

A 2000-2002 években OTKA támogatással végzett fizikai szerves kémiai kutatásokat folytatva megállapítottuk, hogy a reakciók sebességi állandóira felírható Hammett-egyenlethez (1) hasonlóan, a reakciók aktiválási szabadentalpiái (ΔG^\ddagger), entalpiái (ΔH^\ddagger), és entrópiái (ΔS^\ddagger) is lineáris összefüggésben vannak a Hammett-féle szubsztituenskonstansokkal (2-4).

$$\log(k) = \rho\sigma + \log(k_0) \quad (1)$$

$$\Delta G^\ddagger = \delta\Delta G^\ddagger\sigma + \Delta G_0^\ddagger \quad (2)$$

$$\Delta H^\ddagger = \delta\Delta H^\ddagger\sigma + \Delta H_0^\ddagger \quad (3)$$

$$\Delta S^\ddagger = \delta\Delta S^\ddagger\sigma + \Delta S_0^\ddagger \quad (4)$$

ΔG^\ddagger , ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger és ΔG_0^\ddagger , ΔH_0^\ddagger , ΔS_0^\ddagger a szubsztituált és a szubsztituálatlan vegyületek aktiválási paraméterei, σ az a szubsztituenskonstans sorozat, amelyik a legjobb korrelációt adja a Hammett-egyenlettel. A $\delta\Delta G^\ddagger$, $\delta\Delta H^\ddagger$ and $\delta\Delta S^\ddagger$ reakciókonstansok a Hammett-féle ρ konstanssal analógok, az aktiválási paraméterek egységnyi σ konstansra vonatkozó változását adják meg, az aktiválási szabadentalpiánál és entalpiánál kJ mol^{-1} , az aktiválási entrópiánál $\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$ egységben. Az aktiválási paraméterekből levezetett reakciókonstansok és a Hammett-féle ρ konstans között az (5) és (6) egyenlet szerinti összefüggés áll fenn, ahol T a mérések hőmérséklete.

$$\delta\Delta G^\ddagger = \delta\Delta H^\ddagger - T \delta\Delta S^\ddagger \quad (5)$$

$$\delta\Delta G^\ddagger = -2.303RT\rho \quad (6)$$

Az aktiválási entalpiából és entrópiából levezetett reakciókonstans hányadosa egyenlő a β izokinetikus hőmérséklettel (7), amelynél a vizsgált szubsztituensek (vagy oldószer) változtatásával kapott sorozat minden reakciójának elvileg azonos a sebessége. β értéke az aktiválási paraméterekből származó reakciókonstansok összefüggését is befolyásolja (8-9).

$$\delta\Delta H^\ddagger / \delta\Delta S^\ddagger = \beta \quad (7)$$

$$\delta\Delta G^\ddagger = \delta\Delta H^\ddagger (\beta - T) / \beta \quad (8)$$

$$\delta\Delta G^\ddagger = \delta\Delta S^\ddagger (\beta - T) \quad (9)$$

A $\delta\Delta G^\ddagger$, $\delta\Delta H^\ddagger$ and $\delta\Delta S^\ddagger$ reakciókonstansokat az aktiválási paraméterek σ konstansoktól való függéséből (2-4), vagy a ρ konstansból és a sebességi állandók hőmérsékletfüggéséből függetlenül számolható β izokinetikus hőmérsékletből határozhatjuk meg (6,8,9). A reakciókonstansokat közelítésként a reakciótól (int) és az oldószer átrendeződésétől (ext) származó részekre bontottuk fel (10-12).

$$\delta\Delta G^\ddagger = \delta\Delta G_{\text{int}}^\ddagger + \delta\Delta G_{\text{ext}}^\ddagger \quad (10)$$

$$\delta\Delta H^\ddagger = \delta\Delta H_{\text{int}}^\ddagger + \delta\Delta H_{\text{ext}}^\ddagger \quad (11)$$

$$\delta\Delta S^\ddagger = \delta\Delta S_{\text{int}}^\ddagger + \delta\Delta S_{\text{ext}}^\ddagger \quad (12)$$

Ha a reakció centrumától távol eső szubsztituens az átmenti állapot szerkezetét és így az aktiválási entrópia reakciótól függő részét ($\delta\Delta S_{\text{int}}^\ddagger$) nem változtatja (13), és ha az aktiválási szabadentalpiának az oldószer átrendeződésétől származó része ($\delta\Delta G_{\text{ext}}^\ddagger$) a távoli szubsztituenstől független (14), akkor a (10)-(12) egyenlet a (15)-(17) egyenletté egyszerűsíthető.

$$\delta\Delta S_{\text{int}}^\ddagger \approx 0 \quad (13)$$

$$\delta\Delta G_{\text{ext}}^\ddagger = \delta\Delta H_{\text{ext}}^\ddagger - T\delta\Delta S_{\text{ext}}^\ddagger \approx 0 \quad (14)$$

$$\delta\Delta G^\ddagger \approx \delta\Delta H_{\text{int}}^\ddagger \quad (15)$$

$$\delta\Delta H^\ddagger \approx \delta\Delta H_{\text{int}}^\ddagger + T\delta\Delta S_{\text{ext}}^\ddagger \quad (16)$$

$$\delta\Delta S^\ddagger \approx \delta\Delta S_{\text{ext}}^\ddagger \quad (17)$$

Ez azt jelenti, hogy az aktiválási szabadentalpiát az aktiválási entalpia reakciótól függő része (15), az aktiválási entrópiát pedig az oldószer átrendeződése határozza meg (17). A (2-4) egyenletek, a Hammett egyenlethez hasonlóan a kémiai egyensúlyokra is használhatók, ha az aktiválási paraméterek helyére az egyensúly szabadentalpia- (ΔG^0), entalpia- (ΔH^0) illetve entrópia-változását (ΔS^0) helyettesítjük.

