycjach jest dodatkowo stabilizowany na skutek rezonansowego dostarczania elektronów przez atom fluoru (Rys. 11.). [35,38]



Rys. 9. Mechanizm reakcji nitrowania trifluorometylobenzenu. W czerwone ramki ujęto struktury niekorzystne energetycznie.



Rys. 10. Struktury rezonansowe fluorobenzenu.



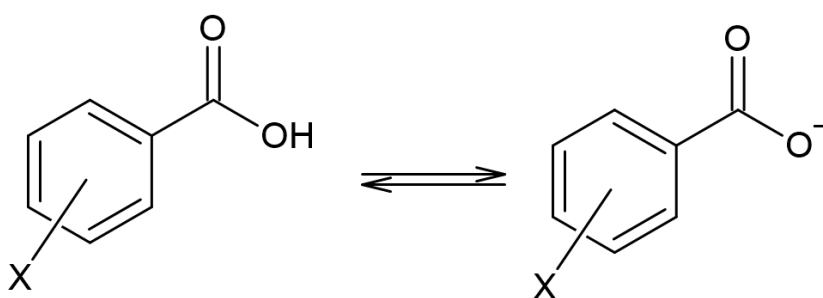
Rys. 11. Mechanizm reakcji aromatycznej substytucji elektrofilowej fluorobenzenu ( $X$  – elektrofil).

### 1.2.5. Stała Hammetta

Jednym z pierwszych parametrów ilościowo opisujących efekt podstawnika była stała wprowadzona przez L. Hammetta [1], nazwana później jego nazwiskiem. Jako modelową reakcję wybrał on dysocjację kwasu benzoowego i jego pochodnych (Rys. 12.). Stała Hammetta jest wówczas opisana równaniem:

$$\sigma = \log \log K_{p/m-X} - \log \log K \quad (1)$$

gdzie  $K_{p/m-X}$  oraz  $K$  to stałe dysocjacji, odpowiednio, podstawionego i niepodstawionego kwasu benzoowego. Różnica między stałymi charakteryzuje efekt, jaki podstawnik X wywiera na stabilność powstającego anionu.



Rys. 12. Reakcja dysocjacji podstawionego lub niepodstawionego kwasu benzoowego.

W przypadku podstawienia w pozycji *para* należy brać pod uwagę efekt rezonansowy oraz efekt indukcyjny. Dlatego też stałą Hammetta dla podstawienia *para* ( $\sigma_p$ ) można opisać równaniem:

$$\sigma_p = \sigma_I + \sigma_R \quad (2)$$

gdzie  $\sigma_I$  oraz  $\sigma_R$  odpowiadają składowej indukcyjnej i rezonansowej efektu podstawnikowego. W pozycji *meta* składowa rezonansowa jest zanedbywalna, aczkolwiek równanie:

$$\sigma_m = \sigma_I \quad (3)$$

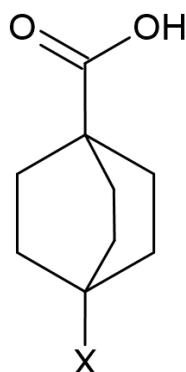
jest tylko pewnym uproszczeniem. [41]

W ostatnich dekadach wprowadzono szereg nowych stałych podstawnikowych w duchu podejścia Hammetta. W szczególności zabiegi te miały na celu rozdzielenie składowych indukcyjnej i rezonansowej efektu podstawnikowego. Jako układ modelowy zostały wybrane pochodne kwasu bicyklo[2.2.2]oktano-1-karboksylowego (Rys. 13.). Położenie podstawnika -X w pozycji 4 jest analogiczne jak w *p*-podstawionym kwasie benzoowym. Ponadto w cząsteczce tej nie występują klasyczne oddziaływania rezonansowe między podstawnikiem -X a grupami -COOH lub -COO<sup>-</sup>. Można więc przyjąć, że podstawnik -X

wpływa na dysocjację grupy karboksylowej wyłącznie na sposób efektu pola (oddziaływanie dipoli poprzez przestrzeń) oraz indukcyjnie (przez wiązania  $\sigma$ ). Roberts i Moreland [42] wyznaczyli stałe dysocjacji tych kwasów, używając jako rozpuszczalnika 50% roztworu etanolu, gdyż związki te są słabo rozpuszczalne w wodzie. Następnie dla poszczególnych podstawników obliczyli stałe typu Hammetta ze wzoru:

$$\sigma' = \log \log K_X - \log \log K_H \quad (4)$$

gdzie  $K_X$  i  $K_H$  to stałe dysocjacji odpowiednio 4-podstawionego i niepodstawionego kwasu.



Rys. 13. Ogólny wzór 4-podstawionych pochodnych kwasu bicyklo[2.2.2]oktano-1-karboksylowego.

Swain and Lupton [43] zaproponowali parametry  $F$  i  $R$ , odpowiadające efektowi indukcyjnemu ( $F$ , od ang. *field*) i efektowi rezonansowemu ( $R$ , od ang. *resonance*). Parametr  $F$  zdefiniowano, wykorzystując stałą  $\sigma'$ :

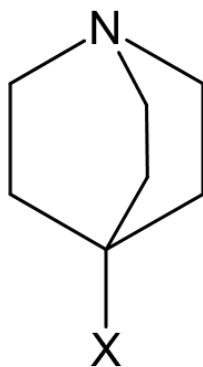
$$F = \sigma' = a\sigma_m + b\sigma_p + \epsilon \quad (5)$$

Współczynniki  $a$ ,  $b$  i  $\epsilon$  zostały oszacowane metodą najmniejszych kwadratów. Obliczone wartości parametrów  $F$  zostały później znormalizowane tak, aby pasować rzędem wielkości do wartości stałych Hammetta. [44] Uzyskano wówczas wartości:  $a=1,369$ ;  $b=-0,373$ ;  $\epsilon=-0,009$ . Człon  $\epsilon$  jest bliski zeru i można go zaniedbać w dalszych obliczeniach. Parametr  $R$  został natomiast wyznaczony za pomocą równania:

$$\sigma_p = \alpha F + R \quad (6)$$

Przyjęto założenie, że dla  $-N^+(\text{CH}_3)_3$   $R=0$ , więc po podstawieniu wartości dla tego podstawnika ( $\sigma_p=0,82$ ;  $F=0,89$ ) obliczono wartość  $\alpha=0,921$ . Ponieważ współczynnik  $\alpha$  jest bliski 1, można bez popełnienia znacznego błędu obliczyć wartość  $\sigma_R$  z równania 2.; wówczas  $F=\sigma_I$  oraz  $R=\sigma_R$ .

Bardziej czułym układem służącym do określania wartości  $\sigma_I$  są pochodne chinuklidyny [44] (Rys. 14.), gdyż atom azotu, którego protonowanie uwzględnia się przy wyznaczaniu stałej  $F$ , jest dużo bardziej czuły na oddziaływanie podstawnika X niż grupa karboksylowa w pochodnych kwasu bicyklo[2.2.2]oktano-1-karboksylowego.



Rys. 14. Ogólny wzór pochodnych chinuklidyny.

W tym przypadku wartości  $F$  oblicza się przy użyciu równania analogicznego do równania 5.:

$$F = \sigma_I = a\sigma_m + b\sigma_p + \epsilon \quad (7)$$

w którym wartości współczynników wynoszą:  $a=1,297$ ;  $b=-0,385$ ;  $\epsilon=0,033$  i są zbliżone do tych wyznaczonych dla równania 5. Dla większości podstawników oba podejścia dają bardzo zbliżone wartości parametrów  $F$  i  $R$ . Ponadto istnieje szereg innych parametrów, stosowanych wraz z różnymi podejściami do problemu efektu podstawnikowego. Przykładem mogą być stałe  $\sigma^+$  i  $\sigma^-$ , przydatne w przypadku występowania silnych oddziaływań rezonansowych między podstawnikami [41].

Podejście Hammetta i jego następców poprawnie opisuje właściwości nie tylko pochodnych benzenu, ale też układów policyklicznych. Niestety, to podejście ma też swoje ograniczenia. Stałe dysocjacji zależne są od rodzaju rozpuszczalnika, co w oczywisty sposób wpływa też na stałą Hammetta. Co więcej, nie wszystkie pochodne kwasu benzooesowego są rozpuszczalne w wodzie, więc nie jest możliwe wyznaczenie ich stałych dysocjacji. Istnieją również problemy natury syntetycznej – otrzymanie odpowiedniej pochodnej może być nieraz trudnym zadaniem. Dlatego coraz częściej do opisu efektu podstawnikowego sięga się po metody z zakresu chemii kwantowej.

## 1.3. Metody obliczeniowe w chemii kwantowej

### 1.3.1. Podział metod obliczeniowych

Wśród metod obliczeniowych chemii kwantowej wyróżnia się metody *ab initio* (z łac. „od początku”) i metody semiempiryczne. Do pierwszej grupy należą metody obliczeń prowadzonych wyłącznie w oparciu o zasady teoretyczne; nie uwzględnia się danych doświadczalnych (oprócz uniwersalnych stałych fizycznych). Przykładami metod *ab initio* są: metoda rachunku zaburzeń Møllera-Plesseta, metoda Hartree-Focka oraz wielokonfiguracyjna metoda pola samouzgodnionego. Cechą metod *ab initio* jest wykorzystywanie przybliżeń, które polegają np. na zastąpieniu bardziej złożonej funkcji prostszą albo na przybliżonym rozwiązaniu równań różniczkowych.

Pewnych przybliżeń w obliczeniach dokonuje się również w metodach semiempirycznych, przy czym pojawiające się błędy usuwa się przez wprowadzanie parametrów, mających dopasować wyniki do danych eksperymentalnych. Zaletą metod tej grupy jest krótszy czas trwania obliczeń niż w przypadku metod *ab initio*, choć wyniki mogą być obarczone większymi błędami. Jest tak wówczas, gdy badana struktura znacząco różni się od tych, które znajdują się w bazach danych. W przypadku związków organicznych metody semiempiryczne są szeroko stosowane do obliczania ich geometrii i energii. [46]

### 1.3.2. Teoria funkcjonału gęstości (DFT)

Przykładami metod semiempirycznych są praktycznie wszystkie metody oparte na teorii funkcjonału gęstości (ang. *Density Functional Theory, DFT*). U podstaw tej teorii leżą twierdzenia Hohenberga-Kohna:

Tw. 1. Gęstość elektronowa stanu podstawowego  $\rho_0(r)$  i funkcja falowa stanu podstawowego  $\Psi_0$  mogą być używane alternatywnie jako pełne opisy właściwości stanu podstawowego.

Tw. 2. Istnieje funkcjonal energii zależny od  $\rho$ , osiągający swoje minimum dokładnie dla idealnej gęstości stanu podstawowego, czyli dla  $\rho = \rho_0$ . [47]

Oznacza to, że energia układu kwantowego w stanie stacjonarnym zależy wyłącznie od gęstości elektronowej  $\rho$ . Minimum energii występuje więc dla gęstości elektronowej stanu podstawowego. Związek między energią i gęstością elektronową jest szczególnie istotny dla zmniejszenia złożoności obliczeń. Powiązanie energii z gęstością elektronową

jest szczególnie istotne, jeśli rozważa się złożoność obliczeniową. Zastąpienie funkcji falowej  $\Psi_0$ , będącej obiektem w przestrzeni  $4N$ -wymiarowej (gdzie  $N$  - liczba elektronów), przez gęstość elektronową, która jest funkcją w  $3N$ -wymiarach, zmniejsza czas potrzebny na dokonanie obliczeń. [48]

Najważniejszym zadaniem przy konstruowaniu metod DFT jest znalezienie funkcjonałów energii. Funkcjonał jest to operacja matematyczna, której argumentem jest funkcja, w tym przypadku – gęstość elektronowa. Dokładna postać funkcjonału energii nie jest znana, jednak możliwe jest znalezienie coraz lepszych jego przybliżeń. W tym celu używa się układu Kohna-Shama nieoddziałujących elektronów. Jest to matematyczny model układu kwantowego, w którym oddziaływanie między elektronami wynikające z ich ładu zaniedbuje się. Całkowitą energię elektronową energię stanu podstawowego opisuje wyrażenie:

$$E = T_0 + \int v(r)\rho(r)dr + J[\rho] + E_{XC}[\rho] \quad (8)$$

gdzie:

- $T_0$  – energia kinetyczna elektronów
- $\int v(r)\rho(r)dr$  – wyrażenie opisujące oddziaływanie elektronów z jądrami
- $J[\rho]$  – wyrażenie opisujące coulombowskie samooddziaływanie chmury elektronowej ze sobą
- $E_{XC}[\rho]$  – energia wymiennie-korelacyjna

Pierwsze trzy składniki powyższej sumy są niewystarczające, aby opisać energię układu kwantowego. Wprowadzono dlatego pojęcie energii wymiennie-korelacyjnej; nie ma ona jednak precyzyjnej definicji, co powoduje konieczność poszukiwania opisującego ją wyrażenia na różne sposoby. W zależności od przyjętej strategii rozwiązania powyższego problemu wyróżnić można kilka rodzajów metod obliczeniowych DFT:

- 1) Metoda przybliżenia lokalnej gęstości (LDA) i metoda przybliżenia lokalnej gęstości spinowej (LSDA), w których układ traktuje się jak jednorodny gaz elektronowy
- 2) Metoda przybliżenia rozwinięcia gradientowego (GEA), w której zakłada się, że energia zależy nie tylko od gęstości elektronowej w danym punkcie, ale także od pochodnej gęstości elektronowej, czyli gęstości elektronowej w „pobliskich” punktach przestrzeni
- 3) Metody hybrydowe (np. B3LYP) – metody semiempiryczne, w tym wykorzystujące metodę Hartree-Focka [47,48]

W przypadku często stosowanego funkcjonu B3LYP wyrażenie opisujące energię wymiennie-korelacyjną ma postać:

$$E_{XC} = E_{XC}^{LSDA} + a_0(E_X^{HF} - E_X^{LSDA}) + a_X E_X^{B88} + a_C E_C^{LYP} \quad (9)$$

gdzie:

- $E_{XC}^{LSDA}$  – energia wymiennie-korelacyjna LSDA
- $E_X^{HF}$  – energia wymienna Hartree-Focka
- $E_X^{LSDA}$  – energia wymienna LSDA
- $E_X^{B88}$  – energia wymienna Beckego z poprawkami gradientowymi
- $E_C^{LYP}$  – człon korelacyjny Lee-Younga-Parra
- $a_0, a_X, a_C$  – współczynniki semiempiryczne

W równaniu 9. współczynniki są tak dobrane, aby wynik jak najlepiej zgadzał się z danymi eksperymentalnymi. Becke zaproponował następujący zestaw współczynników:  $a_0 = 0,20$ ;  $a_X = 0,72$ ;  $a_C = 0,81$ . [47,49,50]

### 1.3.3. Bazy funkcyjne

Baza funkcyjna jest zbiorem funkcji opisujących kształty orbitali w atomie; orbitale molekularne są tworzone za pomocą liniowych kombinacji funkcji bazy. Obok wyboru metody obliczeniowej wybór bazy funkcyjnej jest czynnikiem najbardziej wpływającym na zgodność wyników z danymi eksperymentalnymi.

Do najczęściej stosowanych baz funkcyjnych należą bazy Popla, a wśród nich 6-31G oraz 6-311G. Zapis 6-31G oznacza, że orbitalom rdzeniowym przyporządkowano jedną kontrakcję sześciu prymitywnych funkcji Gaussa, natomiast orbital walencyjny opisano kontrakcją trzech prymitywnych funkcji Gaussa i jedną funkcją prymitywną. Bazy funkcyjne można modyfikować przez dodanie funkcji polaryzacyjnych, co czyni się, gdy istnieje potrzeba kompensacji obniżenia symetrii wynikającego z oddziaływań między jądrami. Funkcje polaryzacyjne odznaczają się „gwiazdką” („\*”) lub podaniem symboli dodanych funkcji. Obecność jednego symbolu „\*” oznacza dodanie funkcji polaryzacyjnych do atomów innych niż wodór, a symbol „\*\*” oznacza dodanie takich funkcji również do atomu wodoru i helu. Analogicznie, symbol „(d,p)” oznacza dodanie funkcji „d” dla atomów innych niż wodór i funkcji „p” dla atomu wodoru. Bazy funkcyjne można też modyfikować, dodając funkcje dyfuzyjne, co oznacza się jednym symbolem „+”, gdy dodano funkcje dla

atomów cięższych od wodoru, lub dwoma symbolami „+”, gdy dodano także funkcje dyfuzyjne dla wodoru. Funkcje dyfuzyjne są stosowane w obliczeniach dotyczących anionów oraz układów, w których występują oddziaływania van der Waalsa. [46,48,51]

#### 1.3.4. Metoda naturalnych orbitali wiązań (NBO)

Istnieje możliwość matematycznego podziału gęstości elektronowej i przyporządkowania jej poszczególnym atomom. Metoda ta nosi nazwę analizy populacyjnej. Pozwala ona uzyskać takie parametry, jak ładunki atomów i rzędy wiązań. Choć nie są to dane empiryczne i nie odnoszą się do realnych wielkości fizycznych, pozwalają one opisać rozkład gęstości elektronowej w molekuale. Ładunki cząstkowe atomów można traktować jako „ułamek” elektronu, który w danej chwili jest obecny w pobliżu pewnego jądra. W przypadku związków jonowych ładunki te są bliskie liczbom całkowitym; atomy większości związków nieorganicznych mają ładunki rzędu  $\pm 0,5$ ; w związkach organicznych ładunki cząstkowe są zazwyczaj rzędu  $\pm 0,2$ . [52]

Jedną z pierwszych analiz populacyjnych zaproponował Mulliken, który założył, że ładunek jest dzielony równo między oba atomy zaangażowane w tworzenie wiązania. Metoda Mullikena nie uwzględnia różnic elektrojemności między atomami różnych pierwiastków, dlatego nadaje się ona do stosowania jedynie dla małych baz funkcyjnych. Gdy obecne są funkcje dyfuzyjne, wyniki znacząco odbiegają od intuicji chemicznej. Zaletą analizy Mullikena jest niski stopień trudności obliczeń. [52]

Metoda analizy naturalnych orbitali wiązań (ang. *natural bond orbital*, NBO) nie posługuje się orbitalami molekularnymi, lecz „naturalnymi orbitalami wiązań”. Są one jedno- lub dwucentrowymi orbitalami opisującymi oddziaływanie wiążące typu Lewisa poprzez parę elektronową. Algorytm metody NBO ma tak dzielić gęstość elektronową dla poszczególnych atomów, aby odzwierciedlać strukturę Lewisa. [52]

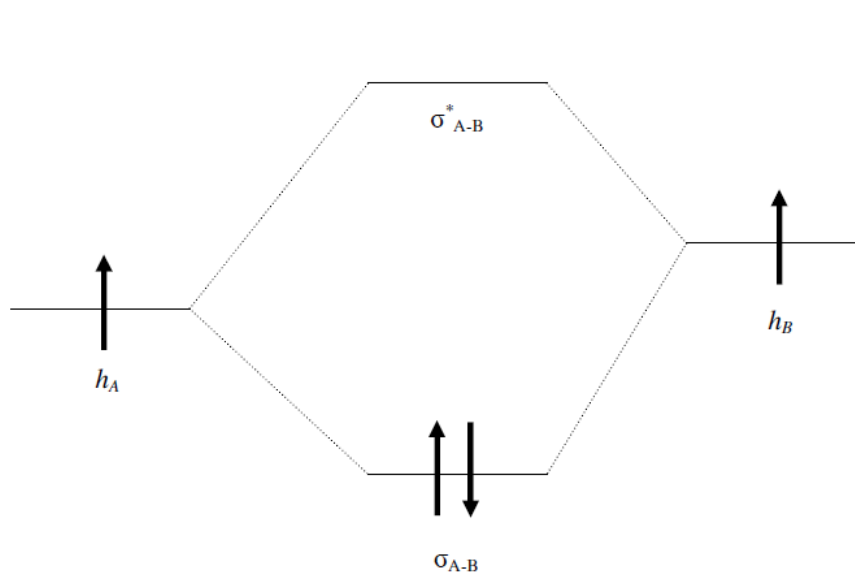
W metodzie NBO każde wiązanie między dwoma atomami A i B można zapisać jako liniową kombinację dwóch naturalnych hybrydów atomowych NBO (orbitali NHO, ang. *natural hybrid orbital*). Jeśli zhybrydowane naturalne orbitale atomowe NHO  $h_A$  i  $h_B$  zlokalizowane są na atomach A i B, to po utworzeniu wiązania chemicznego ich kombinację (naturalny orbital wiążący NBO) można opisać równaniem 10.:

$$\sigma_{A-B} = c_A h_A + c_B h_B \quad (10)$$

Każdemu naturalnemu orbitalowi wiążącemu NBO można przypisać naturalny orbital niewiązący NBO, opisany równaniem 11.:

$$\sigma_{A-B}^* = c_A h_A - c_B h_B \quad (11)$$

Parametry  $c_A$  i  $c_B$  opisują polaryzację wiązania: dla wiązania czysto kowalencyjnego  $c_A = c_B$ , dla wiązania czysto jonowego  $c_A \gg c_B$ . Naturalny orbital wiążący NBO ma energię niższą niż hybrydy  $h_A$  i  $h_B$ , a naturalny orbital niewiążący NBO ma energię wyższą niż te hybrydy (Rys. 15.). Orbitale niewiążące także mogą być obsadzone, co obrazować ma efekt delokalizacji. [52]



Rys. 15. Diagram poziomów energetycznych orbitali NHO i orbitali NBO.

Naturalny orbital antywiążący może być wybrany na wiele sposobów, ale program wykonujący obliczenia metodą NBO wybiera taki podział gęstości elektronowej na orbitale zlokalizowane, aby odpowiadał on jak najbardziej koncepcji Lewisa. Ponadto orbitale zostają podzielone na te o dużym obsadzeniu przez elektrony (są to: orbitale rdzenia, wolne pary elektronowe i orbitale wiązań) oraz orbitale formalnie puste (orbitale antywiążące NBO i orbitale Rydberga). Ta klasyfikacja orbitali jest zaletą metody NBO. [52]

Metoda NBO pozwala także obliczyć tzw. ładunki naturalne (ang. *natural atomic charge*). Opisują one rozkład ładunku w cząsteczce i dużo lepiej odzwierciedlają właściwości związku chemicznego niż ładunki Mullikena. M. in. ładunki naturalne, w przeciwieństwie do ładunków Mullikena, poprawnie opisują efekt kierujący podstawników w reakcjach aromatycznej substytucji elektrofilowej. Inną zaletą analizy NBO, w porównaniu do analizy Mullikena, jest mniejsza zależność uzyskiwanych wyników od wielkości użytej bazy funkcyjnej. [52]

## 1.4. Parametry obliczeniowe opisujące efekt podstawnika

### 1.4.1. Energia stabilizacji efektu podstawnikowego (SESE)

Parametrem stosowanym do opisu efektu podstawnikowego w układach aromatycznych jest energia stabilizacji efektu podstawnikowego (ang. *substituent effect stabilisation energy*, SESE). U jego podstaw leżą reakcje homodesmotyczne, czyli takie, w których nie zmienia się hybrydyzacja żadnego z atomów, a liczba i rodzaj wiązań C-C i C-H jest taka sama po obu stronach równania reakcji:



Odjęcie energii produktów od energii substratów zgodnie z równaniem 13. stanowi energetyczną charakterystykę efektu podstawnikowego.

$$SESE = E_{X-R} + E_{R-Y} - E_{X-R-Y} - E_R \quad (13)$$

Parametr SESE opisuje efekt energetyczny oddziaływania między podstawnikiem -X a badaną grupą -Y, w których pośredniczy pierścień aromatyczny -R-. Po prawej stronie równania 12. oba podstawniki są przyłączone do tego samego pierścienia, zaś po lewej stronie – do dwóch różnych pierścieni. Jeśli oba podstawniki są grupami wyciągającymi lub dostarczającymi elektrony, to bardziej korzystna energetycznie będzie sytuacja, w której podstawniki te będą przyłączone do dwóch różnych pierścieni. Natomiast jeżeli jeden z podstawników dostarcza elektronów do pierścienia, a drugi je wyciąga, ich współdziałanie będzie stabilizować cząsteczkę. Stąd dodatnia wartość SESE świadczy o tym, że oddziaływania wewnątrzcząsteczkowe między podstawnikami -X i -Y stabilizują układ X-R-Y. Przeciwnie, ujemna wartość SESE informuje o destabilizującym charakterze efektu podstawników. [53-55] Zostało dowiedzione, iż SESE może z powodzeniem zastąpić tradycyjną stałą Hammetta w opisywaniu efektu podstawnikowego. [32]

### 1.4.2. Parametry *p*EDA i *s*EDA

Parametry *p*EDA (ang. *pi-Electron-Donor-Acceptor*) i *s*EDA (ang. *sigma-Electron-Donor-Acceptor*) określają obsadzenie orbitali  $\pi$  i  $\sigma$  w danym płaskim fragmencie cząsteczki, jak np. pierścień aromatyczny. Wartość *p*EDA jest obliczana przez sumowanie obsadzenia orbitali  $\pi$  pierścienia podstawionego, a następnie odjęcie nominalnej liczby elektronów  $\pi$  w układzie niepodstawionym:

$$pEDA = \sum_{i=1}^n \pi_i^{podst} - \sum_{i=1}^n \pi_i^{niepodst} \quad (14)$$

gdzie  $\pi_i$  jest naturalnym orbitalem atomowym  $2p_z$   $i$ -tego atomu badanego układu (gdy oś  $z$  jest prostopadła do pierścienia). Tak skonstruowany parametr mierzy nadmiar lub niedo-  
miar elektronów  $\pi$  w badanym układzie. Podobnie można wyznaczyć parametr  $sEDA$ ,  
który odnosi się do orbitali  $\sigma$ :

$$sEDA = \sum_{i=1}^n \sigma_i^{podst} - \sum_{i=1}^n \sigma_i^{niepodst} \quad (15)$$

gdzie  $\sigma_i$  jest naturalnym orbitalem atomowym  $2\sigma$   $i$ -tego atomu. [54-56]

Omawiane parametry pozwalają scharakteryzować interakcję między pierścieniem  
aromatycznym i dołączonym do niego podstawnikiem. Okazuje się, że wartość  $sEDA$ , a  
więc obsadzenie orbitali  $\sigma$  atomów węgla pierścienia, rośnie wraz z obniżaniem się elek-  
troujemności atomu bezpośrednio dołączonego do tego pierścienia. Natomiast w przy-  
padku podstawników, w których taki sam atom (np. azotu, tlenu) jest bezpośrednio połą-  
czony z pierścieniem, na wzrost wartości  $sEDA$  mają również wpływ elektrony  $\pi$  podstaw-  
nika, a dokładniej malejąca wartość  $pEDA$ . [55,57]

### 1.4.3. Ładunek regionu aktywnego podstawnika (cSAR)

Parametr  $cSAR$  (*ang. charge of substituent active region*) jest sumą ładunków zgro-  
madzonych na atomach należących do podstawnika -X oraz atomu węgla *ipso*, do którego  
dołączony jest ten podstawnik:

$$cSAR = q(X) + q(C_{ipso}) \quad (16)$$

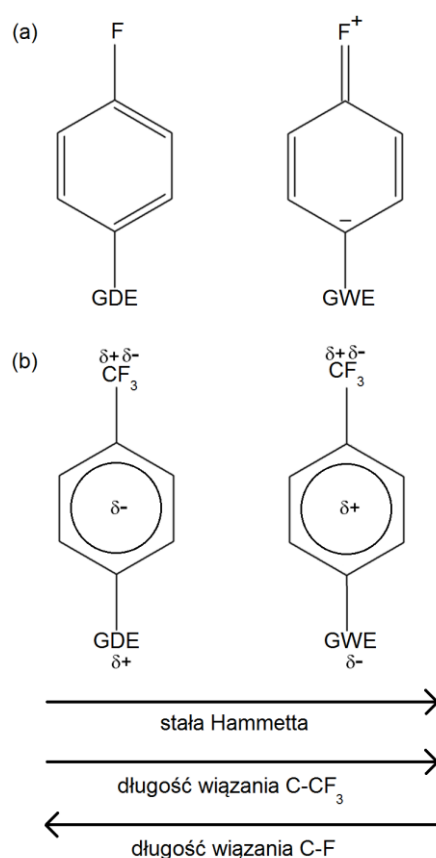
Im bardziej elektronoakceptorowy charakter ma podstawnik, tym bardziej ujemne wartości  
przyjmuje parametr  $cSAR$ . O ile suma ładunków atomów podstawnika nie wykazuje kore-  
lacji ze stałymi Hammetta, o tyle po uwzględnieniu ładunku  $q(C_{ipso})$  otrzymane wartości  
wykazują takie korelacje. Co więcej, wartości  $cSAR$  wyznaczone różnymi metodami obli-  
czania ładunków są również skorelowane między sobą. [54,55,58]

### 1.4.4. Długości wiązań

Wykazano, że długości pewnych wiązań nie tylko zmieniają się pod wpływem  
obecności różnych podstawników w cząsteczce, ale również istnieje korelacja między tymi  
długościami a stałymi Hammetta tych podstawników. [54] Wiązanie węgiel-fluor ulega  
skróceniu wraz ze wzrostem wartości stałych Hammetta. Oznacza to, że wzrost zdolności

do wyciągania elektronów przez podstawnik dołączony do pierścienia aromatycznego powoduje zmniejszenie długości wiązania. Dzieje się tak dlatego, że na skutek rezonansowego przekazania elektronów od atomu fluoru do drugiego podstawnika wiązanie C-F zyskuje częściowo charakter wiązania podwójnego, co wpływa na jego długość (Rys. 16a). Dzieje się tak przede wszystkim w pozycji *para*, jako że w pozycji *meta* efekt rezonansowy ma znikome znaczenie. [54]

Jeśli do pierścienia aromatycznego dołączona jest grupa trifluorometylowa, to wiązanie węgiel-węgiel między atomem pierścienia i atomem grupy -CF<sub>3</sub> wydłuża się w miarę wzrostu zdolności wyciągania elektronów przez drugi podstawnik. Ze względu na obecność trzech silnie elektroujemnych atomów fluoru, na atomie węgla grupy -CF<sub>3</sub> wytwarza się cząstkowy ładunek dodatni. Jeśli jednak drugi z podstawników wyciąga elektrony z pierścienia, na atomie węgla *ipso* również obecny jest ładunek dodatni. Oba atomy węgla odpychają się więc elektrostatycznie, a wiązanie staje się tym dłuższe, im większy cząstkowy ładunek dodatni zostanie zgromadzony na atomie węgla *ipso* (Rys. 16b). [54]

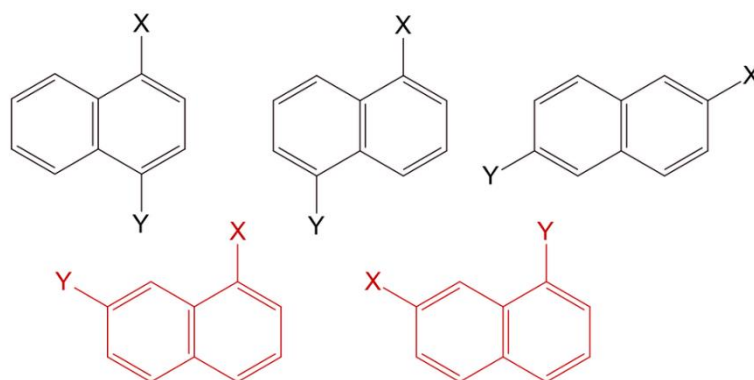


Rys. 16. Graficzne przedstawienie zmian długości wiązań C-F (a) i C-CF<sub>3</sub> (b) w wyniku zmian charakteru akceptorowo-donorowego podstawnika dołączonego do pierścienia aromatycznego (GWE – grupa wyciągająca elektrony; GDE – grupa dostarczająca elektrony).

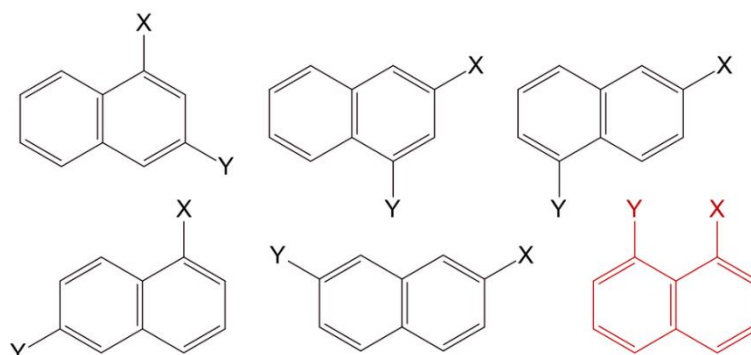


## 2. Cele pracy

Celem pracy doktorskiej było zaproponowanie czułych, kwantowo-chemicznych modeli (sond) dla efektu podstawnikowego i jego składowych (rezonansowej i indukcyjnej). Pomimo wieloletnich badań nad efektem podstawnikowym dla benzenu, istnieje niewielka liczba prac na temat analogicznych efektów w naftalenu. [53,59-63] Cząsteczka naftalenu jest interesującą strukturą z perspektywy badań nad efektem podstawnikowym ze względu na dużo większą liczbę pozycji podstawienia niż w przypadku benzenu (Rys. 17. i 18.). Dla przykładu, dwupodstawionych pochodnych naftalenu (typu *meta* lub typu *para*) jest pięć razy więcej niż dwupodstawionych pochodnych benzenu. Z oczywistych względów w przypadku benzenu nie można badać pochodnych cztero- i pięciopodstawionych w pozycjach *meta* lub *para*, jak w przypadku naftalenu. Stwarza to możliwość zbadania znacznie większej liczby struktur oraz interakcji między podstawnikami.

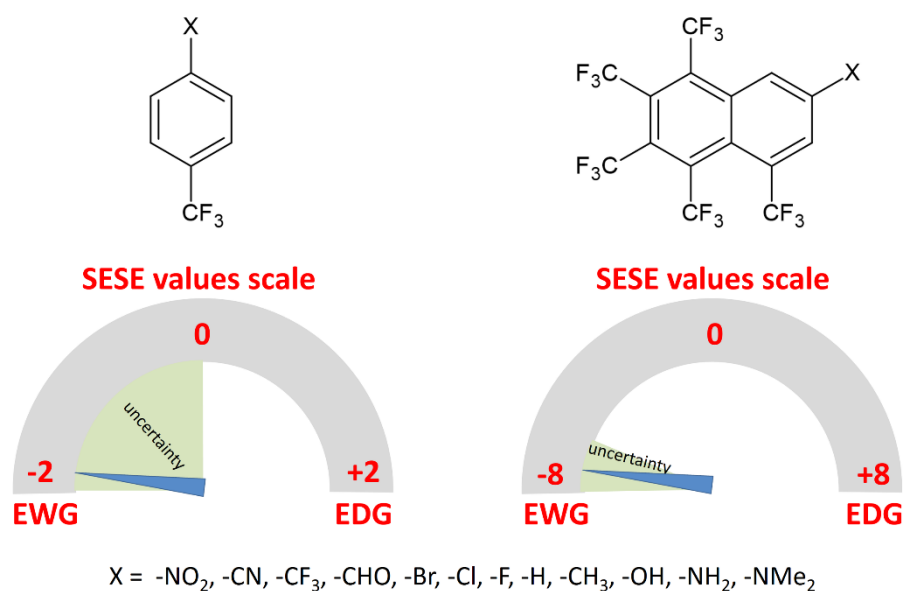


Rys. 17. Możliwe struktury naftalenu o podstawieniu typu *para*. Kolorem czerwonym zaznaczono struktury o innym (niż w podstawieniu *para*) wzajemnym położeniu podstawników -X i -Y, co może mieć wpływ na występujący efekt pola. [64]



Rys. 18. Możliwe struktury naftalenu o podstawieniu typu *meta*. Kolorem czerwonym zaznaczono strukturę o innym wzajemnym położeniu podstawników, która ze względu na stłoczenie steryczne, nie była analizowana w niniejszej rozprawie (zgodnie z podejściem Hammetta). [64]

Ponieważ w dotychczasowych badaniach pokazano, że większa liczba atomów fluoru lub grup trifluorometylowych dołączonych do pierścienia aromatycznego powoduje zwiększenie czułości korelacji (mierzonej jako wartość współczynnika kierunkowego prostej regresji  $a$ ) [65], postanowiono w ramach niniejszej pracy zbadać również te pochodne naftalenu, które mogą posiadać większą liczbę wspomnianych podstawników (jednocześnie w pozycjach typu *meta* i/lub *para*). Wzmiankowana czułość stanowi bardzo ważny parametr z racji tego, że wyznaczone metodami chemii obliczeniowej energie obarczone są błędem ok. 0.5–1.0 kcal/mol [66]. Oznacza to, że zwiększając zakres zmian wartości SESE (czułość) wywołanych podstawieniem zmniejszamy jednocześnie niepewność w szacowaniu charakteru podstawnika (np. jego stałej Hammetta) (Rys. 19.).



Rys. 19. Abstrakt graficzny publikacji Sokoła i in. [64], ukazujący zależność między liczbą podstawników, czułością sondy i niepewnością pomiarową charakteru podstawnika.

W ramach pracy doktorskiej dokonano optymalizacji geometrii ponad 750 pochodnych naftalenu. Dla większości z nich przeprowadzono także analizę rozkładu ładunku w cząsteczce metodą naturalnych orbitali wiązań (NBO). Wyniki te posłużyły do znalezienia korelacji pomiędzy wartościami wyznaczonymi eksperymentalnie (stałe  $\sigma_p$ ,  $\sigma_m$ ,  $F$ ,  $R$ ) oraz wartościami obliczonymi metodami kwantowo-mechanicznymi (parametry SESE,  $cSAR$ , długości wiązań). Skupiono się w szczególności na „czułości” (rozumianej jako współczynnik nachylenia prostej regresji  $a$ ) i „precyzji” korelacji (rozumianej jako współczynnik determinacji  $R^2$ ), poszukując sond odznaczających się możliwie największymi wartościami tych parametrów. Istotną kwestią było także, czy zachodzi addytywność czułości w przy-

padku sond poli(F/CF<sub>3</sub>)podstawionych w porównaniu z sondami mono(F/CF<sub>3</sub>)podstawionymi. Przeanalizowano również możliwość rozdzielenia efektu podstawnikowego na jego dwie składowe za pomocą powyższych korelacji.

Podsumowując, do celów pracy należało:

- 1) zaproponowanie kwantowo-chemicznych sond efektu podstawnikowego o dużej czułości i precyzji;
- 2) skorelowanie parametrów opisujących efekt podstawnika, które mają charakter empiryczny, z danymi uzyskanymi na drodze teoretycznej;
- 3) charakterystyka poszczególnych pozycji podstawienia;
- 4) opis składowej rezonansowej i składowej indukcyjnej efektu podstawnikowego za pomocą parametrów obliczanych metodami kwantowo-chemicznymi;
- 5) porównanie naftalenu i benzenu pod względem badania efektów podstawnikowych.



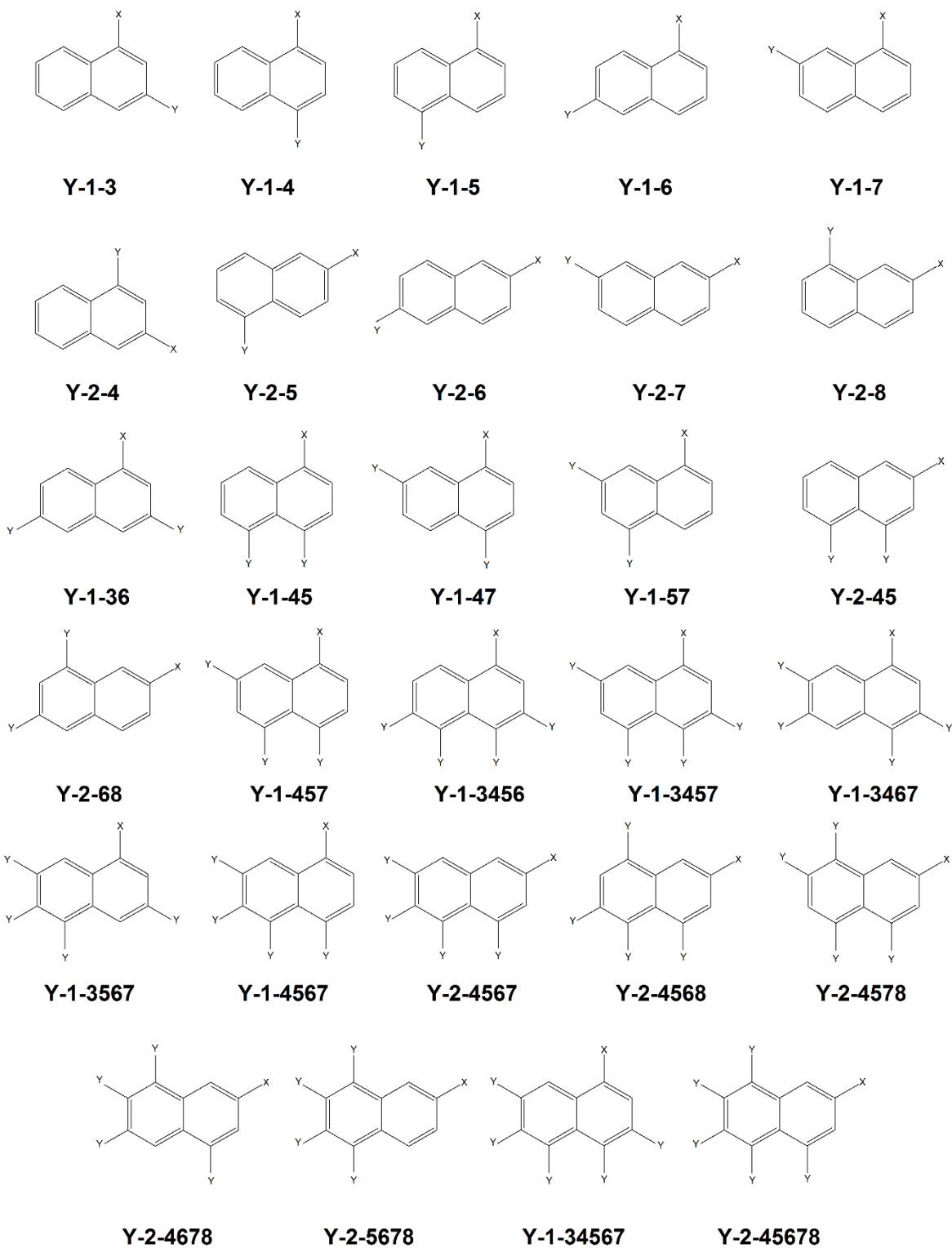
### 3. Materiały i metody

Dokonano optymalizacji geometrii ponad 750 molekuł, wykorzystując teorię funkcjonału gęstości (DFT) i metodę B3LYP/6-311++G(d,p). [49-51] Metodę wybrano ze względu na uzyskiwanie satysfakcjonujących wyników w dotychczasowych pracach. [32,67-69] Jednocześnie prowadzono analizę częstotliwości drgań, aby potwierdzić uzyskanie minimum energetycznego danej cząsteczki. Ponadto dla części struktur przeprowadzono analizę rozkładu ładunku z wykorzystaniem metody naturalnych orbitali wiązań (NBO). Wszystkie obliczenia prowadzono z użyciem oprogramowania Gaussian09. [70]

Tab. 4. zawiera również wartości stałych  $\sigma_p$ ,  $\sigma_m$ ,  $F$ ,  $R$  oraz wartości SESE  $p$ - i  $m$ -podstawionych pochodnych benzenu dla tych podstawników. [44,54] Rodzaje struktur, których optymalizacji geometrii dokonano, przedstawia Rys. 20. Podstawnik -X to jeden z 12 podstawników często występujących w związkach organicznych, wyszczególnionych w Tab. 4. Natomiast podstawnik -Y to atom fluoru -F lub grupa trifluorometylowa -CF<sub>3</sub>. W niniejszej pracy analizowano jedynie pochodne naftalenu podstawione, oprócz podstawnika -X, wyłącznie atomami fluoru lub wyłącznie grupami -CF<sub>3</sub>. Analogicznie jak w podejściu Hammetta, nie brano pod uwagę pochodnych, w których podstawniki -X i -Y sąsiadowałyby ze sobą ze względu na prawdopodobną wówczas zawadę steryczną, która mogłaby utrudnić interpretację wyników. Ponadto w przypadku struktur o jednej, dwóch lub trzech sondach -CF<sub>3</sub>/-F badano wyłącznie pochodne podstawione tylko w położeniach typu *para* lub tylko w położeniach typu *meta*.

W dalszej części pracy badane struktury będą oznaczone symbolami: Y-P<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>, gdzie:

- Y = F, gdy podstawnikami -Y są atomy fluoru; Y = C, gdy podstawnikami -Y są grupy -CF<sub>3</sub>;
- P<sub>1</sub> to pozycja podstawnika -X; dla uproszczenia, podstawnikowi temu przypisano zawsze pozycję 1 lub 2;
- P<sub>2</sub> to pozycje podstawników -Y (atomów fluoru lub grup trifluorometylowych).



Rys. 20. Typy pochodnych naftalenu oraz ich oznaczenia.

