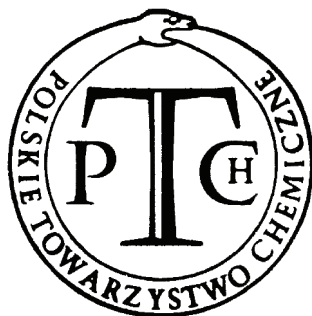
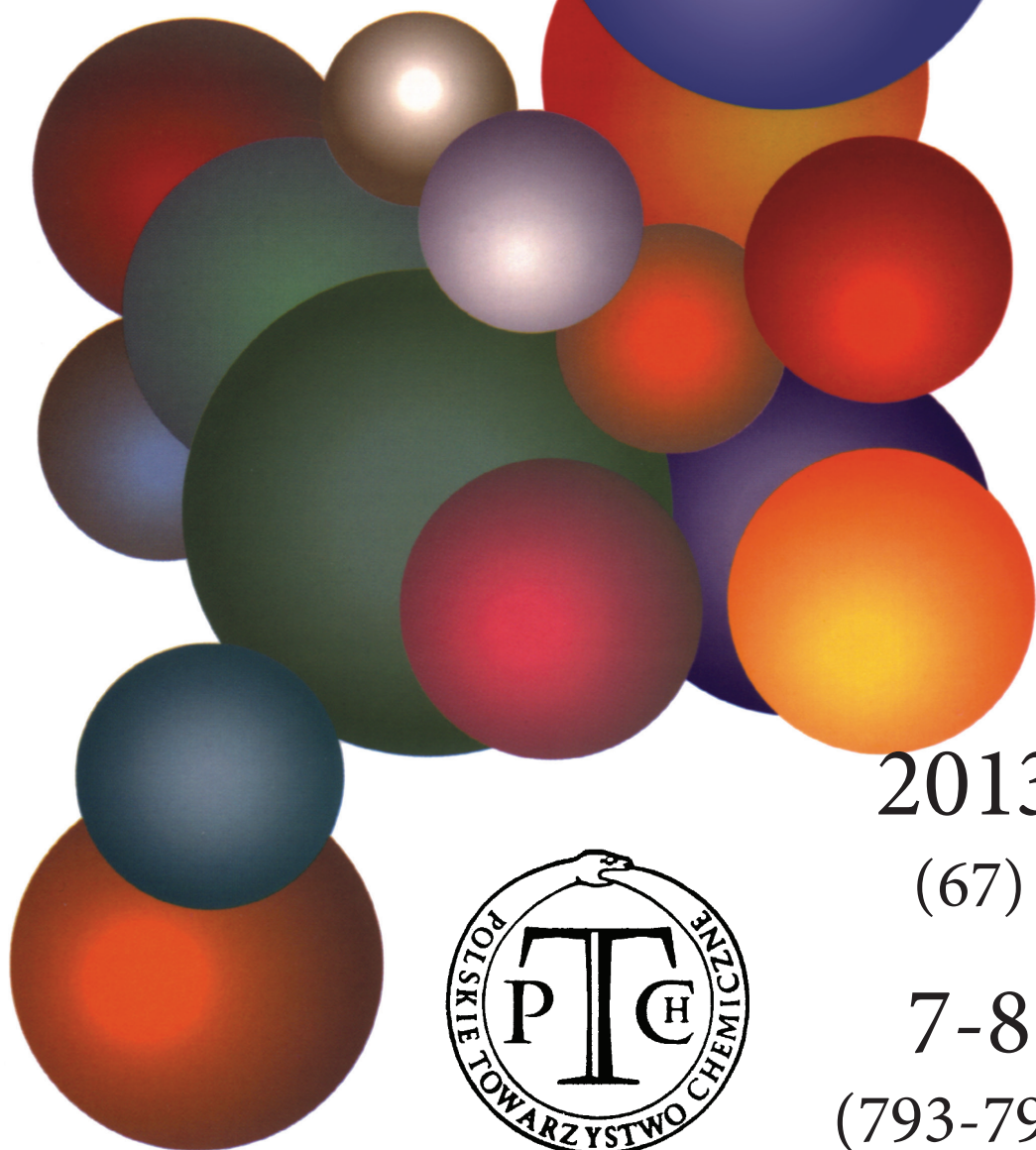


WIADOMOŚCI *chemiczne*



2013

(67)

7-8

(793-794)

CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO

Publikacja dotowana przez MNiSW

RADA REDAKCYJNA

RYSZARD ADAMIAK, IRENA BARANOWSKA, ANDRZEJ BARAŃSKI,
JERZY BŁAŻEJOWSKI, ANATOL KOJŁO, TADEUSZ M. KRYGOWSKI, ANDRZEJ KUTNER,
PIOTR PANETH (PRZEWODNICZĄCY), K. MICHAŁ PIETRUSIEWICZ, DARIUSZ POGOCKI,
MAREK POTRZEBOWSKI, GRZEGORZ SCHROEDER, ANDRZEJ SOKALSKI, ARTUR P. TERZYK

KOMITET REDAKCYJNY

JERZY P. HAWRANEK, ADAM JEZERSKI, LUDWIK KOMOROWSKI, MIROSŁAW SOROKA,
MARIA SUSZYŃSKA, SŁAWOMIR SZAFERT, ANDRZEJ TROCHIMCZUK

REDAKTOR NACZELNY

ZDZISŁAW LATAJKA

SEKRETARZ REDAKCJI

BEATA ŚWIĄTEK-TRAN

BARBARA LATKO (FINANSE)

KAZIMIERA LUKJAN (KOLPORTAŻ)

Korespondencję należy kierować pod adresem:
Redakcja „Wiadomości Chemicznych”
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
tel.: 71 375 73 89, tel./fax: 71 322 14 06
e-mail: wchem@wchuwr.pl

INTERNET

<http://www.wchuwr.pl/wiadchem.htm> (English abstracts)
<http://www.dbc.wroc.pl> (pełne teksty publikacji od roku 2006)

„Wiadomości Chemiczne” są wydawane w ramach serii *Acta Universitatis Wratislaviensis*

© Copyright by Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, Wrocław 2013
pISSN 0043-5104
eISSN 2300-0295

Maszynopis niniejszego numeru przekazano Wydawcy w okresie maj-lipiec 2013

Przygotowanie do druku i druk:
Firma Wydawnicza K2, al. Stanów Zjednoczonych 51, 04-026 Warszawa
tel. 22 517 78 12, fax 22 517 78 11, e-mail: k2@druk-k2.pl

METODY BADAŃ NIEJEDNORODNOŚCI ENERGETYCZNEJ POWIERZCHNI KATALIZATORÓW I ADSORBENTÓW

METHODS OF INVESTIGATION ENERGETICAL HETEROGENEITY ON THE SURFACE OF CATALYSTS AND ADSORBENTS

Piotr Woszczyński

*Instytut Ciężkiej Syntezy Organicznej „Blachownia”
ul. Energetyków 9, 47-225 Kędzierzyn-Koźle
e-mail: woszczyński.p@icso.com.pl*

Abstract

Wprowadzenie

1. Opis oddziaływań na powierzchni adsorbenta
2. Niejednorodność powierzchni
3. Funkcja gęstości energii
4. Metody pomiarowe
 - 4.1. Metody statyczne
 - 4.2. Metody kalorymetryczno-objętościowe
 - 4.3. Techniki chromatograficzne
 - 4.3.1. Odwrócona (inwersyjna) chromatografia gazowa
 - 4.3.2. Chromatografia gazowa z zatrzymaniem przepływu
 - 4.3.3. Technika odwróconego przepływu
 - 4.4. Programowana desorpcja
5. Widma energii centrów aktywnych i ich interpretacje
 - 5.1. Materiały węglowe
 - 5.2. Krzemionka
 - 5.3. Glinokrzemiany
 - 5.4. Zeolity

Podsumowanie

mgr Piotr Woszczyński – pracownik Instytutu Ciężkiej Syntezy Organicznej w Kędzierzynie-Koźlu. Zakres działalności: analityka chemiczna, głównie chromatografia gazowa. Obecnie ma otwarty przewód doktorski na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej pod promotorską opieką prof. dr hab. Ludwika Komorowskiego. Temat pracy doktorskiej to „Metoda wyznaczania funkcji gęstości energii powierzchniowej techniką odwróconej chromatografii gazowej”

ABSTRACT

The knowledge of the properties and a surface structure of catalysts and adsorbents is of great importance in the selection of these materials to the relevant objectives. Interesting structural information can be obtained in many ways, for example: with the use of spectroscopic or microscopic techniques or in direct examination of the adsorption isotherms. This article focuses on these last-mentioned methods, which can be a source of information on energy heterogeneity of the catalyst or adsorbent surface.

Heterogeneity is usually determined by measuring adsorption isotherms of a selected adsorbate on the examined adsorbent, which is dependent of adsorbate coverage on the adsorbent relative to the equilibrium pressure under isothermal conditions.