A szubsztituensek és az oldószer aktiválási paraméterekre gyakorolt hatásának vizsgálata keretében **2003** évben az oldószerhatás vizsgálatára fektettük a nagyobb hangsúlyt. Az egyes reakciók különböző oldószerekben mért aktiválási entalpiája (ΔH^\ddagger) és entrópiája (ΔS^\ddagger) csak nagyon hasonló típusú oldószerekben mutat lineáris összefüggést. Nagyobb mértékben változtatva az oldószer vagy az oldószerkeverék összetételét a ΔH^\ddagger - ΔS^\ddagger függvények nem egyenesek, de hosszabb rövidebb lineáris szakaszokkal rendelkezhetnek. A görbék meredeksége a β_{ext} izoszolvens hőmérséklet, amely a két aktiválási paraméter változásának arányát adja meg. Új információkat nyerhetünk, ha a ΔH^\ddagger és ΔS^\ddagger paramétereket a ΔG^\ddagger aktiválási szabadentalpia függvényében ábrázoljuk, ez utóbbi ugyanis a reakció speciális oldószerhatás paraméterének is tekinthető. (Az empirikus oldószerhatás paramétereket modellreakciók szabadentalpia-változással arányos mennyiségeiből származtatják. Az aktiválási paraméterek oldószerrel függő változásainak jelölésére a „d”, a szubsztituensektől függő változások jelölésére a „ δ ” betűt fogjuk használni.)

Az oldószer változtatása esetén is lehetséges a kompenzációs és antikompensációs effektus fellépése.

1. Kompenzációs effektus esetén az aktiválási szabadentalpia változása kisebb mint az aktiválási entalpiáé, $d\Delta G^\ddagger/d\Delta H^\ddagger < 1$, az izoszolvens hőmérséklet pozitív, $\beta_{\text{ext}} = d\Delta H^\ddagger/d\Delta S^\ddagger > 0$.

2. Antikompensációs effektusnál ΔH^\ddagger és ΔS^\ddagger változása ellentétes előjelű, az aktiválási szabadentalpia változása nagyobb mint az aktiválási entalpiáé, $d\Delta G^\ddagger/d\Delta H^\ddagger > 1$, az aktiválási entalpia és entrópia aránya által meghatározott izoszolvens hőmérséklet a gyakorlatban meg nem valósuló negatív értéket vesz fel, $\beta_{\text{ext}} = d\Delta H^\ddagger/d\Delta S^\ddagger < 0$.

Az aktiválási paraméterek oldószerfüggését néhány egyszerű reakcióban vizsgáltuk meg.

Észterek savas és bázikus hidrolízisének ΔH^\ddagger és ΔS^\ddagger szinte párhuzamosan változik ΔG^\ddagger függvényében, kivéve ez alól csak a 90 %-nál nagyobb mennyiségű szerves oldószer tartalmazó elegyek jelentenek. Sok esetben ΔH^\ddagger és ΔS^\ddagger értéke 20:80 arányú szerves oldószer víz elegyekben minimumot mutat. $\Delta H^\ddagger_{\text{min}}$ és $\Delta S^\ddagger_{\text{min}}$ értéke függ a reakcióban szereplő szubsztrátoktól és az oldószerrel. A ΔH^\ddagger - ΔG^\ddagger és a ΔS^\ddagger - ΔG^\ddagger függvényeken kialakuló minimum értékét úgy magyarázhatjuk, hogy a reaktánsok az oldószerkeverék különböző komponenseiben szolvatálódnak erősen (OH^- és H_3O^+ a vízben, a szubsztrát a szerves oldószerben), az átmeneti állapot szolvatációja viszont kevésbé változik az oldószerkeverék összetételével. ΔS^\ddagger értéke természetesen az oldószerkeverék átrendeződésével is változik, különösen ha az elegy szerkezete az összetételétől is függ. A reaktánsok deszolvatálása növeli, az átmeneti állapot szolvatációja csökkenti az aktiválási entrópia értékét. Ha az egyik reaktáns csak az oldószerkeverék egyik komponensében szolvatálódik erősen, a másikban viszont lényegesen gyengébben, akkor az aktiválási entrópia jelentősen csökkenhet a jól szolvatáló oldószerkomponens koncentrációjának csökkenésével. Az oldószerkeverék összetételének változásával a reaktánsok deszolvatációjából származó hozzájárulás változása miatt ΔH^\ddagger és ΔS^\ddagger értéke minimumot mutathat.

Más esetekben (pl. az etilformiát hidrolízisének vagy az észterek metanol-víz elegyekben lejátszódó reakciójánál) ΔH^\ddagger és ΔS^\ddagger értéke, azaz a reaktánsok szolvatációja folyamatosan növekszik az oldószer kevésbé poláris komponensének koncentrációjával. A ΔH^\ddagger - ΔG^\ddagger és ΔS^\ddagger - ΔG^\ddagger összefüggések gyakran az oldószer összetételének bizonyos határán belül jó közelítéssel lineárisnak vehetők. A $d\Delta H^\ddagger/d\Delta S^\ddagger = \beta_{\text{ext}}$ izoszolvens hőmérséklet a kísérletek kivitelezésének hőmérsékleténél kisebb vagy nagyobb értékű is lehet.

Az alifás nukleofil szubsztitúciós reakciók közül az alkilszulfonátok $\text{S}_{\text{N}}2$ és $\text{S}_{\text{N}}1$ reakcióiban ΔS^\ddagger nagyobb mértékben változik az oldószer összetételével mint ΔH^\ddagger , általában a szerves komponens koncentrációjának növekedésével csökken. Ha az oldószerkeverék egyik komponense apoláris, β_{ext} nagyobb tartományban állandó lehet. A t-BuCl szolvólízisének, ha mindkét oldószerkomponens protikus ΔH^\ddagger és ΔS^\ddagger értéke az oldószer összetételének

változásával minimumon megy keresztül, de a minimum értéke a két függvényre nem azon elegyekben van.