Tab. 4. Wartości stałych  $\sigma_p$ ,  $\sigma_m$ ,  $F$  oraz  $R$  dla wybranych podstawników. [44,54]

Podstawnik	$\sigma_p^{(1)}$	$\sigma_m^{(1)}$	$R^{(1)}$	$F^{(1)}$	SESE [kcal mol <sup>-1</sup> ] <sup>(2)</sup>		SESE [kcal mol <sup>-1</sup> ] <sup>(3)</sup>			
					X-( <i>p</i> -Ph)-CF <sub>3</sub>	X-( <i>m</i> -Ph)-CF <sub>3</sub>	X-( <i>p</i> -Ph)-F	X-( <i>m</i> -Ph)-F	X-( <i>p</i> -Ph)-CF <sub>3</sub>	X-( <i>m</i> -Ph)-CF <sub>3</sub>
Br	0,23	0,39	-0,22	0,45	-0,8	-1,1	-1,0	-0,9	-0,9	-1,3
CF <sub>3</sub>	0,54	0,43	0,16	0,38	-1,4	-1,3	-0,6	-1,1	-1,7	-1,7
CH <sub>3</sub>	-0,17	-0,07	-0,18	0,01	0,5	0,3	-0,2	0,2	0,5	0,3
CHO	0,42	0,35	0,09	0,33	-1,5	-1,1	-0,1	-1,0	-1,7	-1,4
Cl	0,23	0,37	-0,19	0,42	-0,8	-1,2	-1,1	-0,9	-0,8	-1,2
CN	0,66	0,56	0,15	0,51	-1,9	-2,0	-0,7	-1,5	-2,1	-2,3
F	0,06	0,34	-0,39	0,45	-0,3	-0,8	-1,4	-0,8	-0,6	-1,1
H	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
NH <sub>2</sub>	-0,66	-0,16	-0,74	0,08	1,5	0,6	-1,2	0,5	1,6	0,6
NMe <sub>2</sub>	-0,83	-0,16	-0,98	0,15	1,9	0,8	-1,0	0,9	2,2	1,1
NO <sub>2</sub>	0,78	0,71	0,13	0,65	-2,2	-2,2	-0,8	-1,8	-2,6	-2,6
OH	-0,37	0,12	-0,7	0,33	0,7	0,2	-1,3	-0,2	0,6	-0,3

<sup>(1)</sup> [44]; <sup>(2)</sup> [54], wartości obliczone metodą M06/cc-pVDZ; <sup>(3)</sup> wartości z badań własnych, obliczone metodą B3LYP/6-311++G(d,p)



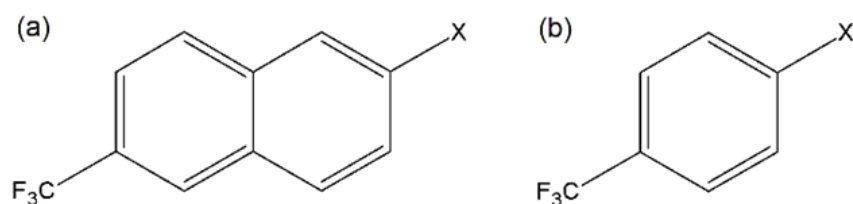
## 4. Wyniki i dyskusja

Tab. 5. i 6. zawierają współczynniki kierunkowe prostych regresji ( $a$ ) oraz współczynniki determinacji ( $R^2$ ) dla korelacji wartości SESE badanych pochodnych i stałych  $\sigma_p$ ,  $\sigma_m$ ,  $R$ ,  $F$  oraz od wartości SESE  $p$ -/ $m$ -podstawionych pochodnych benzenu. Wartości SESE,  $cSAR$  oraz długości wiązań C-F/C-CF<sub>3</sub> dla poszczególnych związków organicznych analizowanych w niniejszej pracy zawierają Aneksy 1.-4.

### 4.1. Zależności dotyczące wartości SESE pochodnych naftalenu zawierających jako sondę grupę trifluorometylową

#### 4.1.1. Zależność wartości SESE badanych związków od wartości SESE X-( $p$ -Ph)-CF<sub>3</sub>

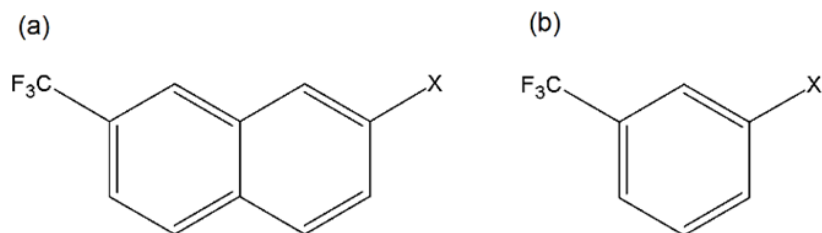
Badanie zależności i korelacji między wartościami SESE podstawionych pochodnych benzenu i wartościami SESE analogicznie podstawionych pochodnych naftalenu, pozwala porównać przenoszenie efektu podstawnikowego przez oba te układy aromatyczne (benzen vs naftalen). Wśród mono(CF<sub>3</sub>)podstawionych pochodnych naftalenu, najwyższą wartością  $R^2=0,99$  odznacza się sonda **C-2-6**. Oznacza to, że przenoszenie efektu podstawnikowego w tej strukturze jest bardzo podobne jak w  $p$ -trifluorometylo-X-benzenie. Wpływa na to podobieństwo strukturalne obu pochodnych (Rys. 21.). Jednakże większa odległość między podstawnikami powoduje spadek czułości sondy na efekt podstawnikowy w stosunku do  $p$ -podstawionego benzenu ( $a = 0,71$ ).



Rys. 21. Podobieństwo strukturalne pochodnej **C-2-6** (a) i  $p$ -trifluorometylo-X-benzenu (b). [64]

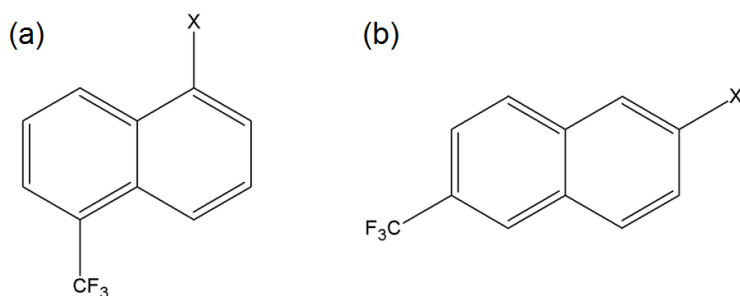
Ze względu na ten sam typ podstawienia, co w  $p$ -trifluorometylo-X-benzenie, badane struktury typu *para* wykazują lepszą korelację z wartościami SESE tego związku niż struktury typu *meta*. Najgorszą korelację wykazuje pochodna **C-2-7** ( $R^2=0,80$ ), którą można traktować jako  $m$ -podstawioną pochodną benzenu z „dodatkowym” pierścieniem aromatycznym (Rys. 22.). Ze względu na podstawienie w pozycji *meta*, tego typu struktury nie wykazują zadowalającej korelacji z SESE X( $p$ -Ph)-CF<sub>3</sub>. Podobnie jest w grupie di(CF<sub>3</sub>)podstawionych pochodnych naftalenu, wśród których najgorszą korelację wykazuje

pochodna **C-1-36**, posiadająca 3 podstawniki położone wzajemnie względem siebie w układzie typu *meta*.



Rys. 22. Podobieństwo strukturalne pochodnej **C-2-7** (a) i *m*-trifluorometylo-X-benzenu (b). [64]

Na porównanie zasługują struktury **C-1-5** i **C-2-6** (Rys. 23.) ze względu na podobieństwo w budowie cząsteczki – w obu przypadkach podstawnik -X i grupa -CF<sub>3</sub> są rozdzielone czterema atomami węgla układu aromatycznego. Jednak podczas gdy **C-2-6** posiada najwyższy współczynnik determinacji ( $R^2=0,99$ ), w przypadku **C-1-5** współczynnik ten jest najniższy ze wszystkich ( $R^2=0,86$ ) dla omawianej zależności. Struktura **C-2-6** bardzo przypomina podstawiony benzen (Rys. 21.), gdyż oba podstawniki są dołączone do atomów węgla sąsiadujących z atomami węgla drugorzędowymi. W przypadku **C-1-5** atomy węgla *ipso* sąsiadują natomiast z atomami węgla trzeciorzędowymi, co nie ma miejsca w pochodnych benzenu. Podobną parą struktur są **C-2-5** ( $R^2=0,98$ ) i **C-1-6** ( $R^2=0,92$ ); wyższą wartość  $R^2$  wykazuje struktura z podstawnikiem -X w pozycji  $\beta$ . Można stwierdzić, że właśnie takie pochodne naftalenu są najlepszymi sondami efektu podstawnikowego, jeśli brać pod uwagę zależność z SESE X-(*p*-Ph)-CF<sub>3</sub>.



Rys. 23. Porównanie struktury cząsteczek pochodnych **C-1-5** (a) i **C-2-6** (b).

Tab. 5. Zależność wartości SESE pochodnych zawierających jako sondę grupę -CF<sub>3</sub> od stałych literaturowych.

Rodzaj struktury	Rodzaj podstawienia	Zależność wartości SESE badanych struktur od:															
		$\sigma_p$		$\sigma_m$		SESE <i>X-(p-Ph)-CF<sub>3</sub></i>		SESE <i>X-(m-Ph)-CF<sub>3</sub></i>		<i>R</i>		<i>R</i> (podstawniki dostarczające elektronów rezonansowo)		<i>F</i>		<i>F</i> (bez podstawników dostarczających elektronów rezonansowo)	
		<i>a</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>a</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>a</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>a</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>a</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>a</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>a</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>a</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>
C-1-3	meta	-1,89	0,90	-3,44	0,96	0,73	0,93	0,99	0,99	-1,99	0,60	-2,44	0,94	-4,20	0,77	-4,05	0,98
C-1-4	para	-2,56	0,93	-4,31	0,84	1,00	0,95	1,28	0,90	-3,02	0,75	-2,95	0,84	-4,81	0,55	-4,47	0,93
C-1-5	para	-1,11	0,84	-2,00	0,87	0,42	0,86	0,58	0,93	-1,16	0,57	-1,37	0,94	-2,41	0,70	-2,51	0,98
C-1-6	meta	-1,15	0,89	-2,10	0,96	0,45	0,92	0,61	0,99	-1,21	0,59	-1,45	0,95	-2,58	0,77	-2,54	0,98
C-1-7	para	-1,59	0,92	-2,85	0,94	0,62	0,95	0,83	0,98	-1,76	0,65	-1,94	0,95	-3,41	0,71	-3,33	0,97
C-2-4	meta	-1,59	0,85	-2,92	0,98	0,60	0,86	0,82	0,94	-1,51	0,48	-2,13	0,88	-3,76	0,86	-3,58	0,98
C-2-5	meta	-1,50	0,96	-2,59	0,91	0,59	0,98	0,75	0,94	-1,72	0,73	-1,92	0,91	-2,97	0,63	-2,67	0,93
C-2-6	para	-1,82	0,99	-3,71	0,90	0,71	0,99	0,90	0,94	-2,15	0,79	-2,38	0,95	-3,43	0,58	-3,02	0,96
C-2-7	meta	-1,52	0,83	-2,70	0,83	0,51	0,80	0,70	0,86	-1,39	0,50	-1,77	0,73	-3,14	0,74	-2,89	0,89
C-2-8	para	-1,98	0,91	-3,42	0,88	0,74	0,92	0,95	0,88	-2,15	0,68	-2,48	0,73	-3,91	0,65	-3,35	0,98
C-1-36	meta	-2,95	0,91	-5,24	0,97	1,01	0,77	1,37	0,82	-2,52	0,41	-3,10	0,53	-6,54	0,80	-6,20	0,98
C-1-45	para	-3,95	0,93	-6,77	0,88	1,53	0,95	1,98	0,93	-4,53	0,72	-4,92	0,94	-7,72	0,61	-7,27	0,96
C-1-47	para	-4,03	0,95	-6,92	0,90	1,57	0,97	2,03	0,94	-4,65	0,74	-4,78	0,91	-7,89	0,61	-7,41	0,95
C-1-57	para	-2,60	0,91	-4,65	0,93	1,01	0,93	1,35	0,98	-2,83	0,64	-3,21	0,97	-5,56	0,71	-5,51	0,99
C-2-45	meta	-3,27	0,93	-5,69	0,95	1,53	0,95	1,98	0,93	-4,53	0,72	-4,92	0,94	-7,72	0,61	-7,27	0,96
C-2-68	para	-3,69	0,96	-6,29	0,89	1,40	0,97	1,79	0,92	-4,20	0,75	-4,88	0,85	-7,07	0,62	-5,98	0,98
C-1-457	para	-5,40	0,96	-9,33	0,91	2,10	0,97	2,73	0,95	-6,20	0,73	-6,86	0,96	-10,71	0,63	-9,97	0,97
C-1-3456	meta, para	-5,64	0,93	-10,07	0,94	2,17	0,92	2,92	0,97	-6,26	0,66	-8,06	0,94	-11,95	0,70	-10,65	0,93
C-1-3457	meta, para	-5,73	0,87	-10,59	0,95	2,22	0,88	2,98	0,92	-6,09	0,57	-7,52	0,80	-13,07	0,76	-12,04	0,95

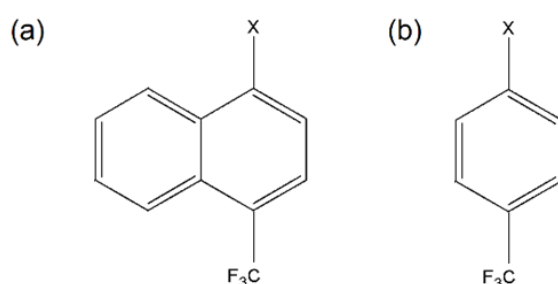
C-1-3467	meta, para	-5,91	0,89	-10,83	0,95	2,29	0,90	3,06	0,93	-6,37	0,60	-7,43	0,77	-13,21	0,74	-12,05	0,96
C-1-3567	meta, para	-4,75	0,86	-8,80	0,94	1,83	0,86	2,54	0,96	-5,02	0,56	-6,60	0,96	-10,89	0,76	-10,40	0,93
C-1-4567	meta, para	-5,92	0,95	-10,45	0,94	2,28	0,94	3,03	0,97	-6,66	0,70	-8,25	0,95	-12,25	0,68	-10,96	0,95
C-2-4567	meta, para	-5,70	0,95	-10,05	0,94	2,22	0,97	2,89	0,95	-6,40	0,70	-8,10	0,91	-11,79	0,68	-10,35	0,96
C-2-4568	meta, para	-6,48	0,97	-11,21	0,93	2,51	0,98	3,25	0,95	-7,44	0,74	-9,41	0,93	-12,85	0,64	-10,91	0,96
C-2-4578	meta, para	-5,96	0,96	-10,45	0,94	2,31	0,97	3,02	0,96	-6,74	0,71	-8,51	0,93	-12,18	0,67	-10,66	0,97
C-2-4678	meta, para	-5,93	0,97	-10,37	0,95	2,30	0,98	3,01	0,97	-6,72	0,72	-8,35	0,94	-12,05	0,67	-10,59	0,98
C-2-5678	meta, para	-5,79	0,99	-9,77	0,90	2,24	0,99	2,86	0,94	-6,85	0,80	-8,09	0,94	-10,83	0,58	-9,09	0,96
C-1-34567	meta, para	-7,07	0,94	-12,54	0,95	2,72	0,94	3,64	0,98	-7,90	0,69	-9,92	0,94	-14,79	0,69	-13,15	0,95
C-2-45678	meta, para	-7,17	0,97	-12,42	0,93	2,78	0,97	3,59	0,95	-8,24	0,74	-10,64	0,92	-14,22	0,64	-11,92	0,96

Tab. 6. Zależność wartości SESE pochodnych zawierających jako sondę atom fluoru od stałych literaturowych.

Rodzaj struktury	Rodzaj podstawienia	Zależność wartości SESE badanych struktur od:															
		$\sigma_p$		$\sigma_m$		SESE $X-(p-Ph)-F$		SESE $X-(m-Ph)-F$		$R$		$R$ (podstawniki dostarczające elektronów rezonansowo)		$F$		$F$ (bez podstawników dostarczających elektronów rezonansowo)	
		$a$	$R^2$	$a$	$R^2$	$a$	$R^2$	$a$	$R^2$	$a$	$R^2$	$a$	$R^2$	$a$	$R^2$	$a$	$R^2$
F-1-3	meta	-1,31	0,65	-2,62	0,83	0,16	0,01	0,91	0,82	-1,24	0,33	-1,55	0,38	-3,51	0,78	-5,83	0,76
F-1-4	para	0,27	0,10	0,03	<0,01	0,87	0,91	-0,04	<0,01	0,63	0,31	-0,20	0,06	-0,57	0,07	-0,84	0,19
F-1-5	para	-0,61	0,85	-1,16	0,98	0,02	<0,01	0,40	0,94	-0,62	0,51	-0,78	0,91	-1,48	0,84	-2,58	0,76
F-1-6	meta	-0,53	0,87	-0,93	0,86	-0,07	0,01	0,32	0,86	-0,60	0,65	-0,68	0,90	-1,08	0,61	-1,88	0,69
F-1-7	para	-0,41	0,58	-0,81	0,73	0,15	0,07	0,28	0,72	-0,40	0,32	-0,70	0,89	-1,07	0,67	-2,02	0,66
F-2-4	meta	-0,92	0,64	-1,88	0,86	0,30	0,06	0,65	0,85	-0,84	0,31	-1,47	0,61	-2,57	0,84	-4,06	0,75
F-2-5	meta	-0,85	0,85	-1,52	0,87	-0,16	0,03	0,54	0,91	-0,94	0,61	-0,98	0,58	-1,81	0,64	-2,96	0,77
F-2-6	para	-0,10	0,05	-0,39	0,22	0,31	0,39	0,12	0,19	0,04	0,01	-0,12	0,02	-0,73	0,43	-1,32	0,68
F-2-7	meta	-0,90	0,98	-1,51	0,87	-0,29	0,09	0,54	0,92	-1,07	0,81	-1,10	0,95	-1,65	0,55	-2,68	0,78
F-2-8	para	-0,91	0,72	-1,65	0,76	0,05	<0,01	0,57	0,75	-1,00	0,50	-1,49	0,97	-1,98	0,57	-2,74	0,38
F-1-36	meta	-2,47	0,43	-4,80	0,52	-0,35	0,01	1,55	0,44	-2,43	0,24	-0,81	0,08	-6,31	0,47	-12,01	0,41
F-1-45	para	-0,34	0,10	-1,15	0,37	0,90	0,61	0,36	0,30	<0,01	0,01	-0,95	0,71	-2,10	0,64	-3,40	0,49
F-1-47	para	-0,14	0,02	-0,77	0,15	1,02	0,71	0,24	0,12	0,23	0,02	-0,93	0,42	-1,61	0,34	-2,73	0,44
F-1-57	para	-1,01	0,79	-1,95	0,93	0,16	0,02	0,68	0,91	-1,02	0,46	-1,50	0,94	-2,51	0,80	-4,56	0,79
F-2-45	meta	-1,93	0,88	-3,58	0,96	-0,04	<0,01	1,26	0,98	-2,05	0,58	-2,72	0,80	-4,42	0,77	-7,19	0,80
F-2-68	para	-1,16	0,89	-2,15	0,97	0,02	0,03	0,75	0,98	-1,24	0,58	-1,80	0,97	-2,65	0,78	-4,26	0,75
F-1-457	para	-0,76	0,26	-1,94	0,55	1,01	0,40	0,64	0,49	-0,41	0,04	-1,64	0,80	-3,09	0,74	-5,32	0,58
F-1-3456	meta, para	-2,81	0,44	-5,76	0,59	0,12	<0,01	1,88	0,52	-2,54	0,21	-1,54	0,36	-7,94	0,59	-15,06	0,45
F-1-3457	meta, para	-2,72	0,43	-5,72	0,62	0,40	0,01	1,86	0,53	-2,35	0,19	-1,56	0,44	-8,07	0,64	-15,41	0,47

F-1-3467	meta, para	-2,40	0,42	-5,15	0,61	0,65	0,03	1,65	0,52	-2,00	0,17	-1,46	0,44	-7,34	0,66	-14,83	0,46
F-1-3567	meta, para	-3,37	0,54	-6,63	0,68	-0,06	<0,01	2,18	0,60	-3,27	0,30	-2,13	0,41	-8,79	0,62	-16,32	0,50
F-1-4567	meta, para	-1,63	0,25	-3,78	0,42	0,74	0,04	1,17	0,33	-1,16	0,07	-0,37	0,04	-5,71	0,51	-11,04	0,36
F-2-4567	meta, para	-2,86	0,90	-5,23	0,97	-0,13	<0,01	1,85	0,99	-3,08	0,61	-4,05	0,85	-6,39	0,75	-10,39	0,79
F-2-4568	meta, para	-3,00	0,87	-5,60	0,97	0,07	<0,01	1,97	0,98	-3,15	0,56	-4,36	0,81	-6,98	0,79	-11,25	0,79
F-2-4578	meta, para	-3,70	0,93	-6,63	0,95	-0,38	0,01	2,35	0,99	-4,09	0,66	-5,24	0,85	-7,89	0,71	-12,46	0,79
F-2-4678	meta, para	-2,80	0,87	-5,19	0,96	<0,01	<0,01	1,83	0,98	-2,98	0,57	-4,13	0,81	-6,39	0,76	-10,39	0,80
F-2-5678	meta, para	-2,67	0,92	-4,79	0,95	-0,29	0,01	1,70	0,98	0,65	-2,94	-3,60	0,83	-5,73	0,71	-9,20	0,78
F-1-34567	meta, para	-3,00	0,47	-6,29	0,67	0,63	0,02	2,04	0,58	-2,61	0,21	-2,14	0,57	-8,81	0,69	-16,26	0,48
F-2-45678	meta, para	-3,74	0,92	-6,79	0,96	-0,21	<0,01	2,41	0,99	-4,05	0,62	-5,38	0,85	-8,24	0,74	-13,14	0,79

Struktura **C-2-6** (Rys. 21.), pomimo najwyższego współczynnika determinacji, ma mniejszą czułość (mierzoną wartością współczynnika kierunkowego prostej regresji  $a$ ) niż struktura **C-1-4** ( $a=0,71$  dla **C-2-6**;  $a=1,00$  dla **C-1-4**), która strukturalnie przypomina  $p$ -podstawiony benzen (Rys. 24.). Należy zwrócić uwagę, że w cząsteczce **C-1-4** dwa podstawniki znajdują się bliżej siebie niż w przypadku **C-2-6** i tym samym mogą silniej na siebie oddziaływać. Dlatego też wartości SESE **C-1-4** zmieniają się bardziej wraz ze zmianą podstawnika -X. Obie porównywane struktury odpowiadają więc pochodnym benzenu, ale w różny sposób: **C-2-6** pod kątem precyzji (mierzonej wartością współczynnika  $R^2$ ), a **C-1-4** pod kątem czułości zmian wartości SESE.



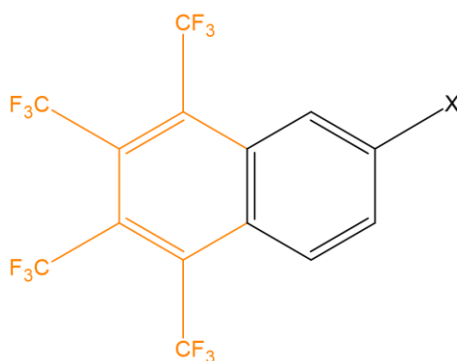
Rys. 24. Podobieństwo strukturalne pochodnej **C-1-4** (a) i  $p$ -trifluorometylo-X-benzenu (b).

Jeśli wziąć pod uwagę wszystkie badanie pochodne z sondą trifluorometylową, to najwyższe wartości współczynnika determinacji należą do omawianej wyżej pochodnej **C-2-6**. Pochodna ta jest podstawiona grupą  $-CF_3$  w układzie typu  $para$  względem podstawnika -X. Natomiast w grupie pochodnych podstawionych grupą  $-CF_3$  w układzie typu  $meta$  względem podstawnika -X najwyższą precyzją charakteryzuje się **C-2-5** ( $R^2=0,98$ ). Jednak generalnie struktury typu  $para$  są opisywane przez lepsze korelacje niż struktury typu  $meta$  (dla niektórych  $R^2 < 0,90$ ). Jest to zgodne z przewidywaniami, gdyż zmienną niezależną w analizowanych korelacjach są wartości SESE dla  $p$ -podstawionych pochodnych benzenu.

Wśród pochodnych podstawionych jednocześnie w pozycjach typu  $para$  i  $meta$  współczynnik determinacji przyjmuje najwyższą wartość dla tetra( $CF_3$ )podstawionej pochodnej **C-2-5678** ( $R^2=0,99$ ). Tę strukturę także można uznać za podobną do benzenu – do pierścienia aromatycznego dołączony jest podstawnik X oraz „tetrakis(trifluorometylo)alkadienyl”, który zajmuje jednocześnie pozycje  $meta$  i  $para$  (Rys. 25.). Pochodnymi, dla których zmiany SESE cechują się wysoką precyzją w stosunku do  $p$ -podstawionego benzenu, są te tris- i tetrakis(trifluorometylo)-X-naftaleny, które posiadają podstawnik -X w pozycji  $\beta$  oraz grupy  $-CF_3$  w pozycjach 4 i 5 (dla wszystkich  $R^2 > 0,96$ ). Warto zauważyć,

że pochodna **C-2-45**, która w innych pozycjach nie posiada grup  $-CF_3$ , ma nieco niższą precyzję zmian SESE ( $R^2=0,95$ ).

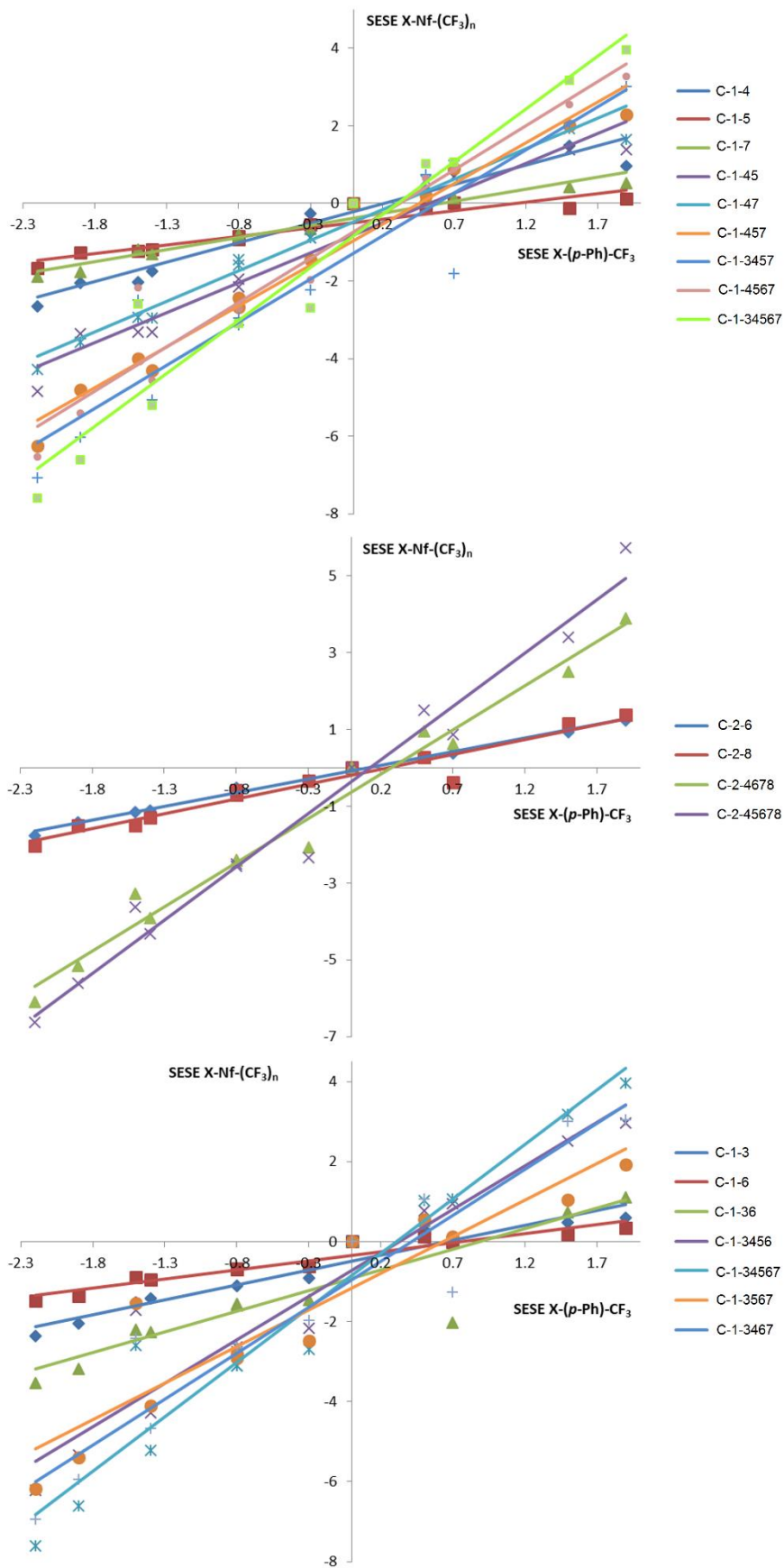
Czułość zmian SESE rośnie wraz ze wzrostem liczby grup trifluorometylowych i jest najwyższa dla pochodnych penta( $CF_3$ )podstawionych: **C-1-34567** ( $a=2,72$ ) i **C-2-45678** ( $a=2,78$ ). Na Rys. 26. przedstawiono przykładowe wykresy z prostymi regresji dla struktur o coraz większej liczbie grup trifluorometylowych. Można wyraźnie stwierdzić, że największą czułością zmian SESE cechują się pochodne najbardziej podstawione. Natomiast wśród mono( $CF_3$ )podstawionych struktur najwyższą wartość współczynnika kierunkowego prostej regresji można znaleźć dla **C-1-4** (typu *para*,  $a=1,00$ ) i **C-1-3** (typu *meta*,  $a=0,73$ ). W obu tych związkach podstawniki  $-X$  i  $-CF_3$  są blisko siebie i silnie na siebie oddziałują, co jest przyczyną znacznych zmian SESE wraz ze zmianą podstawnika  $-X$ . Jednakże dla struktur mono( $CF_3$ )podstawionych wartości  $a$  nie przekraczają 1,00, co oznacza, że ich czułość jest niższa niż *p*- i *m*-podstawionych pochodnych benzenu. [54]



Rys. 25. Podobieństwo strukturalne pochodnej **C-2-5678** do tripodstawionego benzenu; na pomarańczowo zaznaczono fragment cząsteczki, który można uznać za podstawnik „tetrakis(trifluorometylo)alkadienowy”.

Porównując czułości (wartości współczynników  $a$ ) dla struktur mono- i poli( $CF_3$ )podstawionych można zauważyć, że w pewnych przypadkach czułość pochodnej o kilku grupach trifluorometylowych jest w przybliżeniu równa sumie czułości odpowiednich mono( $CF_3$ )podstawionych związków. Tab. 7. przedstawia faktycznie otrzymane wartości współczynnika  $a$  dla poszczególnych rodzajów struktur oraz wartości obliczone jako suma wartości  $a$  dla mono( $CF_3$ )podstawionych związków. W przypadku większości struktur di( $CF_3$ )podstawionych oraz struktury tri( $CF_3$ )podstawionej **C-1-457** zauważalna jest addytywność czułości, co oznacza, że suma czułości odpowiednich pochodnych mono( $CF_3$ )podstawionych nie odbiega znacząco od czułości poli( $CF_3$ ) podstawionego

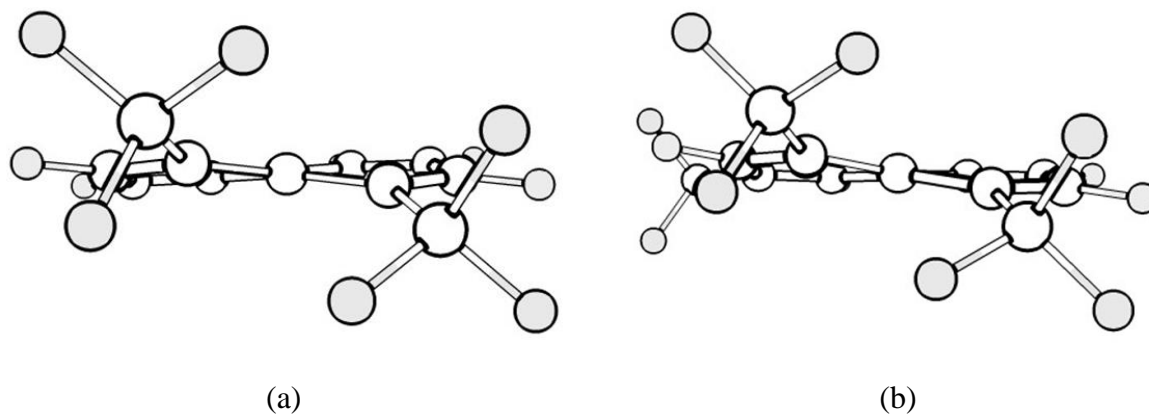
związku. W większości przypadków widoczny jest antysynergizm ( $\eta < 0$ ). Jedynie w przypadku struktur typu **C-1-36** oraz **C-2-45** faktyczna czułość znacząco odbiega od czułości obliczonej teoretycznie; jednakże odchylenie to dla każdej z tych struktur jest przeciwnej natury. W strukturze **C-1-36** ( $\eta = -15,98\%$ ) grupy trifluorometylowe są od siebie bardzo oddalone, w związku z czym ich wzajemny wpływ jest osłabiony. Dlatego też faktyczna wartość współczynnika kierunkowego prostej regresji jest niższa od spodziewanej. Natomiast strukturze **C-2-45** odpowiada dodatni błąd względny  $\eta = 22,81\%$ , co oznacza, że faktycznie uzyskana wartość  $a$  jest o prawie 1/5 większa od oczekiwanej. Dodatkowo wartości błędów względnego znaleziono także dla **C-1-45** ( $\eta = 7,10\%$ ) i **C-1-457** ( $\eta = 2,64\%$ ). Wśród pochodnych tetra- i penta( $\text{CF}_3$ )podstawionych wszystkie wartości błędów względnego są ujemne, aczkolwiek o addytywności (niewielkim odchyleniu wartości uzyskanej od oczekiwanej; wartość bezwzględna  $\eta < 10\%$ ) można mówić tylko w przypadku tych struktur, które zawierają podstawnik  $-\text{CF}_3$  w pozycjach 4 i 5. Należy zauważyć, że w takich strukturach pierścień aromatyczny ulega deformacji ze względu na zawadę steryczną, wynikającą z obecności dwóch dużych objętościowo grup  $-\text{CF}_3$  blisko siebie (Rys. 27.). Z tego powodu składowa rezonansowa efektu podstawnika jest słabsza niż w przypadku innych struktur o płaskim pierścieniu. Konkludując, należy stwierdzić, że deformacja pierścienia i/lub zanik efektu rezonansowego zwiększają czułość sond efektu podstawnikowego.



Rys. 26. Porównanie wybranych zależności wartości SESE analizowanych pochodnych od wartości SESE *p*-podstawionych pochodnych benzenu. [64]

Tab. 7. Otrzymane wartości współczynnika kierunkowego prostych regresji ( $a$ ) oraz wartości obliczone przy założeniu całkowitej addytywności ( $a_s$ ) dla poli(CF<sub>3</sub>)podstawionych pochodnych naftalenu, dla zależności ich wartości SESE od SESE X-(*p*-Ph)CF<sub>3</sub>. Podano także błąd względny ( $\eta$ ) dla otrzymanej wartości  $a$ .

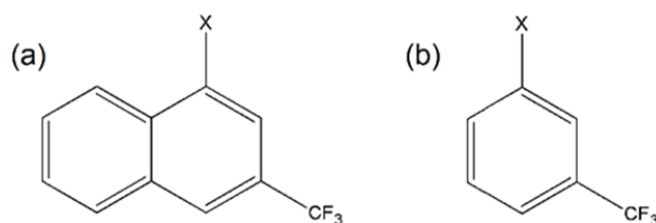
Rodzaj struktury	$a$	$a_s$	$\eta$	Rodzaj struktury	$a$	$a_s$	$\eta$
C-1-36	1,01	1,18	-15,98%	C-1-3567	1,83	2,22	-21,33%
C-1-45	1,53	1,42	7,10%	C-1-4567	2,28	2,49	-9,33%
C-1-47	1,57	1,62	-3,30%	C-2-4567	2,22	2,40	-8,21%
C-1-57	1,01	1,05	-3,84%	C-2-4568	2,51	2,63	-4,59%
C-2-45	1,53	1,18	22,81%	C-2-4578	2,31	2,43	-5,11%
C-2-68	1,40	1,45	-3,03%	C-2-4678	2,30	2,56	-11,15%
C-1-457	2,10	2,05	2,64%	C-2-5678	2,24	2,55	-13,65%
C-1-3456	2,17	2,60	-19,74%	C-1-34567	2,72	3,22	-18,25%
C-1-3457	2,22	2,78	-24,92%	C-2-45678	2,78	3,14	-13,09%
C-1-3467	2,29	2,80	-22,02%				



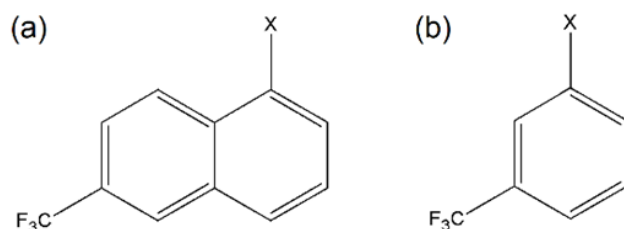
Rys. 27. Deformacja pierścienia aromatycznego w pochodnych typu **C-1-45**, **C-2-45** (a) oraz **C-1-457** (b) (X=H; w tym przypadku pochodne **C-1-45**, **C-2-45** są tożsame). [64]

#### 4.1.2. Zależność wartości SESE badanych związków od wartości SESE X-(*m*-Ph)-CF<sub>3</sub>

Najwyższą precyzję ( $R^2=0,99$ ) osiągnięto dla pochodnych typu **C-1-3** (przypominającej *m*-podstawiony benzen z „dodatковым” pierścieniem w pozycjach 4 i 5; Rys. 28.) oraz **C-1-6** (przypominającej *m*-podstawiony benzen „poszerzony” o drugi pierścień; Rys. 29.). Jednakże czułość tych pochodnych dość znacznie się różni: o ile SESE **C-1-3** odpowiada SESE X-(*m*-Ph)-CF<sub>3</sub> ( $a=0,99$ ), o tyle nie można tego powiedzieć o **C-1-6** ( $a=0,61$ ). Jest to spowodowane faktem, że w przypadku **C-1-6** podstawniki -X i -CF<sub>3</sub> są bardziej od siebie oddalone i tym samym słabiej na siebie oddziałują. W przypadku pochodnej typu **C-1-3** wartość  $a$  jest nieznacznie mniejsza niż 1, co oznacza, że struktura ta ma zbliżoną czułość zmian SESE do *m*-podstawionego benzenu. [54]



Rys. 28. Podobieństwo strukturalne pochodnej **C-1-3** (a) i *m*-trifluorometylo-X-benzenu (b). [64]



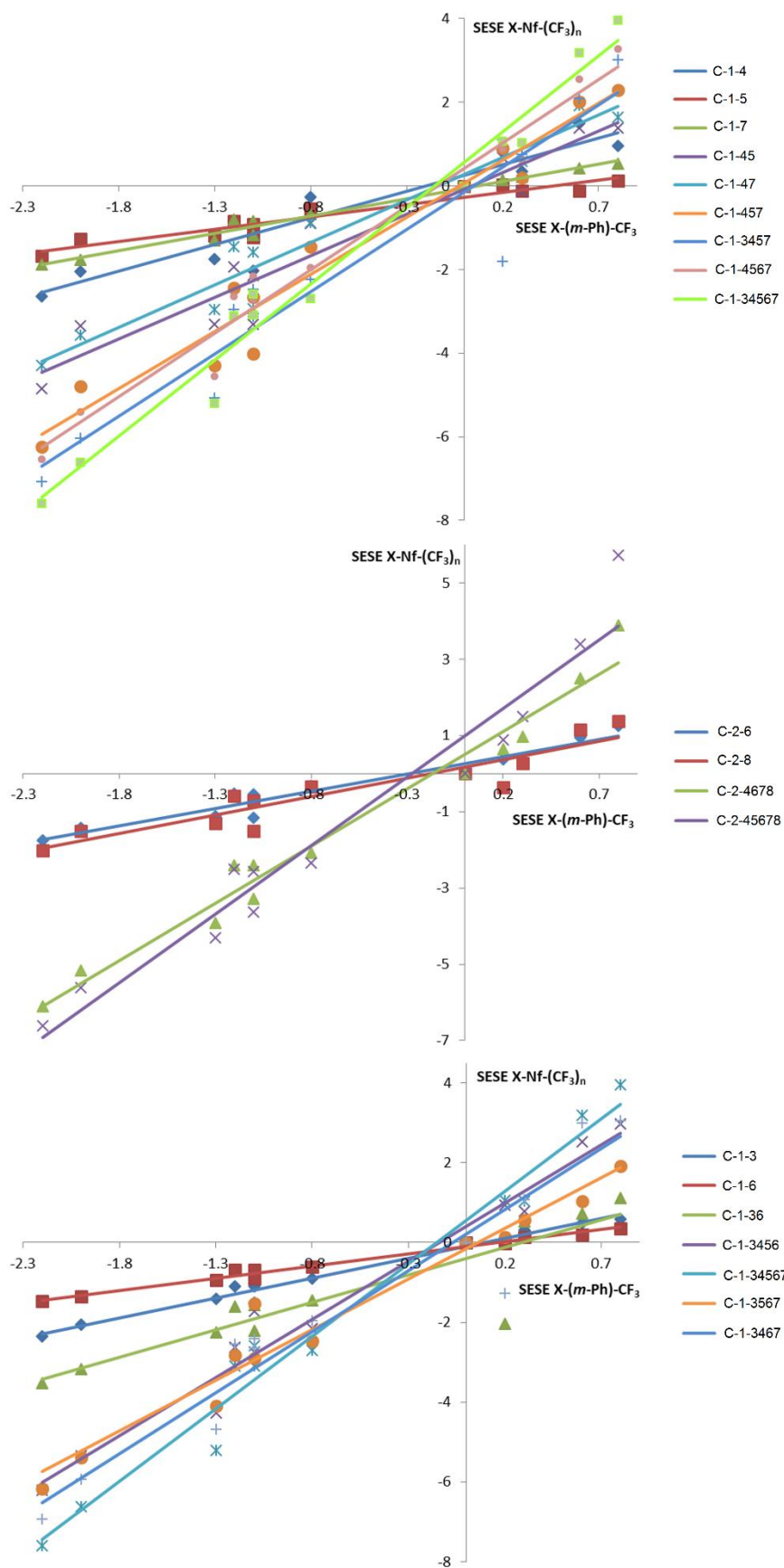
Rys. 29. Podobieństwo strukturalne pochodnej **C-1-6** (a) i *m*-trifluorometylo-X-benzenu (b). [64]

Powyżej dokonano już porównania pochodnych **C-2-5** i **C-1-6**. Choć dla korelacji z SESE X-(*p*-Ph)-CF<sub>3</sub> znacząco lepszą wartość współczynnika determinacji przedstawiała struktura **C-2-5**, to w przypadku omawianej korelacji z SESE X-(*m*-Ph)-CF<sub>3</sub> efekt jest odwrotny: to struktura **C-1-6** ( $R^2=0,99$ ) lepiej przypomina *m*-podstawiony benzen niż **C-2-5** ( $R^2=0,94$ ). W tym przypadku korelację z SESE *m*-podstawionego benzenu lepiej opisuje pochodna  $\alpha$ -podstawiona.

Najwyższą czułość, jak poprzednio, uzyskano dla struktur penta(CF<sub>3</sub>)podstawionych: **C-1-34567** ( $a=3,64$ ) oraz **C-2-45678** ( $a=3,59$ ). Rys. 30. pokazuje przykładowe wykresy ilustrujące rosnącą zależność czułości od liczby grup -CF<sub>3</sub>. Jeśli wziąć pod uwagę

tylko pochodne mono(CF<sub>3</sub>)podstawione, najwyższą wartością współczynnika *a* charakteryzuje się **C-1-4** (*a*=1,28), choć jest to struktura typu *para*. W tym przypadku wysoka wartość współczynnika kierunkowego prostej regresji jest spowodowana szerszym zakresem wartości SESE dla benzenu *m*-podstawionego niż *p*-podstawionego. W ten sposób wszystkie badane struktury mają wyższą wartość współczynnika *a* dla korelacji z SESE X-(*m*-Ph)-CF<sub>3</sub> niż SESE X-(*p*-Ph)-CF<sub>3</sub>. Spośród struktur typu *meta* najbardziej czułą jest **C-1-3** (*a*=0,99), opisana powyżej.