Among the many mathematical models describing this relationship particularly interesting is the adsorption isotherm model described by generalized integral Fredholm equation. The solution of this equation is density function with the assumed local isotherm model. There are different ways to solve the Fredholm equation, depending on measurement methods of obtained adsorption isotherms. For example, an application of static techniques (gravimetric or volumetric) needs to use advanced, sophisticated numerical methods for directly solving integral equations, other techniques (e.g. such as calorimetric or chromatographic) provide specific values that simplify these calculations. The resulting energy density function allows to observe active centers as peaks or inflections of the curve on the energy spectrum graph.

Keywords: heterogeneity, adsorbent, catalyst, Fredholm equation, adsorption, calorimetry, chromatography, inverse gas chromatography (IGC), reverse-flow IGC (RF-IGC), programmed thermal desorption (TPD).

Słowa kluczowe: heterogeniczność, niejednorodność energetyczna, równanie Fredholma, adsorpcja, kalorymetria, chromatografia, odwrócona chromatografia gazowa, chromatografia z odwróconym przepływem, programowana termiczna desorpcja

WPROWADZENIE

Substancje wykorzystywane jako adsorbenty, katalizatory lub ich nośniki w różnych dziedzinach, były początkowo dobierane przypadkowo, intuicyjnie. Obecnie wykorzystywane są w sposób możliwie jak najbardziej racjonalny – by w optymalny sposób wykorzystać ich właściwości, które są silnie determinowane strukturą ich powierzchni. Wiedzę o ich strukturze i właściwościach uzyskuje się stosując rozmaite techniki badawcze: zarówno metody mikroskopowe (np. elektronowe, sił atomowych), spektroskopowe (w szerokim zakresie promieniowania), czy też wykorzystujące bezpośrednie badania procesu adsorpcji na powierzchni. Pełne, zwarte opisy technik spektroskopowych i mikroskopowych można znaleźć w wielu opracowaniach monograficznych i podręcznikowych (przykładowo monografie [1–3]).

Prezentowana praca ma za zadanie zapoznanie czytelnika z metodami wyznaczenia widm energetycznych powierzchni adsorbentów w oparciu o zjawiska adsorpcji na granicy faz: gaz–ciało stałe. Analiza centrów aktywnych powierzchni (ich energii i ich populacji), w powiązaniu z dostępną wiedzą o strukturze i właściwościach fizykochemicznych; zastosowanego w eksperymencie adsorbentu, pozwala na uzyskanie informacji o strukturze powierzchni badanego materiału. Opracowanie to zawiera: rozważania teoretyczne nad mechanizmami jakie zachodzą na granicy gaz – powierzchnia ciała stałego, opis heterogeniczności powierzchni, krótką charakterystykę wybranych technik pomiarowych i prezentację wybranych widm energetycznych wraz z dostępną interpretacją.

1. OPIS ODDZIAŁYWAŃ NA POWIERZCHNI ADSORBENTA

Adsorpcja jest wynikiem oddziaływań przyciągających pomiędzy cząsteczkami adsorbentu, a powierzchnią adsorbenta. Jeśli spojrzymy na zjawisko adsorpcji jako czasowy pobyt molekuly na powierzchni, uśredniony czas tego pobytu powinien zależeć od energii oddziaływań. Wraz ze wzrostem energii oddziaływań, średni czas pobytu wzrasta, począwszy od zjawisk nieadsorpcyjnych, adsorpcji fizycznej i na końcu chemisorpcji [4]. Oddziaływania te zależą od budowy chemicznej adsorbentu i adsorbenta i silnie maleją wraz z odległością cząsteczki (atomu) adsorbentu od powierzchni. Najprostszym przykładem do opisu jest przypadek adsorbenta o właściwościach metalicznych (przewodnikowych). Energia oddziaływania z cząsteczką adsorbentu przy powierzchni zależy jedynie od momentu dipolowego μ cząsteczki i jest odwrotnie proporcjonalna do sześciastu jej odległości z od powierzchni [5]:

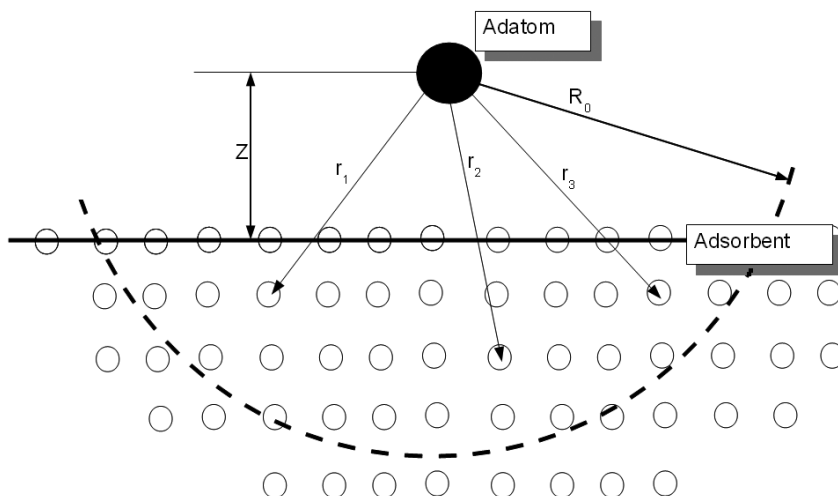
$$E = -\frac{\mu^2}{12 \cdot z^3} \quad (1)$$

W przypadku adsorbenta krystalicznego, niejonowego, energia potencjalna jest zależna zarówno od polaryzowalności i podatności magnetycznej adsorbentu

i adsorbenta jak i stopnia upakowania oraz geometrii sieci krystalicznej adsorbenta [5]. W wyrażeniu (2) szczegółowe składniki energii przyciągania zostały sparametryzowane przy pomocy stałej C (udział energii odpychania pominięto):

$$E(z) = -\sum_{i=0}^{N_0} \frac{C}{r_i^6} - \frac{2\pi NC}{3R_0^3} \left[1 - \frac{3}{4} \frac{z}{R_0} \right] \quad (2)$$

r_i w powyższej zależności oznacza odległość adatomu od i -tego wężła sieci krystalicznej wewnątrz pewnej sfery o promieniu R_0 otaczającej ad-atom (Rys. 1), N – liczba atomów w jednostce objętości, a z – odległość adatomu od powierzchni.



Rysunek 1. Schemat oddziaływań układu: niepolarny adsorbat–powierzchnia krystalicznego, niejonowego adsorbenta (na podstawie [6]).

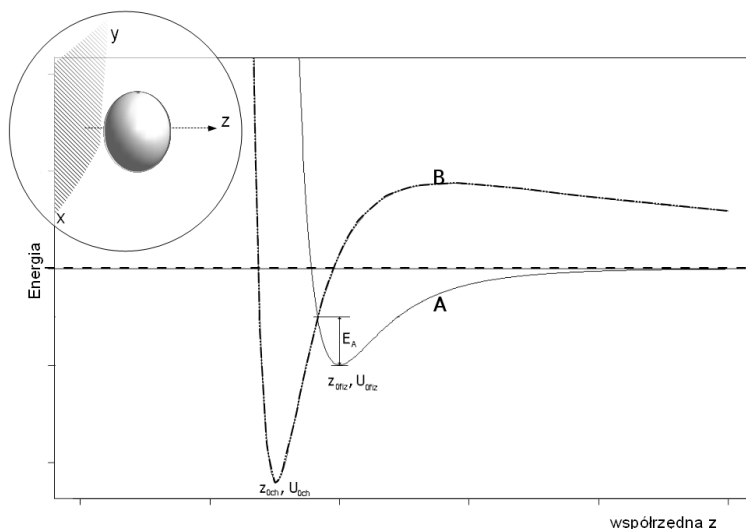
Figure 1. Scheme of interactions in a system of a crystalline, non-polar adsorbate to a non-ionic crystalline adsorbent surface (based on [6])

W przypadku materiałów jonowych oraz porowatych (zeolity), oddziaływania pomiędzy adsorbatem a adsorbentem są wypadkową oddziaływań naładowanych atomów z jakich zbudowany jest cały układ i geometrii przestrzennej zarówno adsorbenta jak i adsorbentu i są opisywane wprost zależnością Lennarda-Jonesa [6–8]:

$$U = \sum_{i,j} \left\{ \frac{Z_i Z_j e^2}{r_{ij}} + \varepsilon_0 \left[-2 \left(\frac{r_0}{r_{ij}} \right)^6 + \left(\frac{r_0}{r_{ij}} \right)^{12} \right] \right\} \quad (3)$$

Parametry Z_p , Z_j opisują formalne ładunki atomów adsorbentu (i) i adsorbenta (j), e – elementarny ładunek elektryczny, r_{ij} – odległość międzyatomowa, r_0 – średnia odległość największego zbliżenia, ε_0 – energia wiązania w minimum oddziaływania.