Következtetésként megállapíthatjuk, hogy oldószerkegyekben, a kevésbé poláris komponens koncentrációjának növekedésével az aktiválási szabadentalpia (ΔG^\ddagger) folyamatosan növekszik, az aktiválási entrópia (ΔS^\ddagger) pedig sok esetben ugyanígy csökken. Ha speciális szolvatációs effektusok lépnek fel, illetve ha a reaktánsok vagy az átmeneti állapot különböző módon szolvatálódnak, az oldószerkegy egyes komponenseiben, akkor ΔS^\ddagger szélsőértéket mutathat az oldószerkegy összetételének függvényében. ΔS^\ddagger változása két részből, a reakciótól ($d\Delta S^\ddagger_{\text{int}}$) és az oldószer átrendeződéséből származó komponensből ($d\Delta S^\ddagger_{\text{ext}}$) tevődik össze. Ezeknek a komponenseknek nagyságára vonatkozóan kísérleti adat nem áll rendelkezésre, feltehető azonban, hogy $d\Delta S^\ddagger_{\text{ext}}$ abszolút értékben nagyobb. ΔH^\ddagger változása az oldószerrel úgy értelmezhető, hogy a reakciótól ($d\Delta H^\ddagger_{\text{int}}$) és az oldószer átrendeződéséből ($d\Delta H^\ddagger_{\text{ext}}$) származó tagokból tevődik. $d\Delta H^\ddagger_{\text{int}}$ az oldószer összetételével hasonló módon változhat mint $d\Delta G^\ddagger$, pl. növekedhet a polaritás csökkenésével. Ha $d\Delta S^\ddagger_{\text{ext}} = 0$, akkor $d\Delta H^\ddagger = d\Delta H^\ddagger_{\text{int}}$, ha $d\Delta H^\ddagger = 0$, akkor $d\Delta H^\ddagger_{\text{int}} = -d\Delta H^\ddagger_{\text{ext}} = -Td\Delta S^\ddagger_{\text{ext}}$. $d\Delta H^\ddagger_{\text{int}}$, $d\Delta H^\ddagger_{\text{ext}}$, $d\Delta S^\ddagger_{\text{int}}$ és $d\Delta S^\ddagger_{\text{ext}}$ értéke a kísérleti adatokból nem határozható meg. Ha feltételezzük, hogy $d\Delta S^\ddagger_{\text{int}} \ll d\Delta S^\ddagger_{\text{ext}}$, akkor $d\Delta S^\ddagger \approx d\Delta S^\ddagger_{\text{ext}}$ és $d\Delta G^\ddagger \approx d\Delta H^\ddagger_{\text{int}}$, vagyis a szabadentalpia változása jó közelítéssel azonos az aktiválási entalpia reakciótól függő részének megváltozásával.

Az eredményeket a Theochemben megjelent közleményben

Ruff F. Generalized solvent dependence of the activation parameters associated with substituent effects. *J. Mol Struct. Theochem.* **2003**, 625, 111-120.

és az MTA Elméleti Szerves Kémiai Munkabizottságának előadóiülésén (2003) mutattuk be. (Ruff F.: Aktiválási paraméterek alkalmazása a szubsztituenshatás értékelésében.)

A 2003 évi részjelentésben szereplő kénorganikus kutatásokkal foglalkozó cikket (*Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14, 3745-3753) a zárójelentésből kihagyjuk, mert eredményeit a pályázatban tervezett kutatásokban még nem tudtuk felhasználni, bár a közlemény köszönetnyilvánításában a jelen pályázat OTKA száma szerepel.

A **2004** évben végzett kutatások keretében elsősorban a szubsztituenseknek és az oldószernek az aktiválási paraméterek változásaira gyakorolt hatását vizsgáltuk különböző típusú reakciók esetében. Kiindulási pontunk az volt, hogy a reakció lejátszódása során a reaktánsok deszolvatálódnak, az átmeneti állapot szolvatálódik és az oldószer egy része átrendeződik. A deszolvatáció növeli, a szolvatáció csökkenti ΔS^\ddagger értékét. Az oldószer átrendeződésével kapcsolatos entrópiaváltozás az oldószer szerkezetétől függ. Töltések körül kevésbé poláris oldószerben erős rendeződés alakul ki, ΔS^\ddagger erősen csökken. Poláris protikus oldószernek belső rendezettsége azonban erősebb lehet mint ami ugyanebben az oldószerben nagy ionok szolvátburkában kialakul. A szolvatáció és a reakciókészség változását a következő reakció típusoknál vizsgáltuk.

Karbonsavszármazékokon nukleofilekkel lejátszódó reakcióknál bármilyen oldószerben $\delta\Delta G^\ddagger < 0$, ha a szubsztituenseket a szubsztráton változtatjuk. Elektronvonzó csoportok ($\sigma > 0$) csökkentik ΔG^\ddagger értékét, növelik a karbonsavszármazék reakciókészségét. Elektronvonzó szubsztituensek protikus közegben ΔS^\ddagger értékét növelik ($\delta\Delta S^\ddagger > 0$), aprotikus vagy kevés protikus oldószerrel tartalmazó dipoláris aprotikus oldószer elegyben viszont csökkentik ($\delta\Delta S^\ddagger < 0$). A $\delta\Delta H^\ddagger$ reakció konstans kevésbé jellemző a reakcióra, mert nem csak a reakció entalpiaváltozása, hanem az oldószer átrendeződésével kapcsolatos entrópiaváltozás is befolyásolja. Az entrópia-változásokat a reaktánsok és az átmeneti állapot szolvatációjának és az oldószer átrendeződésének figyelembevételével próbáltuk magyarázni. Az oldószer átrendeződését a töltések nagysága szabja meg. Elektronadonor csoporttal ($\sigma < 0$) szubsztituált származékok polaritása, a karbonil oxigén nagy negatív töltése miatt nagyobb mint az

elektronvonzó csoportokkal helyettesített származékoké. Az előbbieknél a poláris átmeneti állapot eléréséig kisebb a töltésváltozás, apoláris oldószerben ezért kisebb az entrópia csökkenése, vagyis $\delta\Delta S^\ddagger < 0$. Protikus oldószerben is hasonló mértékű oldószer átrendeződés várható, de itt a második szolvatációs rétegben az oldószer molekulák rendezettsége kisebb mint a tiszta oldószerben, ezért ΔS^\ddagger változása a szubsztituensekkel ellentétes előjelű mint aprotikus oldószerben, vagyis $\delta\Delta S^\ddagger < 0$.