W Tab. 8. zebrano wartości współczynników *a* faktycznie otrzymane oraz obliczone teoretycznie (jako suma czułości dla mono(CF<sub>3</sub>)podstawionych pochodnych). Efekt jest antysynergistyczny ( $\eta < 0$ ) dla wszystkich struktur z wyjątkiem **C-1-45**, **C-2-45** i **C-1-457**; ponownie, sąsiedztwo grup -CF<sub>3</sub> w pozycjach 4 i 5 oraz idąca za tym deformacja układu aromatycznego zwiększają czułość sond. Inne poli(CF<sub>3</sub>)podstawione pochodne z grupami -CF<sub>3</sub> w pozycjach 4 i 5 nie wykazują efektu synergistycznego, zapewne ze względu na bardziej złożone oddziaływania między podstawnikami w położeniach typu *meta* i *para*. Addytywność czułości (wartość bezwzględna  $\eta < 10\%$ ) można zaobserwować w przypadku pochodnych di- i tri(CF<sub>3</sub>)podstawionych, z wyjątkiem **C-1-36** ( $\eta = -16,77\%$ ) oraz **C-2-45** ( $\eta = -20,91\%$ ). Spośród struktur o większej liczbie grup trifluorometylowych addytywność wykazują tylko te o czterech grupach -CF<sub>3</sub>, spośród których dwie zajmują pozycje 4 i 5. Wyniki te są analogiczne jak w przypadku korelacji z SESE X-(*p*-Ph)-CF<sub>3</sub>.



Rys. 30. Porównanie wybranych zależności wartości SESE analizowanych pochodnych od wartości SESE *m*-podstawionych pochodnych benzenu. [64]

Tab. 8. Otrzymane wartości współczynnika kierunkowego prostych regresji ( $a$ ) oraz wartości obliczone przy założeniu całkowitej addytywności ( $a_s$ ) dla poli(CF<sub>3</sub>)podstawionych pochodnych naftalenu, dla zależności ich wartości SESE od SESE X-(*m*-Ph)CF<sub>3</sub>. Podano także błąd względny ( $\eta$ ) dla otrzymanej wartości

$a$ .

Rodzaj struktury	$a$	$a_s$	$\eta$	Rodzaj struktury	$a$	$a_s$	$\eta$
C-1-36	1,37	1,60	-16,77%	C-1-3567	2,54	3,00	-18,35%
C-1-45	1,98	1,85	6,51%	C-1-4567	3,03	3,29	-8,42%
C-1-47	2,03	2,11	-3,63%	C-2-4567	2,89	3,17	-9,54%
C-1-57	1,35	1,41	-4,23%	C-2-4568	3,25	3,42	-5,18%
C-2-45	1,98	1,57	20,91%	C-2-4578	3,02	3,21	-6,27%
C-2-68	1,79	1,85	-3,25%	C-2-4678	3,01	3,37	-11,95%
C-1-457	2,73	2,68	1,68%	C-2-5678	2,86	3,30	-15,38%
C-1-3456	2,92	3,45	-17,97%	C-1-34567	3,64	4,28	-17,62%
C-1-3457	2,98	3,67	-23,27%	C-2-45678	3,59	4,12	-14,50%
C-1-3467	3,06	3,70	-21,15%				

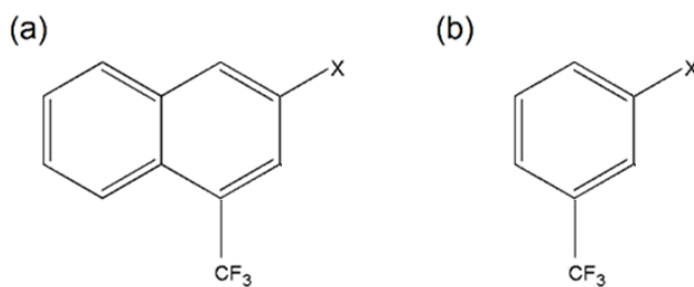
#### 4.1.3. Zależność wartości SESE badanych związków od stałych Hammetta $\sigma_p$ i $\sigma_m$

Jak wspomniano powyżej, wartości SESE pochodnych benzenu mogą z powodzeniem zastępować stałe Hammetta w opisywaniu efektu podstawnikowego [32]. Korelacje między wartościami SESE pochodnych naftalenu i stałymi Hammetta powinny mieć więc podobne cechy, jak korelacje z wartościami SESE pochodnych benzenu. Analizując wyniki dotyczące korelacji względem stałych Hammetta można zauważyć, że strukturami o najwyższej precyzji, mierzonej wartością  $R^2$ , są: **C-2-5678** ( $R^2=0,99$ ; korelacja z  $\sigma_p$ ), **C-2-6** ( $R^2=0,99$ ; korelacja z  $\sigma_p$ ) oraz **C-2-4** ( $R^2=0,98$ ; korelacja z  $\sigma_m$ ). Rozważając korelacje między SESE a  $\sigma_p$  można zauważyć, że najwyższą precyzję uzyskiwano najczęściej dla pochodnych o więcej niż dwóch grupach -CF<sub>3</sub>. W przypadku korelacji między SESE i  $\sigma_m$ , przeciwnie, najwyższe wartości  $R^2$  uzyskano dla struktur typu *meta*, w których podstawnik -X oraz jedna lub dwie grupy -CF<sub>3</sub> znajdowały się blisko siebie, co wzmacniało ich oddziaływanie. Ponadto mniejsza liczba grup -CF<sub>3</sub> wpływała na mniejszą ilość wzajemnych oddziaływań między grupami trifluorometylowymi, które zaburzałyby wyniki. Stwierdzić

można oczywiste, iż ze stałą  $\sigma_p$  lepiej korelują wartości SESE pochodnych typu *para*, a ze stałą  $\sigma_m$  – pochodnych typu *meta*.

Analizując zależności między budową pochodnych naftalenu a precyzją zależności SESE- $\sigma_p/\sigma_m$ , można poczynić pewne obserwacje. Wśród pochodnych podstawionych wyłącznie w pozycjach typu *para* względem podstawnika -X najlepsze korelacje między SESE i  $\sigma_p$  wykazują **C-2-6** ( $R^2=0,99$ ), wspomniana wcześniej, oraz **C-2-68** ( $R^2=0,98$ ), obie z oddalonymi od siebie podstawnikami: -X w pozycji 2 i -CF<sub>3</sub> w pozycji 6. Podobnie jest w przypadku korelacji między SESE i  $\sigma_m$ : struktury **C-1-7** ( $R^2=0,94$ ) i **C-1-57** ( $R^2=0,93$ ) posiadają odległe od siebie podstawniki: -X w pozycji 1 i -CF<sub>3</sub> w pozycji 7. Należy jednak zwrócić uwagę, że w tym przypadku korelacje są mniej precyzyjne niż w zależności wartości SESE od  $\sigma_p$ .

Strukturami podstawionymi w pozycjach typu *meta* względem podstawnika -X o najwyższej precyzji korelacji z  $\sigma_p$  są **C-2-5** ( $R^2=0,96$ ) oraz **C-2-45** ( $R^2=0,90$ ). Ponownie są to struktury o podobnej budowie (-X w pozycji 2, -CF<sub>3</sub> w pozycji 5), choć korelacji dla **C-2-45** nie można uznać za zadowalającą. Z kolei pochodna typu **C-2-4** ( $R^2=0,98$ ) wykazuje najwyższą wartość współczynnika determinacji między SESE i  $\sigma_m$  spośród struktur typu *meta*. Warto zauważyć, że pochodna ta przypomina *m*-podstawiony benzen z „dodatowym” pierścieniem (Rys. 31.).



Rys. 31. Podobieństwo strukturalne pochodnej **C-2-4** (a) i *m*-trifluorometylo-X-benzenu (b).

Jeśli chodzi o poli(CF<sub>3</sub>)podstawione pochodne z podstawnikami zarówno w pozycjach typu *para*, jak i typu *meta* względem podstawnika -X, to najlepsze korelacje z  $\sigma_p$  wykazują pochodne z podstawnikiem -X w pozycji 2. Natomiast w korelacji z  $\sigma_m$  najwyższe precyzje uzyskano dla pochodnych, w których grupa -X jest oddzielona od grup trifluorometylowych tylko jednym atomem węgla, co sprawia, że grupy te silnie na siebie oddziałują. W przypadku korelacji z  $\sigma_p$ , najwyższe wartości współczynnika *a* dla tetra/penta(CF<sub>3</sub>)podstawionych pochodnych wykazują te z grupą -X w pozycji  $\beta$ . Natomiast

w korelacji z  $\sigma_m$  pochodne tetra/penta(CF<sub>3</sub>)podstawione wykazują niższe wartości współczynnika determinacji niż niektóre pochodne mono(CF<sub>3</sub>)podstawione.

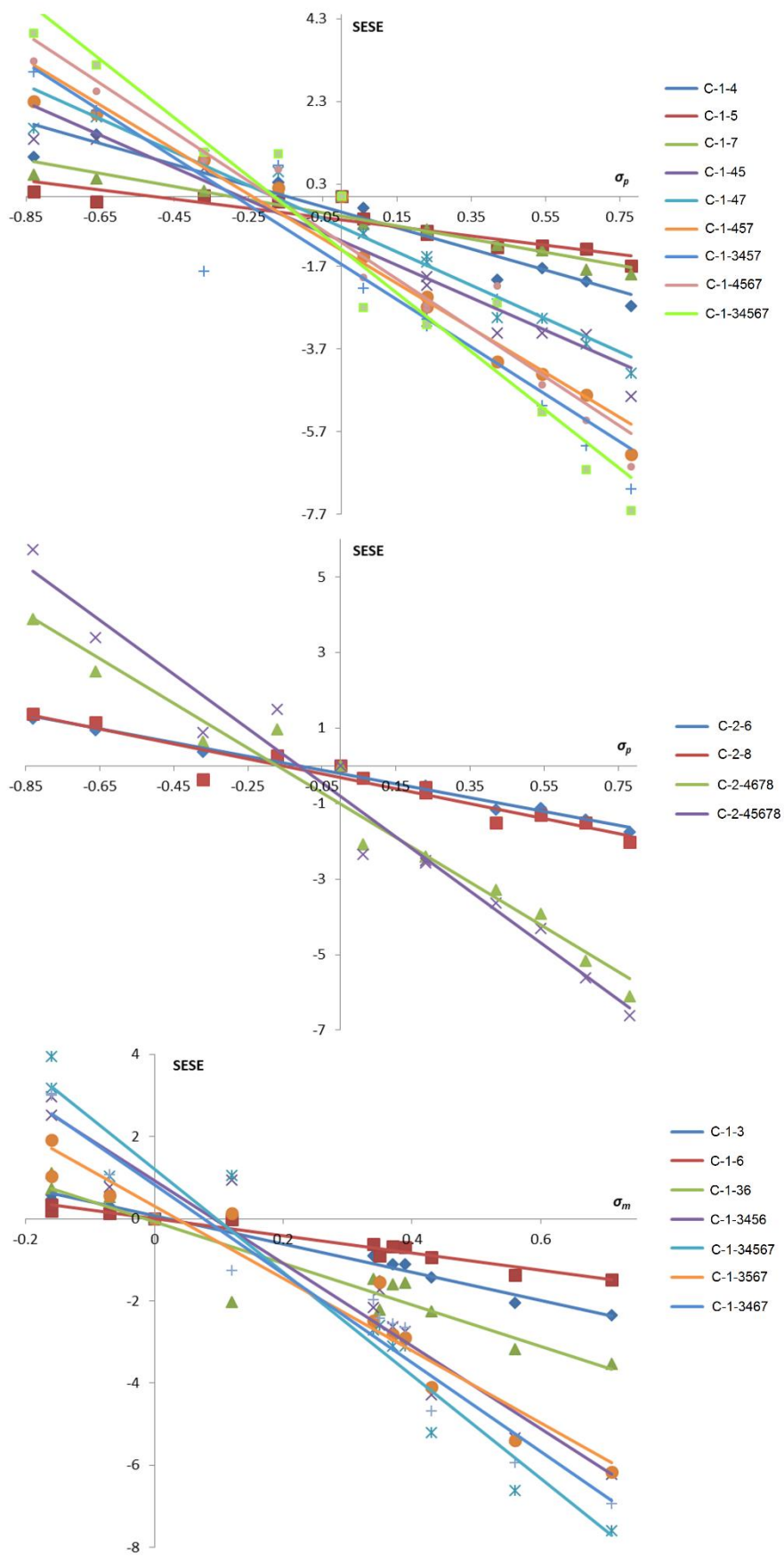
Najwyższą czułość w gronie mono(CF<sub>3</sub>)podstawionych pochodnych naftalenu wykazują „*p*”-podstawione **C-1-4** ( $a=-2,56$  i  $-4,31$ ) i **C-2-8** ( $a=-1,98$  i  $-3,42$ ) oraz „*m*”-podstawione **C-1-3** ( $a=-1,89$  i  $-3,44$ ) i **C-2-4** ( $a=-1,51$  i  $-2,91$ ) (wartości  $a$  podane dla korelacji z  $\sigma_p$  i  $\sigma_m$ ). W każdej z tych pochodnych grupy -X i -CF<sub>3</sub> są dość blisko siebie, co, jak stwierdzono powyżej, wpływa pozytywnie na korelację.

Wartości współczynnika  $a$  w przypadku każdej pochodnej są większe dla korelacji z  $\sigma_m$ , nawet w przypadku struktur typu *para*. Ponadto, jak poprzednio, im więcej grup -CF<sub>3</sub>, tym lepsza czułość danej pochodnej. Najwyższe czułości uzyskano dla struktur penta(CF<sub>3</sub>)podstawionych: **C-1-34567** ( $a=-7,07$  i  $-12,54$ ) **C-2-45678** ( $a=-7,17$  i  $-12,42$ ) (wartości  $a$  podane odpowiednio dla korelacji z  $\sigma_p$  i  $\sigma_m$ ). Rys. 32. pokazuje, że największe czułości wykazują struktury najbardziej podstawione.

Addytywność czułości jest widoczna w przypadku pochodnych di- i tri(CF<sub>3</sub>)podstawionych (Tab. 9.). Wartość bezwzględna błędu względnego ( $\eta$ ) nie przekracza 7%. Jedynie dla pochodnych typu **C-2-68** wartość ta jest dużo większa ( $\eta=-13,27\%$ ), co można wyjaśnić dość słabym oddziaływaniem odległych od siebie podstawników. Otrzymane wartości współczynnika  $a$  są niższe od przewidywanych. Jedynie struktury **C-1-45**, **C-1-47** i **C-1-457** wykazują dodatnie odchylenie od wartości oczekiwanej ze względu na deformację pierścienia omówioną powyżej (por. Rys. 27.). Natomiast w przypadku struktur tetra- i penta(CF<sub>3</sub>)podstawionych model addytywności czułości nie daje oczekiwanych rezultatów. Faktycznie otrzymywane wartości współczynnika  $a$  są dużo niższe od oczekiwanych. Grupy -CF<sub>3</sub> znajdują się w tych związkach zarówno w pozycjach typu *meta*, jak i typu *para* względem podstawnika -X, wzajemnie osłabiając swój wpływ na podstawnik -X. Podobnie jak poprzednio, pochodne z podstawnikami trifluorometylowymi w pozycjach 4 i 5 mają wyższe wartości  $\eta$  od innych pochodnych, czyli faktycznie uzyskane wartości  $a$  są bliższe teoretycznie obliczonym niż w przypadku pochodnych o innym układzie podstawników.

Tab. 9. Otrzymane wartości współczynnika kierunkowego prostych regresji ( $a$ ) oraz wartości obliczone przy założeniu całkowitej addytywności ( $a_s$ ) dla poli(CF<sub>3</sub>)podstawionych pochodnych naftalenu, dla zależności ich wartości SESE od  $\sigma_p$  i  $\sigma_m$ . Podano także błąd względny ( $\eta$ ) dla otrzymanej wartości  $a$ .

Rodzaj struktury	Zależność SESE od $\sigma_p$			Zależność SESE od $\sigma_m$		
	$a$	$a_s$	$\eta$	$a$	$a_s$	$\eta$
C-1-36	-2,95	-3,04	-2,95%	-5,24	-5,55	-5,80%
C-1-45	-3,95	-3,67	6,95%	-6,77	-6,32	6,73%
C-1-47	-4,03	-4,15	-3,07%	-6,92	-7,16	-3,53%
C-1-57	-2,60	-2,71	-4,02%	-4,65	-4,85	-4,35%
C-2-45	-3,27	-3,08	5,63%	-5,69	-5,51	3,13%
C-2-68	-3,69	-3,80	-2,82%	-6,29	-7,13	-13,27%
C-1-457	-5,40	-5,27	2,51%	-9,33	-9,17	1,71%
C-1-3456	-5,64	-6,71	-18,92%	-10,07	-11,86	-17,79%
C-1-3457	-5,73	-7,16	-24,91%	-10,59	-12,61	-19,08%
C-1-3467	-5,91	-7,19	-21,55%	-10,83	-12,71	-17,42%
C-1-3567	-4,75	-5,75	-21,07%	-8,80	-10,40	-18,25%
C-1-4567	-5,92	-6,41	-8,33%	-10,45	-11,27	-7,89%
C-2-4567	-5,70	-6,43	-12,76%	-10,05	-11,92	-18,52%
C-2-4568	-6,48	-6,88	-6,19%	-11,21	-12,64	-12,73%
C-2-4578	-5,96	-6,58	-10,49%	-10,45	-11,63	-11,28%
C-2-4678	-5,93	-6,91	-16,55%	-10,37	-12,75	-22,95%
C-2-5678	-5,79	-6,82	-17,66%	-9,77	-12,42	-27,12%
C-1-34567	-7,07	-8,30	-17,43%	-12,54	-14,71	-17,32%
C-2-45678	-7,17	-8,40	-17,19%	-12,42	-15,34	-23,54%



Rys. 32. Porównanie wybranych zależności wartości SESE analizowanych pochodnych od wartości stałych Hammetta  $\sigma_p$  i  $\sigma_m$ . [64]

#### 4.1.4. Zależność wartości SESE badanych związków od stałych $R$ i $F$

Za pomocą parametrów  $R$  i  $F$  można charakteryzować zależności dotyczące składowej rezonansowej i składowej indukcyjnej efektu podstawnika. Znalezienie korelacji między wartościami SESE badanych pochodnych a stałymi  $R$  i  $F$  pozwoliłoby więc zbadać dwie główne składowe opisywanego efektu. Jednakże wartości SESE badanych związków nie wykazują korelacji ze stałą indukcyjną ( $R^2 < 0,86$ ) oraz stałą rezonansową ( $R^2 < 0,80$ ). Chociaż czułość zmian SESE jest w tym przypadku dużo większa, niż w poprzednio opisywanych zależnościach ( $a = -8,24$  dla **C-2-45678**;  $a = -17,79$  dla **C-1-34567**), to żadna ze struktur nie może być uznana za zadowalającą sondę składowych rezonansowej i indukcyjnej efektu podstawnikowego.

Sytuacja zmienia się diametralnie, jeśli z zależności między SESE i stałą  $R$  odrzucimy podstawniki, które znacząco odbiegają od prostej regresji – te, które nie są donorami elektronów ( $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{H}$ ,  $-\text{NO}_2$ ). Pozostałe podstawniki ( $-\text{Br}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NMe}_2$ ,  $-\text{OH}$ ) stanowią zbiór grup dostarczających elektrony do pierścienia aromatycznego na sposób rezonansu. Dla tego zestawu podstawników wartości współczynników determinacji w przypadku wszystkich pochodnych poprawiają się, a w pewnych przypadkach osiągają zadowalające wartości  $> 0,95$ . Strukturą o najwyższej czułości jest **C-1-57** ( $R^2 = 0,97$ ) z oddalonymi od siebie grupami  $-\text{CF}_3$ , które nie zaburzają wzajemnie oddziaływania indukcyjnego z podstawnikiem  $-\text{X}$ . Dla większości pochodnych, po ograniczeniu liczby analizowanych podstawników, poprawia się również czułość zmian SESE; najwyższą wartość parametru  $a$  wykazuje **C-2-45678** ( $a = -10,64$ ).

Jeśli natomiast w zależności między SESE i stałą  $F$  pominąć grupy dostarczające elektronów na sposób rezonansu, okaże się, że wszystkie pochodne wykazują wysoki stopień korelacji ( $R^2 > 0,92$ ). Wartości współczynników determinacji poprawiają się wówczas znacząco, choć współczynniki kierunkowe prostych regresji (liczone jako wartość bezwzględna) obniżają się. Tak, jak w przypadku stałej  $R$ , najwyższą precyzję korelacji wykazuje **C-1-57** ( $R^2 = 0,99$ ), bardzo dobrze „naśladując” podstawiony benzen. Kilka innych mono( $\text{CF}_3$ )podstawionych pochodnych również wykazuje zadowalające korelacje ( $a = 0,98$  dla **C-1-3**, **C-1-5**, **C-1-6** i **C-2-8**). Poli( $\text{CF}_3$ )podstawione pochodne wykazują nieco niższe precyzje zmian SESE, ale ich czułość jest dużo większa ze względu na obecność większej

liczby grup trifluorometylowych; najwyższą czułość wykazuje **C-1-34567** ( $a=-13,15$ ). Zauważalnie wyższe wartości parametru  $a$  dla struktur tetra- i penta( $\text{CF}_3$ )podstawionych odnaleźć można dla struktur podstawionych grupami  $-\text{CF}_3$  jednocześnie w pozycjach 3, 4 i 7.

Addytywność czułości pochodnych poli( $\text{CF}_3$ )podstawionych (Tab. 10.) zostanie omówiona dla zależności SESE od  $F/R$  dla ograniczonej liczby podstawników, jak opisano to powyżej. W przypadku stałej  $R$  addytywność można zauważyć dla większości pochodnych, nawet dla tetra/penta( $\text{CF}_3$ )podstawionych, które nie wykazywały takiej cechy w przypadku poprzednio opisywanych zależności. Użyty model addytywności przynosi najlepsze efekty dla struktur **C-2-68** ( $\eta=0,35\%$ ) oraz **C-2-45678** ( $\eta=-0,41\%$ ), gdyż uzyskana wartość  $a$  tylko nieznacznie odbiega od wartości przewidywanej. Tak, jak wcześniej, dodatnie odchylenia od wartości oczekiwanej uzyskano przede wszystkim dla struktur o grupach  $-\text{CF}_3$  w pozycjach 4 i 5. Istnieje jednak pewna grupa pochodnych niewykazujących addytywności czułości. Należą do nich między innymi pochodne z grupami  $-\text{CF}_3$  w pozycjach 3, 4 i 7, choć – jak zauważono wcześniej – ich czułości są wyższe niż dla zależności z ujęciem wszystkich badanych podstawników. Ponadto należy zauważyć, że struktury **C-1-45** i **C-2-45** cechują się dużo lepszymi czułościami niż wynikałoby to z przewidywań.

Analizując zależność SESE od stałej indukcyjnej, można stwierdzić, że większość pochodnych wykazuje antysynergistyczny efekt addytywności. Czułości di/tri( $\text{CF}_3$ )podstawionych pochodnych dość dokładnie można przewidzieć za pomocą zastosowanego modelu. Wyjątkiem jest struktura **C-2-45** ( $\eta=14,05\%$ ), której wartość  $a$  jest znacznie wyższa od wartości obliczonej przez sumowanie. Natomiast wartości  $a$  dla struktur tetra/penta( $\text{CF}_3$ )podstawionych są o 15%-32% niższe niż wartości oczekiwane.

Opisane w tym rozdziale wyniki dotyczące trifluorometylowanych pochodnych naftalenu jako sond efektu podstawnikowego zostały już opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. [64]

Tab. 10. Otrzymane wartości współczynnika kierunkowego prostych regresji ( $a$ ) oraz wartości obliczone przy założeniu całkowitej addytywności ( $a_s$ ) dla poli(CF<sub>3</sub>)podstawionych pochodnych naftalenu, dla zależności ich wartości SESE od  $R$  i  $F$  (dla ograniczonej liczby podstawników, jak opisano w tekście). Podano także błąd względny ( $\eta$ ) dla otrzymanej wartości  $a$ .

Rodzaj struktury	Zależność SESE od $R$			Zależność SESE od $F$		
	$a$	$a_s$	$\eta$	$a$	$a_s$	$\eta$
C-1-36	-3,10	-3,89	-25,35%	-6,20	-6,59	-6,23%
C-1-45	-4,92	-4,31	12,28%	-7,27	-6,98	4,01%
C-1-47	-4,78	-4,89	-2,30%	-4,47	-7,80	-5,21%
C-1-57	-3,21	-3,31	-3,10%	-2,51	-5,84	-5,94%
C-2-45	-4,92	-4,05	17,58%	0,96	-6,25	14,05%
C-2-68	-4,88	-4,87	0,35%	0,98	-6,37	-6,36%
C-1-457	-6,86	-6,26	8,77%	0,97	-10,31	-3,41%
C-1-3456	-8,06	-8,20	-1,76%	0,93	-13,57	-27,45%
C-1-3457	-7,52	-8,70	-15,66%	0,95	-14,36	-19,23%
C-1-3467	-7,43	-8,78	-18,12%	0,96	-14,38	-19,33%
C-1-3567	-6,60	-7,20	-9,13%	0,93	-12,43	-19,52%
C-1-4567	-8,25	-7,71	6,61%	0,95	-12,85	-17,18%
C-2-4567	-8,10	-8,21	-1,30%	0,96	-12,15	-17,48%
C-2-4568	-9,41	-8,92	5,24%	0,96	-12,62	-15,64%
C-2-4578	-8,51	-8,30	2,37%	0,97	-12,49	-17,12%
C-2-4678	-8,35	-8,77	-4,95%	0,98	-12,84	-21,27%
C-2-5678	-8,09	-8,56	-5,82%	0,96	-11,92	-31,15%
C-1-34567	-9,92	-10,14	-2,27%	0,95	-16,90	-28,48%
C-2-45678	-10,64	-10,69	-0,41%	0,96	-15,50	-30,10%

#### 4.1.5. Uwaga metodologiczna

W powyższych analizach posłużono się dostępnymi danymi literaturowymi, w szczególności wartościami SESE dla *p*- i *m*-podstawionego benzenu, które bardzo dobrze korelowały ze stałymi Hammetta  $\sigma_p$  i  $\sigma_m$  ( $R^2 > 0,98$ ) [54]. Wartości raportowane zostały przez autorów obliczone metodą M06/cc-pVDZ, a nie B3LYP/6-311++G(d,p). Okazuje się jednak, że nie ma to zasadniczego wpływu na sformułowane obserwacje i wnioski. Wartości SESE obliczone dwoma różnymi metodami (M06/cc-pVDZ oraz B3LYP/6-311++G(d,p)) wykazują tak wysoki stopień zgodności ( $R^2 = 0,99$  dla podstawienia typu *para*;  $R^2 = 0,97$  dla podstawienia typu *meta*), że użycie danych przedstawionych przez Siodłę i in. nie czyni różnicy dla omawianych powyżej zależności. Widać to wyraźnie, gdy porówna się wartości współczynników determinacji dla struktur, które okazały się być najlepszymi sondami efektu podstawnikowego; wartości te są do siebie zbliżone, niezależnie od użytej metody (Tab. 11.). W dalszym ciągu pracy będą używane wyłącznie wartości obliczone metodą B3LYP/6-311++G(d,p).

Tab. 11. Otrzymane wartości współczynników determinacji ( $R^2$ ) między wartościami SESE pochodnych naftalenu i benzenu, dla dwóch różnych metod obliczeniowych

Rodzaj struktury	Zależność SESE od SESE benzenu podstawionego w położeniu:	SESE X-( <i>m</i> -/ <i>p</i> -Ph)-CF <sub>3</sub> obliczone metodą:	
		M06/cc-pVDZ	B3LYP/6-311++G(d,p)
C-1-3	<i>meta</i>	0,99	0,98
C-1-6	<i>meta</i>	0,99	0,98
C-2-6	<i>para</i>	0,99	0,99
C-2-4568	<i>para</i>	0,98	0,99
C-2-5678	<i>para</i>	0,99	0,99
C-1-34567	<i>meta</i>	0,98	0,97
C-2-45678	<i>para</i>	0,97	0,99

#### 4.1.6. Zwiększenie czułości i precyzji zmian wartości SESE w zależności od stałych Hammetta i wartości SESE *p*-/*m*-podstawionego benzenu

Czułość odpowiedzi zmian SESE na zmianę podstawnika dla danej sondy, mierzona wartością współczynnika kierunkowego prostej regresji  $a$ , zależy od zakresu, w jakim zmieniają się wartości SESE dla poszczególnych podstawników -X. W związku z tym, aby zwiększyć czułość zmian SESE, należy zwiększyć zakres wartości SESE badanych struktur. Można dokonać tego, sumując wartości SESE dla różnych struktur podstawionych tym samym podstawnikiem -X. Zabieg taki pozwala ponadto zniwelować pojedyncze odchylenia od prostej regresji, jakie pojawiają się w przypadku niektórych pochodnych ze względu na występowanie specyficznych oddziaływań między podstawnikami. Przewidywać można więc, że wzrosnąć powinna również precyzja zmian SESE, mierzona wartością współczynnika determinacji  $R^2$ . Zbadano zależność sumy SESE wszystkich pochodnych, a także tylko tych struktur, które uzyskiwały wysoką precyzję zmian SESE ( $R^2 > 0,97$ ) w różnych korelacjach (Tab. 12.).

Jeśli pod uwagę wziąć sumę SESE dla wszystkich sond ( $CF_3$ )podstawionych, uzyskuje się bardzo wysokie czułości zmian SESE; wartości współczynników  $a$  są ok. 14-16 razy większe, niż dla najbardziej czulej sondy trifluorometylowanej **C-2-45678**. Ponadto w przypadku zależności od SESE *m*-podstawionego benzenu uzyskuje się bardzo wysoką precyzję ( $R^2=0,99$ ). Jeśli rozważania ograniczyć tylko do sond  $\alpha$ - lub  $\beta$ -X-podstawionych, okazuje się, że SESE sond  $\alpha$ -X-podstawionych koreluje lepiej z  $\sigma_m$  ( $R^2=0,96$ ), natomiast SESE sond  $\beta$ -X-podstawionych – z SESE X-(*p*-Ph)- $CF_3$  ( $R^2=0,99$ ) oraz  $\sigma_p$  ( $R^2=0,97$ ). Wniosek taki dobrze współgra z wcześniejszymi, sformułowanymi na podstawie danych z Tabeli 4. Sumowanie wartości SESE dla różnych pochodnych podnosi wyraźnie precyzję korelacji, gdyż sumowano SESE struktur, których korelacja była dużo słabsza ( $R^2 < 0,95$ ). Najwidoczniej sumowanie niweluje pojedyncze, przypadkowe odchylenia poszczególnych podstawników od prostej regresji.

W przypadku sond mono( $CF_3$ )podstawionych najwyższą czułość (wartość bezwzględna  $a > 26$ ) uzyskano w korelacji sumy SESE z  $\sigma_m$ , a najwyższą precyzję zmian SESE – dla zależności z SESE *m*-podstawionego benzenu ( $R^2=0,98$ ). Warto zaznaczyć, że dla  $\alpha$ -X-mono( $CF_3$ )podstawionych pochodnych uzyskano nieco wyższe czułości, ale wyższą precyzją cechują się pochodne  $\beta$ -X-mono( $CF_3$ )podstawione, szczególnie w relacji wobec SESE X-(*m*-Ph)- $CF_3$  ( $R^2=0,99$ ). Dla sond poli( $CF_3$ )podstawionych, z racji ich znacznej

liczby, uzyskuje się wysokie wartości parametru  $a$  (jako wartości bezwzględnej), a w przypadku większości zależności – wartości parametru  $R^2$  wyższe niż dla sond mono(CF<sub>3</sub>)podstawionych ( $R^2=0,96-0,99$ ). W przypadku tej grupy pochodnych, podobnie jak w całej ich populacji, SESE sond  $\alpha$ -podstawionych koreluje lepiej z  $\sigma_m$  ( $R^2=0,96$ ), zaś SESE sond  $\beta$ -podstawionych – z SESE X-(p-Ph)-CF<sub>3</sub> ( $R^2=0,99$ ) oraz  $\sigma_p$  ( $R^2=0,97$ ).

Sprawdzono ponadto, czy zsumowanie wartości SESE tylko dla tych struktur, dla których precyzja zmian SESE była najwyższa ( $R^2>0,97$ ), poprawi jeszcze bardziej korelację. Okazało się wówczas, że w wielu wypadkach korelacja jest słabsza, niż dla poszczególnych sond z osobna. Innymi słowy, zsumowanie większej liczby wartości SESE pozwala lepiej zniwelować pojedyncze odchylenia od prostej regresji, jak opisano powyżej.

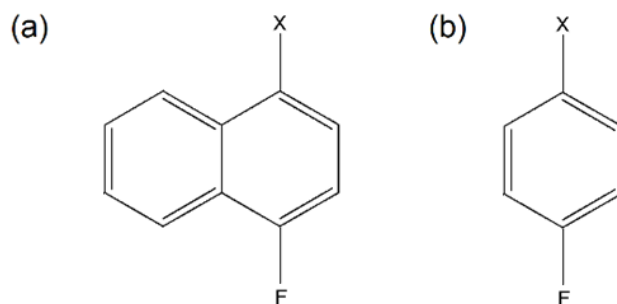
Tab. 12. Zależność wartości SESE pochodnych zawierających jako sondę atom fluoru od stałych literaturowych.

Zależność dla pochodnych:	Zależność sumy SESE dla danych pochodnych od:							
	$\sigma_p$		$\sigma_m$		SESE X-(p-Ph)-CF <sub>3</sub>		SESE X-(m-Ph)-CF <sub>3</sub>	
	$a$	$R^2$	$a$	$R^2$	$a$	$R^2$	$a$	$R^2$
wszystkich	-114,40	0,96	-202,24	0,96	39,53	0,98	50,83	0,99
z podstawnikiem X w pozycji 1	-61,75	0,94	-110,55	0,96	21,31	0,96	27,63	0,98
z podstawnikiem X w pozycji 2	-52,65	0,97	-91,70	0,94	18,23	0,99	23,19	0,98
mono(CF <sub>3</sub> )podstawionych	-16,30	0,95	-29,08	0,96	5,66	0,97	7,29	0,98
mono(CF <sub>3</sub> )podstawionych, X w pozycji 1	-8,23	0,93	-14,64	0,94	2,85	0,94	3,66	0,95
mono(CF <sub>3</sub> )podstawionych, X w pozycji 2	-8,07	0,94	-14,44	0,96	2,81	0,97	3,63	0,99
poli(CF <sub>3</sub> )podstawionych	-98,10	0,96	-173,16	0,96	33,88	0,98	43,53	0,99
poli(CF <sub>3</sub> )podstawionych, X w pozycji 1	-53,52	0,94	-95,90	0,96	18,46	0,95	23,97	0,98
poli(CF <sub>3</sub> )podstawionych, X w pozycji 2	-44,58	0,97	-77,26	0,93	15,42	0,99	19,56	0,98
o $R^2 \geq 0,97$ względem $\sigma_p$	-27,20	0,98	-46,85	0,93	9,39	0,99	11,88	0,97
o $R^2 \geq 0,97$ względem SESE X-(p-Ph)-CF <sub>3</sub>	-53,40	0,98	-92,42	0,93	18,46	0,99	23,39	0,98
o $R^2 \geq 0,97$ względem SESE X-(m-Ph)-CF <sub>3</sub>	-31,73	0,95	-56,42	0,96	10,92	0,96	14,13	0,98

## 4.2. Zależności dotyczące wartości SESE pochodnych naftalenu zawierających jako sondę atom fluoru

### 4.2.1. Zależność wartości SESE badanych związków od wartości SESE X-(*p*-Ph)-F oraz SESE X-(*m*-Ph)-F

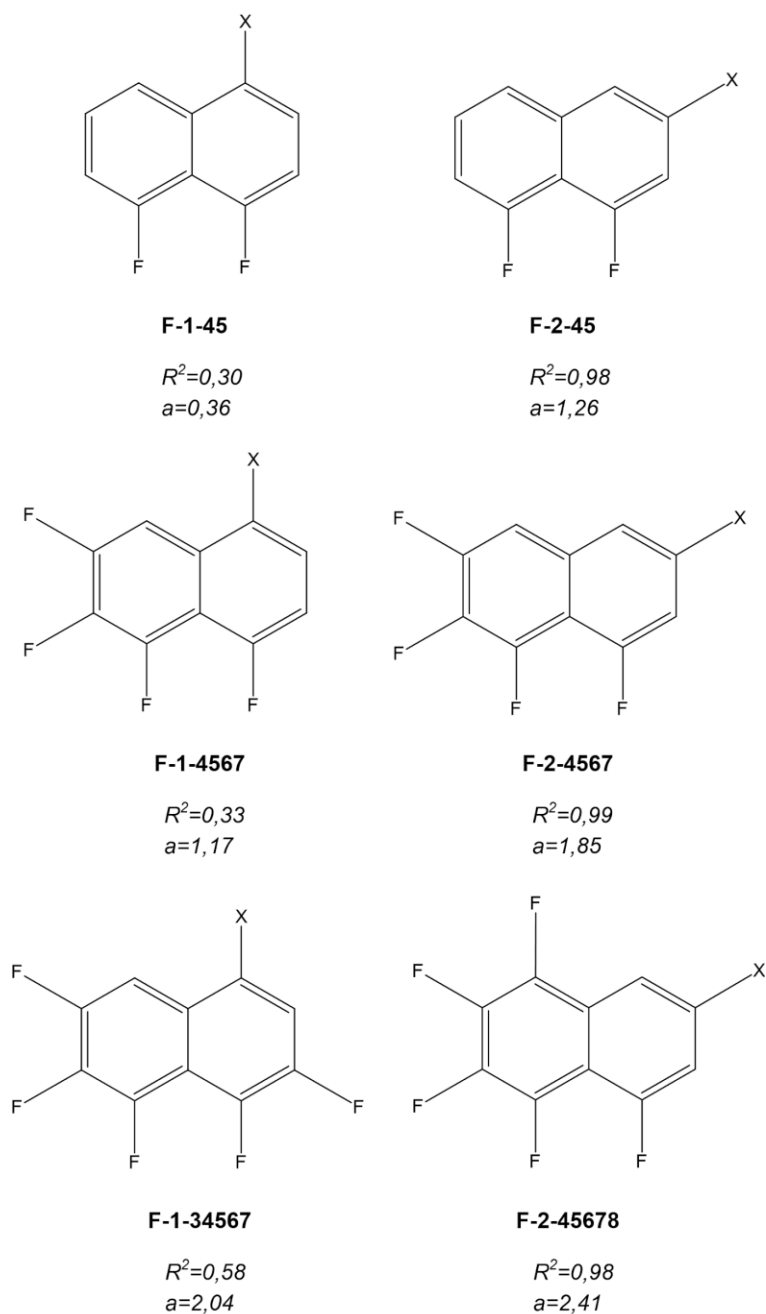
Żadna z analizowanych struktur nie wykazuje zadowalającej korelacji obliczonego SESE z SESE *p*-podstawionego benzenu. Dla wszystkich struktur tetra- i penta(F)podstawionych oraz większości mono- i di(F)podstawionych  $R^2 < 0,10$ . Wartość współczynnika determinacji jest wyższa dla niektórych pochodnych podstawionych atomami fluoru w pozycjach *para* względem podstawnika -X, jak **F-1-47** ( $R^2=0,71$ ) czy **F-1-45** ( $R^2=0,61$ ). Natomiast inne pochodne wyróżniają się **F-1-4** ( $R^2=0,91$ ), bardzo podobna strukturalnie do *p*-podstawionego benzenu (Rys. 33.), lecz jej korelacji również nie można uznać za dobrą. Zostało uprzednio udowodnione, że wartości SESE X-(*p*-Ph)-F nie wykazują zadowalającej korelacji ze stałą Hammetta  $\sigma_p$  [54]. Oznacza to, że efekt podstawnika złożony ze składowych indukcyjnej i rezonansowej zachowuje się w inny sposób niż w reakcji modelowej wybranej przez Hammetta, czyli reakcji dysocjacji pochodnych kwasu benzoowego. Wynika to z faktu „dwoistej natury” fluoru, który jednocześnie rezonansowo dostarcza i indukcyjnie wyciąga elektrony z pierścienia aromatycznego, przez co jego wpływ jest do pewnego stopnia nieprzewidywalny. Ponadto, oddziaływania atomu fluoru z podstawnikami elektronodonorowymi i elektronoakceptorowymi są dość słabe ( $\sigma^+ = -0,07$ ;  $\sigma^- = -0,03$  [44]). Z tego powodu nie oddziaływania rezonansowe, ale oddziaływania dipol-dipol wpływają najbardziej na wartości SESE: gdy wektory momentu dipolowego są zgodnie skierowane, układ jest stabilizowany, a jeśli przeciwnie – ulega destabilizacji. W wyniku tego wartości SESE dla układu naftalenu „*p*”-podstawionego atomem fluoru nie są użyteczne w opisie efektu podstawnikowego i jego składowych. [54]



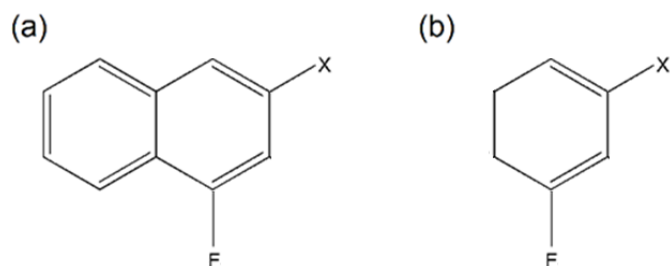
Rys. 33. Podobieństwo strukturalne pochodnej **F-1-4** (a) i *p*-fluoro-X-benzenu (b).

W przypadku SESE *m*-podstawionego benzenu można znaleźć większą liczbę pochodnych naftalenu, których SESE korelują ze stałymi podstawnikowymi. Większość struktur z najwyższą korelacją ( $R^2 > 0,95$ ) jest tetra-/penta(F)podstawiona; podobnie jest w przypadku zależności między SESE pochodnych podstawionych grupami  $-CF_3$  a SESE X-(*m*-Ph)- $CF_3$ . Oznacza to, że większa liczba grup  $-CF_3$  lub atomów fluoru niweluje różnice we wzajemnym oddziaływaniu podstawników, które mogą powodować odstępstwa od liniowości zmian SESE. Najwyższy stopień precyzji ( $R^2 = 0,99$ ) wykazują struktury **F-2-4567**, **F-2-4578** oraz **F-2-45678**; wszystkie te pochodne są  $\beta$ -X-podstawione atomami fluoru w pozycjach 4, 5 i 7. Przy dużej liczbie atomów fluoru efekt indukcyjny (obecny gdy atomy fluoru są w układzie typu *meta* i *para* względem podstawnika -X) przeważa nad efektem rezonansowym (tylko od atomów w pozycjach typu *para* względem podstawnika -X). Dlatego te struktury korelują tak dobrze z SESE dla *m*-podstawionego benzenu, w którym istotny jest praktycznie tylko efekt indukcyjny. Ponadto, pochodne z podstawnikiem -X w pozycji  $\beta$  są lepszymi sondami efektu podstawnikowego niż pochodne  $\alpha$ -X-podstawione. Widać to wyraźnie, gdy porówna się pary struktur różniących się położeniem podstawnika X: **F-1-45** ( $R^2 = 0,30$ ) i **F-2-45** ( $R^2 = 0,98$ ), **F-1-4567** ( $R^2 = 0,33$ ) i **F-2-4567** ( $R^2 = 0,99$ ) oraz **F-1-34567** ( $R^2 = 0,58$ ) i **F-2-45678** ( $R^2 = 0,98$ ) (Rys. 34.). Istnieje też znaczna różnica w wartościach współczynników determinacji między pochodnymi  $\beta$ -X-podstawionymi i  $\alpha$ -X-podstawionymi, zarówno z czterema atomami fluoru ( $\beta$ :  $R^2 \geq 0,98$ ;  $\alpha$ :  $R^2$  od 0,33 do 0,58), jak i z dwoma takimi atomami ( $\beta$ :  $R^2 = 0,98$ ;  $\alpha$ :  $R^2$  od 0,12 do 0,91). Wynika to, jak omówiono w przypadku pochodnych trifluorometylowanych, z różnicy w podobieństwie strukturalnym obu rodzajów pochodnych do benzenu.

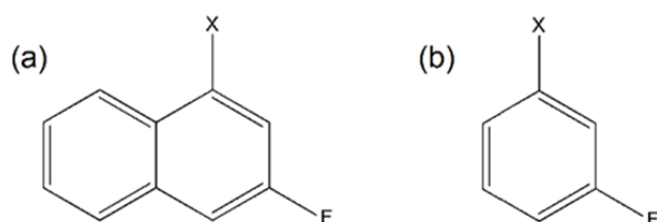
Jeśli obserwacje zawężać do pochodnych mono(F)podstawionych, należałoby przewidywać, że największy stopień zgodności między wartościami SESE wykażą pochodne najbardziej przypominające strukturalnie *m*-podstawiony benzen: **F-2-4** (Rys. 35.) i **F-1-3** (Rys. 36.). Okazuje się jednak, że wartości współczynników determinacji są dość niskie ( $R^2 = 0,85$  dla **F-2-4**;  $R^2 = 0,82$  dla **F-1-3**). Jeśli jednak pominąć wartość SESE dla obu pochodnych podstawionych grupą nitrową, współczynniki determinacji znacząco się poprawiają ( $R^2 = 0,96$  dla **F-2-4**;  $R^2 = 0,98$  dla **F-1-3**) (Rys. 37.). Wartości SESE dla **F-2-4-NO<sub>2</sub>** i **F-1-3-NO<sub>2</sub>** są niższe od oczekiwanych. Przypuszczalnie, między wolną parą elektronów atomu fluoru i grupą nitrową dochodzi do jakiegoś osobliwego oddziaływania, które dodatkowo stabilizuje układ, obniżając tym samym wartość SESE.