W przypadku chemisorpcji tworzone są wiązania chemiczne pomiędzy adsorbentem i adsorbentem, energia potencjalna zależna jest od konfiguracji elektronicznej adsorbenta i adsorbentu. Obliczana jest ona metodami kwantowo – mechanicznymi (np. DFT [9,10]).

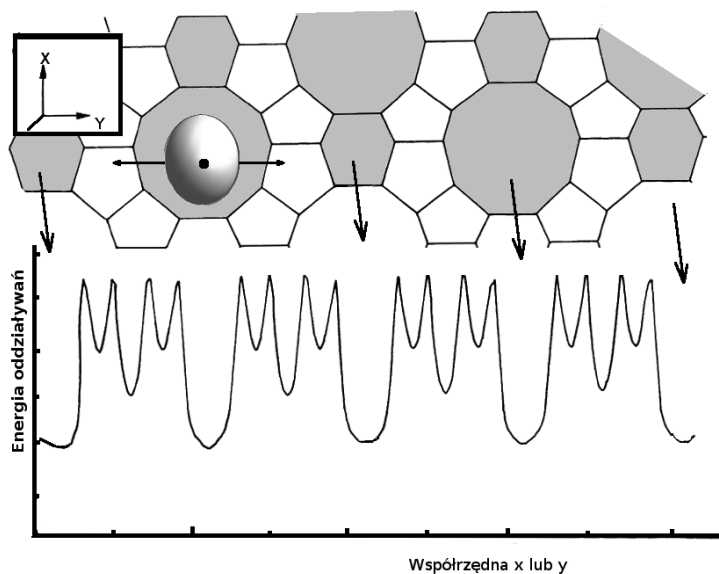


Rysunek 2. Wykres energii potencjalnej dla adsorpcji fizycznej (A) oraz chemisorpcji (B) w układzie przestrzennym $E(z)$. Współrzędne (z_{och}, U_{och}) i (z_{ofiz}, U_{ofiz}) opisują formalne długości wiązań i odpowiadające im energie minimalne chemisorpcji i fizysorpcji. Wartość E_A opisuje energię aktywacji procesu zamiany adsorpcji fizycznej w chemiczną (na podstawie [3], [4])

Figure 2. Graph of potential energy of physical adsorption (A) and chemisorption (B) in the spatial $E(z)$. Coordinates (z_{och}, U_{och}) and (z_{ofiz}, U_{ofiz}) describe the formal bond lengths and the corresponding minimum energies of chemisorption and physical adsorption. E_A describes the value of activation energy which is necessary to convert the physical adsorption to the chemisorption (based on [3], [4])

2. NIEJEDNORODNOŚĆ POWIERZCHNI

Energia potencjalna może „rozdzielić” powierzchnie energetycznie jednorodne (homogeniczne) i niejednorodne (heterogeniczne). Jeżeli oscylacje jej minimum w płaszczyźnie równoległej do powierzchni adsorbenta są mniejsze od iloczynu kT (stałej Boltzmana i temperatury), czyli innymi słowami: jeśli energia ta zależy praktycznie tylko od wektora prostopadłego do płaszczyzny powierzchni, mówimy o energetycznej homogeniczności powierzchni, natomiast jeśli także i w pozostałych płaszczyznach – mamy do czynienia z powierzchnią energetycznie niejednorodną [11, 12] (Rys. 3).



Rysunek 3. Zmiany energetyczne układu przy przemieszczaniu się cząsteczki równoległe do płaszczyzny x, y [11]

Figure 3. Changes of the energy of a molecule moving parallel to the plane x, y [11]

Oddziaływania centrów na powierzchni adsorbenta z cząsteczkami adsorbentu zależą od właściwości chemicznych adsorbentu. Z jednym adsorbentem oddziałują silnie z innym słabo. Na drodze eksperymentalnej nie można uzyskać informacji o absolutnej heterogeniczności, a jedynie o względnej – dla konkretnego układu adsorbent/adsorbent. Zastosowany adsorbent jest tu swoistą „sondą” obserwującą tylko specyficzne dla niej centra aktywne [12]. Należy nadmienić, że obserwowana niejednorodność energetyczna nie może być traktowana jako wynik niestaranego czy nieprawidłowego przygotowania eksperymentu, gdyż jest zjawiskiem występującym powszechnie [13]. Niejednorodność energetyczna powierzchni jest przede wszystkim konsekwencją istnienia niejednorodności strukturalnej powierzchni powstałej w trakcie formowania się adsorbentu. [5] Jej podstawowe źródła można podzielić na dwie główne grupy: fizyczne i chemiczne. Do fizycznych źródeł zaliczymy różne typy płaszczyzn kryształów, stopnie wzrostu, krawędzie kryształów i naroża, które zajmują atomy o małych liczbach koordynacyjnych, nieregularności w strukturze krystalograficznej powierzchni (obce atomy, dziury), defekty elektronowe, silnie związane z powierzchnią zanieczyszczenia a także mikropory o różnych rozmiarach i kształtach. Chemiczne źródła to zwykle centra kwasowe typu Lewisa lub Brönsteda, redoksowe, lub tworzące kompleksy z przeniesieniem ładunków (ang. *charge transfer*) w obecności reagentów będących akceptorami lub donorami elektronów [3, 12].

3. FUNKCJA GĘSTOŚCI ENERGII

Niejednorodność powierzchni najczęściej wyznacza się poprzez pomiar izotermy adsorpcji wybranego adsorbentu (substancji próbnej) na badanym adsorbencie. Izoterma adsorpcji to zależność funkcyjna stopnia pokrycia adsorbentu adsorbentem od ciśnienia równowagowego w warunkach izotermicznych. Najpełniejszą postacią izotermy pozwalającą na wyznaczanie zależności energetycznych jest uogólniona izoterma adsorpcji, wyrażana równaniem całkowym Fredholma:

$$\Theta = \int \theta_i \cdot \chi(\varepsilon) \cdot d\varepsilon \quad (4)$$

w którym Θ oznacza całkowitą izotermę adsorpcji, jako bezpośredni efekt pomiarów, θ_i – lokalną izotermę adsorpcji (tzw. jądro równania całkowego), będącą pewnym założonym modelem matematycznym izotermy na pojedynczym wydzielonym płacie powierzchni (często stosowanymi modelami są izoterma Langmuira czy też inne będące jej rozwinięciami), a $\chi(\varepsilon)$ funkcję rozkładu gęstości energii opisującą widmo energetyczne całej badanej powierzchni. Na podstawie tej funkcji można oceniać energię obserwowanych centrów (widocznych jako piki lub przegięcia krzywej), ich ilość i próbować odgadywać strukturę powierzchni. W literaturze można spotkać także analogiczne funkcje opisujące rozkład centrów aktywnych względem innych układów odniesienia, np. izoterma wiązań protonów, która opiera się o aktywność i stałą wiązania protonów [14].

$$\Theta = \int \theta_i \cdot \chi(K_H) \cdot dK_H \quad (5)$$

Równanie Fredholma może być również wykorzystywane do badania rozkładu katalitycznych centrów aktywnych, wtedy całe równanie opisuje szybkość reakcji a jego jądrem jest np. równanie kinetyczne opisujące reakcję pierwszorzędową [15, 16].

Analityczne rozwiązania uogólnionego równania adsorpcji (4) są omówione bardzo szeroko w monografiach Rudzińskiego i Everett'a [5] oraz Jarońca i Madey'a [12]. Punktem wyjścia w procesie rozwiązywania jest założenie odpowiedniej funkcji opisującej izotermę lokalną θ_i . Często stosowaną metodą (opisaną między innymi w [13, 17–20]) jest tzw. przybliżenie kondensacyjne (ang. *Condensation Approximation*, CA), w którym zakłada się, że adsorpcja zachodzi wtedy gdy ciśnienie par adsorbentu nad powierzchnią adsorbentu jest większe od pewnej granicznej wartości p_c (tzw. ciśnienia kondensacji). Wynikiem takiego założenia jest uproszczone równanie izotermy:

$$\Theta = \int_{\varepsilon_c(T,p)}^{\infty} \chi(\varepsilon) \cdot d\varepsilon \quad (6)$$

Po zróżniczkowaniu względem ciśnienia i odpowiednich przekształceniach otrzymuje się rozwiązanie w postaci funkcji gęstości energii:

$$\chi(\varepsilon) = - \left(\frac{\partial \Theta}{\partial p} \right)_{p=p_c} \left(\frac{\partial p}{\partial \varepsilon} \right)_{p=p_c} \quad (7)$$

Pierwszy człon powyższego równania jest znany, nieco więcej problemów przysparza rozwiązanie drugiego członu. Ale zakładając, że lokalna izoterma jest izotermą Langmuira, ciśnienie można opisać funkcją eksponencjalną zależną od temperatury:

$$p_c(\varepsilon) = K_L \exp\left(-\frac{\varepsilon}{kT}\right) \quad (8)$$

K_L jest stałą Langmuira [13].