Az alkil-benzolszulfonátok (ArSO_3R) vízben vagy alkoholban lejátszódó szolvólizise $\text{S}_\text{N}2$ típusú alifás nukleofil szubsztitúció, a nukleofilként viselkedő protikus oldószer az alkilcsoport α -szénatomján támad, alkoholok (ROH) vagy éterek (ROR') keletkezése közben. Az aromás gyűrűhöz kapcsolódó elektronvonzó csoportok ($\sigma > 0$) csökkentik ΔG^\ddagger értékét ($\delta\Delta G^\ddagger < 0$), segítik az ArSO_3^- távozó csoport lehasadását, delokalizálják az ArSO_3^- töltését és ezzel együtt csökkentik szolvatációját, vagyis növelik az aktiválási entrópiát ($\delta\Delta S^\ddagger > 0$). Minél kevésbé poláris az oldószer, annál nagyobb $\delta\Delta S^\ddagger$ és ΔG_0^\ddagger és annál kisebb $\delta\Delta G^\ddagger$ és ΔS_0^\ddagger , vagyis annál lassabban megy a reakció és annál nagyobb az oldószer átrendeződése az átmeneti állapot kialakulásakor. (ΔG_0^\ddagger és ΔS_0^\ddagger a szubsztituátlan vegyület aktiválási paraméterei.)

Ha a szubsztituenseket a nukleofilén változtatjuk az N,N-dimetil-anilinek és a metil-jodid reakciójában, akkor $\delta\Delta G^\ddagger$ előjele ellentétesre fordul ($\delta\Delta G^\ddagger > 0$), mert az elektronküldő csoportok ($\sigma < 0$) csökkentik az aktiválási szabadentalpiát. Ezek a szubsztituensek egyben ΔS^\ddagger értékét is csökkentik ($\delta\Delta S^\ddagger > 0$), amit a reaktáns és az átmeneti állapot szolvatációjának együttes változásával magyaráztunk. Az N-kloroacetyl-arilaminok és a dimetil-anilin reakciójában a távoli szubsztituens a reakciókészséget – az aktiválási szabadentalpiát - alig változtatja, lényegesen megváltozik azonban a szolvatáció, és ezzel együtt ΔH^\ddagger és ΔS^\ddagger értéke.

Az aktiválási paraméterek savkatalizált reakcióknál a protonálódási egyensúlyra vonatkozó termodinamikai adatok változásaiból és a második sebességmeghatározó lépés aktiválási paramétereiből tevődnek össze. Mivel a protonálódás és a nukleofil szubsztitúció ellentétes szubsztituenshatással jár, ezért az összegük előjelét abszolút nagyságuk határozza meg, de döntő tényező bármelyikük lehet. Ha az átmeneti állapotok polaritását a szubsztituensek kevésbé befolyásolják, akkor ΔS^\ddagger értékét alapvetően a reaktánsok polaritása és szolvatációja determinálja (pl. észterek és amidok hidrolízisénel). A $\delta\Delta G^\ddagger$ reakciókonstans abszolút értéke általában kicsi. Az aktiválási entrópia változását a szolvatáció szubsztituensektől függő változása határozza meg. Az elektronküldő csoportokkal szubsztituált észtereknél a poláris reaktáns állapot erősen szolvatált, az ugyancsak erősen poláris átmeneti állapot eléréséig kisebb a szolvatáció növekedése és az entrópia csökkenése ($\delta\Delta S^\ddagger < 0$), mint az elektronvonzó csoportot tartalmazó származékoknál. Az amidok reakciójában a fordított eset áll elő (2. dolgozat, 3. táblázat). Az aktiválási paraméterek változását leíró reakciókonstansok előjele ellentétes lesz azokban a reakciósorozatokban, amelyekben a szubsztituenseket a különböző reaktánsokon változtatjuk (pl. $\text{ArCOOH} + \text{PhCN}_2$ illetve $\text{PhCOOH} + \text{ArCN}_2$).

Számos esetben észleltük, hogy a $\delta\Delta H^\ddagger - \sigma$ és a $\delta\Delta S^\ddagger - \sigma$ függvény két lineáris szakaszra bontható, melynek töréspontja $\sigma \sim 0$ közelében van. A $\delta\Delta G^\ddagger$ reakciókonstansok a $\sigma > 0$ és $\sigma < 0$ tartományban rendszerint csak nagyon kevésbé különböznek, sokszor a hibahatáron belül azonosaknak vehetők. $\delta\Delta H^\ddagger$ és $\delta\Delta S^\ddagger$ ugyanakkor lényegesen nagyobb változásokat mutat. A $\log k - \sigma$ és az ezzel azonos $\delta\Delta G^\ddagger - \sigma$ függvények törése bármely σ értéknél előfordulhat és a reakció mechanizmusának vagy sebességmeghatározó lépésének megváltozására mutat. A $\delta\Delta H^\ddagger - \sigma$ és $\delta\Delta S^\ddagger - \sigma$ függvények, $\sigma \sim 0$ mutatkozó törése viszont inkább a szolvatációnak a szubsztituensek hatására bekövetkező változására utal. Elektronküldő és elektronvonzó csoportok különböző mértékben változtatják meg a reaktáns és az átmeneti állapot töltésének különbségét, egyaránt csökkenthetik vagy növelhetik a szolvatáció mértékét és ezzel különböző irányba változtatják az aktiválási entrópia értékét, törést okozva a $\Delta H^\ddagger - \sigma$ és $\Delta S^\ddagger - \sigma$ függvényekben. A jelenséget olyan nukleofil támadással lejátszódó reakcióknál

tapasztaltuk, amelyeknél a szubsztituált aromás gyűrű közvetlenül a reakció centrumához kapcsolódik, ahol a nukleofil támadás lejátsszódik.

A 2004 évben folytatott kutatások eredményét röviden a következőkben lehet összefoglalni.