Rys. 34. Porównanie struktury cząsteczek wybranych pochodnych  $\alpha$ - i  $\beta$ -X-poli(F)podstawionych oraz współczynników determinacji ( $R^2$ ) i współczynników kierunkowych prostych regresji ( $a$ ) dla korelacji między wartościami SESE tych pochodnych a wartościami SESE X-(*m*-Ph)-F.



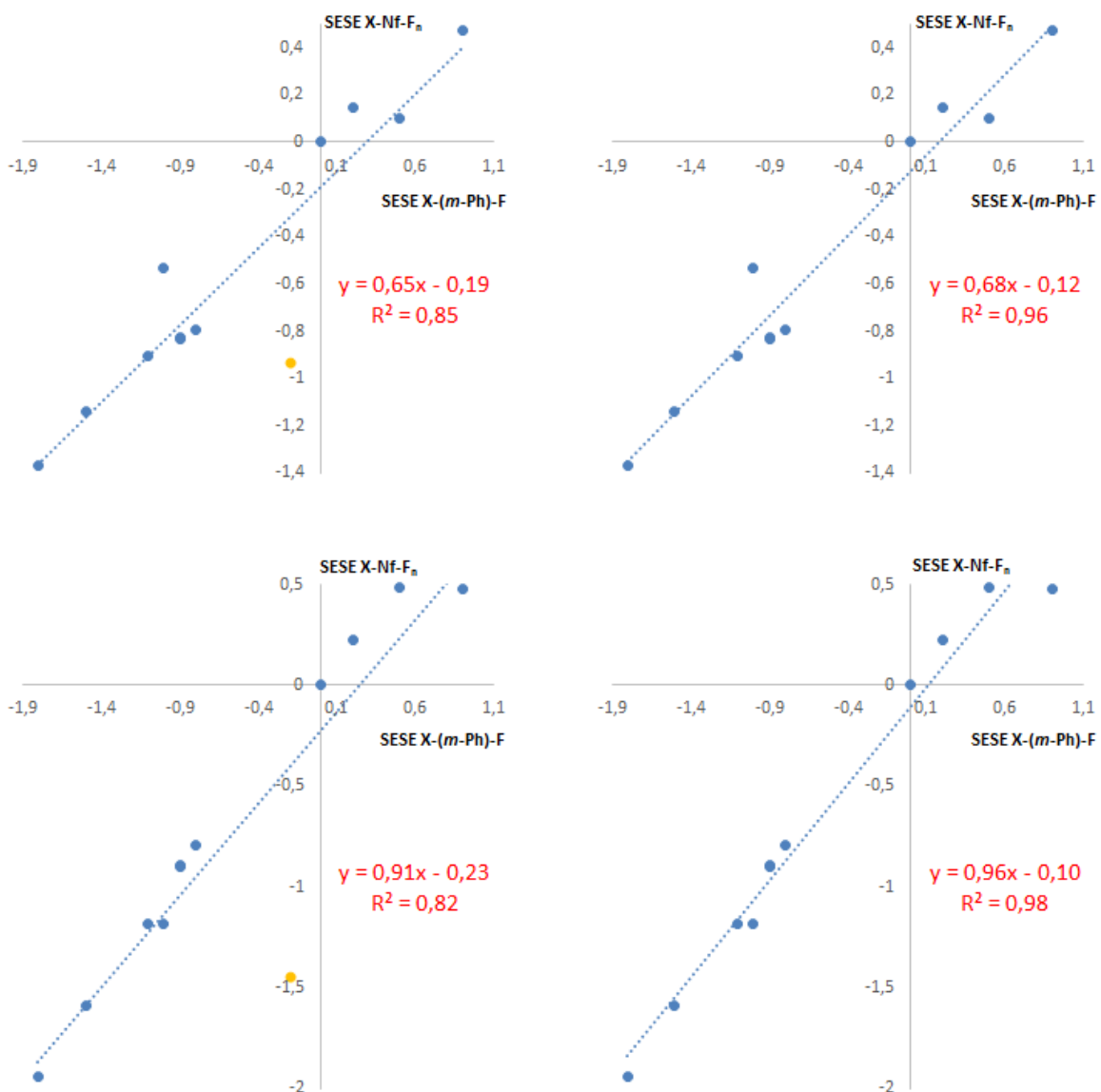
Rys. 35. Podobieństwo strukturalne pochodnej **F-2-4** (a) i *m*-fluoro-*X*-benzenu (b).



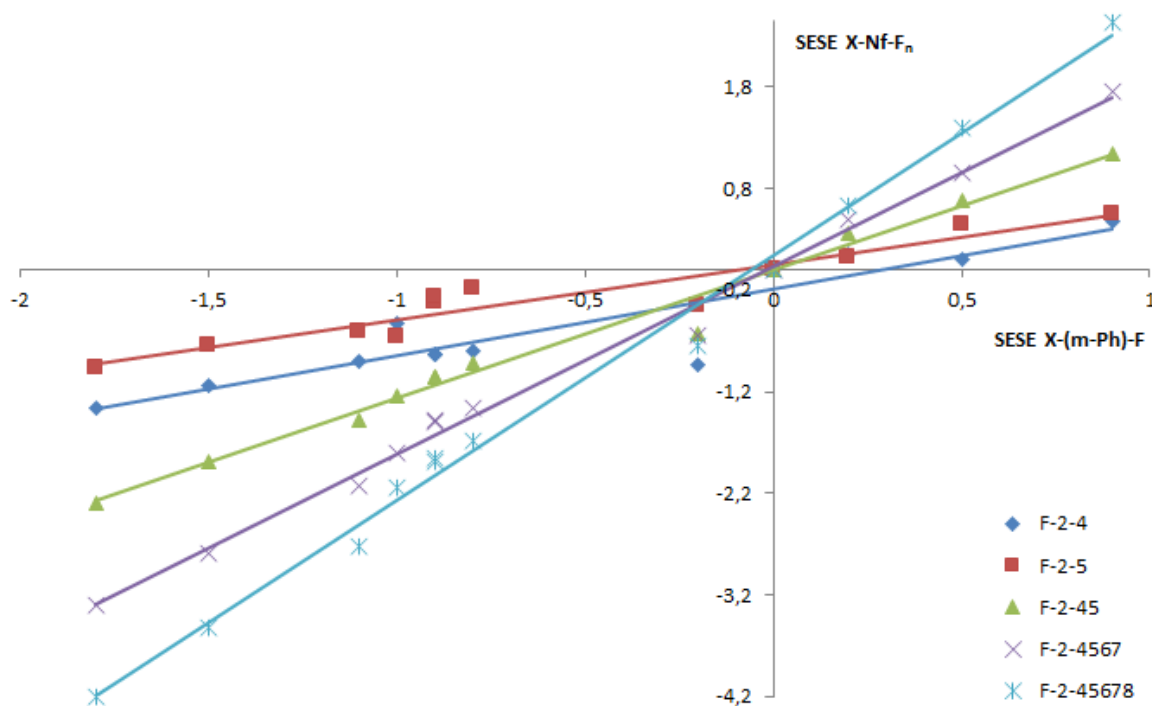
Rys. 36. Podobieństwo strukturalne pochodnej **F-1-3** (a) i *m*-fluoro-*X*-benzenu (b).

Podobnie, jak w przypadku trifluorometylowanych pochodnych naftalenu, pochodne podstawione z przyłączonymi do pierścienia aromatycznego atomami fluoru mają tym wyższą czułość, im więcej takich atomów znajduje się w cząsteczce. Niska czułość większości pochodnych mono(F)podstawionych jest też konsekwencją niskich wartości współczynników determinacji. Natomiast pochodne o kilku atomach fluoru w cząsteczce wykazują dużo wyższą czułość zmian SESE ( $a > 1$ ), przy czym czułość rośnie wraz ze wzrostem liczby atomów fluoru (Rys. 38.). Najwyższe wartości parametru  $a$  wykazują: **F-2-45678** ( $a=2,41$ ), **F-2-4578** ( $a=2,35$ ) i **F-1-3567** ( $a=2,18$ ). Ponownie, struktury  $\beta$ -*X*-podstawione są bardziej czułe na zmiany SESE niż  $\alpha$ -*X*-podstawione; porównać należy pary: **F-1-45** ( $a=0,36$ ) i **F-2-45** ( $a=1,26$ ), **F-1-4567** ( $a=1,17$ ) i **F-2-4567** ( $a=1,85$ ) oraz **F-1-34567** ( $a=2,04$ ) i **F-2-45678** ( $a=2,41$ ) (Rys. 34.).

Ponieważ wartości SESE większości pochodnych mono(F)podstawionych nie korelują z wartościami SESE pochodnych benzenu, nie jest możliwe przewidywanie wartości SESE pochodnych poli(F)podstawionych na zasadzie addytywności. Z tej samej przyczyny w przypadku innych zależności addytywność nie będzie omawiana.



Rys. 37. Zależności SESE pochodnych naftalenu od SESE X-(*m*-Ph)-F: (a) zależność dla **F-2-4**; (b) zależność dla **F-2-4** z pominięciem podstawnika –NO<sub>2</sub>; (c) zależność dla **F-1-3**; (d) zależność dla **F-1-3** z pominięciem podstawnika –NO<sub>2</sub>. Na pomarańczowo zaznaczono punkty odpowiadające pochodnym nitrowanym.



Rys. 38. Porównanie wybranych zależności wartości SESE analizowanych pochodnych od wartości SESE X-(m-Ph)-F.

#### 4.2.2. Zależność wartości SESE badanych związków od stałych Hammetta $\sigma_p$ i $\sigma_m$

Wszystkie badane struktury, z wyłączeniem **F-1-4**, **F-1-6** i **F-2-7**, wykazują lepszą korelację (wyższą wartość  $R^2$ ) ze stałą  $\sigma_m$  niż ze stałą  $\sigma_p$ . Mimo tego tylko niektóre korelacje można uznać za zadowalające. Najwyższe wartości współczynnika  $R^2$  odnaleźć można dla pochodnych: **F-2-7** ( $R^2=0,98$ ; korelacja z  $\sigma_p$ ) i **F-1-5** ( $R^2=0,98$ ; korelacja z  $\sigma_m$ ). Wśród mono(F)podstawionych pochodnych w korelacji ich SESE z  $\sigma_m$  wartości  $R^2$  dla **F-1-3** ( $R^2=0,83$ ) i **F-2-4** ( $R^2=0,86$ ) ponownie są niższe od przewidywań z przyczyn omówionych powyżej; pominięcie odstającej wartości dla grupy  $-\text{NO}_2$  znacząco poprawia korelację ( $R^2=0,98$  dla **F-1-3**;  $R^2=0,97$  dla **F-2-4**).

Dla korelacji z  $\sigma_p$  wartość  $R^2$  przekracza 0,95 jedynie dla wspomnianej struktury **F-2-7**, która jest strukturą typu *meta*. W przypadku korelacji z  $\sigma_m$  należy zauważyć, że poli(F)podstawione pochodne z podstawnikiem  $-\text{X}$  w pozycji 2 są lepszymi sondami efektu podstawnikowego, gdyż ich wartości współczynników determinacji ( $R^2$  od 0,95 do 0,98) są wyższe niż pochodnych X-podstawionych w pozycji 1 ( $R^2$  od 0,15 do 0,68).

#### 4.2.3. Zależność wartości SESE badanych związków od stałych $R$ i $F$

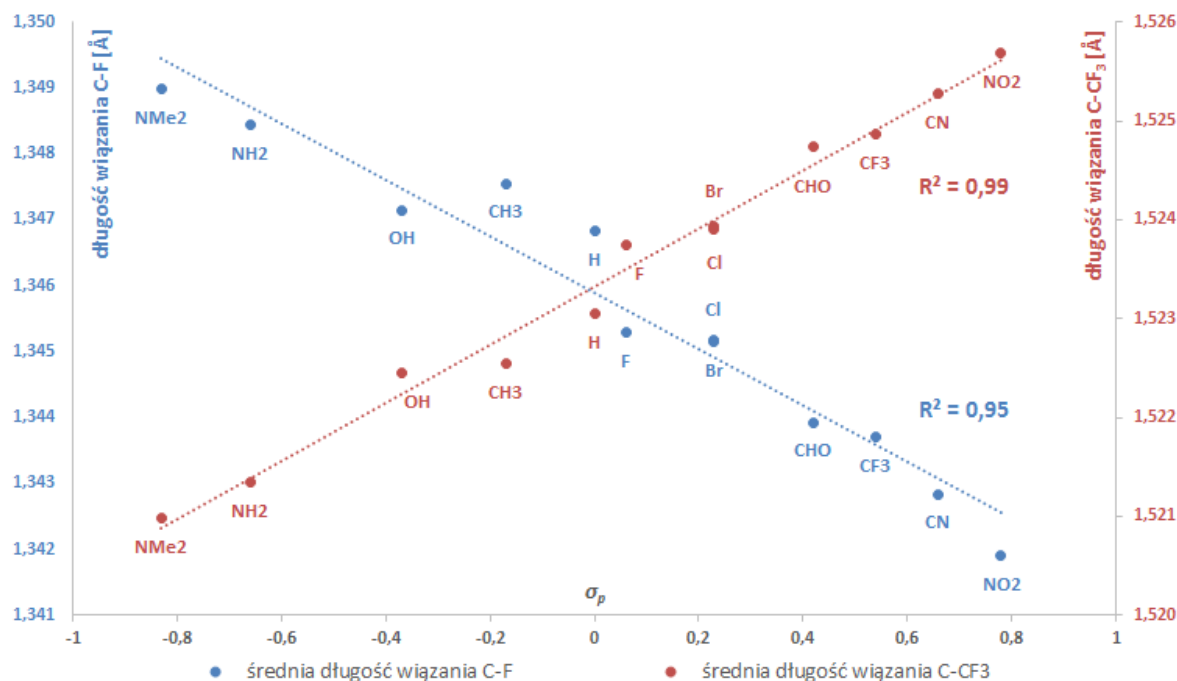
Tak jak pochodne trifluorometylowane, pochodne podstawione atomami fluoru nie wykazują korelacji ze stałą rezonansową  $R$  ( $R^2 \leq 0,65$ ). Jeśli jednak, jak poprzednio, ograniczyć rozważania do podstawników dostarczających elektrony na sposób rezonansu (-Br, -Cl, -F, -NH<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, -OH), współczynniki determinacji rosną dla prawie wszystkich badanych struktur. Warto w tym miejscu zwrócić uwagę, że w przypadku przeważającej większości struktur odrzucenie podstawników innych, niż wyżej wymienione, poprawia także czułość (mierzoną jako wartość bezwzględna współczynnika kierunkowego prostej regresji  $a$ ). Mimo tego tylko pojedyncze korelacje można uznać za odpowiednie ze względu na zadowalające wartości  $R^2$ . Najwyższe wartości współczynnika determinacji znaleziono dla **F-2-8** i **F-2-68** ( $R^2=0,98$ ), dwóch struktur typu *para*, w których podstawniki są oddalone od siebie. Oznacza to, że prawdopodobnie większy wkład w efekt podstawnika ma w tych układach składowa rezonansowa – oddziaływanie indukcyjne jest utrudnione z uwagi na odległość podstawników. Dlatego też SESE tych pochodnych tak dobrze koreluje ze stałą rezonansową.

Korelacja wartości SESE badanych pochodnych naftalenu ze stałą  $F$  jest słaba ( $R^2$  większości struktur w zakresie 0,50-0,85), a odrzucenie wartości dla grup dostarczających elektronów na sposób rezonansu dodatkowo ją pogarsza (obniża wartości  $R^2$ ). Pomimo wysokich wartości bezwzględnych współczynnika  $a$  atom fluoru nie może być uznany za satysfakcjonującą sondę efektu indukcyjnego w układach naftalenu. Przyczyną jest fakt, iż oprócz silnego efektu indukcyjnego wykazuje on również znaczący efekt rezonansowy, działający w sposób przeciwstawny. Sprawia to, że oddziaływanie atomu fluoru na pierścień aromatyczny i podstawnik -X jest dość złożone i trudne do opisu za pomocą stałej indukcyjnej.

### 4.3. Zależności dotyczące długości wiązań C-F i C-CF<sub>3</sub>

#### 4.3.1. Zależności długości wiązań C-F i C-CF<sub>3</sub> od stałych literaturowych i wartości wyznaczonych w badaniach własnych

Zgodnie z przewidywaniami, długość wiązania C-F maleje, a długość wiązania C-CF<sub>3</sub> rośnie przy przejściu od podstawników elektronodonorowych (niższe wartości  $\sigma_p$ ) do akceptorowych (wyższe wartości  $\sigma_p$ ) (Rys. 39).



Rys. 39. Zależność średnich długości wiązań C-F i C-CF<sub>3</sub> wszystkich badanych sond dla poszczególnych podstawników od stałej Hammetta  $\sigma_p$ .

Tab. 13. i Tab. 14. zawierają wartości współczynników determinacji  $R^2$  dla zależności długości wiązania C-F lub C-CF<sub>3</sub> od stałych literaturowych oraz od innych wartości opisywanych w ramach niniejszej pracy. Choć w przypadku benzenu dowiedziono, że długości tych wiązań silnie korelują ze stałymi Hammetta zarówno w położeniu *para*, jak i *meta* [54], zadowalające korelacje dla pochodnych naftalenu uzyskano tylko w części przypadków.

Współczynniki kierunkowe  $a$  prostych regresji tych zależności są dość małe (wartość bezwzględna  $a$  najczęściej  $<0,01$ ), ponieważ długości wiązań zmieniają się w dość wąskim zakresie. Wartości współczynników kierunkowych pominięto. Należy jedynie zauważyć, że dla długości wiązania C-CF<sub>3</sub> współczynnik  $a$  przyjmuje ujemne wartości dla

wszystkich zależności od parametrów SESE, a dodatnie wartości w pozostałych przypadkach; dla długości wiązania C-F wartości  $a$  mają przeciwne znaki.

Tab. 13. Współczynniki determinacji ( $R^2$ ) dla zależności długości wiązań C-CF<sub>3</sub> badanych pochodnych od stałych literaturowych i wartości wyznaczonych w badaniach własnych.

Rodzaj struktury	Pozycja	Rodzaj podstawienia	Zależność wartości SESE badanych struktur od:										
			$\sigma^p$	$\sigma^m$	SESE X-(p-Ph)-CF <sub>3</sub>	SESE X-(m-Ph)-CF <sub>3</sub>	R	R (podstawniki dostarczające elektronów rezonansowo)	F	F (bez podstawników dostarczających elektronów rezonansowo)	SESE danej pochodnej	długości wiązania C-CF <sub>3</sub> w X-(p-Ph)-CF <sub>3</sub>	długości wiązania C-CF <sub>3</sub> w X-(m-Ph)-CF <sub>3</sub>
C-1-3	3	meta	0,71	0,81	0,77	0,82	0,43	0,92	0,69	0,86	0,91	0,60	0,75
C-1-4	4	para	0,88	0,68	0,86	0,72	0,84	0,72	0,35	0,79	0,95	0,89	0,46
C-1-5	5	para	0,58	0,54	0,61	0,58	0,44	0,67	0,39	0,66	0,83	0,51	0,45
C-1-6	6	meta	0,81	0,93	0,85	0,95	0,49	0,78	0,80	0,92	0,94	0,68	0,91
C-1-7	7	para	0,78	0,69	0,77	0,73	0,64	0,88	0,44	0,61	0,79	0,71	0,58
C-2-4	4	meta	0,47	0,77	0,55	0,73	0,16	0,72	0,90	0,95	0,82	0,33	0,90
C-2-5	5	meta	0,91	0,88	0,96	0,94	0,69	0,86	0,62	0,89	0,99	0,87	0,72
C-2-6	6	para	0,98	0,80	0,98	0,87	0,89	0,93	0,45	0,92	0,98	0,99	0,58
C-2-7	7	meta	0,83	0,97	0,89	0,98	0,50	0,84	0,83	0,99	0,89	0,71	0,92
C-2-8	8	para	0,96	0,78	0,96	0,84	0,88	0,89	0,43	0,85	0,94	0,98	0,54
C-1-36	3	meta	0,46	0,75	0,52	0,72	0,15	0,56	0,86	0,92	0,84	0,32	0,91
	6	meta	0,86	0,95	0,91	0,97	0,55	0,82	0,78	0,93	0,87	0,76	0,86
C-1-45	4	para	0,91	0,71	0,89	0,75	0,86	0,76	0,37	0,81	0,89	0,93	0,48
	5	para	0,76	0,75	0,74	0,78	0,56	0,92	0,53	0,73	0,64	0,67	0,64
C-1-47	4	para	0,90	0,70	0,88	0,74	0,85	0,76	0,36	0,82	0,91	0,91	0,47
	7	para	0,94	0,90	0,96	0,93	0,71	0,89	0,64	0,94	0,99	0,87	0,74
C-1-57	5	para	0,62	0,63	0,62	0,66	0,44	0,71	0,48	0,85	0,74	0,50	0,60
	7	para	0,92	0,88	0,94	0,91	0,70	0,87	0,62	0,94	0,97	0,85	0,73

C-2-45	4	<i>meta</i>	0,52	0,82	0,60	0,79	0,18	0,77	0,92	0,96	0,80	0,38	0,92
	5	<i>meta</i>	0,94	0,88	0,97	0,94	0,74	0,87	0,58	0,90	0,95	0,91	0,70
C-2-68	6	<i>para</i>	0,98	0,79	0,97	0,86	0,89	0,92	0,43	0,94	0,89	0,99	0,56
	8	<i>para</i>	0,97	0,78	0,95	0,84	0,89	0,88	0,42	0,92	0,87	0,98	0,56
C-1-457	4	<i>para</i>	0,93	0,73	0,91	0,77	0,88	0,80	0,38	0,83	0,89	0,95	0,49
	5	<i>para</i>	0,72	0,72	0,71	0,75	0,53	0,90	0,51	0,71	0,64	0,64	0,61
	7	<i>para</i>	0,96	0,89	0,98	0,93	0,76	0,93	0,59	0,89	0,97	0,91	0,70
C-1-3456	3	<i>meta</i>	0,13	0,40	0,16	0,33	<0,01	0,47	0,64	0,79	0,33	0,05	0,60
	4	<i>para</i>	0,93	0,70	0,90	0,75	0,89	0,81	0,35	0,80	0,77	0,95	0,46
	5	<i>para</i>	0,59	0,63	0,57	0,65	0,39	0,88	0,50	0,65	0,72	0,47	0,60
	6	<i>meta</i>	0,70	0,81	0,75	0,84	0,43	0,63	0,68	0,85	0,78	0,63	0,74
C-1-3457	3	<i>meta</i>	0,08	0,32	0,10	0,26	<0,01	0,21	0,57	0,68	0,30	0,02	0,51
	4	<i>para</i>	0,91	0,70	0,88	0,74	0,87	0,76	0,36	0,81	0,69	0,93	0,46
	5	<i>para</i>	0,25	0,33	0,27	0,37	0,12	0,39	0,32	0,59	0,43	0,20	0,37
	7	<i>para</i>	0,97	0,90	0,99	0,94	0,76	0,92	0,60	0,94	0,89	0,92	0,71
C-1-3467	3	<i>meta</i>	0,61	0,85	0,66	0,84	0,27	0,78	0,86	0,92	0,82	0,46	0,92
	4	<i>para</i>	0,93	0,70	0,91	0,75	0,91	0,85	0,34	0,82	0,75	0,96	0,46
	6	<i>meta</i>	0,88	0,91	0,93	0,95	0,62	0,78	0,69	0,92	0,89	0,82	0,78
	7	<i>para</i>	0,96	0,92	0,99	0,95	0,74	0,87	0,63	0,95	0,92	0,91	0,74
C-1-3567	3	<i>meta</i>	0,47	0,72	0,51	0,69	0,19	0,84	0,77	0,86	0,79	0,32	0,84
	5	<i>para</i>	0,75	0,67	0,74	0,74	0,62	0,85	0,42	0,87	0,74	0,69	0,54
	6	<i>meta</i>	0,80	0,90	0,86	0,93	0,50	0,70	0,74	0,93	0,84	0,72	0,82
	7	<i>para</i>	0,98	0,90	0,99	0,94	0,79	0,91	0,59	0,93	0,86	0,94	0,70
C-1-4567	4	<i>para</i>	0,94	0,72	0,92	0,77	0,90	0,85	0,36	0,80	0,81	0,97	0,47
	5	<i>para</i>	0,85	0,81	0,83	0,85	0,65	0,96	0,56	0,88	0,90	0,74	0,70
	6	<i>meta</i>	0,77	0,83	0,83	0,87	0,51	0,62	0,65	0,92	0,79	0,72	0,72
	7	<i>para</i>	0,97	0,92	0,99	0,95	0,75	0,92	0,62	0,95	0,95	0,92	0,73
C-2-4567	4	<i>meta</i>	0,43	0,73	0,51	0,71	0,13	0,68	0,86	0,96	0,64	0,30	0,85
	5	<i>meta</i>	0,87	0,96	0,93	0,97	0,57	0,80	0,77	0,93	0,96	0,79	0,84

C-2-4567	6	<i>para</i>	0,97	0,77	0,96	0,84	0,90	0,92	0,40	0,92	0,91	0,99	0,53
	7	<i>meta</i>	0,86	0,98	0,90	0,98	0,53	0,85	0,82	0,99	0,96	0,74	0,91
C-2-4568	4	<i>meta</i>	0,33	0,66	0,41	0,62	0,06	0,65	0,88	0,97	0,48	0,20	0,84
	5	<i>meta</i>	0,87	0,79	0,91	0,86	0,71	0,76	0,51	0,79	0,92	0,89	0,59
	6	<i>meta</i>	0,97	0,76	0,96	0,83	0,90	0,92	0,40	0,89	0,93	0,99	0,52
	8	<i>para</i>	0,96	0,72	0,91	0,79	0,93	0,97	0,35	0,95	0,88	0,97	0,48
C-2-4578	4	<i>meta</i>	0,45	0,76	0,54	0,73	0,14	0,69	0,89	0,96	0,64	0,32	0,87
	5	<i>meta</i>	0,91	0,87	0,95	0,93	0,69	0,81	0,61	0,89	0,96	0,88	0,70
	7	<i>meta</i>	0,72	0,86	0,75	0,86	0,42	0,90	0,76	0,87	0,81	0,57	0,87
	8	<i>para</i>	0,97	0,75	0,93	0,81	0,92	0,95	0,39	0,94	0,88	0,97	0,52
C-2-4678	4	<i>meta</i>	0,39	0,73	0,47	0,67	0,09	0,79	0,92	0,96	0,56	0,25	0,88
	6	<i>para</i>	0,98	0,79	0,97	0,86	0,89	0,92	0,43	0,91	0,93	0,99	0,56
	7	<i>meta</i>	0,84	0,97	0,88	0,97	0,52	0,92	0,82	0,95	0,95	0,72	0,92
	8	<i>para</i>	0,98	0,77	0,94	0,83	0,91	0,95	0,41	0,92	0,91	0,98	0,54
C-2-5678	5	<i>meta</i>	0,88	0,86	0,93	0,93	0,65	0,78	0,62	0,86	0,92	0,84	0,72
	6	<i>para</i>	0,93	0,68	0,90	0,76	0,92	0,90	0,32	0,94	0,90	0,98	0,43
	7	<i>meta</i>	0,55	0,81	0,60	0,78	0,23	0,94	0,85	0,88	0,61	0,40	0,90
	8	<i>para</i>	0,96	0,71	0,92	0,78	0,94	0,96	0,34	0,95	0,92	0,98	0,47
C-1-34567	3	<i>meta</i>	0,09	0,34	0,11	0,27	<0,01	0,47	0,60	0,79	0,25	0,02	0,56
	4	<i>para</i>	0,93	0,70	0,90	0,75	0,91	0,84	0,34	0,79	0,80	0,97	0,45
	5	<i>para</i>	0,65	0,70	0,64	0,71	0,44	0,90	0,54	0,72	0,76	0,54	0,65
	6	<i>meta</i>	0,79	0,82	0,84	0,87	0,55	0,65	0,62	0,93	0,81	0,75	0,70
	7	<i>para</i>	0,97	0,89	0,99	0,94	0,78	0,90	0,58	0,96	0,93	0,94	0,70
C-2-45678	4	<i>meta</i>	0,17	0,47	0,23	0,42	<0,01	0,39	0,80	0,98	0,30	0,08	0,68
	5	<i>meta</i>	0,87	0,83	0,91	0,88	0,68	0,76	0,55	0,85	0,94	0,86	0,64
	6	<i>para</i>	0,94	0,73	0,93	0,80	0,90	0,89	0,37	0,89	0,91	0,98	0,48
	7	<i>meta</i>	0,85	0,96	0,87	0,97	0,54	0,90	0,80	0,94	0,93	0,73	0,90
	8	<i>para</i>	0,96	0,73	0,92	0,80	0,92	0,95	0,36	0,92	0,90	0,98	0,48

Tab. 14. Współczynniki determinacji ( $R^2$ ) dla zależności długości wiązań C-F badanych pochodnych od stałych literaturowych i wartości wyznaczonych w badaniach własnych.

Rodzaj struktury	Pozycja	Rodzaj podstawienia	Zależność wartości SESE badanych struktur od:										
			$\sigma^p$	$\sigma^m$	SESE X-(p-Ph)-F	SESE X-(m-Ph)-F	R	R (podstawniki dostarczające elektronów rezonansowo)	F	F (bez podstawników dostarczających elektronów rezonansowo)	SESE danej pochodnej	długości wiązania C-F w X-(p-Ph)-F	długości wiązania C-F w X-(m-Ph)-F
F-1-3	3	meta	0,83	0,97	0,07	0,97	0,49	0,80	0,83	0,97	0,87	0,82	0,98
F-1-4	4	para	0,89	0,80	0,12	0,81	0,72	0,77	0,52	0,94	0,19	0,97	0,74
F-1-5	5	para	0,85	0,93	<0,01	0,94	0,56	0,90	0,74	0,94	0,95	0,88	0,94
F-1-6	6	meta	0,90	0,94	<0,01	0,94	0,62	0,95	0,72	0,98	0,93	0,95	0,93
F-1-7	7	para	0,91	0,95	0,01	0,95	0,63	0,94	0,73	0,96	0,84	0,93	0,94
F-2-4	4	meta	0,71	0,92	0,06	0,90	0,37	0,81	0,86	0,95	0,91	0,69	0,97
F-2-5	5	meta	0,97	0,92	0,05	0,96	0,75	0,92	0,62	0,95	0,91	0,97	0,91
F-2-6	6	para	0,97	0,87	0,09	0,92	0,79	0,95	0,56	0,95	0,07	0,99	0,86
F-2-7	7	meta	0,95	0,96	0,01	0,99	0,68	0,89	0,70	0,97	0,96	0,94	0,96
F-2-8	8	para	0,95	0,82	0,12	0,88	0,81	0,97	0,51	0,87	0,93	0,98	0,80
F-1-36	3	meta	0,86	0,98	<0,01	0,97	0,54	0,90	0,81	0,98	0,50	0,85	0,99
	6	meta	0,91	0,95	0,01	0,95	0,63	0,95	0,73	0,97	0,61	0,94	0,94
F-1-45	4	para	0,87	0,78	0,13	0,79	0,71	0,76	0,50	0,90	0,05	0,96	0,71
	5	para	0,82	0,92	<0,01	0,91	0,52	0,93	0,76	0,97	0,39	0,83	0,95
F-1-47	4	para	0,87	0,77	0,14	0,78	0,72	0,76	0,48	0,90	<0,01	0,96	0,71
	7	para	0,91	0,94	0,01	0,95	0,64	0,93	0,71	0,96	0,06	0,95	0,93
F-1-57	5	para	0,82	0,92	<0,01	0,92	0,52	0,90	0,76	0,95	0,97	0,81	0,96
	7	para	0,92	0,94	0,02	0,95	0,64	0,93	0,71	0,95	0,88	0,95	0,93

F-2-45	4	<i>meta</i>	0,73	0,93	0,05	0,91	0,39	0,83	0,86	0,96	0,92	0,70	0,97
	5	<i>meta</i>	0,96	0,94	0,02	0,97	0,71	0,93	0,67	0,99	0,96	0,96	0,94
F-2-68	6	<i>para</i>	0,98	0,85	0,10	0,91	0,82	0,95	0,53	0,93	0,86	0,99	0,84
	8	<i>para</i>	0,97	0,92	0,04	0,94	0,75	0,94	0,63	0,99	0,94	0,97	0,91
F-1-457	4	<i>para</i>	0,86	0,77	0,13	0,78	0,71	0,75	0,49	0,89	0,15	0,96	0,71
	5	<i>para</i>	0,79	0,92	0,01	0,91	0,48	0,90	0,78	0,96	0,64	0,78	0,96
	7	<i>para</i>	0,90	0,93	0,01	0,95	0,63	0,93	0,71	0,95	0,39	0,95	0,92
F-1-3456	3	<i>meta</i>	0,88	0,97	<0,01	0,99	0,56	0,89	0,79	0,98	0,58	0,88	0,98
	4	<i>para</i>	0,89	0,79	0,13	0,80	0,73	0,75	0,50	0,94	0,64	0,96	0,73
	5	<i>para</i>	0,88	0,88	0,01	0,92	0,63	0,90	0,65	0,92	0,57	0,91	0,90
	6	<i>meta</i>	0,89	0,95	<0,01	0,95	0,60	0,95	0,75	0,98	0,67	0,94	0,90
F-1-3457	3	<i>meta</i>	0,84	0,97	0,01	0,96	0,52	0,90	0,82	0,97	0,58	0,83	0,99
	4	<i>para</i>	0,87	0,77	0,14	0,78	0,72	0,75	0,48	0,92	0,62	0,96	0,71
	5	<i>para</i>	0,84	0,93	<0,01	0,93	0,54	0,90	0,75	0,95	0,54	0,82	0,97
	7	<i>para</i>	0,92	0,93	0,02	0,95	0,65	0,92	0,70	0,95	0,59	0,95	0,93
F-1-3467	3	<i>meta</i>	0,88	0,97	<0,01	0,98	0,57	0,91	0,78	0,98	0,60	0,90	0,98
	4	<i>para</i>	0,89	0,79	0,13	0,80	0,74	0,75	0,50	0,93	0,54	0,96	0,73
	6	<i>meta</i>	0,89	0,95	0,01	0,94	0,60	0,92	0,74	0,98	0,67	0,94	0,94
	7	<i>para</i>	0,92	0,95	0,01	0,96	0,64	0,92	0,72	0,96	0,56	0,93	0,95
F-1-3567	3	<i>meta</i>	0,84	0,96	<0,01	0,97	0,52	0,76	0,81	0,98	0,61	0,85	0,97
	5	<i>para</i>	0,71	0,82	<0,01	0,86	0,43	0,50	0,70	0,88	0,39	0,72	0,85
	6	<i>meta</i>	0,85	0,96	<0,01	0,95	0,54	0,85	0,79	0,99	0,75	0,91	0,94
	7	<i>para</i>	0,91	0,96	0,01	0,97	0,63	0,87	0,74	0,95	0,62	0,92	0,96
F-1-4567	4	<i>para</i>	0,87	0,77	0,13	0,78	0,71	0,75	0,49	0,91	0,40	0,96	0,71
	5	<i>para</i>	0,84	0,90	<0,01	0,91	0,56	0,95	0,71	0,89	0,36	0,79	0,95
	6	<i>meta</i>	0,87	0,95	<0,01	0,94	0,56	0,95	0,77	0,99	0,51	0,92	0,93
	7	<i>para</i>	0,92	0,94	0,01	0,96	0,66	0,93	0,70	0,95	0,35	0,95	0,93
F-2-4567	4	<i>meta</i>	0,76	0,93	0,03	0,94	0,44	0,80	0,83	0,97	0,95	0,74	0,98
	5	<i>meta</i>	0,97	0,91	0,05	0,96	0,75	0,91	0,62	0,94	0,95	0,97	0,91

F-2-4567	6	<i>para</i>	0,98	0,86	0,10	0,92	0,82	0,95	0,53	0,95	0,91	0,99	0,85
	7	<i>meta</i>	0,95	0,95	0,01	0,99	0,68	0,88	0,70	0,97	0,99	0,93	0,96
F-2-4568	4	<i>meta</i>	0,76	0,93	0,03	0,94	0,42	0,78	0,84	0,97	0,96	0,74	0,97
	5	<i>meta</i>	0,95	0,91	0,03	0,95	0,72	0,92	0,64	0,97	0,91	0,97	0,91
	6	<i>meta</i>	0,98	0,86	0,10	0,91	0,82	0,95	0,53	0,95	0,86	0,99	0,85
	8	<i>para</i>	0,96	0,91	0,05	0,95	0,74	0,85	0,62	0,98	0,93	0,96	0,90
F-2-4578	4	<i>meta</i>	0,75	0,93	0,03	0,94	0,41	0,79	0,85	0,98	0,91	0,73	0,97
	5	<i>meta</i>	0,97	0,90	0,05	0,96	0,77	0,91	0,60	0,95	0,96	0,97	0,91
	7	<i>meta</i>	0,94	0,95	0,01	0,99	0,68	0,88	0,70	0,98	0,99	0,94	0,96
	8	<i>para</i>	0,96	0,91	0,04	0,95	0,74	0,85	0,62	0,98	0,98	0,95	0,90
F-2-4678	4	<i>meta</i>	0,75	0,93	0,03	0,93	0,42	0,79	0,84	0,97	0,94	0,73	0,97
	6	<i>para</i>	0,98	0,86	0,10	0,92	0,83	0,94	0,53	0,95	0,87	0,99	0,85
	7	<i>meta</i>	0,93	0,96	0,01	0,99	0,66	0,88	0,72	0,98	0,97	0,93	0,97
	8	<i>para</i>	0,96	0,89	0,06	0,94	0,77	0,86	0,59	0,96	0,93	0,95	0,89
F-2-5678	5	<i>meta</i>	0,95	0,82	0,06	0,92	0,81	0,87	0,49	0,92	0,93	0,89	0,87
	6	<i>para</i>	0,94	0,85	0,11	0,87	0,77	0,82	0,54	0,94	0,88	0,98	0,80
	7	<i>meta</i>	0,92	0,87	0,02	0,95	0,71	0,84	0,59	0,96	0,96	0,87	0,92
	8	<i>para</i>	0,93	0,91	0,05	0,91	0,70	0,76	0,63	0,94	0,94	0,95	0,86
F-1-34567	3	<i>meta</i>	0,84	0,97	0,01	0,97	0,52	0,89	0,81	0,97	0,65	0,82	0,99
	4	<i>para</i>	0,88	0,77	0,14	0,79	0,73	0,77	0,49	0,91	0,60	0,97	0,71
	5	<i>para</i>	0,85	0,88	<0,01	0,90	0,60	0,89	0,66	0,89	0,54	0,81	0,93
	6	<i>meta</i>	0,88	0,95	<0,01	0,95	0,58	0,95	0,76	0,98	0,74	0,93	0,94
	7	<i>para</i>	0,93	0,93	0,02	0,95	0,67	0,92	0,68	0,94	0,58	0,95	0,93
F-2-45678	4	<i>meta</i>	0,76	0,93	0,03	0,94	0,43	0,77	0,82	0,98	0,94	0,74	0,97
	5	<i>meta</i>	0,97	0,92	0,04	0,96	0,75	0,92	0,63	0,95	0,95	0,98	0,92
	6	<i>para</i>	0,98	0,85	0,11	0,91	0,84	0,95	0,52	0,95	0,91	0,98	0,84
	7	<i>meta</i>	0,94	0,96	0,01	0,99	0,67	0,88	0,71	0,98	0,99	0,93	0,97
	8	<i>para</i>	0,96	0,89	0,05	0,94	0,75	0,85	0,60	0,97	0,95	0,95	0,89

Dla zależności długości wiązania od  $\sigma_p$  najwyższe wartości współczynników determinacji ( $R^2=0,98$ ) uzyskano przede wszystkim dla kilku pochodnych zawierających podstawnik -X w pozycji 2 i podstawnik -F/-CF<sub>3</sub> w pozycji 6 (**C-2-6**, **C-2-68**, **C-2-4678**, **F-2-68**, **F-2-4567**, **F-2-4568**, **F-2-4678**, **F-2-45678**). Można zauważyć, że po raz kolejny pochodne, które posiadają wspomniany układ podstawników, okazały się wysoce precyzyjnymi sondami efektu podstawnikowego.

Żadna z badanych sond nie wykazuje korelacji długości wiązań ze stałymi  $R$  i  $F$  dla wszystkich podstawników -X. Jednak ograniczenie liczby podstawników, jak opisywano to powyżej, zawsze poprawia korelację ze stałą  $F$  oraz w przeważającej liczbie przypadków – ze stałą  $R$ . Po uwzględnieniu wyłącznie podstawników dostarczających elektrony na sposób rezonansu, najwyższym stopniem precyzji zmian ( $R^2=0,97$ ) względem stałej  $R$  odznaczają się długości wiązań w pozycji 8 (gdy podstawnik -X jest w pozycji 2): wiązania C-CF<sub>3</sub> w **C-2-4568** w pozycji 8 oraz wiązania C-F w strukturze **F-2-8**. Natomiast po odrzuceniu tych samych podstawników wysoką precyzję zmian długości wiązania względem stałej  $F$  wykazuje wiele pochodnych.

Zbadano zależność między długościami omawianych wiązań a długościami tych samych wiązań w pochodnych benzenu. Z długością wiązania C-F lub C-CF<sub>3</sub> w  $p$ -podstawionym benzenie znakomicie korelują pochodne, które posiadają podstawnik -X w pozycji 2, a atom fluoru lub grupę trifluorometylową w pozycji 6 ( $R^2=0,98-0,99$ ). Dla  $m$ -podstawionego benzenu podobna zależność zachodzi dla pochodnych z podstawnikiem -X w pozycji 1 i atomem fluoru w pozycji 3 ( $R^2=0,97-0,99$ ). Natomiast żadna (CF<sub>3</sub>)podstawiona pochodna nie wykazuje korelacji z długością wiązania C-CF<sub>3</sub> w  $m$ -podstawionym benzenie.

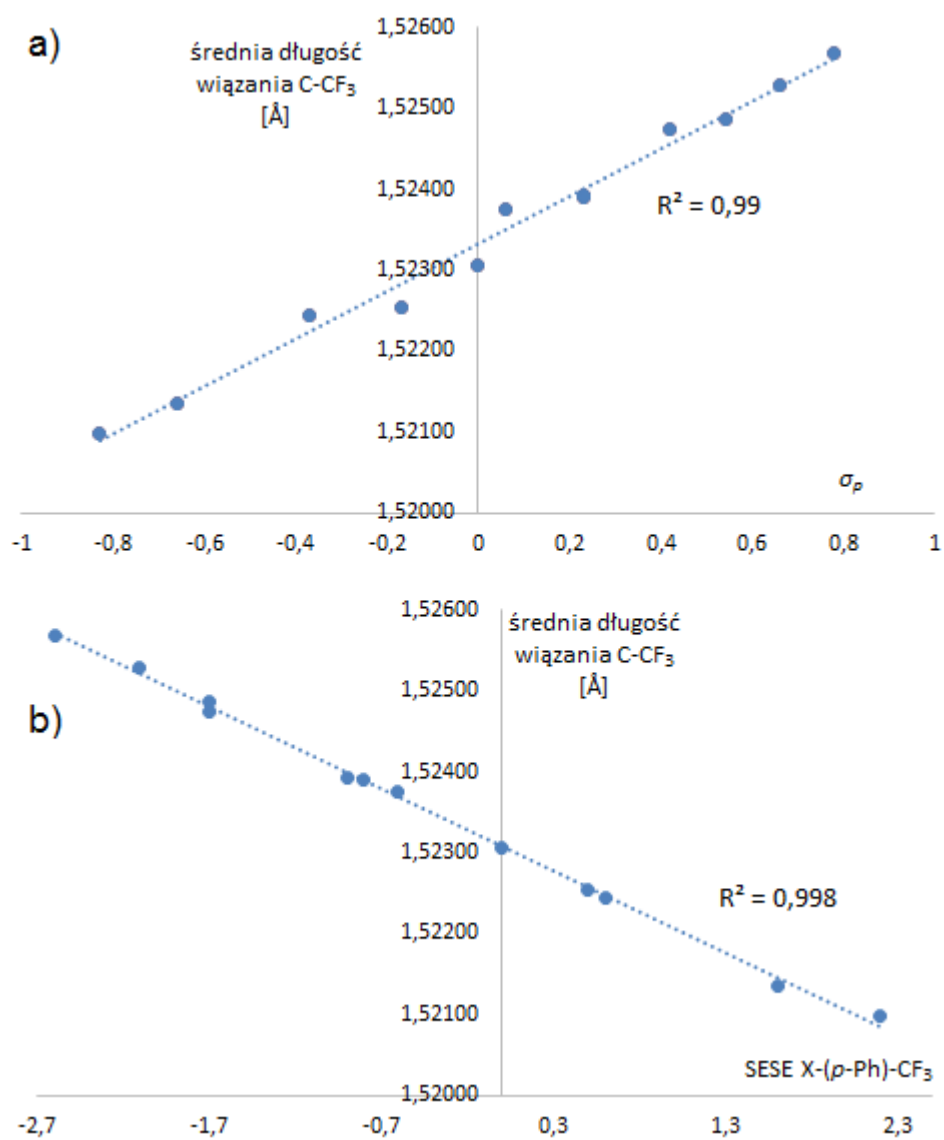
Sprawdzono także istnienie korelacji między długościami wiązań a wartościami SESE dla  $p$ -/ $m$ -podstawionego benzenu oraz dla SESE każdej z pochodnych, dla których długości wiązań wyznaczono. W przypadku podstawnika -CF<sub>3</sub> korelacje z SESE  $p$ -podstawionego benzenu mają najwyższą precyzję ( $R^2=0,99$ ) dla tetra- i penta(CF<sub>3</sub>)podstawionych pochodnych, które posiadają w pozycji 1 podstawnik -X, a w pozycji 7 grupę -CF<sub>3</sub>. Jeśli wziąć pod uwagę SESE  $m$ -podstawionego benzenu, najbardziej precyzyjne ( $R^2=0,98$ ) również okazały się struktury podstawione w pozycji 7, tym razem typu *meta*: **C-2-7** i **C-2-4567**. W przypadku atomu fluoru pochodne o najwyższej precyzji względem zmian SESE  $m$ -podstawionego benzenu posiadają przyłączony podstawnik -X w pozycji 1 i atom fluoru w pozycji 3 ( $R^2=0,96-0,99$ ) lub podstawnik -X w pozycji 2 i atom fluoru w pozycji 7

( $R^2=0,95-0,99$ ). Natomiast żadna z sond nie wykazuje korelacji z wartościami SESE X-(*p*-Ph)-F ( $R^2<0,15$ ). Prawdopodobne przyczyny są takie, jak w przypadku braku zależności między wartościami SESE tych pochodnych a SESE X-(*p*-Ph)-F (por. Rozdział 4.2.1.). Ponadto niektóre sondy wykazują korelację między wartościami własnego SESE a długościami wiązań. Na szczególną uwagę zasługują sondy podstawione w pozycji 7 (gdym podstawnik -X znajduje się w pozycji 2): **F-2-4567**, **F-2-4578** i **F-2-45678**.