Przybliżenie kondensacyjne w istotny sposób upraszcza obliczenia, niemniej jak każde przybliżenie może wprowadzać błędy. Tak jest też w przypadkach gdy mamy do czynienia z powierzchnią homogeniczną. W takim przypadku metoda CA jest obciążona bardzo dużym błędem [21].

W pewnych szczególnych przypadkach można założyć wprost postać funkcji gęstości energii. Jeśli założymy postać prostokątną tej funkcji:

$$\chi(\varepsilon) = \begin{cases} \frac{1}{\varepsilon_m - \varepsilon_l} & \varepsilon_l \leq \varepsilon \leq \varepsilon_m \\ 0 & \text{inne} \end{cases} \quad (9)$$

i zastosujemy jako jądro równania (4) izotermę Langmuira, po bezpośrednich obliczeniach otrzyma się następującą zależność izotermy adsorpcji całkowitej:

$$\Theta = \frac{kT}{\varepsilon_l - \varepsilon_m} \ln \left[\frac{1 + \lambda \exp\left(\frac{\varepsilon_m}{kT}\right)}{1 + \lambda \exp\left(\frac{\varepsilon_l}{kT}\right)} \right] \quad (10)$$

λ oznacza bezwzględną aktywność adsorbentu [22].

Jeśli zastosuje się jako jądro równania (4) równanie izotermy Fowlera-Guggenheima,

$$\theta_l = \frac{K_L p \exp\left\{\frac{\varepsilon + \theta_l}{kT}\right\}}{1 + K_L p \exp\left\{\frac{\varepsilon + \theta_l}{kT}\right\}} \quad (11)$$

w którym $\theta_i = N_i/M$ (N_i to całkowita liczba cząsteczek zaadsorbowanych pod ciśnieniem p i temperaturze T , M – maksymalna pojemność adsorpcji), K_L jest stałą Langmuira, a w jest iloczynem wartości energii oddziaływań pomiędzy dwiema zaadsorbowanymi cząsteczkami na sąsiadujących centrach, a liczbą sąsiadujących centrów, przy zachowaniu prostokątnego charakteru funkcji gęstości energii, wynikiem obliczeń jest przedstawiona poniżej izoterma całkowita [21]:

$$\Theta = \frac{kT}{\Delta\varepsilon} \ln \left[\frac{1 + K_L p \cdot \exp\left(\frac{\varepsilon_m}{kT}\right) \exp\left(\frac{w\theta_i}{kT}\right)}{1 + K_L p \cdot \exp\left(\frac{\varepsilon_l}{kT}\right) \exp\left(\frac{w\theta_i}{kT}\right)} \right] \quad (12)$$

Równanie (10) zostało wykorzystane do badań bardzo silnie heterogenicznych węgla aktywnych [22], natomiast izoterma wyrażona wzorem (12) została użyta do badań układów, w których duże znaczenie mają oddziaływania boczne pomiędzy zaadsorbowanymi cząsteczkami [21].

Dużą rolę w rozwiązywaniu równania Fredholma mają techniki numeryczne, omówione w cytowanej już monografii Rudzińskiego i Everett'a [5]. Wykorzystywane są algorytmy oparte o metody regularyzacji, w których rozwiązanie sprowadzane jest do macierzy równań liniowych: przykładowo komercyjny algorytm INTEG stosowany do charakteryzowania porowatych węgla [23–25], opracowany pod koniec lat 70. program CONTIN [26, 27] do badań właściwości kwasowych zeolitów [28] i aktywowanych kwasem fosforowym węglach [14].

Metoda regularyzacji jest bardzo uniwersalną metodą przeznaczoną do uzyskiwania stabilnych rozwiązań niestabilnych problemów. Numerycznie dopasowywane funkcje mogą być typu wielomianowego lub typu spline. Wadą tej metody jest to, że ustalanie optymalnych numerycznie parametrów regularyzacji może nie brać pod uwagę błędów a zarazem powodować utratę istotnych informacji. Wynik obliczeń jest swoistym kompromisem pomiędzy dokładnością, a stabilnością rozwiązania. [29].

4. METODY POMIAROWE

4.1. METODY STATYCZNE

Przegląd otwierają historycznie najstarsze, ale bardzo popularne i do tej pory szeroko wykorzystywane metody statyczne: objętościowa i wagowa. Metodami tymi otrzymuje się izotermę adsorpcji, jako funkcję stopnia pokrycia adsorbenta lub stężenia molowego zaadsorbowanego adsorbentu względem ciśnienia równowagowego. Otrzymaną zależność przekształca się dalej w funkcję gęstości energii tak jak to już przedstawiono w poprzednim punkcie.

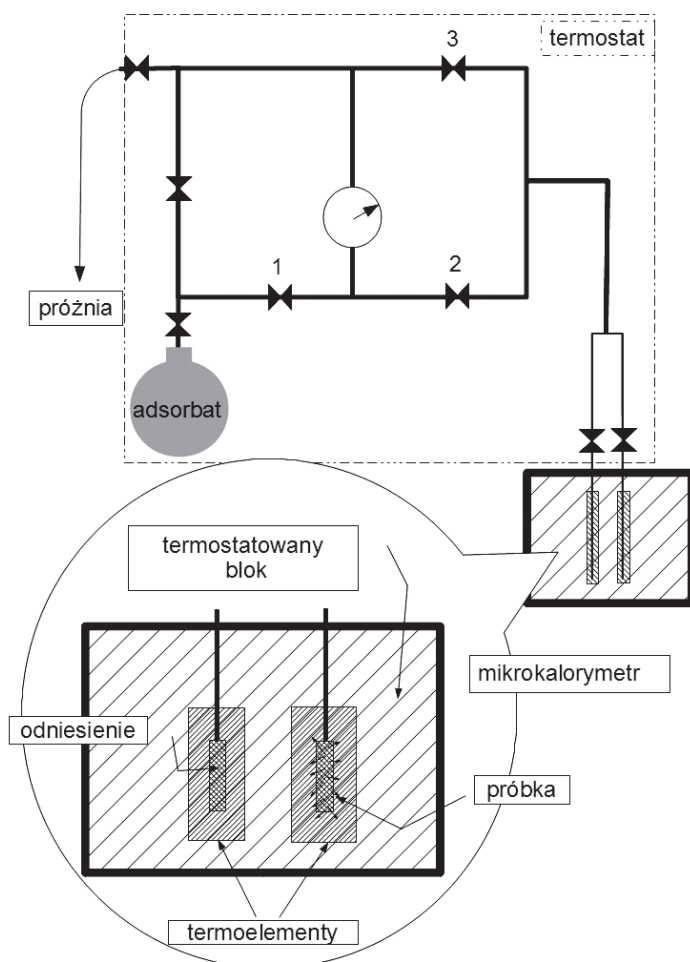
Pomiar metodą objętościową (znaną także pod nazwą manometryczna [30], lub piezometryczna [31]) polega na rozprężeniu znanej ilości gazu lub par do celki pomiarowej, w której znajduje się badany adsorbent. Pewna ilość gazu lub par ulega pochłonięciu, pozostała część wypełnia wolną przestrzeń. Po ustaleniu równowagi termodynamicznej, wartość ciśnienia w komorze adsorpcyjnej wraz z wartością temperatury jest podstawą do wyliczenia masy zaadsorbowanego gazu (lub par).

Pomiar metodą wagową polega na bezpośrednim pomiarze zmiany masy adsorbenta po wprowadzeniu do układu pewnej ilości gazowego adsorbentu. Układ pomiarowy składa się z zamkniętej w szczelnym, termostatowanym zbiorniku wagi, na której szalce umieszcza się badany adsorbent. Gazowy adsorbent wprowadza się poprzez odpowiedni zawór do układu w którym panuje próżnia. Po ustaleniu równowagi odczytuje się dla danej temperatury wartości ciśnienia i zmianę masy adsorbenta. Jako wagę stosuje się zaproponowaną przez McBaina i Bakra [32] kwarcową sprężynę, albo nowoczesne mikrowagi próżniowe [30].

Przyrządy wykorzystywane do pomiarów statycznych adsorpcji, są obecnie oferowane w katalogach uznanych firm jako standardowe urządzenia. Pozwalają na jednoczesne (równoległe) pomiary kilku adsorbentów, wyposażone są w dedykowane układy automatyki pozwalające na precyzyjną kontrolę warunków pomiaru, pozwalają rejestrować i cyfrowo przetwarzać otrzymane wyniki [30, 33].