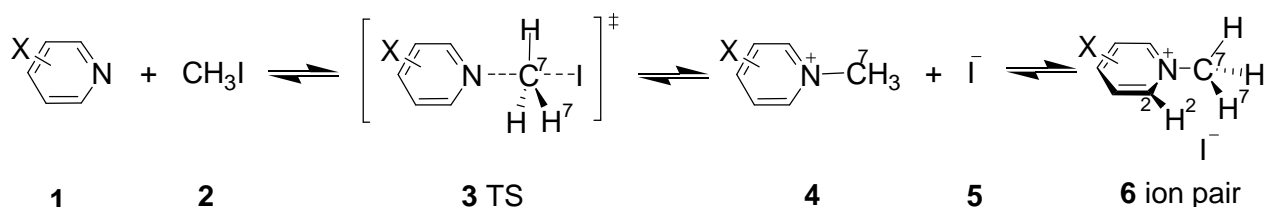
1. A ΔG^\ddagger , ΔH^\ddagger és ΔS^\ddagger aktiválási paraméterek sok reakciónál lineáris összefüggésben vannak a szubsztituenskonstansokkal. A függvények meredekségéből számított $\delta\Delta G^\ddagger$ reakciókonstans jó közelítéssel a reakció entalpiájának szubsztituensek hatására történő megváltozásával, $\delta\Delta S^\ddagger$ pedig az az oldószer átrendeződésének entrópiaváltozásával egyenlő.
2. $\delta\Delta G^\ddagger$ és a Hammett ρ konstans értelmezése analóg, $\delta\Delta S^\ddagger$ értékéből a szolvatációnak a reakcióban bekövetkező változásaira következtethetünk.
3. A nemlineáris $\Delta H^\ddagger - \sigma$ és $\Delta S^\ddagger - \sigma$ függvények a szolvatáció szubsztituensektől függő megváltozását mutatják.

Az eredményeket az interneten megjelenő folyóiratban publikáltuk:

Ruff F. **Reaction Constants Derived from Activation Parameters for the Evaluation of Substituent and Solvent Effects.** *Internet Electronic Journal of Molecular Design.* **2004**, 3, 447-498.

Az aktiválási szabadentalpia- és entrópiaváltozásokkal kapcsolatos kezdeti feltevéseink alátámasztására és az entrópiaváltozások szubsztituensfüggésének pontosabb magyarázatára **2005**-ben DFT szintű kvantumkémiai számításokat kezdtünk. Kiszámítottuk néhány reakcióban a reaktánsok, az átmeneti állapot és a termékek optimalizált szerkezetét, az elektronos és termikus szabadentalpia és entalpia összegét, valamint a képződési entrópiákat. Mivel az oldószernél a kontnuum modellt alkalmaztuk, az oldószer átrendeződésével kapcsolatos entrópiaváltozásokat nem tudtuk számításba venni, a kapott entrópiák a gázállapotra mért adatokkal azonosak. Az átmeneti állapot és a reaktánsok termodinamikai paramétereinek különbségéből az aktiválási paramétereket, a termékek és a reaktánsok adatainak különbségéből az egyensúlyok szabadentalpia-, entalpia- és entrópiaváltozásait számoltuk ki és összehasonlítottuk a kísérleti eredményekkel.

A piridinek és a metil-jodid egyensúlyi reakciója acetonnitrilben.



A reakciók ugyanazon az átmeneti állapoton mennek át mindkét irányban. Az átmeneti állapot reaktánszerű, a CH_3 csoport hidrogénjei a nitrogén felé hajlanak, a számított reakciókoordináta $X = \text{H}$ esetben $x = 0,39$. A termék ionok acetonnitrilben párokat alkotnak, a I^- , a H^2 és H^7 hidrogénatomok közelében, közelítőleg az aromás gyűrű síkjában található.

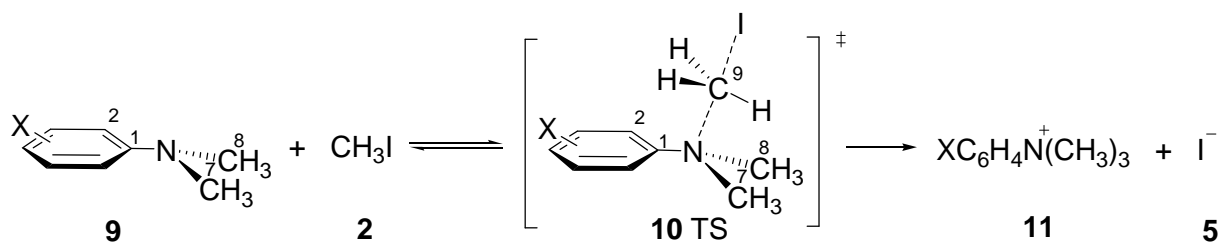
A legkevésbé oldószerfüggő aktiválási szabadentalpiára vonatkozó $\delta\Delta G^\ddagger$ reakciókonstans számolt és mért értékei jó egyezésben vannak egymással. A számolt aktiválási entrópia értéke a szubsztituensektől szinte független (v.ö. 13 egyenlet), ezért a számolt $\delta\Delta G^\ddagger$ és $\delta\Delta H^\ddagger$ értéke is azonos. Az előre menő reakciónál a mért ΔS^\ddagger a szubsztituensek elektronvonzó effektusának növekedésével csökken, ($\delta\Delta S^\ddagger = -11,9 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$). A jelenség azzal indokolható, hogy a számítások szerint a szubsztituensek elektronvonzó effektusának növekedésével a távozó jód negatív töltése, az átmeneti állapot polaritása és szolvatációja egyaránt növekszik, és ez ΔS^\ddagger csökkenését eredményezi.

A visszafelé menő reakció számított és mért aktiválási entrópiája a szubsztituensektől független, a mért ΔS^\ddagger pozitív értéket vesz fel annak ellenére, hogy ez is bimolekuláris reakció.

A pozitív ΔS^\ddagger értéket azzal magyarázhatjuk, hogy az átmeneti állapot kialakulásánál az ionok deszolvatálódnak, a rendezett solvatációs rétegek felbomlása nagy entrópia növekedéssel jár.