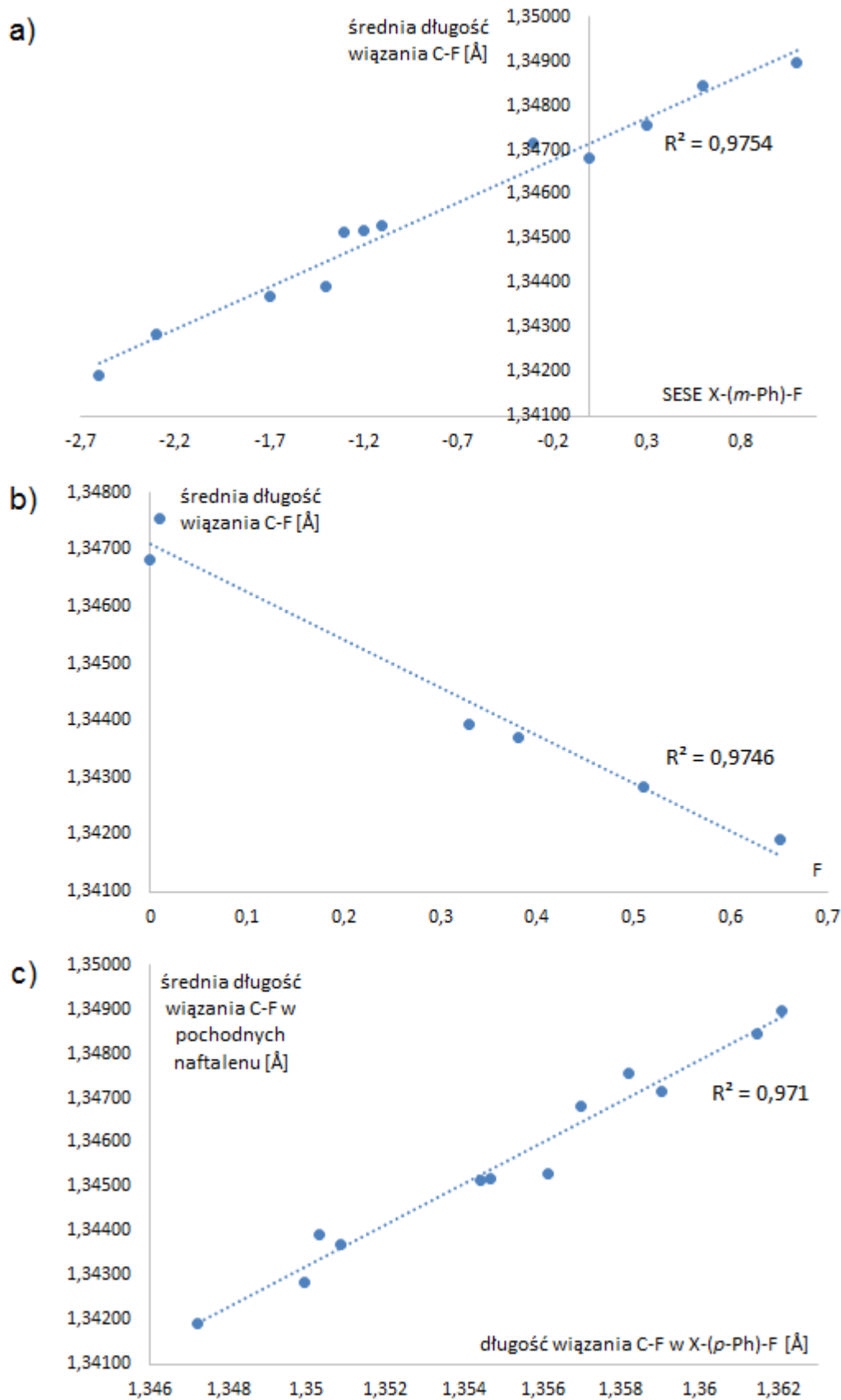
Rozważyć można również zależności uśrednionych długości wszystkich badanych wiązań C-CF<sub>3</sub> i C-F (Tab. 15.). Uśrednione długości wiązań C-CF<sub>3</sub> wykazują bardzo dobre korelacje ze stałą Hammetta  $\sigma_p$  oraz wartościami SESE *p*-podstawionego benzenu ( $R^2>0,99$ ) (Rys. 40.). Natomiast uśrednione długości wiązań C-F są w wysokim stopniu zgodne ( $R^2\geq 0,97$ ) z wartościami: SESE *m*-podstawionego benzenu, stałej *F* (dla zmniejszonej liczby podstawników) oraz długości tych samych wiązań w *p*-podstawionym benzenu (Rys. 41.). Oznacza to, że rozważenie korelacji dla średniej długości wiązań w wielu badanych strukturach pozwala skutecznie zniwelować pojawiające się odchylenia od prostej regresji, wynikające z różnego rodzaju wzajemnych oddziaływań między podstawnikami.

Tab. 15. Współczynniki determinacji ( $R^2$ ) dla zależności uśrednionych długości wiązań C-CF<sub>3</sub> i C-F badanych pochodnych od stałych literaturowych i wartości wyznaczonych w badaniach własnych.

Zależność uśrednionych długości wiązań od:	Wiązanie	
	C-CF <sub>3</sub>	C-F
$\sigma_p$	0,99	0,95
$\sigma_m$	0,91	0,94
SESE X-( <i>p</i> -Ph)-CF <sub>3</sub>	0,99	-
SESE X-( <i>m</i> -Ph)-CF <sub>3</sub>	0,95	-
SESE X-( <i>p</i> -Ph)-F	-	0,03
SESE X-( <i>m</i> -Ph)-F	-	0,98
<i>R</i>	0,79	0,69
<i>R</i> (podstawniki dostarczające elektronów rezonansowo)	0,92	0,93
<i>F</i>	0,59	0,69
<i>F</i> (bez podstawników dostarczających elektronów rezonansowo)	0,95	0,97
długości wiązania C-CF <sub>3</sub> w X-( <i>p</i> -Ph)-CF <sub>3</sub>	0,94	-
długości wiązania C-CF <sub>3</sub> w X-( <i>m</i> -Ph)-CF <sub>3</sub>	0,72	-
długości wiązania C-F w X-( <i>p</i> -Ph)-F	-	0,97
długości wiązania C-F w X-( <i>m</i> -Ph)-F	-	0,93



Rys. 40. Wykresy zależności średnich długości wiązań C-CF<sub>3</sub> badanych pochodnych naftalenu dla poszczególnych podstawników -X od: (a) stałej Hammetta  $\sigma_p$ ; (b) SESE X-(p-Ph)-CF<sub>3</sub>.



Rys. 41. Wykresy zależności średnich długości wiązań C-F badanych pochodnych naftalenu dla poszczególnych podstawników -X od: (a) SESE X-(*m*-Ph)-CF<sub>3</sub>; (b) stałej F (dla zmniejszonej liczby podstawników); c) długości wiązania C-F w X-(*p*-Ph)-F.

### 4.3.2. Charakterystyka pozycji podstawienia w naftalenie

Jakość korelacji między długościami wiązań C-F lub C-CF<sub>3</sub> a innymi parametrami zależy od pozycji podstawienia pierścienia aromatycznego naftalenu oraz od wzajemnego ułożenia podstawników względem siebie. Ponieważ korelacja między długością wiązania a innymi wielkościami zależy od sposobu podstawienia pierścienia, można w ten sposób scharakteryzować poszczególne pozycje podstawienia względem podstawnika -X. Należy przy tym pamiętać, że nie zawsze numeracja pozycji podstawienia w niniejszej pracy pokrywa się z regułami nazewnictwa związków organicznych według IUPAC [72], ponieważ podstawnikowi -X przypisano w niniejszej pracy (dla uproszczenia) zawsze lokant 1 lub 2. Niemniej poniższa analiza pozwala opisać zachowanie się długości wiązań C-F/C-CF<sub>3</sub> położonych względem podstawnika -X w określony sposób.

Jeśli w pozycji 3 (podstawnik -X w pozycji 1; struktury typu *meta*) znajduje się grupa -CF<sub>3</sub>, to długość wiązania węgiel-węgiel nie koreluje z żadnym z analizowanych parametrów. Jeśli jednak pozycja ta jest zajęta przez atom fluoru, to długość wiązania węgiel-fluor znakomicie koreluje z wartościami: stałej  $\sigma_m$  ( $R^2=0,96-0,98$ ), SESE X-(*m*-Ph)-F ( $R^2=0,96-0,99$ ), stałej  $F$  (bez podstawników wyciągających elektrony na sposób rezonansu) ( $R^2=0,97-0,98$ ) i długości wiązania C-F w *m*-podstawionym benzenie ( $R^2=0,97-0,99$ ).

Jeśli pozycja 4 (podstawnik -X w pozycji 1 lub 2) jest podstawiona atomem fluoru, to wszystkie struktury wykazują wysoką precyzję zmian długości wiązania względem analogicznej długości wiązania w benzenie, podstawionym odpowiednio w położeniu *para* lub *meta* ( $R^2=0,96-0,97$  dla podstawienia typu *para*;  $R^2=0,97-0,98$  dla podstawienia typu *meta*). Podobna korelacja z długością wiązania C-C w *m*-podstawionym benzenie nie zachodzi dla żadnej ze struktur (CF<sub>3</sub>)podstawionych, natomiast z długością wiązania C-C w *p*-podstawionym benzenie – tylko dla niektórych struktur „*p*”-(CF<sub>3</sub>)podstawionych ( $R^2=0,97$  dla **C-1-4567** i **C-1-34567**). Należy także zaznaczyć, że wszystkie struktury o podstawniku -X w pozycji 2 i podstawniku -F/-CF<sub>3</sub> w pozycji 4 (struktury typu *meta*: **C-2-4**, **C-2-45**, **C-2-4567**, **C-2-4568**, **C-2-4578**, **C-2-4678**, **C-2-45678**, **F-2-4**, **F-2-45**, **F-2-4567**, **F-2-4568**, **F-2-4578**, **F-2-4678**, **F-2-45678**) wykazują korelację ze stałą  $F$  (dla ograniczonej liczby podstawników, jak powyżej) ( $R^2=0,95-0,98$ ), a najłabsza korelacja ( $R^2=0,95$ ) ma miejsce dla struktur mono(F/CF<sub>3</sub>)podstawionych **C-2-4** i **F-2-4**.

Tylko pojedyncze rodzaje pochodnych 1-X-5-(F/CF<sub>3</sub>)podstawionych (struktury typu *para*) dają zadowalające wyniki. Dużo lepsze efekty daje podstawienie pozycji 5 w

układzie typu *meta* względem podstawnika -X (w pozycji 2) atomem fluoru. Długość wiązania C-F w takich sondach bardzo dobrze koreluje z wartościami: stałej Hammetta  $\sigma_p$  ( $R^2=0,95-0,97$ ), SESE X-(*m*-Ph)-F ( $R^2=0,95-0,97$ ), stałej  $F$  (bez podstawników dostarczających elektrony rezonansowo) ( $R^2=0,94-0,99$ ) oraz z długością wiązania C-F w *p*-podstawionym benzenie ( $R^2=0,96-0,98$ ). W przypadku trzech ostatnich parametrów nie uwzględniono pochodnej **F-2-5678**, dla której korelacje są słabsze niż dla innych wymienionych pochodnych. Podobnie jest, jak zostanie to opisane później, w przypadku długości wiązania C-F w pozycji 6, 7 i 8 w tej strukturze. Oznacza to, że dla sond podstawionych atomami fluoru lepsze korelacje uzyskuje się, jeśli atomy te są przyłączone do obu pierścieni naftalenu.

Bardzo użyteczną w badaniu efektu podstawnikowego okazuje się pozycja 6 podstawienia. Gdy podstawnik -X znajduje się w pozycji 1, nieliczne sondy (CF<sub>3</sub>)podstawione dają wysokie współczynniki determinacji (np. względem SESE X-(*m*-Ph)-CF<sub>3</sub>: dla **C-1-36**  $R^2=0,97$ ), natomiast sondy podstawione atomami fluoru bardzo dobrze ( $R^2=0,95-0,99$ ) korelują ze stałą  $F$  (dla ograniczonej liczby podstawników, jak powyżej). Z kolei wszystkie struktury z podstawnikiem -CF<sub>3</sub>/F w pozycji 6 i podstawnikiem -X w pozycji 2 wykazują wysoką precyzję zmian długości wiązania względem długości tego samego wiązania w *p*-podstawionym benzenie ( $R^2=0,98-0,99$ ). Sondy podstawione atomami fluoru (oprócz **F-2-5678**) wykazują również zadowalającą korelację ze stałą Hammetta  $\sigma_p$ .

Pochodne podstawione atomami fluoru wykazują również interesujące zależności dotyczące wiązania C-F w pozycji 7. Gdy podstawnik -X znajduje się w pozycji 2 (struktury typu *meta*), sondy te (oprócz **F-2-5678**) wykazują zadowalające korelacje długości wiązania z: SESE X-(*m*-Ph)-F ( $R^2=0,99$ ), SESE danej pochodnej ( $R^2=0,96-0,99$ ),  $\sigma_m$  ( $R^2=0,95-0,96$ ), stałą  $F$  (dla ograniczonej liczby podstawników) ( $R^2=0,97-0,98$ ) oraz długością wiązania C-F w *m*-podstawionym benzenie ( $R^2=0,96-0,97$ ). Jeśli podstawnik -X znajduje się w pozycji 1 (struktury typu *para*), korelacje z SESE X-(*p*-Ph)-CF<sub>3</sub> ( $R^2=0,98-0,99$ ) i stałą  $\sigma_p$  ( $R^2=0,96-0,98$ ) wykazują pochodne tri-, tetra- i penta(CF<sub>3</sub>)podstawione; analogiczne zależności dla pochodnych niepodstawionych jednocześnie w pozycjach 4, 5 i 7 są opisywane niższymi współczynnikami determinacji ( $R^2=0,77-0,96$ ).

W przypadku pochodnych podstawionych w pozycji 8 istnieją zależności między długością wiązania C-F/C-CF<sub>3</sub> a stałą Hammetta  $\sigma_p$  i długością odpowiedniego wiązania w *p*-podstawionym benzenie ( $R^2=0,95-0,98$ ). W obu wypadkach współczynniki determinacji są najwyższe w większości dla sondy trifluorometylowej. W przypadku korelacji ze stałą

Hammetta po raz kolejny pominięto pochodną **F-2-5678** ze względu na wyraźnie niższy współczynnik determinacji ( $R^2=0,93$ ). Sondy podstawione atomami fluoru wykazują korelację długości wiązania C-F ze stałą  $F$  (dla ograniczonej liczby podstawników) ( $R^2=0,96-0,99$ ), choć zależność ta jest dużo słabsza dla pochodnych: **F-2-5678** ( $R^2=0,94$ ), wspomianej wcześniej, oraz mono(F)podstawionej **F-2-8** ( $R^2=0,87$ ).

#### 4.4. Zależności dotyczące parametru $cSAR$

Chociaż w ubiegłych latach doniesiono, iż wartości  $cSAR$  w przypadku pochodnych benzenu korelują z innymi parametrami obliczonymi teoretycznie [32,54,73-75], okazuje się, że w przypadku badanych pochodnych naftalenu podobne korelacje są rzadkością (Tab. 16.). Przyczyną jest różnica w budowie i rozkładzie ładunku w cząsteczkach benzenu i naftalenu. W przypadku benzenu każdy z atomów węgla wraz z przyłączonym do niego atomem wodoru ma wartość  $cSAR$  równą zero, ponieważ wszystkie atomy węgla w pierścieniu benzenu są równocenne. Wartość  $cSAR = 0$  dla C-H stanowi niejako bardzo dobry punkt odniesienia dla cząsteczki benzenu. W cząsteczce naftalenu możemy wyróżnić aż trzy rodzaje atomów węgla, a wartości  $cSAR$  dla poszczególnych położań w układzie naftalenu przyjmują różne wartości. W związku z tym opisanie za pomocą tej wielkości wszystkich zmian, jakie zachodzą w cząsteczce naftalenu po dołączeniu do niej nowego podstawnika, nie jest łatwe.

W poniższej analizie wzięto pod uwagę wyłącznie pochodne mono( $CF_3/F$ )podstawione, aby wyeliminować wzajemny wpływ kilku podstawników  $-CF_3/-F$  na siebie. Prawie wszystkie omawiane pochodne nie wykazują korelacji wartości  $cSAR$  podstawników  $-X, -F$  i  $-CF_3$  wobec żadnego z parametrów. Jedynie dla kilku struktur można wskazać ważne zależności parametru  $cSAR(CF_3)$  lub  $cSAR(F)$ . Struktury te podzielić można na trzy grupy. Pochodne **C-1-6** i **C-2-6** wykazują korelację  $cSAR(CF_3)$  z wartościami własnego SESE ( $R^2$  równe odpowiednio 0,95 i 0,98), które z kolei wykazywały korelację ze stałymi Hammetta i SESE benzenu. Stąd dobre korelacje  $cSAR(CF_3)$  również względem odpowiednich stałych Hammetta i SESE  $p-/m$ -benzenu ( $R^2=0,95-0,98$ ), nieco lepsze dla  $\beta$ -X-podstawionej pochodnej **C-2-6**. Należy też zauważyć znaczącą zgodność ( $R^2=0,99$ ) między  $cSAR(CF_3)$  i długością wiązania C- $CF_3$  w strukturze **C-2-6**.

Drugim przypadkiem jest struktura **C-2-7**, której wartości  $cSAR(CF_3)$  korelują wyraźnie ( $R^2=0,95-0,98$ ) z:  $\sigma_m$ , SESE X-( $m$ -Ph)- $CF_3$ ,  $F$  (dla zmniejszonej liczby podstawników) oraz długością wiązania C- $CF_3$ . Dzieje się tak pomimo tego, że żadna z tych wielkości nie wykazywała zadowalającej korelacji z SESE tej pochodnej; nie wykazuje jej też sam parametr  $cSAR(CF_3)$  ( $R^2=0,77$ ).

Do trzeciej grupy należą trzy rodzaje pochodnych podstawionych atomami fluoru: **F-1-4**, **F-2-6** i **F-2-8**. Wartości  $cSAR(F)$  korelują ( $R^2=0,97-0,98$ ) z długościami wiązań C-F w tych pochodnych. Co więcej, pochodne te, jako jedyne, wykazują zgodność między

$cSAR(F)$  i  $cSAR(X)$  ( $R^2=0,96-0,97$ ), co oznacza, że występowanie obu składowych (rezonansowej i indukcyjnej) efektu podstawnikowego w położeniu typu *para* pozytywnie wpływa na transmisję efektu podstawnikowego między podstawnikiem -X i atomem fluoru dołączonymi do pierścieni naftalenu.

Tab. 16. Współczynniki determinacji ( $R^2$ ) dla zależności wartości  $cSAR(X)$ ,  $cSAR(CF_3)$  i  $cSAR(F)$  badanych pochodnych od stałych literaturowych i wartości wyznaczonych w badaniach własnych.

Rodzaj struktury	Parametr	Zależność wartości $cSAR$ od:										
		$\sigma_p$	$\sigma_m$	<i>SESE</i> <i>X-(p-Ph)-F</i>	<i>SESE</i> <i>X-(m-Ph)-F</i>	<i>R</i>	<i>R</i> (podstawniki dostarczające elektrony rezonansowo)	<i>F</i>	<i>F</i> (bez podstawników dostarczających elektrony rezonansowo)	<i>SESE danej pochodnej</i>	<i>długości wiązania C-F/C-CF<sub>3</sub> w danej pochodnej</i>	<i>cSAR(X)</i>
C-1-3	$cSAR(X)$	0,69	0,51	0,66	0,57	0,67	0,55	0,25	0,54	0,62	-	-
	$cSAR(CF_3)$	<0,01	0,05	<0,01	0,03	0,08	0,50	0,19	0,33	0,01	0,01	0,19
C-1-4	$cSAR(X)$	0,80	0,60	0,77	0,65	0,78	0,63	0,30	0,79	0,90	-	-
	$cSAR(CF_3)$	0,14	0,13	0,16	0,17	0,11	0,13	0,08	0,08	0,06	0,03	0,01
C-1-5	$cSAR(X)$	0,47	0,39	0,45	0,39	0,40	0,01	0,24	0,86	0,57	-	-
	$cSAR(CF_3)$	0,47	0,47	0,47	0,53	0,35	0,51	0,33	0,57	0,37	0,25	0,03
C-1-6	$cSAR(X)$	0,79	0,60	0,76	0,66	0,75	0,62	0,31	0,83	0,73	-	-
	$cSAR(CF_3)$	0,87	0,95	0,91	0,97	0,57	0,88	0,76	0,91	0,95	0,92	0,68
C-1-7	$cSAR(X)$	0,61	0,44	0,63	0,50	0,60	0,64	0,22	0,40	0,62	-	-
	$cSAR(CF_3)$	0,89	0,90	0,88	0,91	0,64	0,81	0,67	0,95	0,95	0,80	0,53
C-2-4	$cSAR(X)$	0,82	0,61	0,78	0,69	0,80	0,91	0,30	0,66	0,38	-	-
	$cSAR(CF_3)$	0,15	0,09	0,12	0,14	0,16	0,31	0,04	0,10	0,11	0,12	0,25

C-2-5	cSAR(X)	0,91	0,70	0,88	0,77	0,86	0,93	0,36	0,92	0,84	-	-
	cSAR(CF <sub>3</sub> )	<0,01	0,01	<0,01	0,01	0,02	0,27	0,05	0,02	<0,01	0,01	0,01
C-2-6	cSAR(X)	0,91	0,69	0,88	0,77	0,86	0,93	0,36	0,91	0,91	-	-
	cSAR(CF <sub>3</sub> )	0,98	0,81	0,98	0,87	0,88	0,95	0,45	0,93	0,98	0,99	0,95
C-2-7	cSAR(X)	0,91	0,70	0,89	0,78	0,85	0,93	0,37	0,92	0,80	-	-
	cSAR(CF <sub>3</sub> )	0,76	0,96	0,81	0,95	0,41	0,89	0,89	0,97	0,77	0,98	0,59
C-2-8	cSAR(X)	0,58	0,49	0,56	0,49	0,50	0,06	0,29	0,92	0,53	-	-
	cSAR(CF <sub>3</sub> )	0,74	0,52	0,73	0,62	0,76	0,74	0,22	0,93	0,68	0,75	0,14
F-1-3	cSAR(X)	0,81	0,64	0,22	0,67	0,75	0,64	0,35	0,86	0,46	-	-
	cSAR(F)	0,14	0,01	0,78	0,03	0,33	0,11	0,02	0,06	<0,01	<0,01	0,41
F-1-4	cSAR(X)	0,77	0,58	0,25	0,61	0,73	0,54	0,30	0,87	0,35	-	-
	cSAR(F)	0,86	0,69	0,23	0,71	0,78	0,71	0,38	0,87	0,31	0,98	0,96
F-1-5	cSAR(X)	0,77	0,59	0,23	0,62	0,73	0,58	0,31	0,84	0,68	-	-
	cSAR(F)	0,77	0,77	<0,01	0,77	0,55	0,76	0,56	0,92	0,86	0,85	0,70
F-1-6	cSAR(X)	0,77	0,59	0,24	0,62	0,73	0,58	0,31	0,83	0,87	-	-
	cSAR(F)	0,82	0,95	0,01	0,95	0,50	0,87	0,80	0,93	0,73	0,89	0,49
F-1-7	cSAR(X)	0,81	0,65	0,20	0,67	0,73	0,62	0,37	0,89	0,46	-	-
	cSAR(F)	0,87	0,85	0,05	0,86	0,65	0,93	0,61	0,94	0,66	0,93	0,92

F-2-4	cSAR(X)	0,90	0,70	0,21	0,76	0,85	0,92	0,37	0,92	0,46	-	-
	cSAR(F)	<0,01	0,15	0,82	0,10	0,08	0,71	0,45	0,85	0,28	0,29	0,01
F-2-5	cSAR(X)	0,90	0,70	0,22	0,76	0,85	0,92	0,36	0,91	0,77	-	-
	cSAR(F)	0,07	0,29	0,64	0,22	<0,01	0,69	0,53	0,64	0,09	0,10	<0,01
F-2-6	cSAR(X)	0,89	0,69	0,21	0,75	0,84	0,90	0,36	0,92	0,10	-	-
	cSAR(F)	0,94	0,77	0,18	0,83	0,85	0,95	0,43	0,92	0,03	0,97	0,97
F-2-7	cSAR(X)	0,56	0,40	0,20	0,44	0,56	0,91	0,18	0,17	0,58	-	-
	cSAR(F)	0,59	0,90	0,13	0,83	0,24	0,81	0,92	0,96	0,60	0,78	0,16
F-2-8	cSAR(X)	0,90	0,69	0,22	0,75	0,85	0,91	0,36	0,92	0,84	-	-
	cSAR(F)	0,95	0,75	0,19	0,81	0,88	0,95	0,40	0,95	0,85	0,97	0,97



## 5. Podsumowanie i wnioski

W ramach niniejszej pracy udało się zaproponować nowe sondy efektu podstawnikowego o dużej precyzji i czułości. Wykazano istnienie szeregu korelacji między wartościami SESE badanych sond, ich wartościami  $cSAR$  oraz długościami wiązań C-F/C-CF<sub>3</sub> a stałymi podstawnikowymi typu Hammetta. Wykazano także istnienie korelacji między wymienionymi parametrami a tymi samymi parametrami dla benzenu. Istnienie omawianych korelacji może zależeć od wielu czynników, do których należą m. in.: wzajemne ułożenie i liczba podstawników w pochodnej naftalenu, charakter podstawników: dostarczający lub wyciągający elektrony, obecność lub brak oddziaływań rezonansowych między podstawnikami, a także deformacje pierścieni aromatycznych ze względu na zawadę steryczną podstawników.

Udało się scharakteryzować poszczególne pozycje podstawienia w naftalenie, w zależności od ułożenia względem podstawnika –X. Wykorzystano do tego długości wiązań C-F i C-CF<sub>3</sub> w cząsteczkach badanych pochodnych naftalenu.

Za pomocą korelacji ze stałą indukcyjną  $F$  i stałą rezonansową  $R$  scharakteryzowano składową rezonansową i składową indukcyjną efektu podstawnikowego. Pokazano jednocześnie, że opis taki jest możliwy, jeśli w przypadku korelacji ze stałą  $R$  wziąć pod uwagę wyłącznie podstawniki dostarczające elektrony na sposób rezonansu, a w przypadku korelacji ze stałą  $F$  – pominąć te podstawniki.

Porównano naftalen i benzen pod względem efektów podstawnikowych, pokazując dużo większą ich złożoność w przypadku naftalenu.

Należy zwrócić szczególną uwagę na najistotniejsze obserwacje i wnioski.

- Sonda **C-2-5678** jest najbardziej precyzyjną sondą efektu podstawnikowego pod względem zależności wartości jej SESE z wartościami SESE X-(*p*-Ph)-CF<sub>3</sub>. Wśród sond mono(CF<sub>3</sub>)podstawionych pochodna **C-2-6** ma najwyższy współczynnik determinacji dla tej zależności. Jednak jej czułość jest mniejsza niż pochodnej **C-1-4**, która bardziej przypomina budowę cząsteczki *p*-podstawiony benzen.
- Struktury **C-1-3** oraz **C-1-6** są najbardziej precyzyjnymi sondami efektu podstawnikowego pod względem zależności wartości ich SESE z wartościami SESE X-(*m*-Ph)-CF<sub>3</sub>. Jednak tylko SESE pochodnych typu **C-1-3** odpowiada

wartościom SESE *m*-(CF<sub>3</sub>)podstawionego benzenu ze względu na czułość zmian SESE bardzo zbliżoną do czułości *m*-podstawionych pochodnych benzenu.

- Dla pochodnych trifluorometylowanych, SESE większości pochodnych typu *para* oraz pochodnych z podstawnikiem -X w pozycji  $\beta$  lepiej koreluje z wartościami SESE *p*-podstawionego benzenu. SESE większości pochodnych typu *meta* oraz pochodnych z podstawnikiem -X w pozycji  $\alpha$  lepiej koreluje z wartościami SESE *m*-podstawionego benzenu.
- Większość struktur z najwyższymi współczynnikami determinacji jest tetra-/penta(F/CF<sub>3</sub>)podstawiona. Oznacza to, że większa liczba grup -CF<sub>3</sub> lub atomów fluoru niweluje różnice we wzajemnym oddziaływaniu podstawników, które mogą powodować odstępstwa od liniowości zmian SESE.
- Żadna z analizowanych struktur nie wykazuje zadowalającej korelacji obliczonego SESE z SESE *p*-(F)podstawionego benzenu. Oznacza to, że efekt „nieprzewidywalnego” podstawnika -F, złożony ze składowych indukcyjnej i rezonansowej zachowuje się w inny sposób w naftalenie niż w benzenie.
- Najwyższy stopień precyzji względem wartości SESE X-(*m*-Ph)-F wykazują struktury **F-2-4567**, **F-2-4578** oraz **F-2-45678**; wszystkie te pochodne są  $\beta$ -podstawione z grupami trifluorometylowymi w pozycjach 4, 5 i 7. Struktury  $\beta$ -X-podstawione są bardziej czułe na zmiany SESE niż  $\alpha$ -X-podstawione i wykazują większy stopień precyzji.
- Dla pochodnych di- i tetrafluoropodstawionych, pochodne  $\beta$ -X-podstawione wykazują wyższą precyzję i czułość w korelacji wartości SESE z SESE X-(*m*-Ph)-F oraz z  $\sigma_m$  niż pochodne  $\alpha$ -X-podstawione.
- Wszystkie badane struktury, z wyłączeniem **F-1-4**, **F-1-6** i **F-2-7**, wykazują lepszą korelację ze stałą  $\sigma_m$  niż ze stałą  $\sigma_p$ ; mimo tego tylko niektóre korelacje można uznać za zadowalające.
- W korelacjach między SESE a  $\sigma_p$  najwyższą precyzję uzyskiwano najczęściej dla pochodnych o więcej niż dwóch grupach -CF<sub>3</sub>. W przypadku korelacji między SESE i  $\sigma_m$ , najwyższą precyzję uzyskano dla struktur typu *meta*, w których podstawnik -X oraz tylko jedna lub dwie grupy -CF<sub>3</sub> znajdowały się blisko siebie.

- Wartości SESE badanych pochodnych nie wykazują korelacji ze stałymi  $R$  i  $F$ . Dokonano więc ograniczenia liczby analizowanych podstawników: w korelacjach względem stałej  $R$  odrzucono podstawniki niebędące donorami elektronów na sposób rezonansu; w korelacji względem stałej  $F$  odrzucono grupy dostarczające elektronów na sposób rezonansu. Okazało się wówczas, że w pewnych przypadkach korelacje wartości SESE badanych pochodnych ze stałymi  $R$  i  $F$  zachodzą; co więcej, ich czułość (mierzona wartością bezwzględną współczynnika kierunkowego prostej regresji  $a$ ) jest bardzo wysoka. Wyjątkiem jest zależność od stałej  $F$  dla pochodnych podstawionych fluorem bezpośrednio przy pierścieniu aromatycznym (-F) – odrzucenie części podstawników (grup dostarczających elektronów na sposób rezonansu) pogarsza korelację.
- Czułość zmian SESE rośnie wraz ze wzrostem liczby atomów fluoru lub grup trifluorometylowych.
- Czułość zmian SESE dla pochodnych trifluorometylowanych jest w wielu wypadkach addytywna - czułość pochodnej o kilku grupach trifluorometylowych jest w przybliżeniu równa sumie czułości odpowiednich mono(CF<sub>3</sub>)podstawionych związków. W większości przypadków model addytywności czułości pozwala przewidywać wartości SESE pochodnych di- i tri(CF<sub>3</sub>)podstawionych.
- Struktury podstawione grupami -CF<sub>3</sub> jednocześnie w pozycjach 4 i 5 (gdy podstawnik -X zajmuje pozycję 1) wykazują synergistyczny efekt addytywności czułości, co jest prawdopodobnie efektem deformacji pierścienia aromatycznego ze względu na zawadę steryczną tych podstawników.
- Bardzo wysoką czułość zmian wartości SESE w odpowiedzi na zmiany zastosowanych parametrów uzyskano, sumując wartości SESE dla wszystkich trifluorometylowanych pochodnych naftalenu. Sumowanie wartości SESE wszystkich pochodnych (CF<sub>3</sub>)podstawionych lub pewnej ich podgrupy pozwala również uzyskać wysoką precyzję korelacji wartości SESE ze stałymi Hammetta i wartościami SESE pochodnych benzenu.
- Choć w dotychczasowych badaniach potwierdzono istnienie korelacji między długościami wiązań C-F i C-CF<sub>3</sub> a stałymi Hammetta [54], zadowalające korelacje wykazują tylko niektóre pochodne naftalenu. Pochodne z podstawnikiem -X w pozycji 2 i podstawnikiem -F/-CF<sub>3</sub> w pozycji 6 wykazują najwyższe wartości współczynników determinacji dla korelacji z  $\sigma_p$  oraz z długościami analogicznych wiązań w  $p$ -podstawionym benzenie. Z długościami wiązań C-F w  $m$ -

podstawionym benzenie korelują długości wiązań struktur 1-X-3-F-podstawionych.

- Z SESE X-(*p*-Ph)-CF<sub>3</sub> korelują długości wiązań C-CF<sub>3</sub> tetra- i penta(CF<sub>3</sub>)podstawionych pochodnych, które posiadają w pozycji 1 podstawnik -X, a w pozycji 7 grupę -CF<sub>3</sub>.
- Z SESE X-(*m*-Ph)-F korelują długości wiązań C-F w układach typu *meta* względem podstawnika -X: w pozycji 3 (podstawnik -X w pozycji 1) lub 7 (podstawnik -X w pozycji 2). Żadna z sond nie wykazuje korelacji z wartościami SESE X-(*p*-Ph)-F; prawdopodobną przyczyną jest przeciwstawne oddziaływanie rezonansowe i indukcyjne atomu fluoru.
- Wiele pochodnych naftalenu wykazuje korelację długości wiązania C-F/C-CF<sub>3</sub> względem stałej *F* po odrzuceniu podstawników dostarczających elektrony na sposób rezonansu.
- Średnia długość wiązań C-F i C-CF<sub>3</sub> badanych pochodnych naftalenu wykazuje korelację z parametrami empirycznymi i obliczonymi teoretycznie.
- Zmiany długości wiązania zależą od sposobu podstawienia pierścienia naftalenu, co pozwala opisać poszczególne pozycje podstawienia względem podstawnika -X. Długości wiązań C-F/C-CF<sub>3</sub> zmieniają się zgodnie z jednym lub kilkoma analizowanymi parametrami, zależnie od wzajemnego układu podstawników. Najważniejsze zależności przedstawiają się następująco:
  - długość wiązania C-F w pozycji 3 (gdy podstawnik -X zajmuje pozycję 1) koreluje z wartościami: stałej  $\sigma_m$ , SESE X-(*m*-Ph)-F, stałej *F* (bez podstawników wyciągających elektrony na sposób rezonansu) i długości wiązania C-F w *m*-podstawionym benzenie;
  - w pozycji 4 (gdy podstawnik -X zajmuje pozycję 1 lub 2) długość wiązania C-F koreluje z długością wiązania C-F w *p*-/*m*-podstawionym benzenie; ponadto wszystkie struktury podstawione atomem fluoru w pozycji 4 i podstawnikiem -X w pozycji 2 (układy typu *meta*) wykazują korelację ze stałą *F* (bez grup dostarczających elektronów na sposób rezonansu);
  - długość wiązania C-F w pozycji 5 (gdy podstawnik -X zajmuje pozycję 1 lub 2) bardzo dobrze koreluje z wartościami:  $\sigma_p$ , SESE X-(*m*-Ph)-F, stałej *F* (bez podstawników dostarczających elektrony rezonansowo) oraz z długością wiązania C-F w *p*-podstawionym benzenie;

- wszystkie struktury z podstawnikiem -CF<sub>3</sub>/-F w pozycji 6 (gdy podstawnik -X zajmuje pozycję 2; sondy typu *para*) wykazują wysoką precyzję zmian długości wiązania względem długości tego samego wiązania w *p*-podstawionym benzenie; sondy fluorowane (-F) wykazują również zadowalającą korelację ze stałą Hammetta  $\sigma_p$
- dla wiązania C-F w pozycji 7 (gdy podstawnik -X zajmuje pozycję 2; sondy typu *meta*) zachodzą korelacje długości tego wiązania z: SESE X-(*m*-Ph)-F, SESE danej pochodnej,  $\sigma_m$ , stałą  $F$  (dla ograniczonej liczby podstawników) oraz długością wiązania C-F w *m*-podstawionym benzenie;
- w przypadku podstawienia grupą -CF<sub>3</sub> w pozycji 7 (gdy podstawnik -X zajmuje pozycję 1; sondy typu *para*), długość wiązania C-CF<sub>3</sub> koreluje z SESE X-(*p*-Ph)-CF<sub>3</sub> i stałą  $\sigma_p$ ; korelacja ta jest widoczna dla pochodnych tri-, tetra- i penta(CF<sub>3</sub>)podstawionych;
- w przypadku podstawienia w pozycji 8 (gdy podstawnik -X zajmuje pozycję 2), długości wiązań C-F i C-CF<sub>3</sub> korelują ze stałą Hammetta  $\sigma_p$  i długością odpowiedniego wiązania w *p*-podstawionym benzenie; długość wiązania C-F koreluje również w wielu wypadkach ze stałą  $F$  (dla ograniczonej liczby podstawników);
- sonda **F-2-5678** wykazuje dużo słabsze korelacje długości wiązań C-F niż inne, podobne struktury, co oznacza, że dla sond podstawionych atomami fluoru lepsze korelacje uzyskuje się, jeśli atomy te są przyłączone do obu pierścieni naftalenu.
- Korelacje parametru *c*SAR dla poszczególnych podstawników z wziętymi pod uwagę parametrami są rzadkością. Tylko kilka struktur wykazuje zadowalające korelacje, wśród nich można wyróżnić: **C-1-6** i **C-2-6** (względem wartości własnego SESE, SESE *p*-/*m*-benzenu i stałych Hammetta), **F-1-4**, **F-2-6** i **F-2-8** (względem *c*SAR(X) i długości wiązania C-F) oraz **C-2-7** (względem  $\sigma_m$ , SESE X-(*m*-Ph)-CF<sub>3</sub>,  $F$  (dla mniejszej liczby podstawników) oraz długością wiązania C-CF<sub>3</sub>).

Podsumowując, badania prowadzone w ramach niniejszej rozprawy pozwoliły zaproponować nowe sondy dla badania efektu podstawnikowego o wysokiej czułości i precyzji. Na szczególną uwagę zasługują sondy oznaczone jako **C-2-5678**, **C-2-4568** i

**C-2-45678**, przy czym ostatnia z nich jest sondą efektu podstawnikowego o największej czułości spośród dotąd badanych. Większa czułość odpowiedzi zmian wartości SESE na zmiany przyłączonych podstawników pozwala określać charakter akceptoro-donorowy danych podstawników z mniejszą niepewnością. Powyższe badania stanowią krok na przód w kierunku tworzenia sond o coraz większej czułości.