4.2. METODY KALORYMETRYCZNO-OBJĘTOŚCIOWE

Mikrokalorymetryczne pomiary zjawisk związanych z adsorpcją zostały bardzo dobrze opisane przez Solinasa i Ferino [34]. Zjawisko adsorpcji wyrażane funkcją energii swobodnej $\Delta G_{ads} = \Delta H_{ads} - T\Delta S_{ads}$ jest zwykle egzotermiczne ($\Delta H_{ads} < 0$), spontaniczne ($\Delta G_{ads} < 0$) i prowadzi do stanu bardziej uporządkowanego ($\Delta S_{ads} < 0$). Ciepło adsorpcji mierzy się w specjalnie przygotowanym układzie kalorymetrycznym, pokazanym schematycznie na Rysunku 4. Aparatura składa się z części objętościowo-ciśnieniowej, w której adsorbent doprowadza się do stanu gazowego o określonym ciśnieniu i temperaturze (obszar pomiędzy zaworami 1 i 2 przedstawionymi na Rysunku 4 służy do pomiaru ciśnienia) oraz części kalorymetrycznej.



Rysunek 4. Schemat układu pomiarowego adsorpcji metodą mikrokalorymetryczną. Pomędzy zaworami 1 i 2 następuje pomiar ciśnienia. Pomędzy zaworami 2 i 3 obszar pomiarowy adsorpcji. (Na podstawie [34])

Figure 4. Scheme of the adsorption measuring system of microcalorimetric method. Measurement of the pressure occurs between valves 1 and 2. Measurement of adsorption occurs in the area between valves 2 and 3 (Based on [34])

Kalorymetr składa się z termostatowanego bloku wewnątrz którego znajdują się celki z badanym materiałem i z odnośnikiem. Temperatura bloku, który pracuje jak radiator jest bardzo precyzyjnie kontrolowana. Efekt cieplny będący różnicą temperatur odniesienia i próbki jest mierzony za pomocą termoelementów otaczających próbkę i odnośnik. Termoelementy generują rosnący sygnał napięciowy w czasie. Koniec wydzielania się ciepła jest równoważny powrotowi sygnału do linii zerowej. Całkowite ciepło jest wyliczane z powierzchni pod termogramem: $Q_{esp} = K \int Edt$ (K – stała instrumentu). Pomiar adsorpcji dla danego ciśnienia równowagowego

p polega na podawaniu stopniowo zwiększanych dawek gazu lub par, w stałej temperaturze, do układu doprowadzonego pierwotnie do wysokiej próżni (10^{-6} Torr). Ilość adsorbentu jest wyliczana ze spadku ciśnienia w znanej objętości sekcji kalorymetrycznej. Pomiar ciśnienia p_p zaadsorbowanej ilości $\Delta n_{a,i}$ i całkowitego ciepła $\Delta Q_{int,i}$ wykonuje się po ustaleniu równowagi cieplnej wprowadzonej porcji adsorbentu dla każdej porcji. Pomiar można uznać za skończony, jeśli zaobserwuje się przy stosunkowo wysokim ciśnieniu jednoczesny brak znaczącego przyrostu ciepła tj. gdy zaadsorbowana wielkość adsorbentu staje się pomijalna. Częstkowe dane dla ciśnienia równowagowego p sumuje się (ilość adsorbentu $\sum \Delta n_{a,i} = n_a$ i ciepło $\sum \Delta Q_{int,i} = n_{int}$). Zależność ciepła całkowitego od zaadsorbowanej ilości adsorbentu można wyrazić wielomianem, $Q_{int} = \sum_k a_k n_a^k$, w którym współczynniki a_k odnajduje się metodami numerycznymi. Po odpowiednich przekształceniach uzyskuje się funkcję gęstości energii [34]:

$$\chi = -\frac{dn_a}{dq_{dif}} = -\left[\sum_k a_k n_a^{k-1}\right]^{-1} \quad (13)$$

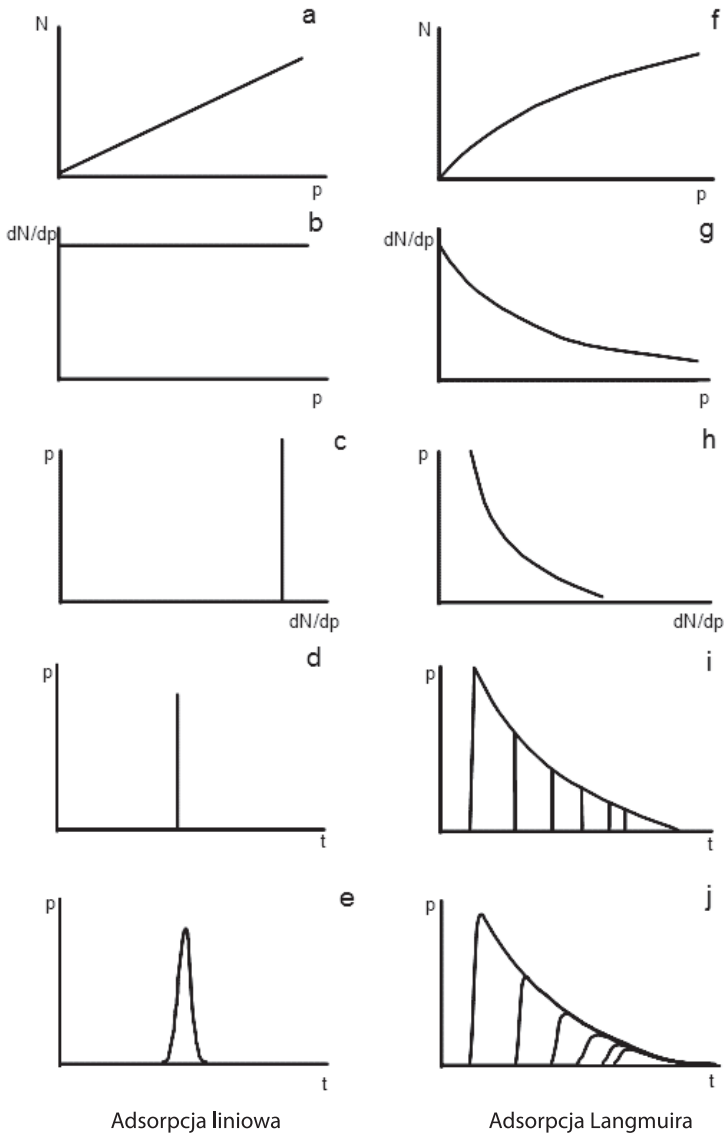
Tarasevich ze współpracownikami [29] wyliczali funkcję gęstości energii o postaci:

$$\chi(p) = -\frac{1}{RT \ln 2} \left[-\sum_{k=1}^m k a_k y^{k-1} + \sum_{k=1}^m k(k-1) a_k y^{k-2} \right], \text{ gdzie } y = \ln \frac{p}{p_0} \quad (14)$$

4.3. TECHNIKI CHROMATOGRAFICZNE

4.3.1. Odwrócona (inwersyjna) chromatografia gazowa

Odwrócona chromatografia gazowa (ang. *inverse gas chromatography*, IGC) wykorzystuje standardowy, klasyczny chromatograf gazowy z detektorami typu TCD (przewodnościowo-cieplny) lub FID (płomieniowo-jonizacyjny). Obiektem badań (odwrotnie niż w „klasycznej” chromatografii gazowej) jest faza stacjonarna wypełniająca kolumnę chromatograficzną, natomiast substancją próbną jest dozowana na kolumnę czysta substancja (adsorbent) o znanych właściwościach. Na schemacie (Rys. 5) pokazano poglądowo w jaki sposób izoterma adsorpcji odpowiada chromatogramowi [36].



Rysunek 5. Wykresy izoterm (a, f); wykresy pochodnych izoterm względem ciśnienia równowagowego (b, g); pochodne izoterm w odwróconym układzie współrzędnych (c, h); wykresy profili chromatograficznych w układzie idealnym (d, i) oraz nieidealnym w którym występują zjawiska dyfuzji (e, j). (Na podstawie pracy Guiochona i współpracowników [36])

Figure 5. Adsorption isotherms (a, f); derivatives of isotherms versus equilibrium pressure (b, g); derivatives of adsorption isotherms in an inverted coordinate system (c, h); chromatographic profiles in ideal system (d, i) and nonideal system with diffusion (e, j). (Based on Guiochon's et al. [36])

Pomiar sprowadza się do wstrzyknięcia pewnej ilości adsorbentu na kolumnę wypełnioną badanym adsorbentem, utrzymywaną w ustalonej izotermie i przy usta-

lonym przepływie gazu nośnego. Izotermie adsorpcji można otrzymywać na wiele różnych sposobów m.in. metodą maksimum piku, profilu piku, elucji na plateau itp., które to metody zostały opisane szczegółowo przez Paryjczaka [37]. Obecnie duże znaczenie ma także metoda tzw. Punktu Charakterystycznego (CP) rekomendowana przez IUPAC [38]. Metoda ta jest rozwijana i ulepszana między innymi przez Bakaevów i ich współpracowników [39–42]. Metoda CP w swej najprostszej postaci polega na przekształceniu współrzędnych punktów otrzymanych z części opadającej sygnału chromatograficznego, na wartości stężenia:

$$C(t) = \frac{C_{FID} \cdot y(t_R)}{n_c \cdot F_o} \quad (15)$$

$y(t)$ to wartość sygnału w danym punkcie czasu t_R , C_{FID} – stała detektora FID, F_o – wartość przepływu gazu nośnego przez kolumnę, a n_c to efektywna liczba węgli w cząsteczce substancji próbnej (wartość tego parametru jest zależna od struktury adsorbentu [43]). Obliczone wartości stężeń łatwo przekształcić w wartości ciśnień równowagowych na podstawie równania stanu gazu doskonałego, a po zamianie współrzędnych czasu na wartości objętości retencji (V_n) i zamianie miejscami osi współrzędnych otrzymuje się zależność $V_n(p)$, która wyraża funkcję pochodnej adsorpcji od ciśnienia

$$\frac{V_n(p)}{m} = \left(\frac{\partial N}{\partial p} \right) \quad (16)$$

Funkcja gęstości energii ma natomiast postać [17]:

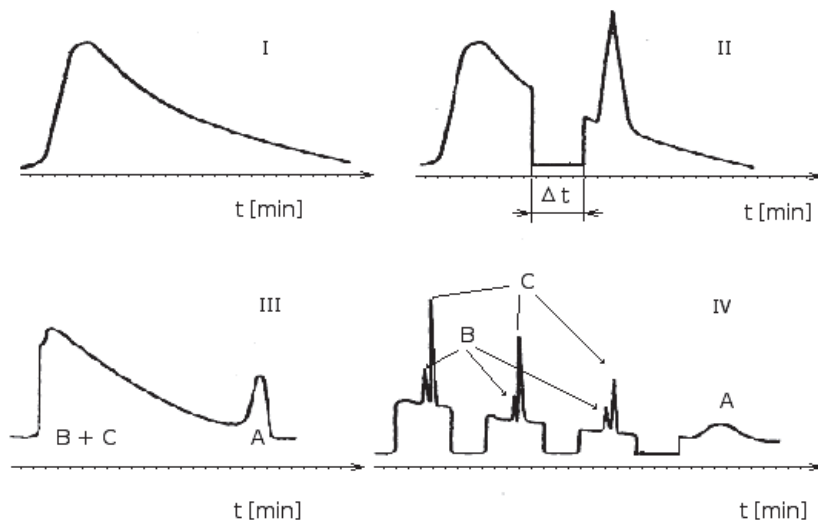
$$\chi_{CA} = \frac{1}{RT} \frac{p}{N_o} \left[\frac{V_n(p)}{m} \right] \quad (17)$$

Wyrażenie to daje wyniki przybliżone, gdyż sprawdza się jedynie w bardzo niskich temperaturach. W normalnych warunkach pracy chromatografu powinno się wprowadzać odpowiednie poprawki uzyskane przykładowo metodą Rudzińskiego-Jagięły [12] zmodyfikowaną przez Balarda [17].

4.3.2. Chromatografia gazowa z zatrzymaniem przepływu

Metoda ta znana pod angielską nazwą (ang. *stopped flow gas chromatography*, SF GC) dobrze opisana jest przez Stolyarova i Kartsova [44], a także Katsanosa ze współpracownikami [45]. Polega na periodycznym zatrzymywaniu gazu nośnego i obserwowaniu zakłóceń wynikłych z tego zatrzymania. Technika ta stosowana może być w obserwowaniu zjawisk adsorpcji na wypełnieniu kolumny, dyfuzji par i gazów, czy też obserwowaniu reakcji chemicznych. W tym ostatnim przypadku kolumna pełni rolę reaktora przepływowego. Kolumnę albo w całości wypełnia

się katalizatorem – jeśli ten posiada chromatograficzne zdolności rozdzielcze, albo początek kolumny (przy wlocie) na krótkim odcinku wypełniony jest katalizatorem, a jej pozostała część - „zwykłą” fazą stacjonarną [44]. Przykładowe chromatogramy przedstawiono na Rysunku 6.



Rysunek 6. Porównanie chromatogramów otrzymanych w tradycyjny sposób (I, III), oraz otrzymanych w wyniku krótkotrwałego zatrzymania przepływu dla reakcji typu $A \rightarrow B$ (II) oraz reakcji typu $A+B \rightarrow C$ (IV), wg [44]

Figure 6. Chromatograms obtained in the traditional way (I,III) and the chromatograms obtained by stopped-flow for a reaction: $A \rightarrow B$ (II) and a reaction $A+B \rightarrow C$ (IV) [44]

Stała szybkości reakcji zostaje wyznaczona z parametrów chromatograficznych: powierzchni pierwszego (A_1) oraz „ i -tego” (A_i) zatrzymanego pikę, czasy retencji pierwszego oraz i -tego pikę (t_1 i t_i), czas zatrzymania przepływu po raz pierwszy (τ_1) oraz „ i -ty” (τ_i); ułamek (f) cząsteczek zaadsorbowanych na centrach aktywnych:

$$k = \frac{\ln \left(\frac{A_i \cdot \tau_i}{A_1 \cdot \tau_1} \right)}{f(t_i - t_1)} \quad (18)$$

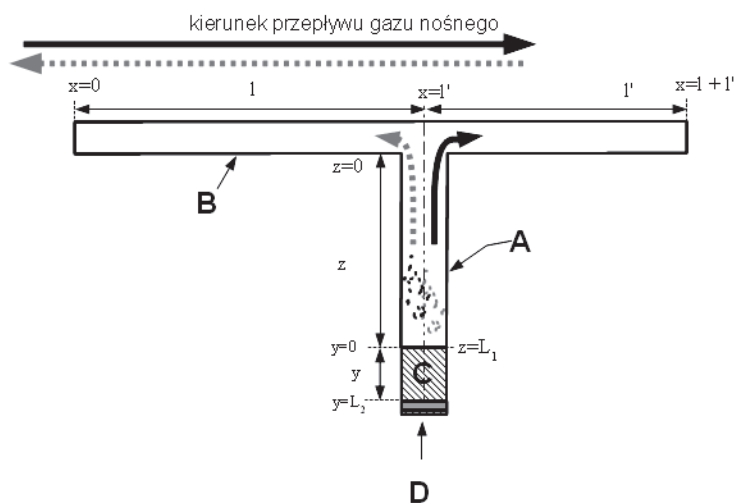
Funkcja gęstości jako superpozycja fal prostokątnych może przybrać następującą postać [15]:

$$\chi(k) = \frac{1}{k} \sqrt{\frac{2}{\pi}} \frac{\sigma_1 + \sigma_2}{\sigma_1 \sigma_2} \left\{ A_1 \exp \left[-\left(\frac{k - k_1}{2\sigma_1} \right)^2 \right] + A_2 \exp \left[-\left(\frac{k - k_2}{2\sigma_2} \right)^2 \right] \right\} \quad (19)$$

Parametry A_1 , A_2 (parametry odpowiedzialne za wysokość pików), k_1 , k_2 (parametry odpowiedzialne za pozycję pików) oraz σ_1 i σ_2 (odpowiadające za ich szerokość) dopasowuje się numerycznie.

4.3.3. Technika odwróconego przepływu

Technika odwróconego przepływu (ang. *reversed-flow inverse gas chromatography*, RF-IGC) opiera się na zjawiskach dyfuzji par w gazach, a polega na pomiarze intensywności zakłóceń jakie są wywoływane w trakcie eluowania adsorbentu poprzez krótkotrwałą zmianę kierunku przepływu gazu nośnego. Układ umieszczony w termostacie chromatografu składa się z kolumny dyfuzyjnej (A), kolumny próbkującej (B), złoża z adsorbentem (C) i dozownika do wstrzykiwania adsorbentu (D) (Rys. 7). Kierunek przepływu gazu nośnego jest przełączany przy pomocy zaworu cztero- lub sześciopiętowego na czas krótszy niż czas martwy układu, następnie przywracany jest pierwotny kierunek.



Rysunek 7. Schemat układu pomiarowego rf-igc (na podstawie [45–50]) A – kolumna dyfuzyjna, B – kolumna próbkująca, C – złoże z adsorbentem, D – dozownik do wprowadzania adsorbentu

Figure 7. Diagram of the measuring system of rf-igc (based on [45–50]) A – diffusion column, B – column sampling, C – bed of adsorbent, D – injector for entering adsorbate

Jeśli z kolumny dyfuzyjnej dyfundują pary adsorbentu do przepływającego gazu nośnego, odwrócenie kierunku przepływu tego gazu spowoduje zmianę stężenia na złączu $x=l'$ (Rys. 7), którą detektor wykryje jako zakłócenie – dodatkowy pik o szerokości połówkowej równej wartości czasu trwania wstecznego przepływu gazu, nałożony na ciągły sygnał [41]. Wysokość pików zakłóceń jest funkcją zależną od czasu:

$$H = \sum_{i=1}^n A_i \exp(B_i t) \quad (20)$$

Współczynniki A_i i B_i są wyznaczone numerycznie. Współczynniki te wraz z parametrami geometrycznymi układu pomiarowego – a_y (przekrój poprzeczny kolumny adsorpcyjnej) i L_j (dystans pomiędzy adsorbentem a wlotem do kolumny próbkującej), współczynnikiem dyfuzji (D) i wartością przepływu gazu nośnego (v) służą do właściwego obliczenia funkcji gęstości energii $\chi(\varepsilon) = f(A_i, B_i, a_y, L_j, k, D, v)$. Podstawy teoretyczne i postać matematyczna funkcji gęstości energii zostały szczegółowo omówione przez Katsanosa, Roubani-Kalantzopolou i innych [45–50].