Az egyensúly reakciókonstansai és termodinamikai paraméterei az előre és visszafelé menő reakciók reakciókonstansainak és aktiválási paramétereinek különbségéből tevődnek össze. A számítások leginkább a szabadentalpia változására ($\delta\Delta G^\ddagger$) adnak a kísérleti adatokkal egyező eredményt. A $\delta\Delta H^\ddagger$ és $\delta\Delta S^\ddagger$ paraméterek számított és mért értékei eltérnek egymástól, mert a számításoknál az oldószer átrendeződésével kapcsolatos entrópiaváltozásokat nem tudtuk figyelembe venni.

Az N,N-dimetil-anilinek és a metil-jodid reakcióját acetonban, acetonitrilben és metanolban vizsgáltuk.



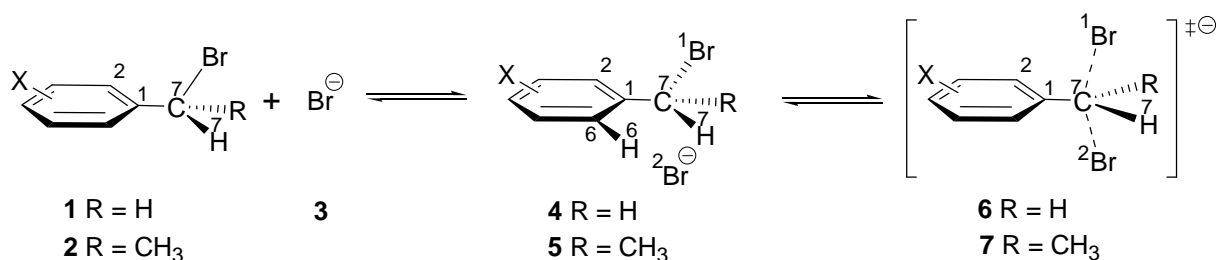
A trigonális bipiramisos szerkezetű átmeneti állapotban az $N\cdots C^9\cdots I$ kötések kissé kifordulnak az aromás gyűrű π -elektronjainak síkjából ($C^9NC^1C^2 \sim 65^\circ$) a kötések és szögek számított értékei minden oldószerben a hibahatáron belül azonosaknak adódtak, kivéve a reakció centruma körüli adatokat. A korai átmeneti állapot reakciókoordinátája ($x < 0,5$) a polárisabb acetonitril és metanol oldószerekben kisebb mint acetonban és az X csoport elektronvonzó jellegének növekedésével növekszik.

Az X szubsztituensek elektronvonzó konjugációs effektusa gátolja a reakciót, a számított és mért aktiválási paraméterek a σ^- konstansokkal adnak jó korrelációt. Az N,N-dimetil-anilin nukleofil elektrondonor csoportjai ($\sigma < 0$) gyorsítják a reakciót ($\rho \sim -2,4$) csökkentik ΔG^\ddagger értékét ($\delta\Delta G^\ddagger > 0$). A $\delta\Delta G^\ddagger$ reakciókonstans és a szubsztituálatlan vegyület ($X = H$) ΔG_o^\ddagger paraméterének számított és mért értéke a hibahatáron belül mindhárom oldószerben azonos, alátámasztva azt a feltevést, hogy az oldószer átrendeződésével kapcsolatos szabadentalpia-változások értéke közelítőleg zérus (l. 14. egyenlet).

A mért aktiválási entrópia a szubsztituensek elektronvonzó effektusának növekedésével ($\sigma > 0$) az aprotikus acetonban és acetonitrilben csökken ($\delta\Delta S^\ddagger < 0$), metanolban viszont növekszik ($\delta\Delta S^\ddagger > 0$), mialatt az átmenti állapot polaritása és a távozó jód negatív töltése ugyanebben a sorrendben növekszik. Aprotikus közegben a töltések solvatációja a döntő tényező, minél nagyobb a töltés, annál erősebb az oldószermolekulákból kialakuló solvatációs réteg, annál nagyobb az entrópia csökkenése. A protikus közegben észlelt ellentétes irányú változást azzal magyarázhatjuk, hogy a kis töltéssűrűségű ionok vagy dipólusok körül kialakuló második solvatációs réteg rendezettsége kisebb mint az oldószeré.

A vizsgálatokat törést mutató $\Delta G^\ddagger/\Delta H^\ddagger/\Delta S^\ddagger$ vs. σ függvényekkel rendelkező reakciók körére is ki akartuk terjeszteni, ezért DFT számításokat végeztünk a benzil-haloidokon lejátszódó nukleofil szubsztitúciókra is. Ismert tény, hogy a benzil-haloidokon töltéssel rendelkező nukleofilekkel lejátszódó szubsztitúciót a szubsztrát elektronvonzó és elektronküldő szubsztituensei egyaránt gyorsítják, ΔG^\ddagger értékét csökkentik. A ΔG^\ddagger vs. σ függvény maximum görbe, ΔG^\ddagger értéke a szubsztituálatlan vegyületre ($\sigma = 0$) a legnagyobb. Töltéssel nem rendelkező nukleofilek esetében a ΔG^\ddagger vs. σ függvény szintén törést mutat, a szubsztituensek elektronküldő effektusa gyorsítja a reakciót, csökkenti ΔG^\ddagger értékét. Az elektronvonzó csoporttal szubsztituált vegyületek azonban kissé gyorsabban reagálnak, mint ami a lineáris ΔG^\ddagger vs. σ függvény alapján várható lenne.

A töltéssel rendelkező nukleofillal lejátszódó átalakulásokra példaként a benzilbromidok és a bromidion cserereakcióját vizsgáltuk meg, gázfázisban és acetone oldatban.