## Aneksy: Wartości uzyskane w badaniach własnych

**Aneks 1. Wartości SESE [kcal mol<sup>-1</sup>] badanych związków organicznych uzyskane metodą B3LYP/6-311++G(d,p)**

Rodzaj struktury	Podstawnik											
	Br	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CHO	Cl	CN	F	H	NH <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	OH
X-( <i>p</i> -Ph)-F	-1,0	-0,6	-0,2	-0,1	-1,1	-0,7	-1,4	0,0	-1,2	-1,0	-0,8	-1,3
X-( <i>m</i> -Ph)-F	-0,9	-1,1	0,2	-1,0	-0,9	-1,5	-0,8	0,0	0,5	0,9	-1,8	-0,2
X-( <i>p</i> -Ph)-CF <sub>3</sub>	-0,9	-1,7	0,5	-1,7	-0,8	-2,1	-0,6	0,0	1,6	2,2	-2,6	0,6
X-( <i>m</i> -Ph)-CF <sub>3</sub>	-1,3	-1,7	0,3	-1,4	-1,2	-2,3	-1,1	0,0	0,6	1,1	-2,6	-0,3
C-1-3	-1,11	-1,42	0,30	-1,52	-1,10	-2,05	-0,91	0,00	0,48	0,59	-2,36	0,08
C-1-4	-0,91	-1,75	0,34	-2,02	-0,86	-2,05	-0,27	0,00	1,49	0,96	-2,65	0,85
C-1-5	-0,92	-1,20	-0,13	-1,22	-0,83	-1,27	-0,54	0,00	-0,12	0,12	-1,68	0,02
C-1-6	-0,70	-0,94	0,13	-0,90	-0,68	-1,36	-0,61	0,00	0,19	0,34	-1,48	-0,02
C-1-7	-0,84	-1,30	0,21	-1,18	-0,80	-1,77	-0,67	0,00	0,43	0,53	-1,89	0,14
C-2-4	-1,15	-1,42	0,19	-1,26	-1,16	-1,86	-1,19	0,00	0,06	0,50	-2,09	-0,58
C-2-5	-0,50	-0,94	0,31	-1,10	-0,48	-1,23	-0,40	0,00	0,68	0,97	-1,52	0,11
C-2-6	-0,55	-1,12	0,27	-1,15	-0,52	-1,42	-0,33	0,00	0,94	1,25	-1,76	0,38
C-2-7	-0,68	-1,14	0,19	-1,82	-0,65	-1,41	-0,54	0,00	0,52	0,80	-1,74	-0,52

C-2-8	-0,71	-1,30	0,27	-1,50	-0,58	-1,51	-0,33	0,00	1,15	1,38	-2,02	-0,37
C-1-36	-1,56	-2,26	0,52	-1,89	-1,60	-3,17	-1,46	0,00	0,73	1,11	-3,53	-2,04
C-1-45	-2,14	-3,31	-0,14	-3,31	-1,94	-3,35	-0,89	0,00	1,39	1,39	-4,85	0,67
C-1-47	-1,59	-2,95	0,59	-2,94	-1,45	-3,57	-0,89	0,00	1,93	1,65	-4,29	0,99
C-1-57	-1,56	-2,30	0,11	-2,15	-1,48	-2,85	-1,16	0,00	0,38	0,78	-3,37	0,18
C-2-45	-1,61	-2,33	0,60	-1,70	-1,62	-3,06	-1,65	0,00	0,78	1,93	-3,52	-0,54
C-2-68	-1,09	-2,19	0,57	-2,43	-1,04	-2,81	-0,66	0,00	2,09	2,80	-3,48	0,02
C-1-457	-2,66	-4,29	0,20	-4,01	-2,44	-4,80	-1,46	0,00	2,01	2,29	-6,24	0,90
C-1-3456	-2,75	-4,28	0,78	-1,72	-2,63	-5,34	-2,16	0,00	2,52	2,97	-6,22	0,94
C-1-3457	-3,13	-5,07	0,75	-2,48	-2,96	-6,03	-2,23	0,00	2,08	3,01	-7,08	-1,81
C-1-3467	-2,65	-4,68	1,07	-2,42	-2,55	-5,94	-1,97	0,00	3,00	3,04	-6,94	-1,27
C-1-3567	-2,90	-4,10	0,56	-1,54	-2,82	-5,39	-2,47	0,00	1,04	1,92	-6,17	0,13
C-1-4567	-2,72	-4,56	0,65	-2,17	-2,64	-5,41	-1,96	0,00	2,55	3,27	-6,54	0,88
C-2-4567	-2,31	-3,76	1,07	-3,61	-2,39	-4,99	-2,28	0,00	2,16	3,98	-5,85	0,03
C-2-4568	-2,31	-3,99	1,31	-3,51	-2,29	-5,14	-2,06	0,00	3,01	4,98	-6,10	0,76
C-2-4578	-2,51	-4,05	0,97	-3,39	-2,43	-5,24	-2,25	0,00	2,32	4,08	-6,08	0,38
C-2-4678	-2,41	-3,91	0,96	-3,28	-2,40	-5,16	-2,07	0,00	2,50	3,88	-6,09	0,63
C-2-5678	-1,64	-3,28	1,06	-2,96	-1,53	-4,22	-1,09	0,00	3,29	4,48	-5,14	1,41

C-1-34567	-3,10	-5,21	1,03	-2,59	-3,10	-6,61	-2,70	0,00	3,18	3,95	-7,60	1,06
C-2-45678	-2,56	-4,31	1,50	-3,63	-2,50	-5,61	-2,34	0,00	3,40	5,72	-6,62	0,88
F-1-3	-0,89	-1,19	0,23	-1,18	-0,90	-1,59	-0,80	0,00	0,49	0,48	-1,94	-1,44
F-1-4	-0,70	-0,27	-0,09	0,18	-0,81	-0,40	-1,09	0,00	-1,04	-0,40	-0,48	-1,07
F-1-5	-0,43	-0,54	0,10	-0,43	-0,41	-0,73	-0,37	0,00	0,12	0,11	-0,86	-0,05
F-1-6	-0,27	-0,40	0,06	-0,18	-0,21	-0,60	-0,19	0,00	0,11	0,22	-0,62	0,22
F-1-7	-0,27	-0,33	0,24	-0,12	-0,27	-0,59	-0,33	0,00	0,01	0,29	-0,42	-0,01
F-2-4	-0,83	-0,91	0,15	-0,68	-0,83	-1,14	-0,80	0,00	0,10	0,47	-1,37	-0,93
F-2-5	-0,32	-0,61	0,12	-0,67	-0,27	-0,76	-0,19	0,00	0,44	0,54	-0,97	-0,36
F-2-6	-0,30	-0,33	0,02	-0,20	-0,35	-0,42	-0,38	0,00	-0,16	-0,10	-0,45	-0,83
F-2-7	-0,20	-0,54	0,13	-0,54	-0,22	-0,68	-0,10	0,00	0,50	0,59	-0,88	0,24
F-2-8	-0,47	-0,67	0,10	-1,54	-0,43	-0,81	-0,33	0,00	0,40	0,64	-1,09	0,27
F-1-36	-2,19	-3,83	-0,68	-3,30	-1,92	-2,19	-1,16	0,00	-0,53	-2,23	-6,83	-0,12
F-1-45	-1,36	-1,06	-0,18	-0,45	-1,34	-1,09	-1,47	0,00	-1,08	-0,48	-1,61	-1,21
F-1-47	-0,95	-0,58	0,15	0,30	-1,03	-0,95	-1,44	0,00	-0,95	-0,06	-0,82	-1,10
F-1-57	-0,68	-0,89	0,35	-0,52	-0,65	-1,25	-0,69	0,00	0,14	0,46	-1,23	-0,07
F-2-45	-1,06	-1,48	0,35	-1,24	-1,05	-1,88	-0,93	0,00	0,68	1,14	-2,29	-0,63
F-2-68	-0,78	-0,95	0,16	-0,92	-0,76	-1,18	-0,68	0,00	0,24	0,58	-1,43	-0,01

F-1-457	-1,59	-1,38	0,04	-0,56	-1,58	-1,66	-1,71	0,00	-1,06	-0,14	-2,00	-1,18
F-1-3456	-3,30	-4,66	-0,84	-4,78	-3,03	-3,03	-2,44	0,00	-1,55	-2,60	-8,07	-1,23
F-1-3457	-3,36	-4,69	-0,68	-4,40	-3,08	-3,11	-2,68	0,00	-1,64	-2,59	-7,97	-1,53
F-1-3467	-2,91	-4,29	-0,54	-2,77	-2,74	-2,84	-2,44	0,00	-1,49	-2,26	-7,27	-1,17
F-1-3567	-3,18	-5,04	-0,76	-3,95	-2,86	-3,69	-2,21	0,00	-0,80	-2,21	-8,30	-0,62
F-1-4567	-2,72	-3,87	-0,84	-2,29	-2,46	-2,12	-2,03	0,00	-2,00	-2,76	-6,68	-1,19
F-2-4567	-1,48	-2,12	0,50	-1,80	-1,50	-2,80	-1,36	0,00	0,96	1,74	-3,29	-0,65
F-2-4568	-1,72	-2,34	0,56	-1,66	-1,69	-3,00	-1,60	0,00	0,99	1,81	-3,60	-0,97
F-2-4578	-1,66	-2,53	0,65	-1,99	-1,58	-3,25	-1,32	0,00	1,62	2,56	-4,00	-0,48
F-2-4678	-1,34	-1,90	0,85	-1,16	-1,33	-2,53	-1,16	0,00	1,24	2,00	-3,09	-0,65
F-2-5678	-1,20	-1,93	0,40	-1,60	-1,14	-2,46	-0,98	0,00	1,09	1,73	-2,99	-0,50
F-1-34567	-3,47	-4,92	-0,63	-3,33	-3,26	-3,55	-2,73	0,00	-1,51	-2,33	-8,40	-1,26
F-2-45678	-1,88	-2,72	0,63	-2,15	-1,86	-3,52	-1,68	0,00	1,39	2,43	-4,20	-0,75

**Aneks 2. Długości wiązań C-CF<sub>3</sub> badanych związków organicznych [Å] uzyskane metodą B3LYP/6-311++G(d,p)**

Rodzaj struktury	Pozycja	Podstawnik											
		Br	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CHO	Cl	CN	F	H	NH <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	OH
X-( <i>p</i> -Ph)-CF <sub>3</sub>	4	1,50433	1,50722	1,50211	1,50757	1,50407	1,50775	1,50315	1,50439	1,49641	1,49464	1,50892	1,49963
X-( <i>m</i> -Ph)-CF <sub>3</sub>	3	1,50666	1,50695	1,50427	1,50598	1,50666	1,50782	1,50641	1,50439	1,50472	1,50469	1,50830	1,50596
C-1-3	3	1,50379	1,50388	1,50207	1,50493	1,50385	1,50522	1,50372	1,50250	1,50289	1,50242	1,50519	1,50258
C-1-4	4	1,50797	1,51125	1,50568	1,51242	1,50734	1,51132	1,50561	1,50721	1,49977	1,50276	1,51239	1,50230
C-1-5	5	1,50862	1,50879	1,50823	1,50952	1,50863	1,50878	1,50805	1,50722	1,50832	1,50724	1,50964	1,50732
C-1-6	6	1,50328	1,50385	1,50210	1,50336	1,50341	1,50475	1,50367	1,50250	1,50214	1,50183	1,50454	1,50291
C-1-7	7	1,50423	1,50871	1,50257	1,50570	1,50389	1,50576	1,50357	1,50248	1,50127	1,50161	1,50667	1,50220
C-2-4	4	1,50954	1,50966	1,50721	1,50968	1,50948	1,51058	1,50916	1,50721	1,50825	1,50841	1,51060	1,50921
C-2-5	5	1,50774	1,50833	1,50679	1,50884	1,50781	1,50882	1,50781	1,50721	1,50651	1,50597	1,50916	1,50724
C-2-6	6	1,50300	1,50460	1,50165	1,50483	1,50287	1,50504	1,50241	1,50248	1,49908	1,49828	1,50577	1,50080
C-2-7	7	1,50378	1,50419	1,50236	1,50394	1,50364	1,50471	1,50382	1,50250	1,50243	1,50190	1,50501	1,50319
C-2-8	8	1,50768	1,50871	1,50663	1,50924	1,50747	1,50901	1,50703	1,50721	1,50438	1,50402	1,50948	1,50616
C-1-36	3	1,50563	1,50553	1,50384	1,50497	1,50570	1,50684	1,50561	1,50421	1,50470	1,50420	1,50686	1,50589
	6	1,50508	1,50548	1,50375	1,50539	1,50502	1,50614	1,50541	1,50420	1,50373	1,50344	1,50605	1,50436

C-1-45	4	1,51994	1,52320	1,51791	1,52395	1,51967	1,52343	1,51883	1,52004	1,51219	1,51476	1,52452	1,51521
	5	1,52073	1,52078	1,51998	1,51984	1,52075	1,52108	1,52075	1,51996	1,51967	1,51846	1,52140	1,51960
C-1-47	4	1,50870	1,51195	1,50670	1,51307	1,50838	1,51214	1,50687	1,50833	1,50079	1,50342	1,51341	1,50352
	7	1,50532	1,50636	1,50378	1,50661	1,50523	1,50674	1,50496	1,50385	1,50257	1,50282	1,50740	1,50357
C-1-57	5	1,51109	1,51117	1,51045	1,51066	1,51095	1,51114	1,51026	1,50966	1,51057	1,50949	1,51176	1,50972
	7	1,50540	1,50661	1,50384	1,50694	1,50537	1,50705	1,50491	1,50388	1,50251	1,50296	1,50783	1,50355
C-2-45	4	1,52256	1,52279	1,51995	1,52256	1,52256	1,52356	1,52269	1,51996	1,52128	1,52056	1,52375	1,52228
	5	1,52051	1,52102	1,51940	1,52120	1,52051	1,52141	1,52052	1,52004	1,51907	1,51815	1,52170	1,51985
C-2-68	6	1,50428	1,50585	1,50319	1,50593	1,50425	1,50625	1,50394	1,50388	1,50051	1,49938	1,50693	1,50228
	8	1,50988	1,51103	1,50891	1,51045	1,50966	1,51104	1,50908	1,50966	1,50656	1,50629	1,51178	1,50840
C-1-457	4	1,52096	1,52418	1,51905	1,52477	1,52075	1,52441	1,52007	1,52102	1,51320	1,51516	1,52542	1,51652
	5	1,52359	1,52347	1,52287	1,52265	1,52364	1,52389	1,52364	1,52279	1,52248	1,52114	1,52423	1,52258
	7	1,50586	1,50704	1,50444	1,50736	1,50594	1,50743	1,50559	1,50443	1,50303	1,50267	1,50773	1,50425
C-1-3456	3	1,52715	1,52684	1,52525	1,52583	1,52723	1,52795	1,52781	1,52580	1,52676	1,52670	1,52764	1,52664
	4	1,53570	1,53933	1,53398	1,54007	1,53549	1,53953	1,53451	1,53585	1,52735	1,52942	1,54027	1,53077
	5	1,53685	1,53681	1,53596	1,53572	1,53672	1,53681	1,53666	1,53587	1,53613	1,53496	1,53709	1,53566
	6	1,52614	1,52634	1,52500	1,52612	1,52633	1,52722	1,52699	1,52581	1,52519	1,52422	1,52726	1,52612

C-1-3457	3	1,52972	1,52937	1,52797	1,52841	1,52996	1,53068	1,53063	1,52867	1,52908	1,52920	1,53013	1,53044
	4	1,53394	1,53740	1,53193	1,53783	1,53355	1,53720	1,53232	1,53356	1,52495	1,52790	1,53813	1,52877
	5	1,52498	1,52485	1,52426	1,52386	1,52501	1,52512	1,52506	1,52420	1,52487	1,52250	1,52545	1,52547
	7	1,50716	1,50825	1,50574	1,50841	1,50711	1,50849	1,50694	1,50594	1,50443	1,50398	1,50926	1,50562
C-1-3467	3	1,53229	1,53257	1,53058	1,53155	1,53228	1,53297	1,53224	1,53051	1,53103	1,53021	1,53295	1,53200
	4	1,52555	1,52883	1,52355	1,52923	1,52509	1,52863	1,52355	1,52528	1,51686	1,51843	1,52976	1,52028
	6	1,52158	1,52220	1,52035	1,52234	1,52176	1,52295	1,52230	1,52100	1,52018	1,51952	1,52304	1,52098
	7	1,52065	1,52189	1,51915	1,52188	1,52067	1,52219	1,52063	1,51950	1,51774	1,51762	1,52286	1,51926
C-1-3567	3	1,50962	1,50942	1,50798	1,50878	1,50963	1,51060	1,50979	1,50844	1,50906	1,50845	1,51047	1,50869
	5	1,53239	1,53249	1,53195	1,53207	1,53248	1,53281	1,53225	1,53160	1,53176	1,53013	1,53281	1,53144
	6	1,53666	1,53713	1,53558	1,53728	1,53697	1,53801	1,53733	1,53604	1,53570	1,53487	1,53798	1,53659
	7	1,52802	1,52941	1,52641	1,52926	1,52800	1,52963	1,52785	1,52682	1,52480	1,52443	1,53017	1,52626
C-1-4567	4	1,52423	1,52745	1,52229	1,52830	1,52397	1,52783	1,52318	1,52436	1,51599	1,51729	1,52857	1,51962
	5	1,54247	1,54290	1,54159	1,54191	1,54257	1,54282	1,54204	1,54132	1,54133	1,54015	1,54334	1,54094
	6	1,53637	1,53681	1,53538	1,53706	1,53678	1,53786	1,53740	1,53601	1,53532	1,53405	1,53803	1,53653
	7	1,52748	1,52875	1,52547	1,52855	1,52727	1,52877	1,52704	1,52586	1,52397	1,52334	1,53003	1,52548

C-2-4567	4	1,52681	1,52695	1,52438	1,52685	1,52713	1,52798	1,52725	1,52427	1,52613	1,52477	1,52800	1,52684
	5	1,54184	1,54208	1,54081	1,54215	1,54180	1,54243	1,54198	1,54133	1,54071	1,54065	1,54276	1,54140
	6	1,53624	1,53770	1,53513	1,53766	1,53612	1,53807	1,53595	1,53598	1,53237	1,53108	1,53852	1,53411
	7	1,52695	1,52749	1,52576	1,52720	1,52707	1,52804	1,52726	1,52595	1,52561	1,52530	1,52853	1,52631
C-2-4568	4	1,52480	1,52482	1,52218	1,52450	1,52476	1,52561	1,52504	1,52183	1,52395	1,52316	1,52582	1,52478
	5	1,53700	1,53740	1,53612	1,53784	1,53710	1,53788	1,53744	1,53694	1,53564	1,53469	1,53811	1,53668
	6	1,52798	1,52936	1,52684	1,52944	1,52795	1,52960	1,52770	1,52782	1,52403	1,52291	1,53027	1,52591
	8	1,51469	1,51566	1,51426	1,51506	1,51461	1,51584	1,51432	1,51454	1,51192	1,51127	1,51624	1,51259
C-2-4578	4	1,52343	1,52361	1,52100	1,52364	1,52373	1,52457	1,52381	1,52089	1,52252	1,52157	1,52470	1,52349
	5	1,52516	1,52554	1,52426	1,52567	1,52516	1,52583	1,52530	1,52467	1,52393	1,52321	1,52594	1,52476
	7	1,53001	1,53022	1,52904	1,53008	1,53029	1,53122	1,52996	1,52912	1,52916	1,52919	1,53068	1,52930
	8	1,52772	1,52871	1,52704	1,52797	1,52748	1,52880	1,52722	1,52736	1,52468	1,52429	1,52935	1,52544
C-2-4678	4	1,51312	1,51310	1,51093	1,51295	1,51298	1,51381	1,51310	1,51100	1,51216	1,51211	1,51389	1,51275
	6	1,52794	1,52939	1,52654	1,52933	1,52784	1,52969	1,52755	1,52760	1,52380	1,52277	1,53040	1,52570
	7	1,53684	1,53712	1,53551	1,53678	1,53686	1,53769	1,53689	1,53603	1,53570	1,53537	1,53782	1,53614
	8	1,53133	1,53249	1,53033	1,53191	1,53134	1,53270	1,53092	1,53121	1,52789	1,52747	1,53345	1,52887

C-2-5678	5	1,53333	1,53367	1,53258	1,53396	1,53342	1,53410	1,53344	1,53302	1,53252	1,53191	1,53413	1,53316
	6	1,54254	1,54433	1,54231	1,54443	1,54234	1,54441	1,54225	1,54248	1,53772	1,53618	1,54528	1,54014
	7	1,54362	1,54387	1,54140	1,54335	1,54371	1,54451	1,54366	1,54248	1,54273	1,54249	1,54448	1,54303
	8	1,53317	1,53428	1,53268	1,53370	1,53304	1,53429	1,53272	1,53302	1,53001	1,52932	1,53492	1,53086
C-1-34567	3	1,52886	1,52854	1,52700	1,52746	1,52892	1,52952	1,52938	1,52737	1,52855	1,52849	1,52923	1,52839
	4	1,53503	1,53870	1,53334	1,53929	1,53478	1,53879	1,53403	1,53552	1,52636	1,52792	1,53965	1,53016
	5	1,54642	1,54648	1,54571	1,54550	1,54651	1,54657	1,54638	1,54552	1,54573	1,54458	1,54701	1,54534
	6	1,53736	1,53777	1,53629	1,53793	1,53761	1,53869	1,53825	1,53692	1,53612	1,53465	1,53891	1,53738
	7	1,52905	1,53035	1,52759	1,53035	1,52909	1,53066	1,52904	1,52788	1,52602	1,52495	1,53156	1,52751
C-2-45678	4	1,52880	1,52880	1,52641	1,52830	1,52902	1,52946	1,52966	1,52612	1,52867	1,52757	1,52978	1,52922
	5	1,54646	1,54664	1,54542	1,54686	1,54632	1,54719	1,54672	1,54618	1,54504	1,54412	1,54735	1,54604
	6	1,54699	1,54870	1,54601	1,54868	1,54711	1,54893	1,54701	1,54706	1,54237	1,54054	1,54959	1,54480
	7	1,54500	1,54539	1,54369	1,54477	1,54492	1,54572	1,54504	1,54410	1,54379	1,54334	1,54586	1,54425
	8	1,53789	1,53899	1,53705	1,53837	1,53775	1,53912	1,53755	1,53775	1,53413	1,53300	1,53975	1,53544
średnia długość wiązań C-CF <sub>3</sub>	-	1,52393	1,52487	1,52255	1,52474	1,52390	1,52528	1,52375	1,52305	1,52134	1,52098	1,52569	1,52245

**Aneks 3. Długości wiązań C-F badanych związków organicznych [Å] uzyskane metodą B3LYP/6-311++G(d,p)**

Rodzaj struktury	Pozycja	Podstawnik											
		Br	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CHO	Cl	CN	F	H	NH <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	OH
X-( <i>p</i> -Ph)-F	4	1,35440	1,35086	1,35820	1,35032	1,35468	1,34995	1,35612	1,35699	1,36146	1,36209	1,34722	1,35901
X-( <i>m</i> -Ph)-F	3	1,35333	1,35202	1,35804	1,35383	1,35329	1,35085	1,35289	1,35699	1,35803	1,35996	1,34961	1,35594
F-1-3	3	1,35414	1,35321	1,35774	1,35447	1,35415	1,35232	1,35377	1,35661	1,35790	1,35895	1,35078	1,35527
F-1-4	4	1,35546	1,35208	1,35850	1,35118	1,35588	1,35069	1,35699	1,35745	1,36181	1,35980	1,34892	1,35996
F-1-5	5	1,35615	1,35563	1,35805	1,35539	1,35617	1,35482	1,35583	1,35745	1,35761	1,35851	1,35446	1,35753
F-1-6	6	1,35513	1,35357	1,35721	1,35413	1,35488	1,35301	1,35520	1,35661	1,35737	1,35770	1,35209	1,35674
F-1-7	7	1,35456	1,35317	1,35773	1,35393	1,35467	1,35155	1,35484	1,35683	1,35821	1,35864	1,35134	1,35718
F-2-4	4	1,35401	1,35301	1,35823	1,35542	1,35408	1,35233	1,35326	1,35745	1,35724	1,35918	1,35123	1,35541
F-2-5	5	1,35606	1,35504	1,35813	1,35500	1,35643	1,35454	1,35636	1,35745	1,35917	1,35990	1,35377	1,35802
F-2-6	6	1,35535	1,35343	1,35785	1,35311	1,35566	1,35236	1,35625	1,35683	1,35978	1,36047	1,35120	1,35822
F-2-7	7	1,35500	1,35380	1,35760	1,35428	1,35513	1,35300	1,35485	1,35661	1,35845	1,35934	1,35217	1,35685
F-2-8	8	1,35592	1,35422	1,35847	1,35263	1,35611	1,35340	1,35676	1,35745	1,36063	1,36162	1,35152	1,35969
F-1-36	3	1,35253	1,35152	1,35597	1,35282	1,35247	1,35079	1,35217	1,35516	1,35617	1,35725	1,34918	1,35464
	6	1,35326	1,35197	1,35555	1,35272	1,35329	1,35147	1,35348	1,35485	1,35574	1,35613	1,35052	1,35505
F-1-45	4	1,34797	1,34463	1,35099	1,34284	1,34819	1,34322	1,34957	1,35014	1,35428	1,35218	1,34145	1,35266

F-1-45	5	1,34867	1,34785	1,35029	1,34880	1,34863	1,34725	1,34854	1,35031	1,35001	1,35086	1,34695	1,35017
F-1-47	4	1,35445	1,35104	1,35745	1,34951	1,35484	1,34982	1,35605	1,35614	1,36051	1,35858	1,34785	1,35910
	7	1,35287	1,35140	1,35591	1,35142	1,35294	1,34986	1,35305	1,35509	1,35631	1,35677	1,34957	1,35521
F-1-57	5	1,35195	1,35123	1,35353	1,35215	1,35192	1,35037	1,35168	1,35326	1,35321	1,35415	1,35024	1,35320
	7	1,35159	1,35015	1,35456	1,35013	1,35163	1,34864	1,35176	1,35377	1,35507	1,35549	1,34840	1,35392
F-2-45	4	1,34691	1,34600	1,35074	1,34805	1,34671	1,34515	1,34623	1,35014	1,34998	1,35185	1,34422	1,34820
	5	1,34870	1,34774	1,35061	1,34821	1,34900	1,34711	1,34919	1,35031	1,35152	1,35224	1,34648	1,35040
F-2-68	6	1,35237	1,35044	1,35470	1,35016	1,35261	1,34952	1,35312	1,35326	1,35668	1,35747	1,34838	1,35506
	8	1,35158	1,34985	1,35419	1,35059	1,35181	1,34910	1,35204	1,35377	1,35625	1,35688	1,34724	1,35518
F-1-457	4	1,34691	1,34356	1,35003	1,34190	1,34731	1,34247	1,34865	1,34919	1,35312	1,35108	1,34058	1,35177
	5	1,34476	1,34408	1,34613	1,34500	1,34450	1,34324	1,34437	1,34623	1,34595	1,34687	1,34293	1,34594
	7	1,34969	1,34817	1,35255	1,34809	1,34971	1,34665	1,34978	1,35197	1,35294	1,35347	1,34643	1,35187
F-1-3456	3	1,34253	1,34174	1,34558	1,34197	1,34244	1,34092	1,34211	1,34475	1,34563	1,34676	1,33967	1,34431
	4	1,33947	1,33639	1,34220	1,33548	1,33972	1,33514	1,34105	1,34125	1,34547	1,34344	1,33343	1,34404
	5	1,34012	1,33942	1,34136	1,33918	1,34008	1,33887	1,33989	1,34125	1,34125	1,34210	1,33877	1,34141
	6	1,34316	1,34198	1,34508	1,34251	1,34312	1,34147	1,34328	1,34475	1,34519	1,34561	1,34072	1,34461
F-1-3457	3	1,34340	1,34266	1,34643	1,34390	1,34329	1,34179	1,34301	1,34571	1,34643	1,34761	1,34045	1,34522
	4	1,33878	1,33555	1,34140	1,33427	1,33919	1,33449	1,34040	1,34077	1,34466	1,34272	1,33267	1,34343

F-1-3457	5	1,34454	1,34383	1,34605	1,34468	1,34429	1,34302	1,34414	1,34564	1,34584	1,34672	1,34278	1,34573
	7	1,34930	1,34770	1,35201	1,34774	1,34923	1,34620	1,34920	1,35119	1,35246	1,35304	1,34597	1,35135
F-1-3467	3	1,34328	1,34256	1,34641	1,34266	1,34326	1,34168	1,34297	1,34554	1,34638	1,34751	1,34033	1,34540
	4	1,34461	1,34158	1,34744	1,34068	1,34501	1,34033	1,34606	1,34620	1,35063	1,34861	1,33873	1,34898
	6	1,34146	1,34027	1,34349	1,34075	1,34163	1,33977	1,34155	1,34310	1,34366	1,34401	1,33891	1,34303
	7	1,34261	1,34123	1,34525	1,34190	1,34256	1,33974	1,34254	1,34441	1,34575	1,34624	1,33959	1,34477
F-1-3567	3	1,35020	1,34918	1,35351	1,34954	1,35019	1,34839	1,34969	1,35254	1,35377	1,35488	1,34689	1,35100
	5	1,34341	1,34278	1,34485	1,34265	1,34327	1,34196	1,34298	1,34408	1,34453	1,34545	1,34212	1,34285
	6	1,33540	1,33435	1,33722	1,33479	1,33552	1,33388	1,33553	1,33707	1,33740	1,33777	1,33295	1,33620
	7	1,34230	1,34096	1,34495	1,34164	1,34222	1,33953	1,34222	1,34387	1,34549	1,34602	1,33936	1,34368
F-1-4567	4	1,34676	1,34344	1,34971	1,34194	1,34711	1,34235	1,34840	1,34867	1,35275	1,35079	1,34017	1,35141
	5	1,33757	1,33702	1,33903	1,33811	1,33753	1,33638	1,33756	1,33872	1,33892	1,33973	1,33644	1,33897
	6	1,33549	1,33446	1,33732	1,33490	1,33554	1,33405	1,33569	1,33727	1,33743	1,33772	1,33322	1,33688
	7	1,34090	1,33952	1,34356	1,33971	1,34090	1,33813	1,34093	1,34271	1,34402	1,34452	1,33808	1,34300
F-2-4567	4	1,34575	1,34494	1,34942	1,34601	1,34569	1,34396	1,34486	1,34867	1,34868	1,35085	1,34326	1,34695
	5	1,33783	1,33677	1,33932	1,33667	1,33774	1,33643	1,33779	1,33872	1,34021	1,34068	1,33575	1,33917
	6	1,33622	1,33442	1,33798	1,33412	1,33628	1,33360	1,33672	1,33727	1,33997	1,34077	1,33281	1,33855
	7	1,34129	1,34014	1,34347	1,34059	1,34127	1,33942	1,34126	1,34271	1,34429	1,34516	1,33880	1,34260

F-2-4568	4	1,34523	1,34429	1,34904	1,34537	1,34506	1,34354	1,34414	1,34805	1,34832	1,35022	1,34262	1,34626
	5	1,34056	1,33947	1,34179	1,33928	1,34049	1,33890	1,34040	1,34166	1,34259	1,34335	1,33808	1,34187
	6	1,34249	1,34054	1,34435	1,34022	1,34252	1,33972	1,34301	1,34347	1,34643	1,34732	1,33850	1,34495
	8	1,35042	1,34850	1,35256	1,34917	1,35042	1,34791	1,35091	1,35171	1,35476	1,35556	1,34600	1,35196
F-2-4578	4	1,34466	1,34384	1,34844	1,34484	1,34439	1,34293	1,34360	1,34765	1,34771	1,34972	1,34193	1,34570
	5	1,34495	1,34374	1,34640	1,34375	1,34500	1,34327	1,34490	1,34597	1,34744	1,34819	1,34280	1,34639
	7	1,34164	1,34040	1,34365	1,34082	1,34157	1,33973	1,34156	1,34316	1,34446	1,34542	1,33915	1,34290
	8	1,34565	1,34394	1,34756	1,34446	1,34548	1,34330	1,34590	1,34686	1,34979	1,35066	1,34149	1,34702
F-2-4678	4	1,35097	1,35004	1,35472	1,35109	1,35061	1,34921	1,34987	1,35387	1,35388	1,35603	1,34829	1,35202
	6	1,34171	1,33981	1,34367	1,33961	1,34175	1,33894	1,34222	1,34261	1,34572	1,34656	1,33796	1,34414
	7	1,33562	1,33459	1,33754	1,33494	1,33560	1,33384	1,33553	1,33709	1,33817	1,33903	1,33334	1,33680
	8	1,34262	1,34094	1,34452	1,34143	1,34251	1,34031	1,34298	1,34345	1,34658	1,34744	1,33872	1,34403
F-2-5678	5	1,34431	1,34315	1,34585	1,34331	1,34430	1,34270	1,34427	1,34481	1,34680	1,34904	1,34212	1,34574
	6	1,33573	1,33403	1,33758	1,33372	1,33577	1,33320	1,33625	1,33652	1,33957	1,33867	1,33230	1,33806
	7	1,33531	1,33427	1,33730	1,33471	1,33528	1,33359	1,33527	1,33652	1,33793	1,34041	1,33308	1,33650
	8	1,34403	1,34253	1,34623	1,34300	1,34405	1,34187	1,34443	1,34481	1,34823	1,34734	1,34025	1,34552
F-1-34567	3	1,34217	1,34140	1,34520	1,34269	1,34211	1,34062	1,34173	1,34439	1,34522	1,34641	1,33929	1,34393
	4	1,33869	1,33547	1,34138	1,33412	1,33883	1,33448	1,34020	1,34045	1,34462	1,34270	1,33251	1,34321

F-1-34567	5	1,33765	1,33709	1,33884	1,33780	1,33754	1,33621	1,33731	1,33827	1,33866	1,33952	1,33629	1,33879
	6	1,33432	1,33322	1,33607	1,33375	1,33431	1,33286	1,33442	1,33595	1,33621	1,33662	1,33204	1,33565
	7	1,34064	1,33923	1,34318	1,33931	1,34057	1,33776	1,34052	1,34217	1,34364	1,34419	1,33774	1,34261
F-2-45678	4	1,34448	1,34367	1,34805	1,34452	1,34433	1,34267	1,34338	1,34730	1,34738	1,34958	1,34186	1,34546
	5	1,33806	1,33701	1,33959	1,33713	1,33802	1,33672	1,33810	1,33895	1,34046	1,34091	1,33591	1,33951
	6	1,33461	1,33285	1,33634	1,33259	1,33464	1,33206	1,33509	1,33538	1,33840	1,33933	1,33098	1,33692
	7	1,33364	1,33260	1,33559	1,33304	1,33360	1,33197	1,33359	1,33497	1,33627	1,33709	1,33127	1,33485
	8	1,34310	1,34138	1,34489	1,34193	1,34306	1,34084	1,34336	1,34405	1,34697	1,34793	1,33901	1,34442
średnia długość wiązań C-F	-	1,34514	1,34370	1,34755	1,34393	1,34517	1,34284	1,34529	1,34682	1,34844	1,34898	1,34191	1,34715

**Aneks 4. Wartości cSAR(X) i cSAR(Y) mono(F/CF<sub>3</sub>)podstawionych związków organicznych uzyskane metodą B3LYP/6-311++G(d,p)**

Rodzaj struktury	Parametr	Podstawnik											
		Br	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CHO	Cl	CN	F	H	NH <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	OH
C-1-3	cSAR(X)	0,01196	-0,31467	0,05211	-0,14099	0,01127	-0,17029	0,09709	0,04278	0,16789	0,09544	-0,14596	0,15631
	cSAR(CF <sub>3</sub> )	-0,14121	-0,16118	-0,15422	-0,16447	-0,14058	-0,14806	-0,13845	-0,16060	-0,14144	-0,15864	-0,14318	-0,14194
C-1-4	cSAR(X)	0,00530	-0,11898	0,03085	-0,15272	-0,00157	-0,15879	0,10740	0,05047	0,18985	0,11803	-0,13226	0,16980
	cSAR(CF <sub>3</sub> )	-0,29504	-0,42613	-0,29731	-0,22864	-0,29209	-0,09913	-0,14307	-0,13062	-0,18704	-0,51767	-0,08807	-0,16739
C-1-5	cSAR(X)	-0,01177	-0,13233	0,03428	-0,15799	-0,01058	-0,17423	0,08653	0,02810	0,14500	-0,08022	-0,16409	0,13751
	cSAR(CF <sub>3</sub> )	-0,13564	-0,13230	-0,14028	-0,13638	-0,12447	-0,12221	-0,13099	-0,13060	-0,13064	-0,15027	-0,12136	-0,13465
C-1-6	cSAR(X)	-0,00264	-0,19387	0,03284	-0,15445	-0,00961	-0,18922	0,09709	0,03047	0,14725	0,09745	-0,17336	0,13837
	cSAR(CF <sub>3</sub> )	-0,15105	-0,14310	-0,16337	-0,14834	-0,15145	-0,14402	-0,15109	-0,16060	-0,16314	-0,16659	-0,14114	-0,15673
C-1-7	cSAR(X)	-0,00091	-0,11818	0,05507	-0,36954	0,01286	-0,16440	0,09263	0,03796	0,15976	0,10427	-0,16492	0,14678
	cSAR(CF <sub>3</sub> )	-0,14442	-0,13442	-0,15869	-0,14599	-0,14555	-0,12715	-0,15077	-0,16060	-0,17304	-0,16574	-0,12623	-0,16328
C-2-4	cSAR(X)	-0,03039	-0,31467	0,01390	-0,16815	-0,02932	-0,22636	0,06268	0,00159	0,12824	0,14605	-0,20051	0,12093
	cSAR(CF <sub>3</sub> )	-0,10782	-0,16118	-0,12084	-0,12759	-0,10694	-0,31357	-0,10488	-0,13062	-0,11453	-0,12780	-0,10336	-0,09717
C-2-5	cSAR(X)	-0,02794	-0,14308	0,01721	-0,15489	-0,02677	-0,19893	0,06780	0,01300	0,13595	0,15936	-0,18956	0,12648
	cSAR(CF <sub>3</sub> )	-0,12772	-0,19394	-0,14392	-0,12390	-0,12762	-0,12130	-0,12236	-0,13062	-0,14092	-0,13339	-0,11925	-0,12492

C-2-6	cSAR(X)	-0,01692	-0,14147	0,02319	-0,15547	-0,01624	-0,18549	0,07271	0,01799	0,14939	0,16739	-0,18451	0,13296
	cSAR(CF <sub>3</sub> )	-0,15536	-0,14147	-0,16734	-0,13841	-0,15660	-0,13680	-0,16210	-0,16060	-0,18794	-0,19306	-0,12987	-0,17622
C-2-7	cSAR(X)	-0,02856	-0,14741	0,01733	-0,16153	-0,02768	-0,17937	0,06650	0,01177	0,13478	0,15630	-0,19853	0,11491
	cSAR(CF <sub>3</sub> )	-0,14958	-0,14741	-0,16186	-0,15130	-0,14952	-0,14346	-0,14890	-0,16060	-0,15981	-0,16366	-0,14217	-0,15444
C-2-8	cSAR(X)	-0,01181	-0,13441	0,03008	-0,14866	-0,01524	-0,16981	0,07594	0,02170	0,15475	-0,04148	-0,18380	0,13031
	cSAR(CF <sub>3</sub> )	-0,14080	-0,11819	-0,13997	-0,11900	-0,12839	-0,11356	-0,13272	-0,13062	-0,17024	-0,25414	-0,10756	-0,15566
F-1-3	cSAR(X)	0,01673	-0,10489	0,07423	-0,13229	0,03182	-0,16452	0,10496	0,05016	0,17641	0,12003	-0,14324	0,16211
	cSAR(F)	0,07387	0,06263	0,06390	0,04817	0,07447	0,06240	0,07652	0,05739	0,07744	0,06436	0,06606	0,08089
F-1-4	cSAR(X)	-0,00758	-0,14307	0,01373	-0,17404	-0,00644	-0,19160	0,06795	0,01469	0,12053	0,06805	-0,18260	0,13780
	cSAR(F)	0,08560	0,10740	0,07086	0,12113	0,08293	0,11747	0,06816	0,08009	0,04078	0,05681	0,12718	0,05069
F-1-5	cSAR(X)	0,00767	-0,13093	0,03075	-0,15965	0,00881	-0,18975	0,08291	0,04430	0,14441	0,09036	-0,15843	0,15471
	cSAR(F)	0,08410	0,08652	0,07905	0,08343	0,08398	0,08990	0,08291	0,08009	0,08129	0,07761	0,08927	0,07692
F-1-6	cSAR(X)	0,01114	-0,12236	0,03415	-0,16182	0,01232	-0,16994	0,08683	0,04789	0,14697	0,09339	-0,15406	0,15781
	cSAR(F)	0,06470	0,06780	0,05488	0,06180	0,06449	0,07010	0,06419	0,05739	0,05544	0,05106	0,07202	0,06088
F-1-7	cSAR(X)	-0,01988	-0,13272	0,03791	-0,16732	-0,01900	-0,19627	0,07624	0,02246	0,13449	0,08119	-0,19081	0,12855
	cSAR(F)	0,06964	0,07594	0,05920	0,07875	0,06867	0,08245	0,06430	0,05723	0,05477	0,05410	0,08432	0,05510
F-2-4	cSAR(X)	-0,01554	-0,13845	0,03099	-0,14966	-0,01922	-0,18411	0,07652	0,02125	0,14093	0,16031	-0,18432	0,12795
	cSAR(F)	0,10414	0,09709	0,08789	0,08966	0,10402	0,09745	0,10496	0,08009	0,10018	0,09586	0,10165	0,10343

F-2-5	cSAR(X)	-0,03256	-0,15109	0,01888	-0,17189	-0,03122	-0,19610	0,06419	0,00184	0,13008	0,14849	-0,20318	0,11155
	cSAR(F)	0,08532	0,08427	0,08036	0,07937	0,08531	0,08490	0,08683	0,08009	0,08311	0,08220	0,08513	0,08431
F-2-6	cSAR(X)	-0,04293	-0,16210	0,00361	-0,17969	-0,04143	-0,21535	0,05519	-0,00760	0,11592	0,13133	-0,21696	0,10060
	cSAR(F)	0,06151	0,07271	0,05221	0,07723	0,06030	0,07747	0,05129	0,05723	0,03770	0,03526	0,08400	0,04515
F-2-7	cSAR(X)	-0,02988	-0,14890	0,01658	-0,16378	-0,02861	0,10751	0,06717	0,01341	0,13308	0,15138	-0,20065	0,12584
	cSAR(F)	0,06585	0,06650	0,05658	0,06286	0,06590	0,06911	0,06723	0,05739	0,05974	0,05672	0,06956	0,06356
F-2-8	cSAR(X)	-0,03264	-0,15077	0,01367	-0,16761	-0,03131	-0,18261	0,06430	0,01057	0,13026	0,14916	-0,20367	0,12293
	cSAR(F)	0,08345	0,09263	0,07667	0,09416	0,08205	0,09551	0,07624	0,08009	0,06200	0,06076	0,10238	0,06468



## Dorobek naukowy autora

### Prezentacja posterowa:

Sokół A., *Fluor jako sonda efektu podstawnikowego w układach aromatycznych*, IV Poznańskie Sympozjum Młodych Naukowców, Poznań, 18.11.2017

### Publikacja naukowa:

Sokół A., Koroniak H., Hoffmann M., Siodła T., *Naphthalene vs. Benzene as a Transmitting Moiety: Towards the More Sensitive Trifluoromethylated Molecular Probes for the Substituent Effects*, *Molecules* 2022, 27, 4173-4190



## Literatura cytowana

- [1] Hammett L.P., *J. Am. Chem. Soc.* 1937, 59, 96–103
- [2] Kolditz L. (red.), *Chemia nieorganiczna*, PWN, Warszawa 1994
- [3] Cotton F. A., Wilkinson G., Gaus P. L., *Chemia nieorganiczna. Podstawy*, PWN, Warszawa 2002
- [4] Solomon E. P., Berg L. R., Martin D. W., *Biologia*, MULTICO Oficyna Wydawnicza, Warszawa 2007
- [5] Dąbrowska E., Balunowska M., Letko R., *Nowa Stomatologia* 2001, 4, 22-27
- [6] Murray R. K., Granner D. K., Mayes P. A., Rodwell V. W., *Biochemia Harpera*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1995
- [7] Strona internetowa Drugs.com, *Fluorouracil (Systemic)*, 2021. <https://www.drugs.com/monograph/fluorouracil-systemic.html>. Dostęp: 11.08.2022
- [8] Joag G. M., Sise A., Murillo J. C., Sayed-Ahmed I. O., Wong J. R., Mercado C., Galor A., Karp C. L., *Ophthalmology* 2016, 123, 7, 1442-1448
- [9] Kaur R. R., Alikhan A., Maibach H. I., *J. Dermatolog. Treat.* 2010, 21, 5, 267-271
- [10] Moore A. Y., *J. Dermatolog. Treat.* 2009, 20, 6, 328-335
- [11] Strona internetowa Drugs.com, *Triamcinolone (Systemic)*, 2021. <https://www.drugs.com/monograph/triamcinolone-systemic.html>. Dostęp: 11.08.2022
- [12] Day R. O., Furst D. E., van Riel P. L. C. M., Bresnihan B. (red.), *Antirheumatic Therapy: Actions and Outcomes*, Birkhäuser Verlag, Basel-Boston-Berlin 2005
- [13] Studer, F. R., Grätz, K. W., Mutzbauer, T.S., *Oral Maxillofac. Surg.* 2012, 16, 341–347
- [14] Quincozes-Santos, A.; Bobermin, L.; Tonial, R.P.L.; Bambini-Junior, V., *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2010, 260, 475–481
- [15] Dong C., Chen Y., Li H. J., Yang Y., Zhang H. T., Ke K., Shi X.-N., Liu X., Li L., Ma J., Kung H., Chen C., Lin M. C., *Int. J. Biol. Sci.* 2019, 15, 1523–1532
- [16] Liew A., Verma S., Lye Y. P., Edimansyah A., Subramaniam M., Vaingankar J., Chong S.A. *J. Psychopharmacol.* 2010, 24, 973–980
- [17] Tardy M., Huhn M., Engel R. R., Leucht S., *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014, CD009230

- [18] Seitz D. P., Gill S.S., Conn D.K., *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2010, 25, 1296–1305
- [19] Xu D., Wang C., Zhu X., Zhao W., Jiang B., Cui S., Sun Y., Cui Z., *Psychiatry Res.* 2020, 285, 112708
- [20] Kudryashov N. V., Kalinina T. S., Shimshirt A. A., Volkova A. V., Narkevich V. B., Naplekova P. L., Kasabov K. A., Kudrin V. S., Voronina T. A., Fisenko V. P., *Behav. Pharmacol.* 2018, 29, 375–378
- [21] Bielański A., *Podstawy chemii nieorganicznej*, PWN, Warszawa 2007
- [22] Lee J. D. *Zwięzła chemia nieorganiczna*, PWN, Warszawa 1997
- [23] O'Hagan D., *Chem. Soc. Rev.* 2008, 37, 308–319
- [24] Smart B. E., *J. Fluor. Chem.* 2001, 109, 3-11
- [25] Al-Maharik N., Cordes D. B., Slavin A. M. Z., Bühl M., O'Hagan D., *Org. Biomol. Chem.* 2020, 18, 878-887
- [26] Chambers, R.D. *Fluorine in Organic Chemistry*, Blackwell Publishing Ltd.: Hoboken, NJ, USA, 2004
- [27] Jenkins C. L., Lin G., Duo J., Rapolu D., Guzei I. A., Raines R. T., Krow G. R., *J. Org. Chem.* 2004, 69, 25, 8565–8573
- [28] Kiplinger J. K., Richmond T. G., Osterberg C. E., *Chem. Rev.* 1994, 94, 2, 373-431
- [29] Pilarek M., Szewczyk K., *Biotechnologia* 2005, 2 (69), 125-150
- [30] Strona internetowa PubChem (National Library of Medicine), *Fluorobenzene*, 2005. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fluorobenzene>. Dostęp: 11.08.2022
- [31] Strona internetowa Jet Propulsion Laboratory, *Sampling System*, 2009. <https://web.archive.org/web/20090327083447/http://msl-scicorer.jpl.nasa.gov/samplingsystem/>. Dostęp: 11.08.2022
- [32] Szatyłowicz H., Jezuita A., Krygowski T., *Struct. Chem.* 2019, 30, 1529–1548
- [33] Sokołowski J., Kupryszewski G., *Teoretyczne podstawy chemii organicznej*, Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa 1972
- [34] Haynes W. M. (red.), *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, wyd. 95, CRC Press, Boca Raton 2014
- [35] Clayden J., Greeves N., Warren S., *Organic Chemistry*, 2<sup>nd</sup> ed., Oxford University Press, New York 2012
- [36] Schlosser M., *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 110, 1496-1513