4.4. PROGRAMOWANA TERMODESORPCJA

Metoda opisana m.in. w monografii Paryjczaka [37], od wielu lat jest stosowana do charakteryzowania oddziaływań chemicznych na katalizatorach. Polega na podgrzewaniu adsorbenta z zaadsorbowanym adsorbentem przy stałym przepływie gazu obojętnego, albo w układzie otwartym w którym pary są stale odpompowywane, od temperatury minimalnej do maksymalnej z określonym narostem. Eluujący w tych warunkach desorbowany adsorbent jest wykrywany przez detektor pozwalający na detekcję desorbowanej substancji. Zarejestrowane dane są zwykle przedstawiane jako zależność intensywności sygnału od temperatury. Temperatura w której wszystkie cząsteczki adsorbentu ulegną desorpcji odpowiada sile wiązań adsorbent–adsorbent. Dla procesu desorpcji mającego rząd reakcji równy X , relacja pomiędzy energią desorpcji E_d a ilością zaadsorbowanego adsorbentu N_a jest wyrażana wzorem:

$$-\left(\frac{dN_a}{dt}\right) = kN_a^X \exp\left(-\frac{E_d}{RT}\right) \quad (21)$$

a po uwzględnieniu szybkości narostu temperatury w trakcie analizy TPD ($\beta = dT/dt$) zależność ta przyjmuje postać:

$$-\left(\frac{dN_a}{dT}\right)\beta = kN_a^X \exp\left(-\frac{E_d}{RT}\right) \quad (22)$$

Widma TPD w funkcji temperatury pozwalają na oszacowanie wielkości energii wiązań poprzez obserwację powstających pików, których dalsza dekonwolucja i całkowanie pozwala uzyskać funkcję dystrybucji energii [51].

Odmianą tej techniki jest quasi-równowagowa desorpcja termiczna (ang. *quasi-equilibrium thermal desorption*, QE-TD). Polega ona na termodesorpcji adsorbentu w skokowo podwyższonej temperaturze w warunkach próżniowych, do pewnych ustalonych wartości temperatury, które są utrzymywane tak długo, jak długo desorbuje się adsorbent. Postęp desorpcji jest kontrolowany zmianą masy na wadze McBaina. Technika ta pozwala na otrzymanie widm energetycznych powierzchni

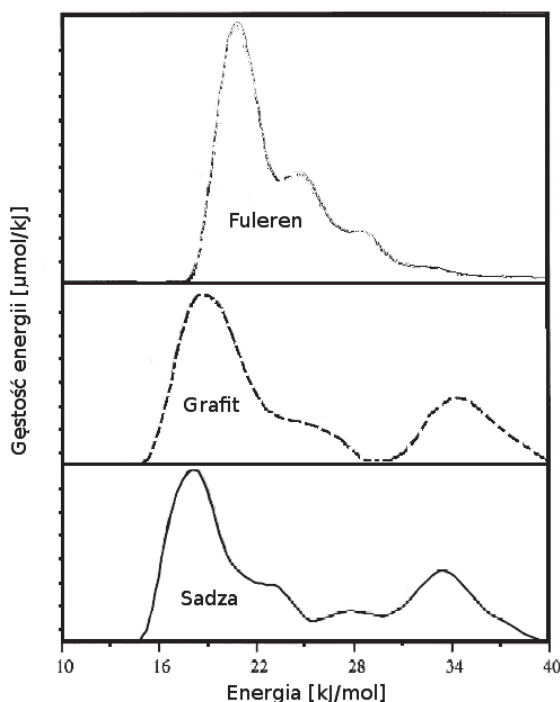
adsorbenta (katalizatora), wyliczanych z równania Fredholma metodami numerycznymi [14, 28].

5. WIDMA ENERGII CENTRÓW AKTYWNYCH I ICH INTERPRETACJE

5.1. MATERIAŁY WĘGLOWE

Przegląd rozpoczynają jedne z najbardziej popularnych materiałów stosowanych w badaniach adsorpcji: materiały węglowe.

Papirer i współpracownicy [52] wyznaczając widma energetyczne powierzchni różnych materiałów węglowych względem heksanu, pokazali różnice między fullerenem, grafitem i sadzą (Rys. 8).



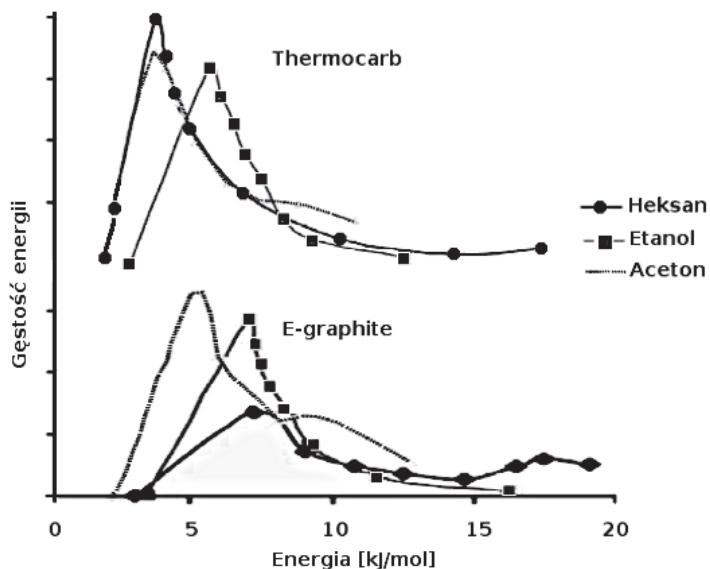
Rysunek 8. Widma energetyczne materiałów węglowych [52]

Figure 8. Energy spectra of carbonaceous materials [52]

Thielmann i Pearse [53] porównali ze sobą dwa gatunki grafitu, otrzymane w różny sposób (Rys. 10). Grafit uzyskany na drodze elektrochemicznej wykazuje większą heterogeniczność niż grafit otrzymany termicznie. Różnice te wynikają

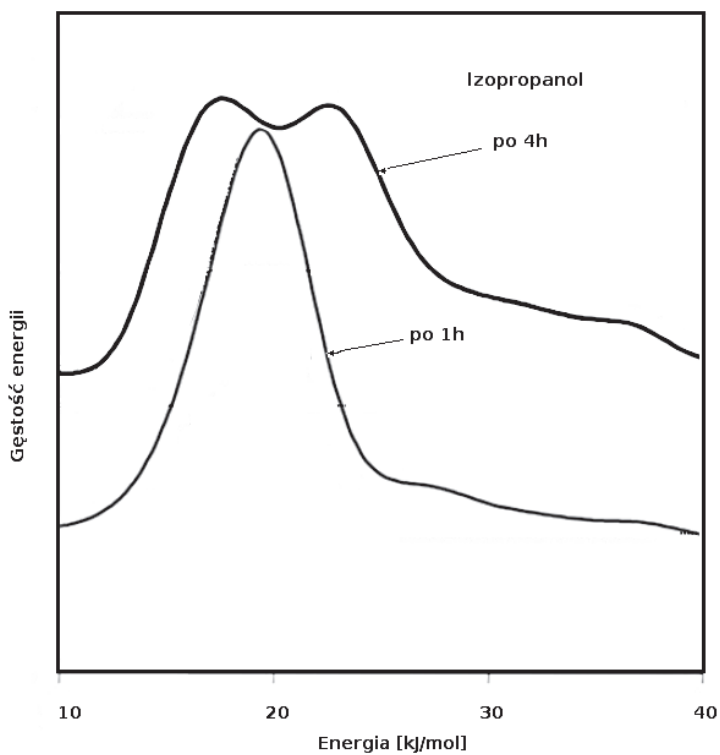
z różnego stopnia czystości. Większa jednorodność energetyczna powierzchni świadczy o wyższej czystości badanego materiału.

Charakterystykę energetyczną powierzchni grafitu może zmieniać jej duże rozwinięcie. Powierzchnia grafitu mając dostęp do tlenu atmosferycznego tworzy dodatkowe ugrupowania tlenowo-węglowe [18]. Można to obserwować na wykresie widma układu izopropanol/grafit, którego kształt z monomodalnego, charakterystycznego dla grafitu o większych ziarnach staje się po zmieleniu bimodalny (Rys. 10) – autorzy tego eksperymentu sugerują oddziaływania pomiędzy grupą OH alkoholu z ugrupowaniami tlenowymi na powierzchni grafitu.