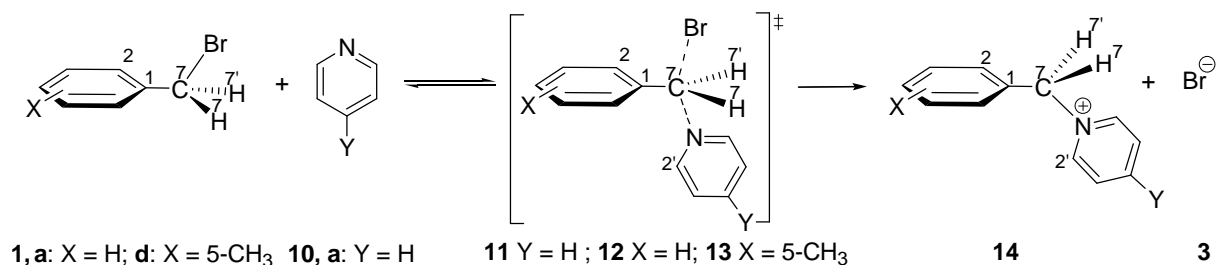


A trigonális bipiramisos átmeneti állapot szerkezete az X szubsztituensektől függ. Elektronvonzó X szubsztituensek esetében „szoros” átmeneti állapot alakul ki, a Br atomok negatív töltése és a C⁷Br távolság kisebb, a BrC⁷Br szög nagyobb, a Br atomok közelebb esnek az aromás gyűrűhöz mint elektronküldő csoporttal szubsztituált vegyületnél fellépő „laza” átmeneti állapotban. A Br atomok töltése, a C⁷Br kötéshossz és a BrC⁷Br szög gázfázisban és acetone oldatban lineárisan változik az aktiválási paraméterek korrelációiban is használt σ_g illetve σ^+ konstansok függvényében.

Gázfázisra végzett számolások szerint a reakció aktiválási szabadentalpiája a szubsztituensek elektronvonzó effektusának növekedésével csökken, ez az eredmény nem egyezik meg az oldószerben mért szubsztituenshatással. Az oldatban mért reakciókészség számítására az oldószer kontinuum modellt feltétlenül használni kell.

Oldatra végzett számítások jobban megközelítik a szubsztituenshatás mért értékeit. A számolt ΔG^\ddagger vs. σ függvény a kísérleti görbéhez hasonlóan maximumon megy keresztül. A számolt és mért $\delta\Delta G^\ddagger$ reakciókonstansok viszonylag jó egyezésben vannak egymással. A számolt ΔS^\ddagger csak kissé csökken, az átmeneti állapot „szorosságának” jellege a szubsztituensek elektronvonzó effektusának növekedésével csak kissé növekszik. Mivel $\delta\Delta S^\ddagger \sim 0$, ezért a számolt $\delta\Delta G^\ddagger$ és $\delta\Delta H^\ddagger$ is közel esik egymáshoz. $\delta\Delta S^\ddagger$ mért értékét a solvatáció változása határozza meg. A solvatáció az átmeneti állapot polaritásának, a távozó bróm negatív töltésének növekedésével, elektronküldő csoportok ($\sigma < 0$) jelenlétében nő, így az aktiválási entrópia csökken ($\delta\Delta S^\ddagger > 0$). Az entalpiából származó $\delta\Delta H^\ddagger$ reakciókonstans a reakcióra kevésbé jellemző, mert az oldószer átrendeződésétől származó tagot is tartalmaz (16. egyenlet).

A benzilhaloidok és semleges nukleofilek reakciójára első példaként a benzilbromidok és a piridinek reakcióját gázállapotban és acetone illetve metanol oldatban tanulmányoztuk.



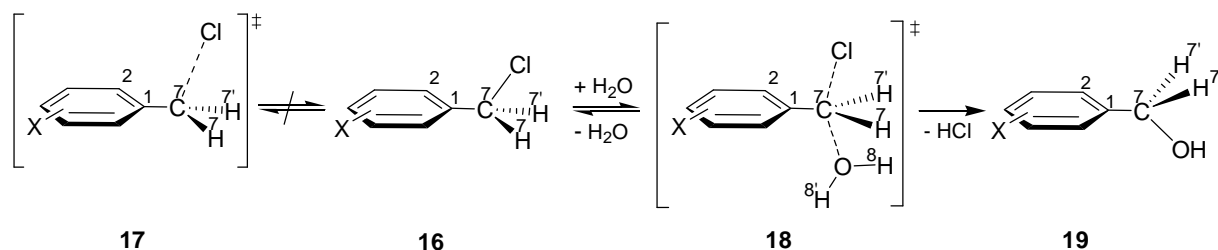
A szubsztituált benzil-bromidok és a piridin (Y = H, X = változó) reakciójában, az optimalizált szerkezetek tanúsága szerint gázállapotban kései ($x \sim 0,7$), oldatban a reaktánsok és termékek között kb. félúton lévő ($x \sim 0,5$) átmeneti állapot alakul ki. A reakció centrumára

jellemző szerkezeti paraméterek (Br töltése, C⁷Br távolság, BrC⁷N szög) gázállapotban a σ_g oldatban a σ^+ szubsztituenskonstansokkal vannak lineáris összefüggésben. Oldatban a brómcseré és a piridinnel lejátszódó szubsztitúció átmeneti állapotának szerkezete jobban hasonlít egymáshoz mint gázállapotban, a reakciókoordináták egyezése illetve különbözősége miatt.

A gázfázisra végzett számolások szerint a szubsztituensek elektronvonzó effektusa csökkenti ΔG^\ddagger értékét, növeli a reakciókészséget, ami ellentétben van az oldatban mért kísérleti eredményekkel. Az aceton és metanol oldatra végzett számításoknál kapott eredmények szerint – a kísérleti adatokkal összhangban – a szubsztituensek elektronküldő effektusa ($\sigma < 0$) gyorsítja a reakciót, csökkenti ΔG^\ddagger értékét ($\delta\Delta G^\ddagger > 0$), de a számított ΔG^\ddagger vs. σ függvény lineáris, a kísérleti görbével szemben törést nem mutat. A szubsztituálatlan vegyületre számolt ΔG_o^\ddagger paraméter 5 kJ mol⁻¹ értéken belül megegyezik a mért adattal. A számolt aktiválási entrópia acetonban a hibahatáron belül nem változik, metanolban a távozó bróm töltésének csökkenésével kissé növekszik.