- [37] Kortüm G., Vogel W., Andrussow K., *Dissoziationskonstanten organischer Säuren in wässriger Lösung*, Butterworths, London, 1961
- [38] McMurry J., *Chemia organiczna. Tom 3.*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2005
- [39] Exner O., Böhm S., *New J. Chem.* 2008, 32, 1449-1453
- [40] Ghaffarzadeh M., Rahbar S., *J. Chem. Res.* 2014, 38, 200-201
- [41] Hansch C., Leo A., Taft R.W., *Chem. Rev.* 1991, 97, 165–195
- [42] Roberts J. D., Moreland W. T., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 2167
- [43] Swain C. G., Lupton E. C., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 4328-4337
- [44] Hansch, C., Leo A., Unger S. H., Kim K. H., Nikaitani D., Lien E. J., *J. Med. Chem.* 1973, 16, 1207-1216
- [45] Grob C. A., Schlageter M. G., *Helv. Chim. Acta* 1976, 59, 264-276
- [46] Young D. C., *Computational Chemistry*, Wiley-Interscience, New York 2001
- [47] Piela L., *Idee chemii kwantowej*, PWN, Warszawa 2011
- [48] Jensen F., *Introduction to Computational Chemistry*, Wiley, Chichester 1999
- [49] Becke A. D., *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 7, 5648-5652
- [50] Lee C., Yang W., Parr R. G., *Phys. Rev. B* 1988, 37, 785–789
- [51] Krishnan R., Binkley J. S., Seeger R., Pople J. A., *J. Chem. Phys.* 1980, 72, 650–654
- [52] Wojciechowski P. M., *Wiad. Chem.* 2005, 59, 3-4, 193-212
- [53] Krygowski, T. M., Palusiak, M., Płonka, A., Zachara-Horeglad, J. E., *J. Phys. Org. Chem.* 2007, 20, 297–306
- [54] Siodła T., Ozimiński, W. P., Hoffmann M., Koroniak H., Krygowski T. M., *J. Org. Chem.* 2014, 79, 7321-7331
- [55] Szatyłowicz H., Krygowski T., *Wiad. Chem.* 2017, 71, 7-8
- [56] Ozimiński W. P., Dobrowolski J. C., *J. Phys. Org. Chem.* 2009, 22, 769–778
- [57] Szatyłowicz H., Jezuita A., Ejsmont K., Krygowski T., *J. Phys. Chem. A* 2017, 121, 27, 5196–5203
- [58] Sadlej-Sosnowska N., *Chem. Phys. Lett.* 2007, 447, 192-196
- [59] Dewar M. J. S, Grisdale P. J., *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 18, 3546–3548
- [60] Wells P. R., Adcock W., *Aust. J. Chem.* 1965, 18, 1365–1376
- [61] Adcock W., Dewar M. J. S., *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 379–385
- [62] Kovaček D., Maksić Z. B., Novak I., *J. Phys. Chem. A* 1997, 101, 1147–1154

- [63] Eckert-Maksić M., Klessinger M., Antol I., Maksić Z. B., *J. Phys. Org. Chem.* 1997, 10, 415–419
- [64] Sokół A., Koroniak H., Hoffmann M., Siodła T., *Molecules* 2022, 27, 4173-4190
- [65] Siodła T., Anastaziak K., Koroniak H., *J. Mol. Struct.* 2021, 1246, 131186-131192
- [66] Schwabe T., Grimme S., *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 569–579
- [67] Szatyłowicz H., Siodła T., Stasyuk O. A., Krygowski T. M., *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2016, 18, 11711–11721
- [68] Szatyłowicz H., Jezuita A., Siodła T., Varaksin K. S., Domański M. A., Ejsmont K., Krygowski T. M., *ACS Omega* 2017, 2, 7163–7171
- [69] Szatyłowicz H., Jezuita A., Marek P. H., Krygowski T. M., *RSC Adv.* 2019, 9, 31343–31356
- [70] Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H. P., Izmaylov A. F., Bloino J., G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery, Jr. J. A., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staroverov V. N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J. M., Klene M., Knox J. E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Dapprich S., Daniels A. D., Farkas O., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cioslowski J., Fox D. J., *Gaussian 09, Revision, B.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010
- [71] Favre H. A., Powell W. H., *Nomenclature of Organic Chemistry. IUPAC Recommendations and Preferred Names 2013*. RSC Publishing, 2014
- [72] Wieczorkiewicz P. A., Szatyłowicz H., Krygowski T. M., *Struct. Chem.* 2021, 32, 3, 915-923
- [73] Jabłoński M., Krygowski T. M., *Chem. Phys. Lett.* 2021, 771, 138464
- [74] Szatyłowicz H., Jezuita A., Ejsmont K., Krygowski T., *Struct. Chem.* 2017, 28, 4, 1125-1132

## Wykaz rysunków

Rys. 1. Diagram orbitali molekularnych w cząsteczce F <sub>2</sub> .	9
Rys. 2. Diagram orbitali molekularnych w cząsteczce HF.	10
Rys. 3. Rodzaje efektu podstawnikowego: (a) klasyczny efekt podstawnika; (b) odwrotny efekt podstawnika; (c) wpływ podstawnika na właściwości pierścienia aromatycznego.	14
Rys. 4. Porównanie budowy cząsteczki i pierwszych stałych dysocjacji kwasowej kwasu maleinowego i kwasu fumarowego.	16
Rys. 5. Struktury rezonansowe fenolu.	18
Rys. 6. Mechanizm reakcji bromowania fenolu.	18
Rys. 7. Struktury rezonansowe nitrobenzenu.	19
Rys. 8. Mechanizm reakcji bromowania nitrobenzenu. W czerwone ramki ujęto struktury niekorzystne energetycznie.	19
Rys. 9. Mechanizm reakcji nitrowania trifluorometylobenzenu. W czerwone ramki ujęto struktury niekorzystne energetycznie.	21
Rys. 10. Struktury rezonansowe fluorobenzenu.	21
Rys. 11. Mechanizm reakcji aromatycznej substytucji elektrofilowej fluorobenzenu (X – elektrofil).	22
Rys. 12. Reakcja dysocjacji podstawionego lub niepodstawionego kwasu benzoowego.	23
Rys. 13. Ogólny wzór 4-podstawionych pochodnych kwasu bicyklo[2.2.2]oktano-1-karboksyłowego.	24
Rys. 14. Ogólny wzór pochodnych chinkulidyny.	25
Rys. 15. Diagram poziomów energetycznych orbitali NHO i orbitali NBO.	30
Rys. 16. Graficzne przedstawienie zmian długości wiązań C-F (a) i C-CF <sub>3</sub> (b) w wyniku zmian charakteru akceptoro-donorowego podstawnika dołączonego do pierścienia aromatycznego (GWE – grupa wyciągająca elektrony; GDE – grupa dostarczająca elektrony).	33
Rys. 17. Możliwe struktury naftalenu o podstawieniu typu <i>para</i> . Kolorem czerwonym zaznaczono struktury o innym (niż w podstawieniu <i>para</i> ) wzajemnym położeniu podstawników -X i -Y, co może mieć wpływ na występujący efekt pola.	35

Rys. 18. Możliwe struktury naftalenu o podstawieniu typu <i>meta</i> . Kolorem czerwonym zaznaczono strukturę o innym wzajemnym położeniu podstawników, która ze względu na stłoczenie steryczne, nie była analizowana w niniejszej rozprawie (zgodnie z podejściem Hammetta).	35
Rys. 19. Abstrakt graficzny publikacji Sokoła i in., ukazujący zależność między liczbą podstawników, czułością sondy i niepewnością pomiarową charakteru podstawnika.	36
Rys. 20. Typy pochodnych naftalenu oraz ich oznaczenia.	40
Rys. 21. Podobieństwo strukturalne pochodnej <b>C-2-6</b> (a) i <i>p</i> -trifluorometylo-X-benzenu (b).	43
Rys. 22. Podobieństwo strukturalne pochodnej <b>C-2-7</b> (a) i <i>m</i> -trifluorometylo-X-benzenu (b).	44
Rys. 23. Porównanie struktury cząsteczek pochodnych <b>C-1-5</b> (a) i <b>C-2-6</b> (b).	44
Rys. 24. Podobieństwo strukturalne pochodnej <b>C-1-4</b> (a) i <i>p</i> -trifluorometylo-X-benzenu (b).	49
Rys. 25. Podobieństwo strukturalne pochodnej <b>C-2-5678</b> do tripodstawionego benzenu; na pomarańczowo zaznaczono fragment cząsteczki, który można uznać za podstawnik „tetrakis(trifluorometylo)alkadienyłowy”.	50
Rys. 26. Porównanie wybranych zależności wartości SESE analizowanych pochodnych od wartości SESE <i>p</i> -podstawionych pochodnych benzenu.	52
Rys. 27. Deformacja pierścienia aromatycznego w pochodnych typu <b>C-1-45</b> , <b>C-2-45</b> (a) oraz <b>C-1-457</b> (b) (X=H; w tym przypadku pochodne <b>C-1-45</b> , <b>C-2-45</b> są tożsame).	53
Rys. 28. Podobieństwo strukturalne pochodnej <b>C-1-3</b> (a) i <i>m</i> -trifluorometylo-X-benzenu (b).	54
Rys. 29. Podobieństwo strukturalne pochodnej <b>C-1-6</b> (a) i <i>m</i> -trifluorometylo-X-benzenu (b).	54
Rys. 30. Porównanie wybranych zależności wartości SESE analizowanych pochodnych od wartości SESE <i>m</i> -podstawionych pochodnych benzenu.	56
Rys. 31. Podobieństwo strukturalne pochodnej <b>C-2-4</b> (a) i <i>m</i> -trifluorometylo-X-benzenu (b).	58
Rys. 32. Porównanie wybranych zależności wartości SESE analizowanych pochodnych od wartości stałych Hammetta $\sigma_p$ i $\sigma_m$ .	61

Rys. 33. Podobieństwo strukturalne pochodnej <b>F-1-4</b> (a) i <i>p</i> -fluoro- <i>X</i> -benzenu (b).	68
Rys. 34. Porównanie struktury cząsteczek wybranych pochodnych $\alpha$ - i $\beta$ - <i>X</i> -poli(F)podstawionych oraz współczynników determinacji ( $R^2$ ) i współczynników kierunkowych prostych regresji ( <i>a</i> ) dla korelacji między wartościami SESE tych pochodnych a wartościami SESE <i>X</i> -( <i>m</i> -Ph)-F.	70
Rys. 35. Podobieństwo strukturalne pochodnej <b>F-2-4</b> (a) i <i>m</i> -fluoro- <i>X</i> -benzenu (b).	71
Rys. 36. Podobieństwo strukturalne pochodnej <b>F-1-3</b> (a) i <i>m</i> -fluoro- <i>X</i> -benzenu (b).	71
Rys. 37. Zależności SESE pochodnych naftalenu od SESE <i>X</i> -( <i>m</i> -Ph)-F: (a) zależność dla <b>F-2-4</b> ; (b) zależność dla <b>F-2-4</b> z pominięciem podstawnika –NO <sub>2</sub> ; (c) zależność dla <b>F-1-3</b> ; (d) zależność dla <b>F-1-3</b> z pominięciem podstawnika –NO <sub>2</sub> . Na pomarańczowo zaznaczono punkty odpowiadające pochodnym nitrowanym.	72
Rys. 38. Porównanie wybranych zależności wartości SESE analizowanych pochodnych od wartości SESE <i>X</i> -( <i>m</i> -Ph)-F.	73
Rys. 39. Zależność średnich długości wiązań C-F i C-CF <sub>3</sub> wszystkich badanych sond dla poszczególnych podstawników od stałej Hammetta $\sigma_p$ .	75
Rys. 40. Wykresy zależności średnich długości wiązań C-CF <sub>3</sub> badanych pochodnych naftalenu dla poszczególnych podstawników – <i>X</i> od: (a) stałej Hammetta $\sigma_p$ ; (b) SESE <i>X</i> -( <i>p</i> -Ph)-CF <sub>3</sub> .	85
Rys. 41. Wykresy zależności średnich długości wiązań C-F badanych pochodnych naftalenu dla poszczególnych podstawników – <i>X</i> od: (a) SESE <i>X</i> -( <i>m</i> -Ph)-CF <sub>3</sub> ; (b) stałej <i>F</i> (dla zmniejszonej liczby podstawników); c) długości wiązania C-F w <i>X</i> -( <i>p</i> -Ph)-F.	86



## Wykaz tabel

Tab. 1. Długości wybranych wiązań między atomem węgla a atomami innych pierwiastków.	12
Tab. 2. Porównanie stałych dysocjacji kwasu octowego i jego fluorowanych pochodnych.	15
Tab. 3. Porównanie stałych dysocjacji kwasu propionowego i jego chlorowanych pochodnych.	15
Tab. 4. Wartości stałych $\sigma_p$ , $\sigma_m$ , $F$ oraz $R$ dla wybranych podstawników.	41
Tab. 5. Zależność wartości SESE pochodnych zawierających jako sondę grupę $-\text{CF}_3$ od stałych literaturowych.	45
Tab. 6. Zależność wartości SESE pochodnych zawierających jako sondę atom fluoru od stałych literaturowych.	47
Tab. 7. Otrzymane wartości współczynnika kierunkowego prostych regresji ( $a$ ) oraz wartości obliczone przy założeniu całkowitej addytywności ( $a_s$ ) dla poli( $\text{CF}_3$ )podstawionych pochodnych naftalenu, dla zależności ich wartości SESE od SESE X-( $p$ -Ph)- $\text{CF}_3$ . Podano także błąd względny ( $\eta$ ) dla otrzymanej wartości $a$ .	53
Tab. 8. Otrzymane wartości współczynnika kierunkowego prostych regresji ( $a$ ) oraz wartości obliczone przy założeniu całkowitej addytywności ( $a_s$ ) dla poli( $\text{CF}_3$ )podstawionych pochodnych naftalenu, dla zależności ich wartości SESE od SESE X-( $m$ -Ph)- $\text{CF}_3$ . Podano także błąd względny ( $\eta$ ) dla otrzymanej wartości $a$ .	57
Tab. 9. Otrzymane wartości współczynnika kierunkowego prostych regresji ( $a$ ) oraz wartości obliczone przy założeniu całkowitej addytywności ( $a_s$ ) dla poli( $\text{CF}_3$ )podstawionych pochodnych naftalenu, dla zależności ich wartości SESE od $\sigma_p$ i $\sigma_m$ . Podano także błąd względny ( $\eta$ ) dla otrzymanej wartości $a$ .	60
Tab. 10. Otrzymane wartości współczynnika kierunkowego prostych regresji ( $a$ ) oraz wartości obliczone przy założeniu całkowitej addytywności ( $a_s$ ) dla poli( $\text{CF}_3$ )podstawionych pochodnych naftalenu, dla zależności ich wartości SESE od $R$ i $F$ (dla ograniczonej liczby podstawników, jak opisano w tekście). Podano także błąd względny ( $\eta$ ) dla otrzymanej wartości $a$ .	64

Tab. 11. Otrzymane wartości współczynników determinacji ( $R^2$ ) między wartościami SESE pochodnych naftalenu i benzenu, dla dwóch różnych metod obliczeniowych	65
Tab. 12. Zależność wartości SESE pochodnych zawierających jako sondę atom fluoru od stałych literaturowych.	67
Tab. 13. Współczynniki determinacji ( $R^2$ ) dla zależności długości wiązań C-CF <sub>3</sub> badanych pochodnych od stałych literaturowych i wartości wyznaczonych w badaniach własnych.	77
Tab. 14. Współczynniki determinacji ( $R^2$ ) dla zależności długości wiązań C-F badanych pochodnych od stałych literaturowych i wartości wyznaczonych w badaniach własnych.	80
Tab. 15. Współczynniki determinacji ( $R^2$ ) dla zależności uśrednionych długości wiązań C-CF <sub>3</sub> i C-F badanych pochodnych od stałych literaturowych i wartości wyznaczonych w badaniach własnych.	84
Tab. 16. Współczynniki determinacji ( $R^2$ ) dla zależności wartości cSAR(X), cSAR(CF <sub>3</sub> ) i cSAR(F) badanych pochodnych od stałych literaturowych i wartości wyznaczonych w badaniach własnych.	92
Aneks 1. Wartości SESE [kcal mol <sup>-1</sup> ] badanych związków organicznych uzyskane metodą B3LYP/6-311++G(d,p)	103
Aneks 2. Długości wiązań C-CF <sub>3</sub> badanych związków organicznych [Å] uzyskane metodą B3LYP/6-311++G(d,p)	107
Aneks 3. Długości wiązań C-F badanych związków organicznych [Å] uzyskane metodą B3LYP/6-311++G(d,p)	112
Aneks 4. Wartości cSAR(X) i cSAR(Y) mono(F/CF <sub>3</sub> )podstawionych związków organicznych uzyskane metodą B3LYP/6-311++G(d,p)	117

## Article

# Naphthalene vs. Benzene as a Transmitting Moiety: Towards the More Sensitive Trifluoromethylated Molecular Probes for the Substituent Effects

 Adam Sokół , Henryk Koroniak, Marcin Hoffmann and Tomasz Siodła \* 

Faculty of Chemistry, Adam Mickiewicz University in Poznań, Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań, Poland; adam.sokol@amu.edu.pl (A.S.); henryk.koroniak@amu.edu.pl (H.K.); marcin.hoffman@amu.edu.pl (M.H.)

\* Correspondence: tsiodla@amu.edu.pl

**Abstract:** The application of DFT computational method (B3LYP/6-311++G(d,p)) to mono- and poly(CF<sub>3</sub>)substituted naphthalene derivatives helps to study changes in the electronic properties of these compounds under the influence of 11 substituents (-Br, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CHO, -Cl, -CN, -F, -NH<sub>2</sub>, -NMe<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, and -OH) to confront substituent effects in naphthalene with an analogous situation in benzene. This paper shows the dependencies of theoretically calculated SESE (Substituent Effect Stabilization Energy) values on empirically determined, well-defined Hammett-type constants ( $\sigma_p$ ,  $\sigma_m$ ,  $R$ , and  $F$ ). Described poly(CF<sub>3</sub>)substituted derivatives of naphthalene are, so far, the most sensitive molecular probes for the substituent effects in the aromatic system. The presence of the trifluoromethyl groups of such an expressive nature significantly increases the sensitivity of the SESE to changes caused by another substitution. Further, the more -CF<sub>3</sub> groups are attached to the naphthalene ring, the more sensitive the probe is. Certain groups of probes show additivity of sensitivity: the obtained sensitivity relates to the sum of the sensitivities of the mono(CF<sub>3</sub>)substituted probes.

**Keywords:** naphthalene; substituent effect; density functional theory (DFT); substituent effect stabilization energy (SESE); trifluoromethyl group



**Citation:** Sokół, A.; Koroniak, H.; Hoffmann, M.; Siodła, T. Naphthalene vs. Benzene as a Transmitting Moiety: Towards the More Sensitive Trifluoromethylated Molecular Probes for the Substituent Effects. *Molecules* **2022**, *27*, 4173. <https://doi.org/10.3390/molecules27134173>

Academic Editor: Vito Capriati

Received: 7 June 2022

Accepted: 28 June 2022

Published: 29 June 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

The substituent effect is one of the most useful concepts in modern organic chemistry. It describes how rearrangements of groups in a molecule affects its properties. The substituent effect is described by the substituent constant,  $\sigma$ , given by the equation proposed by Hammett [1]. As a model reaction in determining substituent constants, the dissociation of unsubstituted and  $p$ -/ $m$ -substituted benzoic acids was chosen. Then the substituent constant is given by Equation (1):

$$\sigma_{p/m} = \log K_{p/m}(X) - \log K \quad (1)$$

where  $K_{p/m}(X)$  and  $K$  are the dissociation constants for  $p$ -/ $m$ - $X$ -substituted and unsubstituted benzoic acids. The difference between these constants describes the effect of substituent  $X$  on the stability of the carboxylate anion. To simplify, it has been assumed that substituent effects consist mainly of two components: an inductive and a resonance. In the *para* position, both components are essential. It follows that the substituent constant can be split according to the equation:

$$\sigma_p = \sigma_I + \sigma_R \quad (2)$$

where  $\sigma_I$  and  $\sigma_R$  correspond to the inductive and resonance components, respectively. In the *meta* position, the resonance component is negligible because there are hardly any

resonance interactions between both groups of atoms. However, identifying the Hammett constant  $\sigma_m$  with its inductive component  $\sigma_I$  is only a useful simplification [2].

In recent decades, many other substituent constants have been introduced. Swain and Lupton defined parameters  $F$  (for field/inductive effect) and  $R$  (for resonance effect) and calculated them for about 200 substituents. These parameters were later normalized to be reconciled with the following dependence [2]:

$$\sigma_p \approx F + R \quad (3)$$

Most of these empirical approaches are appropriate for benzene or other aromatic systems. Substituent constants can successfully predict the rate constants and equilibrium constants of various groups of reactions. However, Hammett-like approaches have limits. The value of the substituent constant depends on the solvent. Moreover, some benzoic acid derivatives are insoluble in water, so measuring dissociation constants is impossible. More complex derivatives could also be hard to synthesize. Nowadays, quantum-chemical methods are used to study the dependence of compound properties on molecular structure. Many parameters, such as electrostatic potentials [3], HOMO/LUMO energies [4], energy decomposition analysis (EDA) [5], or charge of the substituent active region (qSAR) [6], correlate well with Hammett constants  $\sigma$ . One of the more important parameters is SESE (substituent effect stabilization energy), based on a homodesmotic reaction approach [7–12]. SESE is calculated for the hypothetical homodesmotic reaction:

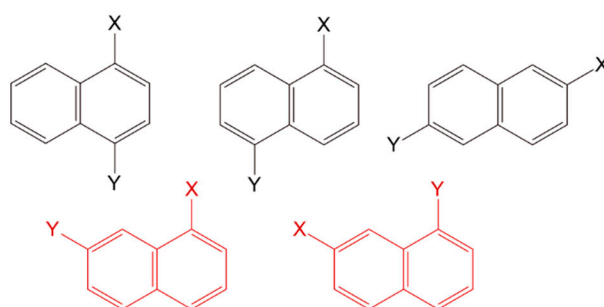


as follows:

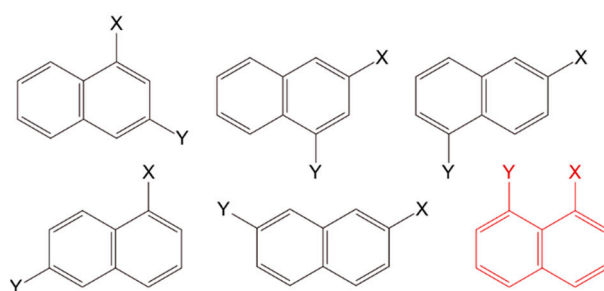
$$SESE = E_{X-R} + E_{R-Y} - E_{X-R-Y} - E_R \quad (5)$$

SESE describes how two substituents  $X$  and  $Y$  interact with each other. The substituent  $Y$  could be a probe group, while  $R$  acts as a transmitting moiety. In molecule  $X-R-Y$ , the two substituents interact with each other as they are attached to the same ring. On the right side of the equation, they are connected with different rings, so they are not interacting. If both substituents are electron-donating groups (EDG) or electron-withdrawing groups (EWG), they both push or pull electrons, so it will be preferable to have these substituents attached to two different rings. Consequently, the enthalpy of the homodesmotic reaction will be negative. On the other hand, if one of the substituents is EWG and the second is EDG, they do not ‘compete’ and the enthalpy will be positive. It has been proven that the traditional substituent constants could be replaced by the SESE to estimate the substituent effect [9–12].

Research on the substituent effect in benzene has a long story, but there are hardly any discoveries in the case of naphthalene [13]. Naphthalene is an interesting transmitting moiety in exploring substituent effects because there are five times more possible disubstituted naphthalene derivatives (*meta*- or *para*-type) than in the case of benzene (Schemes 1 and 2).



**Scheme 1.** Structures of *para*-type disubstituted naphthalene derivatives (X—substituent, Y—probe).



**Scheme 2.** Structures of *meta*-type disubstituted naphthalene derivatives (X—substituent, Y—probe).

In contrast to benzene, naphthalene could be substituted with more than one conjugated probe group (putting aside the *ortho*-substitution). It gives us a chance to examine a higher number of structures and interactions between substituents. Possible structures of disubstituted naphthalenes are shown in Schemes 1 and 2. In *para*-type structures, interactions between donor and acceptor are inductive and resonance while in *meta*-type structures interactions are mostly inductive. Derivatives marked as red have different mutual orientation of substituents. It can be important in terms of e.g., field effect.

Molecules with fluorine atoms are useful as probes of the substituent effect. This chemical element affects the chemical properties of compounds due to its high electronegativity (almost 4.0 on the Pauling scale), which causes a strong withdrawing inductive effect. Hence, the fluorine atom acts as a  $\sigma$ -electron acceptor. On the other hand, the fluorine atom is a  $\pi$ -electron donor due to the resonance effect caused by its lone-pair electrons. While fluorine has a ‘double nature’, perfluoroalkyl groups are always electron-withdrawing.

Due to its high electronegativity, the presence of a fluorine atom causes a tremendous change in the electron density of the molecule. On the other hand, a fluorine atom is only slightly larger than a hydrogen atom, so replacing hydrogen with fluorine does not lead to large changes in the shape of a molecule [14]. The presence of fluorine atom or fluoroalkyl group causes changes in acidity, the strength of hydrogen bonds, lipophilicity, and other physicochemical and biological properties of the compounds [15]. Fluorine plays a special role in medicinal chemistry, where the replacement of one atom with another leads to significant differences in biological activity. Fluorinated compounds can be less or more selective, more efficient, or easier to administer. There are plenty of drugs containing fluorine atom or trifluoromethyl group (CF<sub>3</sub>). These include anxiolytics (e.g., midazolam [16]), antidepressants (citalopram [17], fluvoxamine [18], fluoxetine [19]) and antipsychotics (e.g., haloperidol [20], flupentixol [21], risperidone [22], and fluphenazine [23]).

Let’s compare four substituents: CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>F/CHF<sub>2</sub>/CF<sub>3</sub>. The two middle ones are the partially fluorinated methyl groups emerging in medicinal chemistry in tuning electronic properties. All of their Hammett constants are  $\sigma_p = -0.17/0.11/0.32/0.54$ , respectively [2]. Increasing values mean more electron-withdrawing character due to the larger number of fluorine atoms. This shows how the effect of fluorine is “evenly” distributed from CH<sub>3</sub> to CF<sub>3</sub>. The same can be seen in the SESE values coming from the interactions of these four substituents with e.g., the NO<sub>2</sub> group in *p*-substituted benzene derivative X-(*p*-Ph)-NO<sub>2</sub> where X = CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>F/CHF<sub>2</sub>/or CF<sub>3</sub>. The calculated SESE values are 0.8/−0.3/−1.3/−2.2, respectively. Here, lower values indicate more electron-withdrawing character of X. Moreover, the determination coefficient in the correlation between these values (SESE vs.  $\sigma_p$ ) is very high,  $R^2 > 0.99$ . It is a simple demonstration that the substituent effect estimated by SESE displays comparable effectiveness as the traditional substituent constants,  $\sigma_p$ .

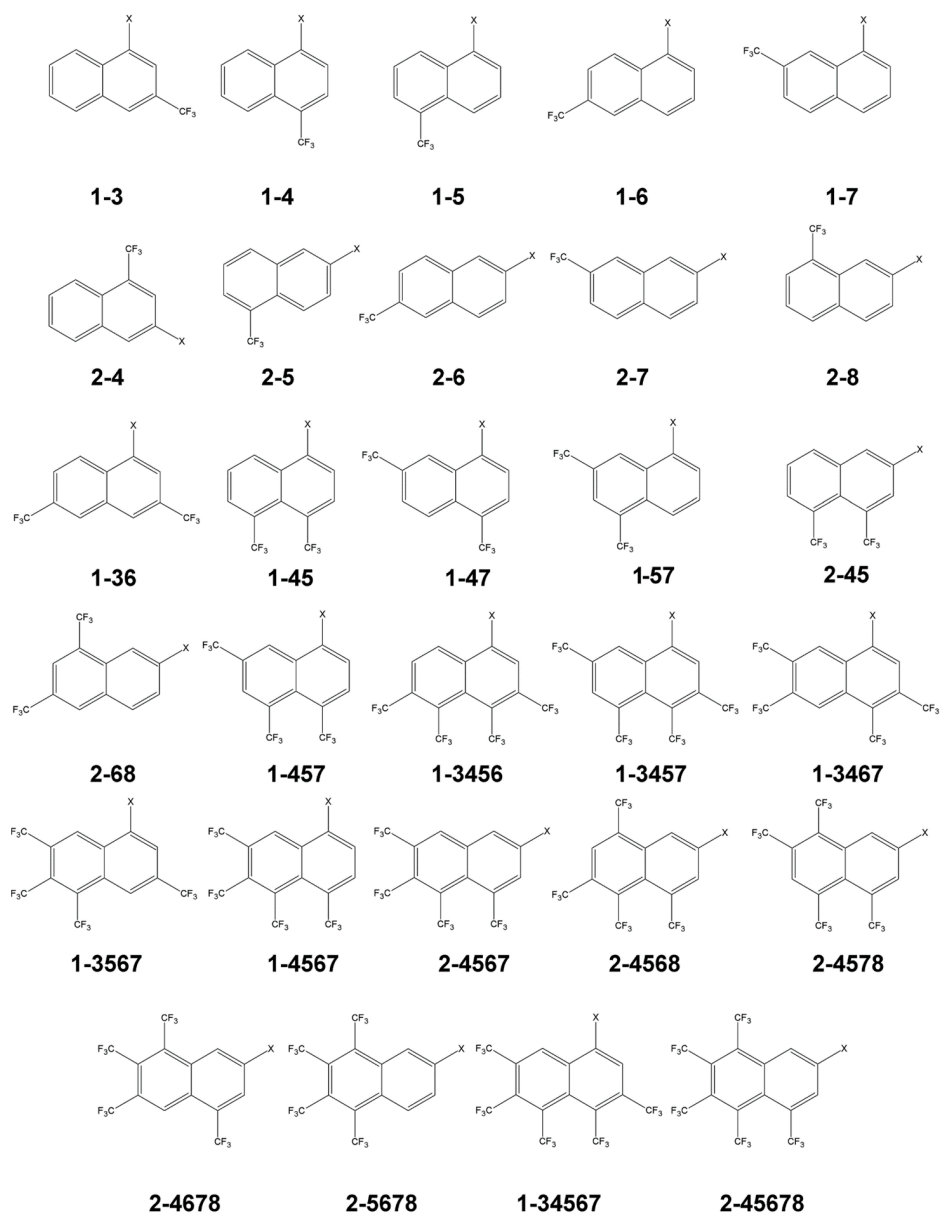
It has been reported [24,25] that SESE values for *m*-/*p*-substituted benzene derivatives with a fluorine atom or trifluoromethyl group correlate well with corresponding Hammett constants. Moreover, the CF<sub>3</sub> group is a sensitive probe for exploring the substituent effect in the case of benzene. The more CF<sub>3</sub> groups are attached to the ring, the more sensitive probe is [25]. The sensitivity is a very important parameter due to the accuracies of the

computed energies ( $0.5\text{--}1.0\text{ kcal mol}^{-1}$ ) [26]. Thus, increasing the sensitivity of the probe decreases uncertainty in the estimation of the substituent constants. Two or three  $\text{CF}_3$  groups cause higher sensitivity due to the nature of this substituent. Several electron-withdrawing groups strongly affect the other EDG or EWG group attached to the benzene ring. Therefore, changes in the substitution significantly affect the SESE [25].

The motivation of this report is to show that: (a) SESE and  $\sigma$  values correlate also in the case of naphthalene and (b) if polysubstituted trifluoromethyl derivatives of naphthalene are more sensitive probes for the substituent effect.

## 2. Methodology

Molecular geometries of 29 types of naphthalene derivatives were optimized using Density Functional Theory at the B3LYP/6-311++G(d,p) level of approximation (see Figure 1) [27–29]. This method was chosen as the one which was described to give fine results in studies on the substitution effect [11,25,30]. The frequency analysis was performed at the same level of theory to verify if the optimized geometries correspond to the stationary points. All the calculations were done using Gaussian 09 [31].



**Figure 1.** Types of naphthalene derivatives and their symbols (X—substituent; see Table 1).

**Table 1.** Examined substituents and values of their substituent constants and SESE descriptors in *p*- or *m*-substituted benzene derivatives [2,24].

Substituent	$\sigma_p$	$\sigma_m$	$R$	$F$	SESE X-( <i>p</i> -Ph)-CF <sub>3</sub> [kcal mol <sup>-1</sup> ]	SESE X-( <i>m</i> -Ph)-CF <sub>3</sub> [kcal mol <sup>-1</sup> ]
Br	0.23	0.39	-0.22	0.45	-0.8	-1.1
CF <sub>3</sub>	0.54	0.43	0.16	0.38	-1.4	-1.3
CH <sub>3</sub>	-0.17	-0.07	-0.18	0.01	0.5	0.3
CHO	0.42	0.35	0.09	0.33	-1.5	-1.1
Cl	0.23	0.37	-0.19	0.42	-0.8	-1.2
CN	0.66	0.56	0.15	0.51	-1.9	-2.0
F	0.06	0.34	-0.39	0.45	-0.3	-0.8
H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.0	0.0
NH <sub>2</sub>	-0.66	-0.16	-0.74	0.08	1.5	0.6
NMe <sub>2</sub>	-0.83	-0.16	-0.98	0.15	1.9	0.8
NO <sub>2</sub>	0.78	0.71	0.13	0.65	-2.2	-2.2
OH	-0.37	0.12	-0.70	0.33	0.7	0.2

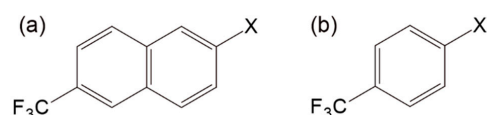
In this paper, the examined derivatives are described by symbols: P<sub>1</sub>-P<sub>2</sub> (P<sub>1</sub> is a position of a substituent (X), P<sub>2</sub> are positions of trifluoromethyl groups; for simplicity, the substituent X has always attached number 1 or 2). In all the groups there were 12 compounds with one of the substituents shown in Table 1 [2,24].

### 3. Results and Discussion

Table 2 presents values of the slope,  $a$ , and determination coefficient,  $R^2$ , for the dependence of SESE values on  $\sigma_p$ ,  $\sigma_m$ , SESE X-(*p*-Ph)-CF<sub>3</sub>, SESE X-(*m*-Ph)-CF<sub>3</sub>,  $R$  and  $F$  values which were taken from the previous work [2].

#### 3.1. Dependence of SESE Values of Analysed Probes on SESE Values of X-(*p*-Ph)-CF<sub>3</sub>

From all the mono(CF<sub>3</sub>)substituted derivatives, structure 2-6 is the one with the highest value of  $R^2 = 0.99$ . The substituent effect's transmission in structure 2-6 is, therefore, very similar to that in *p*-trifluoromethyl-X-benzene (see Figure 2).

**Figure 2.** Similarity of 6-trifluoromethyl-2-X-naphthalene 2-6 (a) and *p*-trifluoromethyl-X-benzene X-(*p*-Ph)-CF<sub>3</sub> (b).

Most of the *para*-type mono(CF<sub>3</sub>)substituted structures show better correlations than *meta*-type ones due to a similar type of substitution like in the case of X-(*p*-Ph)-CF<sub>3</sub>. On the other hand, the worst correlation shows 2-7 ( $R^2 = 0.80$ ), which can be treated as *m*-disubstituted benzene with an additional ring (see Figure 3). Due to different type of substitution, values of SESE of these structures does not correlate well with SESE of X-(*p*-Ph)-CF<sub>3</sub>. Similarly, in the group of di(CF<sub>3</sub>)substituted derivatives, the worst correlation shows 1-36 ( $R^2 = 0.77$ ), the probe with two trifluoromethyl groups in *meta* positions.

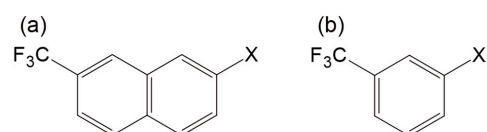
**Figure 3.** Similarity of 7-trifluoromethyl-2-X-naphthalene 2-7 (a) and *m*-trifluoromethyl-X-benzene X-(*m*-Ph)-CF<sub>3</sub> (b).

Table 2. Dependence of SESE values on different constants for the examined structures.

Type of Structure	Type of Substitution	Dependence of SESE of Examined Structures on:															
		$\sigma_p$		$\sigma_m$		SESE X-( <i>p</i> -Ph)-CF <sub>3</sub>		SESE X-( <i>m</i> -Ph)-CF <sub>3</sub>		<i>R</i>		<i>R</i> (Only Resonance EDG)		<i>F</i>		<i>F</i> (without Resonance EDG)	
		<i>a</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>a</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>a</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>a</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>a</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>a</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>a</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>a</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>
1-3	meta	-1.89	0.90	-3.44	0.96	0.73	0.93	0.99	0.99	-1.99	0.60	-2.44	0.94	-4.20	0.77	-4.05	0.98
1-4	para	-2.56	0.93	-4.31	0.84	1.00	0.95	1.28	0.90	-3.02	0.75	-2.95	0.84	-4.81	0.55	-4.47	0.93
1-5	para	-1.11	0.84	-2.00	0.87	0.42	0.86	0.58	0.93	-1.16	0.57	-1.37	0.94	-2.41	0.70	-2.51	0.98
1-6	meta	-1.15	0.89	-2.10	0.96	0.45	0.92	0.61	0.99	-1.21	0.59	-1.45	0.95	-2.58	0.77	-2.54	0.98
1-7	para	-1.59	0.92	-2.85	0.94	0.62	0.95	0.83	0.98	-1.76	0.65	-1.94	0.95	-3.41	0.71	-3.33	0.97
2-4	meta	-1.59	0.85	-2.92	0.98	0.60	0.86	0.82	0.94	-1.51	0.48	-2.13	0.88	-3.76	0.86	-3.58	0.98
2-5	meta	-1.50	0.96	-2.59	0.91	0.59	0.98	0.75	0.94	-1.72	0.73	-1.92	0.91	-2.97	0.63	-2.67	0.93
2-6	para	-1.82	0.99	-3.71	0.90	0.71	0.99	0.90	0.94	-2.15	0.79	-2.38	0.95	-3.43	0.58	-3.02	0.96
2-7	meta	-1.52	0.83	-2.70	0.83	0.51	0.80	0.70	0.86	-1.39	0.50	-1.77	0.73	-3.14	0.74	-2.89	0.89
2-8	para	-1.98	0.91	-3.42	0.88	0.74	0.92	0.95	0.88	-2.15	0.68	-2.48	0.73	-3.91	0.65	-3.35	0.98
1-36	meta	-2.95	0.91	-5.24	0.97	1.01	0.77	1.37	0.82	-2.52	0.41	-3.10	0.53	-6.54	0.80	-6.20	0.98
1-45	para	-3.95	0.93	-6.77	0.88	1.53	0.95	1.98	0.93	-4.53	0.72	-4.92	0.94	-7.72	0.61	-7.27	0.96
1-47	para	-4.03	0.95	-6.92	0.90	1.57	0.97	2.03	0.94	-4.65	0.74	-4.78	0.91	-7.89	0.61	-7.41	0.95
1-57	para	-2.60	0.91	-4.65	0.93	1.01	0.93	1.35	0.98	-2.83	0.64	-3.21	0.97	-5.56	0.71	-5.51	0.99
2-45	meta	-3.27	0.93	-5.69	0.95	1.53	0.95	1.98	0.93	-4.53	0.72	-4.92	0.94	-7.72	0.61	-7.27	0.96
2-68	para	-3.69	0.96	-6.29	0.89	1.40	0.97	1.79	0.92	-4.20	0.75	-4.88	0.85	-7.07	0.62	-5.98	0.98
1-457	para	-5.40	0.96	-9.33	0.91	2.10	0.97	2.73	0.95	-6.20	0.73	-6.86	0.96	-10.71	0.63	-9.97	0.97
1-3456	mixed	-5.64	0.93	-10.07	0.94	2.17	0.92	2.92	0.97	-6.26	0.66	-8.06	0.94	-11.95	0.70	-10.65	0.93
1-3457	mixed	-5.73	0.87	-10.59	0.95	2.22	0.88	2.98	0.92	-6.09	0.57	-7.52	0.80	-13.07	0.76	-12.04	0.95
1-3467	mixed	-5.91	0.89	-10.83	0.95	2.29	0.90	3.06	0.93	-6.37	0.60	-7.43	0.77	-13.21	0.74	-12.05	0.96
1-3567	mixed	-4.75	0.86	-8.80	0.94	1.83	0.86	2.54	0.96	-5.02	0.56	-6.60	0.96	-10.89	0.76	-10.40	0.93
1-4567	mixed	-5.92	0.95	-10.45	0.94	2.28	0.94	3.03	0.97	-6.66	0.70	-8.25	0.95	-12.25	0.68	-10.96	0.95
2-4567	mixed	-5.70	0.95	-10.05	0.94	2.22	0.97	2.89	0.95	-6.40	0.70	-8.10	0.91	-11.79	0.68	-10.35	0.96
2-4568	mixed	-6.48	0.97	-11.21	0.93	2.51	0.98	3.25	0.95	-7.44	0.74	-9.41	0.93	-12.85	0.64	-10.91	0.96
2-4578	mixed	-5.96	0.96	-10.45	0.94	2.31	0.97	3.02	0.96	-6.74	0.71	-8.51	0.93	-12.18	0.67	-10.66	0.97
2-4678	mixed	-5.93	0.97	-10.37	0.95	2.30	0.98	3.01	0.97	-6.72	0.72	-8.35	0.94	-12.05	0.67	-10.59	0.98
2-5678	mixed	-5.79	0.99	-9.77	0.90	2.24	0.99	2.86	0.94	-6.85	0.80	-8.09	0.94	-10.83	0.58	-9.09	0.96
1-34567	mixed	-7.07	0.94	-12.54	0.95	2.72	0.94	3.64	0.98	-7.90	0.69	-9.92	0.94	-14.79	0.69	-13.15	0.95
2-45678	mixed	-7.17	0.97	-12.42	0.93	2.78	0.97	3.59	0.95	-8.24	0.74	-10.64	0.92	-14.22	0.64	-11.92	0.96

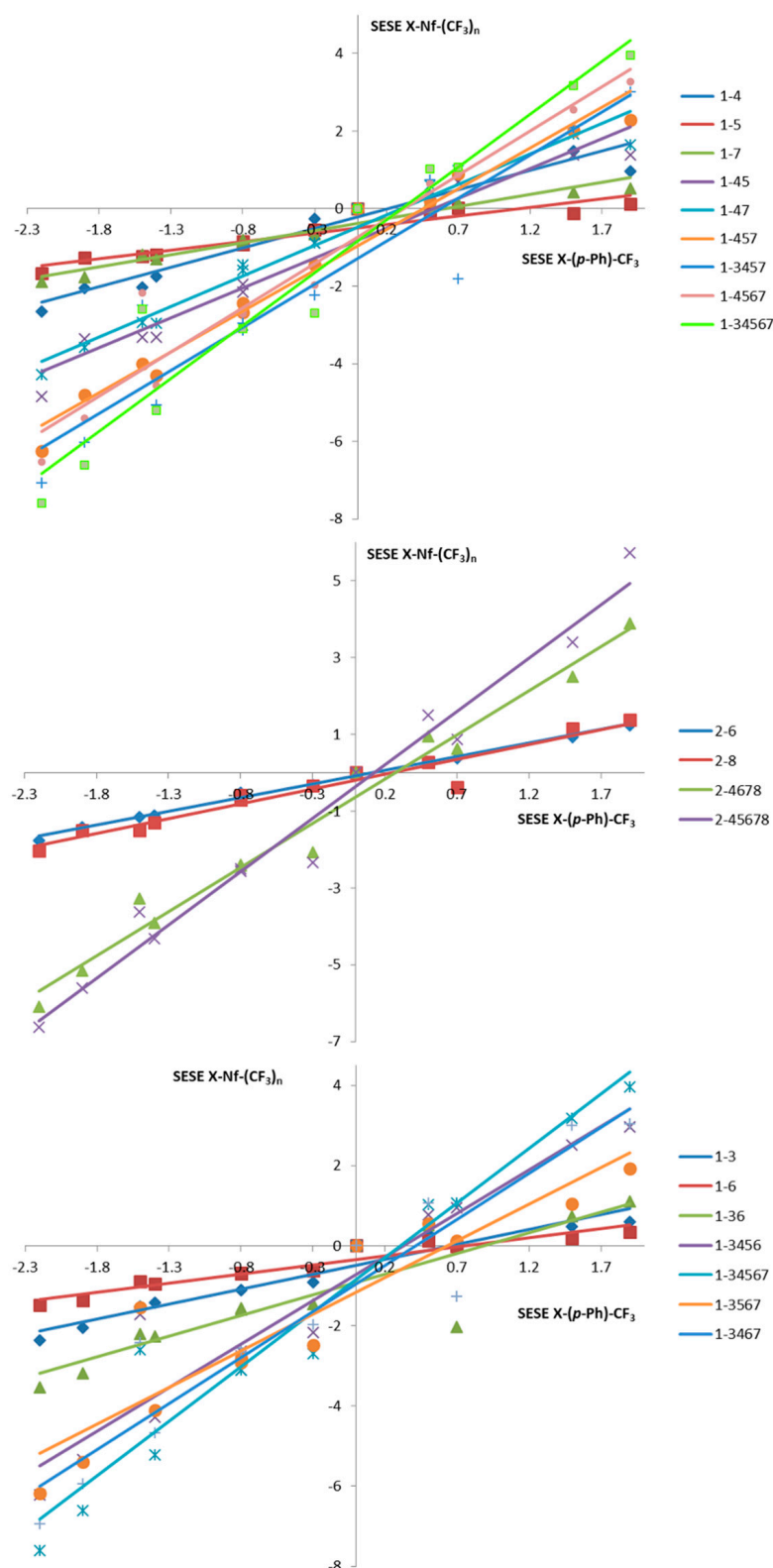
Let us compare two structures: **1-5** is similar to **2-6** because in both structures substituent X and the CF<sub>3</sub> group are divided by four carbon atoms in the molecule. However, **1-5** has one of the worst determination coefficients of all the examined structures ( $R^2 = 0.86$ ). Structure **2-6**, in some way, resembles benzene—both substituents are in  $\beta$  positions, so they are surrounded by secondary carbon atoms. The structure **1-5** is different—substituents are in  $\alpha$  positions and are close to tertiary carbon atoms. It can be seen also in the case of **1-6** ( $R^2 = 0.92$ ) and **2-5** ( $R^2 = 0.98$ ):  $\beta$ -X-substituted derivative has a higher value of  $R^2$ . It can be concluded that structures with substituents in  $\beta$  positions are better probes of the substituent effect.