Ha a szubsztituenseket a piridin nukleofílen változtatjuk (X = H, Y változó), elektronküldő csoportok ($\sigma < 0$) növelik a reakció sebességét, ΔG^\ddagger értékét csökkentik ($\delta\Delta G^\ddagger > 0$). A számítások szerint ebben a reakcióban a piridinen lévő elektronvonzó csoportok ($\sigma > 0$) növelik a távozó brom negatív töltését és az átmeneti állapot solvatációját, vagyis csökkentik az aktiválási entrópiát ($\delta\Delta S^\ddagger > 0$). A számolt és mért $\Delta G^\ddagger/\Delta H^\ddagger/\Delta S^\ddagger$ vs. σ függvények egyaránt lineárisak, törést nem mutatnak. A reakció centruma körüli szerkezeti paraméterek változása a szubsztituensekkel kisebb mértékű annál, mint amikor a helyettesítéseket a szubsztráton hajtottuk végre és lineáris összefüggésben vannak az aktiválási paraméterekre is használt σ konstansokkal.

A benzil-kloridok vizes oldatban lejátszódó hidrolízisét választottuk második példaként a semleges nukleofilekkel lejátszódó reakciók tanulmányozására.



A reakciót S_N1 mechanizmusúnak tekintették, amelyet a benzil-klorid elektronküldő csoportjai gyorsítanak. S_N1 típusú átmeneti állapotot (17) azonban a Gaussian 03 programmal nem sikerült számolni, a számított energia értékek a C⁷Cl távolság növekedésével végig növekvő tendenciát mutattak. A víz támadásával kialakuló S_N2 típusú átmeneti állapotot (18) viszont számolni tudtuk. A víz gyenge nukleofil, ezért kései átmeneti állapot alakul ki (ha X = H, $x \sim 0,55$). Az átmeneti állapot szerkezete az X szubsztituenstől függően változik, elektronvonzó csoportoknál „szoros”, elektronküldőknél „laza” szerkezet fellépésével kell számolni.

A szubsztituensek elektronküldő effektusának növekedésével a távozó klór negatív töltése és a C⁷Cl távolság nő, az oxigén pozitív töltése és a ClC⁷O szög csökken. A számolt ΔG^\ddagger vs. σ függvény lineáris, ΔG^\ddagger értékét a szubsztituensek elektronküldő effektusai ($\sigma < 0$) csökkentik ($\delta\Delta G^\ddagger > 0$), a kísérleti adatokkal egyező tendenciát mutatva. A mért $\Delta G^\ddagger/\Delta H^\ddagger/\Delta S^\ddagger$ vs. σ függvények $\sigma \sim 0$ közelében, a semleges nukleofilekkel lejátszódó reakciókra jellemző törést mutatják, amit a számításokkal reprodukálni nem sikerült. Az aktiválási entrópia a szubsztituensek elektronküldő effektusának ($\sigma < 0$) növekedésével növekszik ($\delta\Delta S^\ddagger < 0$), holott ugyanilyen sorrendben nő a leváló klór negatív töltése és várhatóan solvatációja is.

Ismeretes azonban, hogy nagy ionok vagy kis töltéssűrűségű dipólusok körül vízben és protikus szerves oldószerben kialakuló szolvátburok második rétegében az oldószer molekulák rendezettsége kisebb mint az oldószerben, ezért a solvatáció entrópia növekedéssel járhat.

Összefoglalásként a DFT számolások és a kísérleti eredmények összehasonlítása alapján a következőket tudjuk megállapítani.

1. A legjobb egyezés az oldószerrel kevésbé függő ΔG^\ddagger számolt és mért adatai között várható.

2. A számolt ΔS^\ddagger a szubsztituensektől független, ami a 13. egyenletben leírt közelítés érvényességét alátámasztja.

3. A kísérleti ΔS^\ddagger főleg a solvatáció változásaitól függ, értékét aprotikus oldószerben a töltések solvatációja, protikus oldószerben a hidrogénkötéses szerkezetek átalakulása határozza meg.

4. ΔH^\ddagger változása kevésbé jellemző a reakcióra, mert ezt a kémiai reakció és a solvatáció egyaránt befolyásolja.

5. A szubsztituenshatás korrekt számítására az oldószermodell feltétlen használni kell, gázfázisra végzett számítások az oldószerben végzett kísérletekkel ellentétes eredményt adhatnak.

A 2005 évben végzett és csak az év végén befejezett kutatások eredményeként két tudományos dolgozatot írunk.

1. Ruff F., Farkas Ö. **Effect of Substituents on Activation Parameters in Aliphatic S_N2 reactions. A DFT Study.** *Journal of Organic Chemistry* (Közlésre elfogadva).
2. Ruff F., Farkas Ö., Kucsman Á. **Computational Study of the Effect of Substituents on Activation Parameters and Transition Structures in the Reactions of Benzyl Halides with Nucleophiles.** *Journal of Organic Chemistry* (Közlésre beküldve).

A dolgozatokat a *Journal of Organic Chemistry* című folyóiratban kívánjuk publikálni, megjelenésük az év folyamán várható.

A kutatási tervnek megfelelően a következő feladatokat végeztük el:

1. Az aktiválási paraméterek szubsztituensektől való függésére felírt egyenletek érvényességét különböző típusú reakciókban igazoltuk, a definiált új reakciókonstansokat meghatároztuk.
2. Részletesen vizsgáltuk az oldószernek az aktiválási paraméterekre gyakorolt hatását.
3. A kémiai egyensúlyokra is kiterjesztettük a kutatásokat.
4. Igazoltuk az aktiválási szabadentalpia oldószerrel, illetve az aktiválási entrópia reakciótól származó részének a benzol gyűrűn lévő távoli szubsztituensektől való függetlenségét.
5. A nemlineáris $\Delta G^\ddagger/\Delta H^\ddagger/\Delta S^\ddagger$ vs. σ függvényeket mutató reakcióknál igazoltuk, hogy a jelenség akkor lép fel, ha a szubsztituált aromás gyűrű közvetlenül a reakció centrumához kapcsolódik.
6. DFT számításokat végeztünk alifás nukleofil szubsztitúciókra a reakciókonstansok értékelésének alátámasztására.

Idő hiányában az új reakciókonstansok alkalmazását a több szubsztituenskonstans tartalmazó egyenletekre nem tudtuk kiterjeszteni.