Structures **1-4** and **2-6** should also be compared. They both resemble *p*-(trifluoromethyl)benzene. Their sensitivities differ drastically ( $a = 1.00$  for **1-4**;  $a = 0.71$  for **2-6**). The reason is that in **1-4**, two substituents are closer than in **2-6** and, therefore, they interact more. As a result, SESE of **1-4** type structures changes more noticeably than in the case of **2-6**. According to that, it can be concluded that in terms of sensitivity, **1-4** substitution better resembles *para*-substituted benzene than **2-6**. On the other hand, **2-6** ( $R^2 = 0.99$ ) shows a slightly better correlation than **1-4** ( $R^2 = 0.95$ ). It is probably related to the steric hindrance in position 4, close to the additional ring.

From all the examined structures, the best correlations ( $R^2 > 0.99$ ) show **2-6** and **2-5678** due to structural similarity: the first resembles *p*-X-(trifluoromethyl)benzene, whose SESE values are independent variables in this relationship; the second resembles *p,m*-substituted benzene with three substituents: the X and “tetra-CF<sub>3</sub>-alkadienyl” group occupying both *para* and *meta* positions.

Analyzed molecules can be divided by the types of substitution. The highest precision of correlation from all the *para*-type structures characterizes structures **2-6** and **2-5678**, mentioned above. In the group of *m*-substituted derivatives, structure **2-5** demonstrates the best correlation ( $R^2 = 0.98$ ). Determination coefficients of *meta*-type derivatives ( $R^2 < 0.87$  for some structures) are rather worse than for *para*-type ones due to a different type of substitution than in *p*-X-(trifluoromethyl)benzene. Among the structures substituted both in *para* and *meta* positions, it can be observed that the highest determination coefficients show tris- and tetrakis(trifluoromethyl)naphthalenes with the substituent X in position 2 and the CF<sub>3</sub> groups in positions 4 and 5 ( $R^2 > 0.96$ ). Surprisingly, the correlation in the case of structure **2-45** (with only two CF<sub>3</sub> groups) is slightly worse ( $R^2 = 0.95$ ).

The highest sensitivity, measured by the value of the slope, can be obtained in the case of penta(CF<sub>3</sub>)substituted derivatives: **1-34567** ( $a = 2.72$ ) and **2-45678** ( $a = 2.78$ ). Figure 4 shows selected diagrams comparing dependences between SESE of substituted naphthalene and *p*-substituted benzene for similar derivatives with the increasing number of the CF<sub>3</sub> groups in the molecule. This comparison shows that sensitivity increases with the number of the trifluoromethyl groups. In the group of *p*-mono(CF<sub>3</sub>)substituted derivatives, **1-4** has the highest value of the slope ( $a = 1.00$ ) while **1-3** is the most sensitive *m*-mono(CF<sub>3</sub>)substituted structure ( $a = 0.73$ ). It is because the trifluoromethyl group and the substituent are closer, so the CF<sub>3</sub> group strongly affects the substituent. Generally, derivatives with the substituent X and the CF<sub>3</sub> group close to each other are more sensitive probes than the ones with two more distant substituents. Still, values lower than 1 ( $a < 1$ ) indicate that those probes have lower sensitivity than the corresponding *p*- or *m*-substituted benzene derivatives.



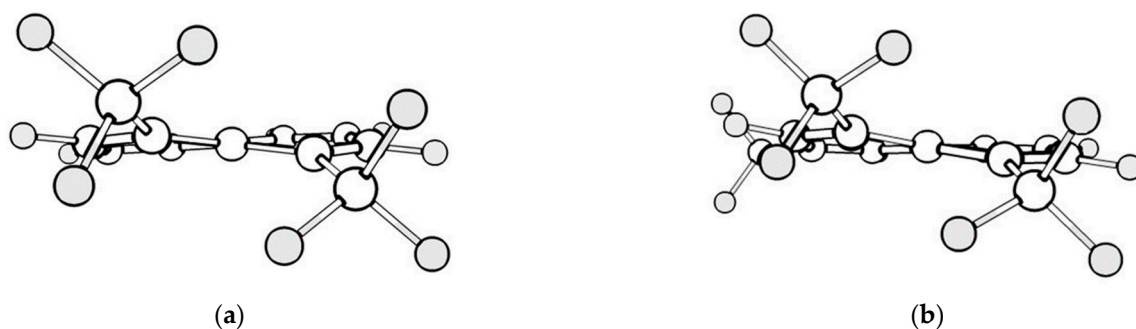
**Figure 4.** Comparison of dependences of SESE values of analyzed probes on SESE values of *p*-substituted benzene derivatives  $X-(p\text{-Ph})\text{-CF}_3$  for selected types of naphthalene derivatives.

In many examples of probes with several  $\text{CF}_3$  substituents, the obtained sensitivity (*a*) relates to the sum of the sensitivities of the corresponding mono( $\text{CF}_3$ )substituted probes. It is worth noting, however, that in the case of the dependency of SESE values on SESE values of  $X-(p\text{-Ph})\text{-CF}_3$ , only certain groups of probes show a kind of synergism in additivity

of sensitivity. Table 3 presents obtained values of the slope and values which are sums of parameters  $a$  for corresponding mono(CF<sub>3</sub>)substituted derivatives,  $a_s$ . For most of the probes the relative error,  $\eta$ , is negative (no synergism). Only for structures substituted by trifluoromethyl groups in positions 4 and 5, the value of  $\eta$  is positive. The majority of di(CF<sub>3</sub>)substituted probes and **1-457** show synergic additivity of the sensitivity. The sum of the sensitivities of the corresponding monosubstituted derivatives is consistent with the sensitivity of the di- or tri(CF<sub>3</sub>)substituted derivative. Only in the cases of **1-36** and **2-45** is this effect not observed, although the deviation from additivity is of the opposite nature. Structure **1-36** has separated substituents that interact less with each other than might be expected. Consequently, the actual value of the slope is lower than anticipated. On the contrary, the value of  $\eta$  for **2-45** is positive and the slope is more than a fifth greater than the predicted value. Moreover, **1-45** and **1-457** are characterized by positive values of  $\eta$ . In the group of tetra(CF<sub>3</sub>)substituted derivatives all the values of  $\eta$  are negative, but only for **X-45NM** ( $X = 1$  or  $2$ ;  $N, M = 6, 7$ , or  $8$ ) the approximate additivity can be observed; the absolute value of the relative error is less than 10%. Structures with the CF<sub>3</sub> groups in positions 4 and 5 have deformed aromatic rings due to the steric hindrance (see Figure 5). For this reason, the resonance component in the interaction between the substituent X and trifluoromethyl groups is less significant than in planar rings. This allows the conclusion that either the resonance effect has a negative impact, or the deformation itself has a positive impact on increasing the sensitivity of the substituent effect probes.

**Table 3.** Obtained values of the slope,  $a$ , and calculated values (assuming the perfect additivity) of  $a_s$  and  $\eta$  (relative error of additivity) for poly(CF<sub>3</sub>)substituted naphthalene derivatives in dependence of its' SESE values on SESE values of **X-(p-Ph)-CF<sub>3</sub>**.

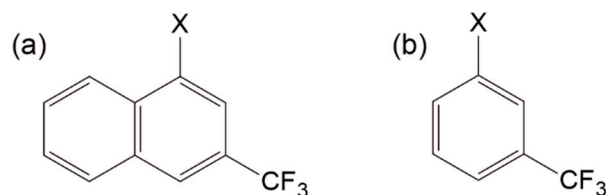
Type of Structure	$a$	$a_s$	$\eta$
<b>1-36</b>	1.01	1.18	−15.98%
<b>1-45</b>	1.53	1.42	7.10%
<b>1-47</b>	1.57	1.62	−3.30%
<b>1-57</b>	1.01	1.05	−3.84%
<b>2-45</b>	1.53	1.18	22.81%
<b>2-68</b>	1.40	1.45	−3.03%
<b>1-457</b>	2.10	2.05	2.64%
<b>1-3456</b>	2.17	2.60	−19.74%
<b>1-3457</b>	2.22	2.78	−24.92%
<b>1-3467</b>	2.29	2.80	−22.02%
<b>1-3567</b>	1.83	2.22	−21.33%
<b>1-4567</b>	2.28	2.49	−9.33%
<b>2-4567</b>	2.22	2.40	−8.21%
<b>2-4568</b>	2.51	2.63	−4.59%
<b>2-4578</b>	2.31	2.43	−5.11%
<b>2-4678</b>	2.30	2.56	−11.15%
<b>2-5678</b>	2.24	2.55	−13.65%
<b>1-34567</b>	2.72	3.22	−18.25%
<b>2-45678</b>	2.78	3.14	−13.09%



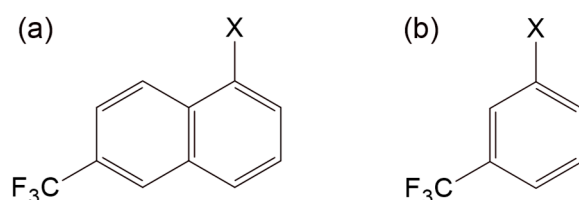
**Figure 5.** Deformation of aromatic ring in molecules **1-45** (a) and **1-457** (b) ( $X = H$ ). Structure **2-45** is similar in this case to **1-45**.

### 3.2. Dependence of SESE Values of Analysed Probes on SESE Values of $X$ -(*m*-Ph)- $CF_3$

The highest precision (the highest value of  $R^2$ ) has structure **1-3** ( $R^2 = 0.992$ ), which resembles *m*-trifluoromethyl- $X$ -benzene with an additional ring (see Figure 6). Furthermore, **1-6** ( $R^2 = 0.986$ ), similar to the *m*-substituted benzene (see Figure 7), gives a satisfactory value of the correlation coefficient. However, the sensitivity is lower due to the more distant substituents ( $a = 0.99$  for **1-3** and  $0.61$  for **1-6**). Surprisingly, the worst correlation shows **1-36** ( $R^2 = 0.82$ ), which is a *meta*-type structure with three distant substituents. The low value of  $R^2$  indicates disturbed interaction between substituents.

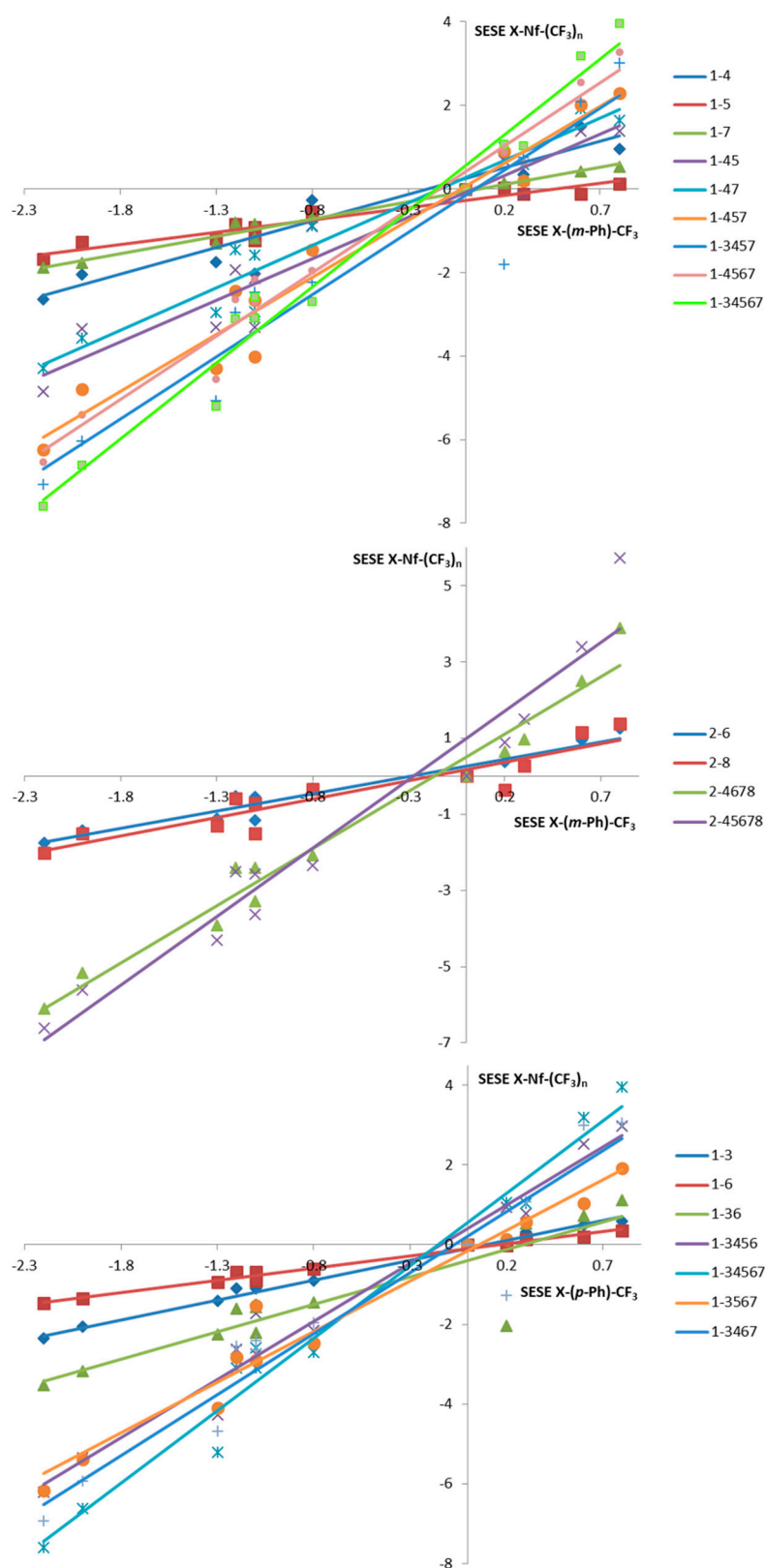


**Figure 6.** Similarity of 3-trifluoromethyl-1- $X$ -naphthalene **1-3** (a) and *m*-trifluoromethyl- $X$ -benzene  $X$ -(*m*-Ph)- $CF_3$  (b).



**Figure 7.** Similarity of 6-trifluoromethyl-1- $X$ -naphthalene **1-6** (a) and *m*-trifluoromethyl- $X$ -benzene  $X$ -(*m*-Ph)- $CF_3$  (b).

The highest sensitivity (the highest value of the slope) once again characterizes penta( $CF_3$ )substituted derivatives: **1-34567** ( $a = 3.64$ ) and **2-45678** ( $a = 3.59$ ). Figure 8 shows that an increasing number of the  $CF_3$  groups has a positive effect on sensitivity. In the group of mono( $CF_3$ )substituted derivatives, **1-4** has the highest value of the slope ( $a = 1.28$ ), although it is not a *meta*-type structure. The higher value of the slope is, in this case, the result of a wider range of variation for the values of  $\sigma_p$  than  $\sigma_m$ . The most sensitive *m*-mono( $CF_3$ )substituted structure is **1-3** ( $a = 0.99$ ). Still, a value lower than 1 ( $a < 1$ ) indicates lower sensitivity than the corresponding *m*-substituted benzene probe  $X$ -(*m*-Ph)- $CF_3$ . Generally, the further away the  $CF_3$  group and the  $X$  group are, the lower the sensitivity of the probe is. It is worth noting that in the case of relation of SESE of  $X$ -(*m*-Ph)- $CF_3$  all the probes have higher slope values than in the case of the previous relation of SESE of  $X$ -(*p*-Ph)- $CF_3$ .



**Figure 8.** Comparison of dependences of SESE values of analyzed probes on SESE values of *m*-substituted benzene derivatives  $X-(m-Ph)-CF_3$  for selected types of naphthalene derivatives.

In Table 4, obtained values of the slope and values which are sums of parameters  $a$  for corresponding mono( $CF_3$ )substituted derivatives are shown. Generally, the relative error of  $a_n$  is negative. It is positive (synergism in additivity) for two di( $CF_3$ )substituted

kinds of structures: **1-45** and **2-45**. They are both substituted by trifluoromethyl groups in positions 4 and 5; the closure of the CF<sub>3</sub> groups deforms the ring and disturbs the effect of additivity. The relative error is also positive for **1-457** (it has also the CF<sub>3</sub> group in positions 4 and 5), but it is lower than the previous ones. Other poly(CF<sub>3</sub>)substituted derivatives with occupied positions 4 and 5 have negative relative errors.

**Table 4.** Obtained values of the slope,  $a$ , and calculated values (assuming the perfect additivity) of  $a_s$  and  $\eta$  (relative error of additivity) for poly(CF<sub>3</sub>)substituted naphthalene derivatives in dependence of its' SESE values on SESE values of X-(*m*-Ph)-CF<sub>3</sub>.

Type of Structure	$a$	$a_s$	$\eta$
<b>1-36</b>	1.37	1.60	−16.77%
<b>1-45</b>	1.98	1.85	6.51%
<b>1-47</b>	2.03	2.11	−3.63%
<b>1-57</b>	1.35	1.41	−4.23%
<b>2-45</b>	1.98	1.57	20.91%
<b>2-68</b>	1.79	1.85	−3.25%
<b>1-457</b>	2.73	2.68	1.68%
<b>1-3456</b>	2.92	3.45	−17.97%
<b>1-3457</b>	2.98	3.67	−23.27%
<b>1-3467</b>	3.06	3.70	−21.15%
<b>1-3567</b>	2.54	3.00	−18.35%
<b>1-4567</b>	3.03	3.29	−8.42%
<b>2-4567</b>	2.89	3.17	−9.54%
<b>2-4568</b>	3.25	3.42	−5.18%
<b>2-4578</b>	3.02	3.21	−6.27%
<b>2-4678</b>	3.01	3.37	−11.95%
<b>2-5678</b>	2.86	3.30	−15.38%
<b>1-34567</b>	3.64	4.28	−17.62%
<b>2-45678</b>	3.59	4.12	−14.50%

As in the case of dependence on SESE[X-(*p*-Ph)-CF<sub>3</sub>], the additivity of the sensitivity of di- and tri(CF<sub>3</sub>)substituted derivatives could be observed. Once again, only **1-36** and **2-45** do not follow this trend. From the tetra- and penta(CF<sub>3</sub>)substituted probes only structures with four CF<sub>3</sub> groups, substituted in positions 4 and 5, show the additivity of the sensitivity. Obtained values of relative errors of parameter  $a_n$  are very similar to the ones in the previous section.

### 3.3. Dependence of SESE Values on $\sigma_p$ and $\sigma_m$

Structures with the highest precision ( $R^2 > 0.97$ ) are: **2-5678** ( $R^2 = 0.99$ ), **2-6** ( $R^2 = 0.99$ ) and **2-4568** ( $R^2 = 0.97$ ) (correlation with  $\sigma_p$ ); **2-4** ( $R^2 = 0.98$ ) (correlation with  $\sigma_m$ ). **2-5678** has the highest precision of all examined structures. Structures of the highest precision in correlation with  $\sigma_p$  usually have more than two CF<sub>3</sub> groups. For correlation with  $\sigma_m$ , the effect is reversed: structures of the higher precision are the *meta*-type ones with substituent X and the one or two CF<sub>3</sub> groups close to each other. A low number of substituents causes less imposing interactions between them. For *m*-mono(CF<sub>3</sub>)substituted derivatives structures with higher precision are the ones with the shortest distance between X and CF<sub>3</sub>. Comparing *para*-type and *meta*-type derivatives it can be stated that generally *para*-type structures correlate well with  $\sigma_p$  and *meta*-type structures—with  $\sigma_m$ , obviously.

In the group of *p*-substituted derivatives, the best correlation with  $\sigma_p$  characterizes structures **2-6** ( $R^2 = 0.99$ ) and **2-68** ( $R^2 = 0.96$ ), which are 2-*X*-substituted with a long distance between substituent *X* and trifluoromethyl groups; moreover, both structures have the  $\text{CF}_3$  group in position 6. In the case of correlation with  $\sigma_m$  (for *para*-type structures), **1-7** ( $R^2 = 0.94$ ) and **1-57** ( $R^2 = 0.93$ ) have the highest  $R^2$  values; both structures are 1-*X*-substituted, have substituents far from each other and have the  $\text{CF}_3$  group in position 7. Similar observations can be made in the group of *m*-substituted derivatives in case of correlation with  $\sigma_p$ : the best are **2-5** ( $R^2 = 0.96$ ) and **2-45** ( $R^2 = 0.90$ ), both 2-*X*-substituted with the  $\text{CF}_3$  group in position 5, but the substituents are closer. For correlation with  $\sigma_m$  *meta*-type structures with the highest precision are **2-4** ( $R^2 = 0.98$ ) and **1-36** ( $R^2 = 0.89$ ). In these molecules, substituent *X* and the  $\text{CF}_3$  group are close, divided only by one carbon atom. In derivatives, *p*- and *m*-substituted (“mixed”, see Table 2) dependencies are more complex, but it can be observed that better correlations with  $\sigma_p$  show derivatives with the substituent *X* in the  $\beta$  position, while better correlations with  $\sigma_m$  describe structures with the substituent *X* surrounded by the  $\text{CF}_3$  groups (divided by one carbon atom).

$\alpha$ - and  $\beta$ -mono( $\text{CF}_3$ )substituted derivatives can be also compared. As in the case of “SESE-SESE” dependence, described above, **2-6** ( $R^2 = 0.99$ ) has a higher determination coefficient (correlation with  $\sigma_p$ ) than the similar structure **1-5** ( $R^2 = 0.84$ ). It can be stated again that  $\beta$ -substituted derivatives are better probes of the substituent effect than  $\alpha$ -substituted ones.

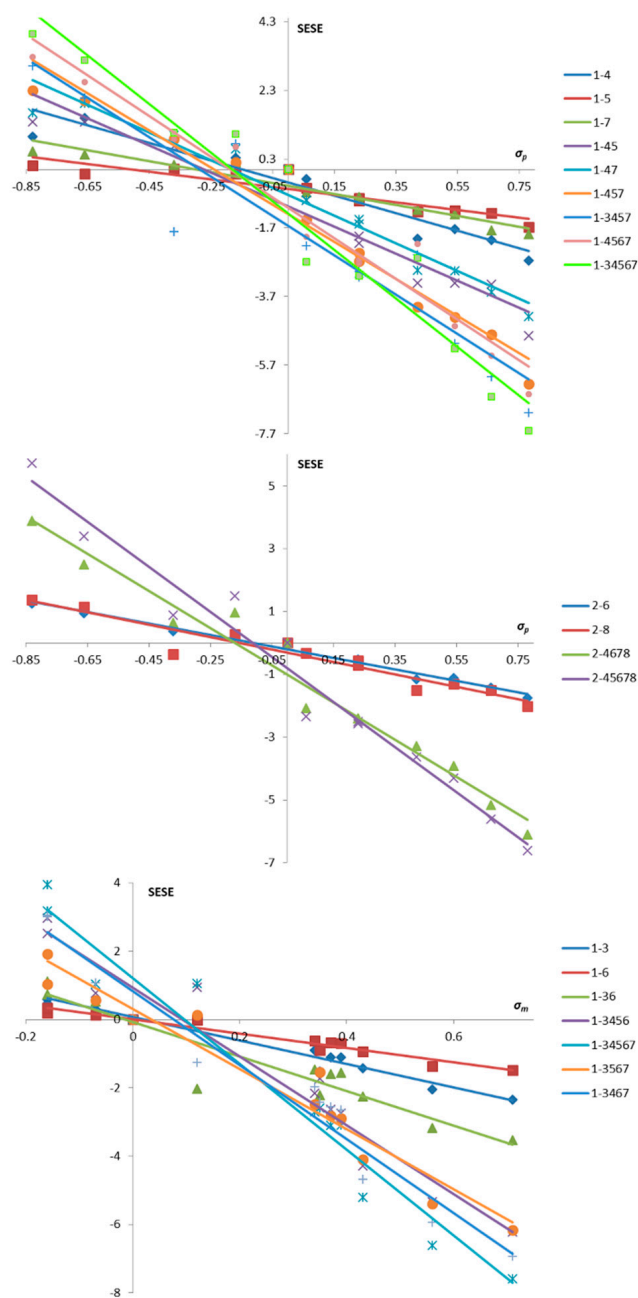
The highest value of the slope (for correlations with both  $\sigma_p/\sigma_m$ ) from all the mono( $\text{CF}_3$ ) substituted derivatives have structures: **1-4** ( $a = -2.56/-4.31$ ) and **2-8** ( $a = -1.98/-3.42$ ) (in the group of *para*-type structures); **1-3** ( $a = -1.89/-3.44$ ) and **2-4** ( $a = -1.51/-2.91$ ) (in the group of *meta*-type structures). In these molecules,  $\text{CF}_3$  and *X* groups are quite close to each other. As is stated in the previous chapter, the closest the  $\text{CF}_3$  group and the substituent are, the more sensitive the probe is, although this is a tendency rather than a linear relationship.

The values of the slope for each structure are greater for the correlation of SESE with  $\sigma_m$  than with  $\sigma_p$ , even for derivatives with the  $\text{CF}_3$  group in the *para* position. Moreover, it can be observed that the more  $\text{CF}_3$  groups have been used, the higher sensitivity can be achieved. The highest sensitivity characterizes penta( $\text{CF}_3$ )substituted structures: **1-34567** ( $a = -7.07/-12.54$ ) and **2-45678** ( $a = -7.17/-12.42$ ). Figure 9 shows that the slope is the greatest for penta( $\text{CF}_3$ )substituted derivatives.

For correlation with  $\sigma_p$ , it can be observed that in the case of tetra/penta( $\text{CF}_3$ )substituted derivatives, the  $\beta$ -*X*-substituted have higher precision than  $\alpha$ -*X*-substituted. For correlation with  $\sigma_m$ , tetra/penta( $\text{CF}_3$ )substituted derivatives have worse determination coefficients than mono- or di( $\text{CF}_3$ )substituted.

In the case of di- and tri( $\text{CF}_3$ )substituted derivatives, additivity of their sensitivities can be observed (Table 5). The absolute value of relative error,  $\eta$ , of  $a_s$  does not exceed 7%. Only in the case of **2-68** is the absolute value is more than 13% (−13.27%). For structures **1-45**, **1-457**, and **2-45**, the relative errors have positive values. Once again, it can be explained by the deformation of the aromatic rings in the molecule with two  $\text{CF}_3$  groups close to the ‘bridgehead’ carbon atom, as explained in the previous chapter. For other structures, the effect is weakly synergistic.

For tetra- and penta( $\text{CF}_3$ )substituted structures, the model of additivity of sensitivities doesn’t work. For most of these derivatives relative error is lower than −10%. These structures have the  $\text{CF}_3$  groups both in *para*- and *meta*-type positions so their influences on substituent *X* partly weaken each other. For this reason sensitivities of tetra- and penta( $\text{CF}_3$ )substituted naphthalene derivatives are lower than the sums of sensitivities of mono( $\text{CF}_3$ )substituted ones.



**Figure 9.** Comparison of dependences of SESE values on Hammett constants for *p*- and *m*-substituted benzene derivatives,  $\sigma_p$  and  $\sigma_m$ , for selected types of naphthalene derivatives.

**Table 5.** Obtained values of the slope,  $a$ , and calculated values (assuming the perfect additivity) of  $a_s$  and  $\eta$  (relative error of additivity) for poly(CF<sub>3</sub>)substituted naphthalene derivatives in dependence of SESE values on Hammett constants.

Type of Structure	Dependence of SESE Values on					
	$\sigma_p$			$\sigma_m$		
	$a$	$a_s$	$\eta$	$a$	$a_s$	$\eta$
1-36	−2.95	−3.04	−2.95%	−5.24	−5.55	−5.80%
1-45	−3.95	−3.67	6.95%	−6.77	−6.32	6.73%
1-47	−4.03	−4.15	−3.07%	−6.92	−7.16	−3.53%
1-57	−2.60	−2.71	−4.02%	−4.65	−4.85	−4.35%

Table 5. Cont.

Type of Structure	Dependence of SESE Values on					
	$\sigma_p$			$\sigma_m$		
	$a$	$a_s$	$\eta$	$a$	$a_s$	$\eta$
2-45	−3.27	−3.08	5.63%	−5.69	−5.51	3.13%
2-68	−3.69	−3.80	−2.82%	−6.29	−7.13	−13.27%
1-457	−5.40	−5.27	2.51%	−9.33	−9.17	1.71%
1-3456	−5.64	−6.71	−18.92%	−10.07	−11.86	−17.79%
1-3457	−5.73	−7.16	−24.91%	−10.59	−12.61	−19.08%
1-3467	−5.91	−7.19	−21.55%	−10.83	−12.71	−17.42%
1-3567	−4.75	−5.75	−21.07%	−8.80	−10.40	−18.25%
1-4567	−5.92	−6.41	−8.33%	−10.45	−11.27	−7.89%
2-4567	−5.70	−6.43	−12.76%	−10.05	−11.92	−18.52%
2-4568	−6.48	−6.88	−6.19%	−11.21	−12.64	−12.73%
2-4578	−5.96	−6.58	−10.49%	−10.45	−11.63	−11.28%
2-4678	−5.93	−6.91	−16.55%	−10.37	−12.75	−22.95%
2-5678	−5.79	−6.82	−17.66%	−9.77	−12.42	−27.12%
1-34567	−7.07	−8.30	−17.43%	−12.54	−14.71	−17.32%
2-45678	−7.17	−8.40	−17.19%	−12.42	−15.34	−23.54%

### 3.4. Dependence of SESE Values on $F$ and $R$

SESE values of analyzed probes correlate poorly with resonance ( $R^2 < 0.8$ ) and field ( $R^2 < 0.86$ ) constants. As the number of  $\text{CF}_3$  groups increases, the sensitivity of the probes also increases, which is reflected in the rise of values of the slope ( $a = -8.24$  for **2-45678**, correlation with  $R$ ;  $a = -17.79$  for **1-34567**, correlation with  $F$ ). Nevertheless, neither probe can be considered suitable for estimating the values of the  $R$  and  $F$  constants.

It is worth noting, however, that in the case of the dependence of SESE on the constant  $R$ , there is a group of substituents ( $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{H}$ , and  $\text{NO}_2$ ) for which the SESE values deviate from the linear regression. The rest of the tested substituents are resonance  $\pi$ -electron-donating ( $\text{Br}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NMe}_2$ ,  $\text{OH}$ ). Probes containing only these substituents most often show correlations between SESE and  $R$  constant with satisfactory accuracies. In this case, there are several probes with a correlation coefficient  $R^2 > 0.95$ ; the highest precision has structure **1-57** ( $R^2 = 0.97$ ) with substituents spaced apart and, thus, with reduced inductive interaction between them. The most sensitive probe is **2-45678** ( $a = -10.64$ ).

On the contrary, if the dependence of SESE on the constant  $F$  is analyzed and the resonance electron-donating groups are omitted, it turns out that all probes show a good correlation ( $R^2 > 0.92$ ). Although the absolute values of the slope are lower than in the case of the correlation with all tested substituents, the correlation coefficients increase significantly. Once again, the best correlation is shown by **1-57** ( $R^2 = 0.99$ ). Some mono( $\text{CF}_3$ )substituted probes also have high precision: **1-3**, **1-6**, **1-5** ( $R^2 = 0.98$ ) and **2-8** ( $R^2 = 0.9794$ ). Polysubstituted trifluoromethyl derivatives show a slightly lower precision, but their sensitivity is much higher than that of the mono( $\text{CF}_3$ )substituted probes. The most sensitive probe for this kind of dependence is **1-34567** ( $a = -13.15$ ,  $R^2 = 0.95$ ). Among the tetra( $\text{CF}_3$ )- and penta( $\text{CF}_3$ )substituted probes, noticeably higher sensitivity values are shown by those with trifluoromethyl groups in positions 3, 4, and 7.

The results on the sensitivity additivity of the relationship between SESE and the  $R$  and  $F$  constants are quite interesting. Only relationships for a limited number of substituents will be discussed below, as described above (see Table 6). For the dependence of SESE values

on  $R$ , additivity can be observed, surprisingly, for most of the probes, even for tetra( $\text{CF}_3$ )- and penta( $\text{CF}_3$ )substituted, which mostly do not show additivity of sensitivity for other types of analyzed dependences. The additivity model gives the best results for probes **2-68** ( $\eta = 0.35\%$ ) and **2-45678** ( $\eta = -0.41\%$ )—the sum of slope values for mono( $\text{CF}_3$ )substituted derivatives corresponds precisely with the slope value for poly( $\text{CF}_3$ )substituted probe. However, there are several probes (**1-36**, **1-45**, **2-45**, **1-3457**, **1-3467**, **1-3567**) that do not show additivity. For the relationship of the SESE on  $F$ , most of the probes show an anti-synergistic effect of additivity. Sensitivities of di( $\text{CF}_3$ )- and tri( $\text{CF}_3$ )substituted derivatives fit in the additivity model with the exception of **2-45** ( $\eta = 14.05\%$ ) which exhibit synergy. The values of the slope for the tetra( $\text{CF}_3$ )- and penta( $\text{CF}_3$ )substituted probes deviate significantly from the sums of the sensitivities of corresponding monosubstituted probes ( $\eta = 15\text{--}30\%$ ).

**Table 6.** Obtained values of the slope,  $a$ , and calculated values (assuming the perfect additivity) of  $a_s$  and  $\eta$  (relative error of additivity) for poly( $\text{CF}_3$ )substituted naphthalene derivatives in dependence of SESE values on  $R$  and  $F$  constants.

Type of Structure	Dependence of SESE Values on					
	$R$ (Only Resonance EDG)			$F$ (without Resonance EDG)		
	$a$	$a_s$	$\eta$	$a$	$a_s$	$\eta$
<b>1-36</b>	−3.10	−3.89	−25.35%	−6.20	−6.59	−6.23%
<b>1-45</b>	−4.92	−4.31	12.28%	−7.27	−6.98	4.01%
<b>1-47</b>	−4.78	−4.89	−2.30%	−4.47	−7.80	−5.21%
<b>1-57</b>	−3.21	−3.31	−3.10%	−2.51	−5.84	−5.94%
<b>2-45</b>	−4.92	−4.05	17.58%	0.96	−6.25	14.05%
<b>2-68</b>	−4.88	−4.87	0.35%	0.98	−6.37	−6.36%
<b>1-457</b>	−6.86	−6.26	8.77%	0.97	−10.31	−3.41%
<b>1-3456</b>	−8.06	−8.20	−1.76%	0.93	−13.57	−27.45%
<b>1-3457</b>	−7.52	−8.70	−15.66%	0.95	−14.36	−19.23%
<b>1-3467</b>	−7.43	−8.78	−18.12%	0.96	−14.38	−19.33%
<b>1-3567</b>	−6.60	−7.20	−9.13%	0.93	−12.43	−19.52%
<b>1-4567</b>	−8.25	−7.71	6.61%	0.95	−12.85	−17.18%
<b>2-4567</b>	−8.10	−8.21	−1.30%	0.96	−12.15	−17.48%
<b>2-4568</b>	−9.41	−8.92	5.24%	0.96	−12.62	−15.64%
<b>2-4578</b>	−8.51	−8.30	2.37%	0.97	−12.49	−17.12%
<b>2-4678</b>	−8.35	−8.77	−4.95%	0.98	−12.84	−21.27%
<b>2-5678</b>	−8.09	−8.56	−5.82%	0.96	−11.92	−31.15%
<b>1-34567</b>	−9.92	−10.14	−2.27%	0.95	−16.90	−28.48%
<b>2-45678</b>	−10.64	−10.69	−0.41%	0.96	−15.50	−30.10%

#### 4. Conclusions

In this paper, the newly discovered sensitive and precise probes of the substituent effects were discussed. The observed dependences confirm the statement that polysubstituted trifluoromethyl derivatives of naphthalene work well as probes for those effects. The studies allowed us to come to the following conclusions:

- In the case of *para*-type substituted naphthalenes, structure **2-6** ( $R^2 = 0.99$ ) is the one with the highest similarity to the *p*-substituted benzene ring measured by the value of  $R^2$ . On the other hand, structure **1-4** is the one with the closest sensitivity to the *p*-substituted benzene ring measured by the value of the slope ( $a = 1.00$ ). The substituent

effect's transmission in structures 1-4 and 2-6 is, therefore, very similar to that in *p*-trifluoromethyl-X-benzene;

- In the case of *meta*-type substituted naphthalenes, structure 1-3 is the one with the highest similarity to the *m*-substituted benzene ring measured by the value of  $R^2$  as well as the value of the slope ( $R^2 = 0.99$  and  $a = 0.99$ ). From the structures having groups X and CF<sub>3</sub> substituted to different rings, structure 1-6 has the highest similarity to the *m*-trifluoromethyl-X-benzene in terms of accuracy and sensitivity;
- It can be stated that  $\beta$ -substituted derivatives are better probes of the substituent effects than  $\alpha$ -substituted ones and the sensitivity of such molecular probes increases with the number of the substituted trifluoromethyl groups;
- In the case of correlations of the SESE values with the resonance (*R*) or inductive (*F*) component of the substituent effect, it is better to correlate separately the  $\pi$ -electron-donating substituents and the non- $\pi$ -electron-donating ones;
- Based on the above research results, a few new precise molecular probes with high sensitivity can be considered for future usage, especially those marked as 2-5678, 2-4568, and 2-45678, among which come the last one is the most sensitive SESE probe obtained so far. The more sensitive response of SESE values on the substitution means more accurately determining the electron-donor/acceptor nature of the examined substituent. It is a step forward toward the more sensitive molecular probes for the substituent's effects.

**Author Contributions:** Conceptualization, A.S. and T.S.; methodology, A.S. and T.S.; validation, A.S., H.K., M.H. and T.S.; formal analysis, A.S., H.K., M.H. and T.S.; investigation, A.S. and T.S.; resources, A.S., M.H., H.K. and T.S.; data curation, A.S. and T.S.; writing—original draft preparation A.S.; writing—review and editing, A.S., H.K., M.H. and T.S.; visualization, A.S. and T.S.; supervision, M.H. and H.K.; project administration, M.H. and H.K.; funding acquisition, M.H. and H.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This work was financially supported by Adam Mickiewicz University.

**Institutional Review Board Statement:** Not applicable.

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Data Availability Statement:** The data are available from the corresponding author.

**Acknowledgments:** The quantum mechanical calculations were supported in part by PL-Grid Infrastructure.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Sample Availability:** Samples of the compounds are not available from the authors.

## References

1. Hammett, L.P. The Effect of Structure upon the Reactions of Organic Compounds. Benzene Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 96–103. [[CrossRef](#)]
2. Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R.W. A Survey of Hammett Substituent Constants and Resonance and Field Parameters. *Chem. Rev.* **1991**, *97*, 165–195. [[CrossRef](#)]
3. Galabov, B.; Ilieva, S.; Schaefer, H.F. An Efficient Computational Approach for the Evaluation of Substituent Constants. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6382–6387. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Williams, V.E.; Lemieux, R.P. Role of Dispersion and Electrostatic Forces on Solute–Solvent Interactions in a Nematic Liquid Crystal Phase. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11311–11315. [[CrossRef](#)]
5. Fernandez, I.; Frenking, G. Correlation between Hammett Substituent Constants and Directly Calculated  $\pi$ -Conjugation Strength. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2251–2256. [[CrossRef](#)]
6. Sadlej-Sosnowska, N. Substituent Active Region—A Gate for Communication of Substituent Charge with the Rest of a Molecule: Monosubstituted Benzenes. *Chem. Phys. Lett.* **2007**, *447*, 192–196. [[CrossRef](#)]
7. George, P.; Trachtman, M.; Bock, C.W.; Brett, A.M. Homodesmotic Reactions for the Assessment of Stabilization Energies in Benzenoid and other Conjugated Cyclic Hydrocarbons. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1976**, *2*, 1222–1227. [[CrossRef](#)]
8. Pross, A.; Radom, L.; Taft, R.W. Theoretical Approach to Substituent Effects. Phenols and Phenoxide Ions. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 818. [[CrossRef](#)]

9. Szatyłowicz, H.; Jezuita, A.; Krygowski, T.M. On the Relations between Aromaticity and Substituent Effect. *Struct. Chem.* **2019**, *30*, 1529–1548.
10. Szatyłowicz, H.; Jezuita, A.; Marek, P.H.; Krygowski, T.M. Substituent Effects on the Stability of the Four Most Stable Tautomers of Adenine and Purine. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 31343–31356. [[CrossRef](#)]
11. Szatyłowicz, H.; Jezuita, A.; Siodła, T.; Varaksin, K.S.; Domanski, M.A.; Ejsmont, K.; Krygowski, T.M. Toward the Physical Interpretation of Inductive and Resonance Substituent Effects and Reexamination Based on Quantum Chemical Modeling. *ACS Omega* **2017**, *2*, 7163–7171. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Jezuita, A.; Ejsmont, K.; Szatyłowicz, H. Substituent Effects of Nitro Group in Cyclic Compounds. *Struct. Chem.* **2021**, *32*, 179–203. [[CrossRef](#)]
13. Krygowski, T.M.; Palusiak, M.; Płonka, A.; Zachara-Horeglad, J.E. Relationship between substituent effect and aromaticity—Part III: Naphthalene as a transmitting moiety for substituent effect. *J. Phys. Org. Chem.* **2007**, *20*, 297–306. [[CrossRef](#)]
14. Chambers, R.D. *Fluorine in Organic Chemistry*; Blackwell Publishing Ltd.: Hoboken, NJ, USA, 2004.
15. Smart, B.E. Fluorine Substituent Effects (on Bioactivity). *J. Fluor. Chem.* **2001**, *109*, 3–11. [[CrossRef](#)]
16. Studer, F.R.; Grätz, K.W.; Mutzbauer, T.S. Citalopram versus other antidepressants for late-life depression: A systematic review and meta-analysis. *Oral Maxillofac. Surg.* **2012**, *16*, 341–347. [[CrossRef](#)]
17. Seitz, D.P.; Gill, S.S.; Conn, D.K. Citalopram versus other antidepressants for late-life depression: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **2010**, *25*, 1296–1305. [[CrossRef](#)]
18. Xu, D.; Wang, C.; Zhu, X.; Zhao, W.; Jiang, B.; Cui, S.; Sun, Y.; Cui, Z. The antidepressant-like effects of fluvoxamine in mice involve the mTOR signaling in the hippocampus and prefrontal cortex. *Psychiatry Res.* **2020**, *285*, 112708. [[CrossRef](#)]
19. Kudryashov, N.V.; Kalinina, T.S.; Shimshirt, A.A.; Volkova, A.V.; Narkevich, V.B.; Naplekova, P.L.; Kasabov, K.A.; Kudrin, V.S.; Voronina, T.A.; Fisenko, V.P. The Behavioral and Neurochemical Aspects of the Interaction between Antidepressants and Unpredictable Chronic Mild Stress. *Behav. Pharmacol.* **2018**, *29*, 375–378. [[CrossRef](#)]
20. Quincozes-Santos, A.; Bobermin, L.; Tonial, R.P.L.; Bambini-Junior, V. Effects of Atypical (Risperidone) and Typical (Haloperidol) Antipsychotic Agents on Astroglial Functions. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2010**, *260*, 475–481. [[CrossRef](#)]
21. Dong, C.; Chen, Y.; Li, H.J.; Yang, Y.; Zhang, H.T.; Ke, K.; Shi, X.-N.; Liu, X.; Li, L.; Ma, J.; et al. The Antipsychotic Agent Flupentixol is a New PI3K Inhibitor and Potential Anticancer Drug for Lung Cancer. *Int. J. Biol. Sci.* **2019**, *15*, 1523–1532. [[CrossRef](#)]
22. Liew, A.; Verma, S.; Lye, Y.P.; Edimansyah, A.; Subramaniam, M.; Vaingankar, J.; Chong, S.A. Comparing Effectiveness of Risperidone with First-Generation Antipsychotic Medications in Patients with Schizophrenia-Spectrum Disorders. *J. Psychopharmacol.* **2010**, *24*, 973–980. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Tardy, M.; Huhn, M.; Engel, R.R.; Leucht, S. Fluphenazine versus low-potency first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, CD009230. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Siodła, T.; Ozimiński, W.P.; Hoffmann, M.; Koroniak, H.; Krygowski, T.M. Toward a Physical Interpretation of Substituent Effects: The Case of Fluorine and Trifluoromethyl Groups. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7321–7331. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Siodła, T.; Anastaziak, K.; Koroniak, H. Increasing the sensitivity of the molecular probes for the substituent effects—The SESE approach. *J. Mol. Struct.* **2021**, *1246*, 131186. [[CrossRef](#)]
26. Schwabe, T.; Grimme, S. Theoretical Thermodynamics for Large Molecules: Walking the Thin Line between Accuracy and Computational Cost. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 569–579. [[CrossRef](#)]
27. Becke, A.D. Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652. [[CrossRef](#)]
28. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789. [[CrossRef](#)]
29. Krishnan, R.; Binkley, J.S.; Seeger, R.; Pople, J.A. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XX. A Basis Set for Correlated Wave Functions. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650–654. [[CrossRef](#)]
30. Szatyłowicz, H.; Siodła, T.; Stasyuk, O.A.; Krygowski, T.M. Towards physical interpretation of substituent effects: The case of *meta*- and *para*-substituted anilines. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 11711–11721. [[CrossRef](#)]
31. Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G.A.; et al. *Gaussian 09, Revision, B.01*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2010.