Rysunek 9. Widma energetyczne grafitu otrzymanego termicznie (Thermocarb) i elektrochemicznie (E-graphite) [53]

Figure 9. Energy spectra of graphite obtained thermally (Thermocarb) and electrochemically (E-graphite) [53]



Rysunek 10. Wpływ mielenia grafitu na jego właściwości powierzchniowe po 1 i 4 godzinach mielenia [18]

Figure 10. Effect of milling on the properties of the graphite surface (after 1 and after 4 hours of milling) [18]

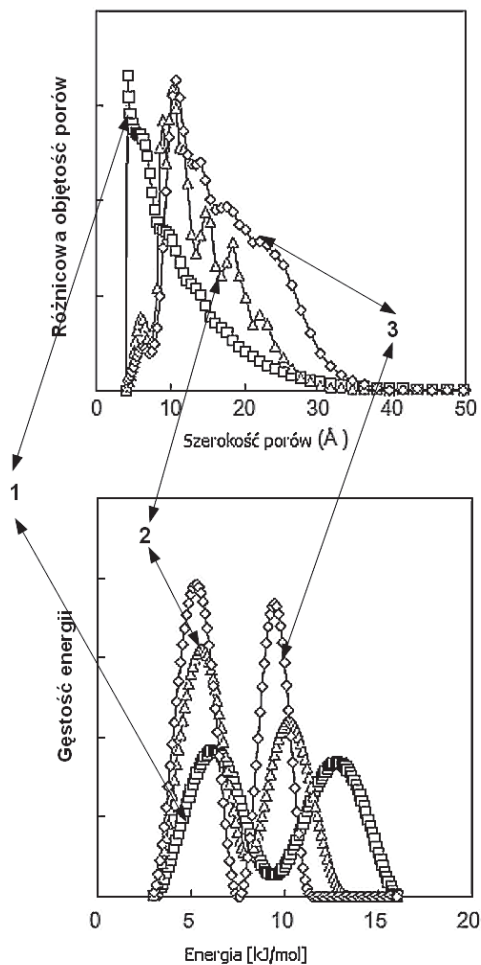
W toku badań nad sadzami, znaleziono i zinterpretowano pasma energetyczne pochodzące zarówno od surowca, od płaszczyzn grafitu jak i mikroporów (adsorbentem był azot) (Tab. 1).

Tabela 1. Interpretacja pasm widma energii dla sadzy otrzymanych w wyniku pirolizy kopolimeru metakrylan benzylu-styren [54]

Table 1. Interpretation of the energy spectrum of carbonized material obtained by the pyrolysis of benzyl methacrylate-styrene polymer. [54]

Energia pasma [kJ/mol]	Opis pasma
4,1–5,0	Adsorpcja polimolekularna
5,4 i 6,6	Oddziaływania azotu z grupami polimeru (surowca sadzy)
5,9	Oddziaływania azotu z ugrupowaniami tlenowymi
6,8	Różne krystalograficzne płaszczyzny wyeksponowane na powierzchni
7,7	Oddziaływania ze strukturami grafitowymi
8,8	Oddziaływania azotu z podstawową płaszczyzną struktury grafitowej
9,6	Mikroporowatość

Zależność pomiędzy widmem energetycznym a rozkładem mikroporów można również prześledzić w pracy Balathanigaimani i in. [55]. Autorzy wykonywali badania izoterm adsorpcji azotu na aktywowanym węglu aktywnym wytworzonym z ziaren kukurydzy. Widma i rozkład porów pokazano na Rysunku 11.



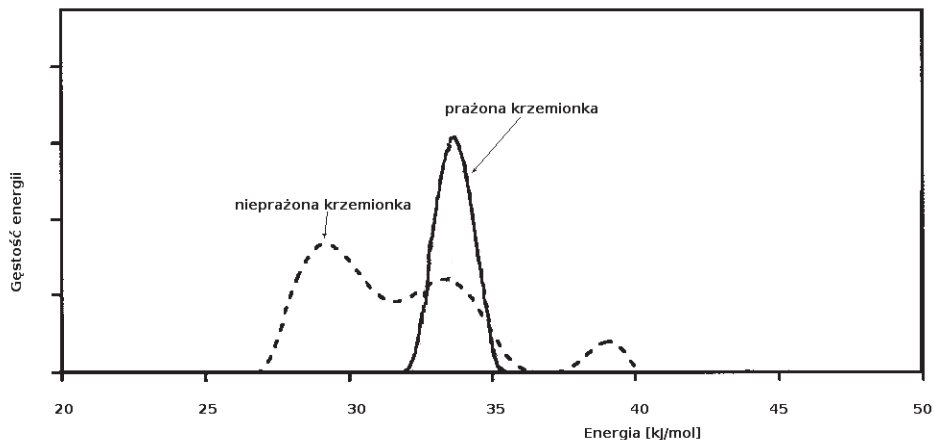
Rysunek 11. Porównanie rozkładu porów i widma próbek węgla aktywnego, otrzymanego z ziaren kukurydzy [55]

Figure 11. Comparison of the distribution pores and energetic spectrums of activated carbon obtained from corn grain [55]

5.2. KRZEMIONKA

Bandosz w swojej publikacji [56] porównuje widma energetyczne przed i po wyprażeniu krzemionki w wysokiej temperaturze (1073 K). Utrata grup hydroksy-

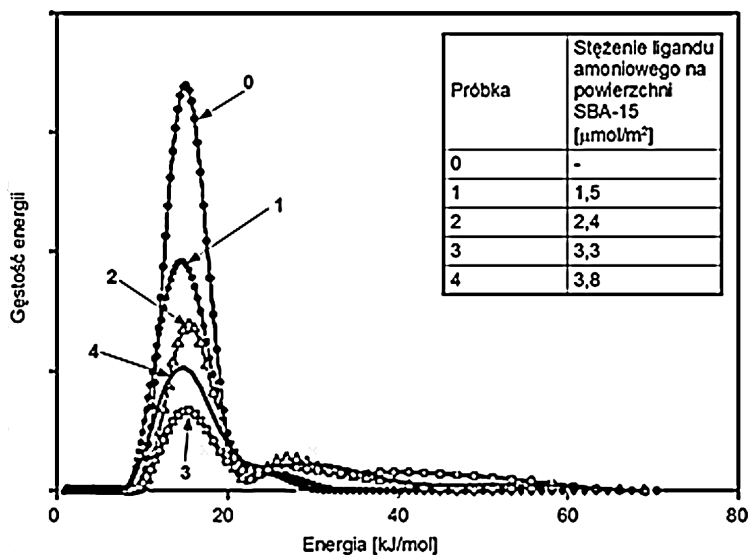
lowych na powierzchni krzemionki w wyniku prażenia powoduje, że widmo układu buten/krzemionka wyraźnie ubożeje.



Rysunek 12. Zmiany struktury powierzchni krzemionki w trakcie obróbki termicznej. Widmo energetyczne układu buten/krzemionka [56]

Figure 12. Changes in the structure of the silica surface during thermal treatment. Energetic spectra of butene/silica system [56]

Zukal i in. [57] przebadali krzemionkowe sita molekularne SB-15. Na Rysunku 13 pokazano widma modyfikowanych ligandami amoniowymi próbek sit molekularnych. Widma te uzyskano z izoterm adsorpcji ditlenku węgla.

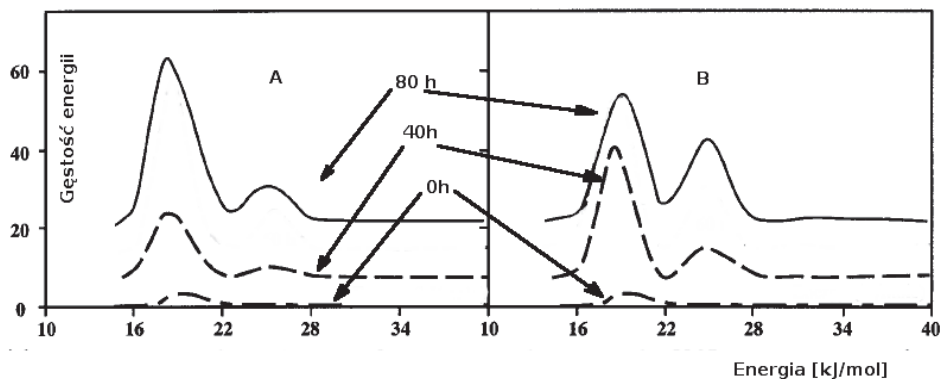


Rysunek 13. Widma energetyczne krzemionkowych sit molekularnych modyfikowanych ligandem 3-amino-propylovym [57]

Figure 13. Energetic spectra of silica molecular sieves modified with 3-aminopropyl ligand [57]

5.3. GLINOKRZEMIANY

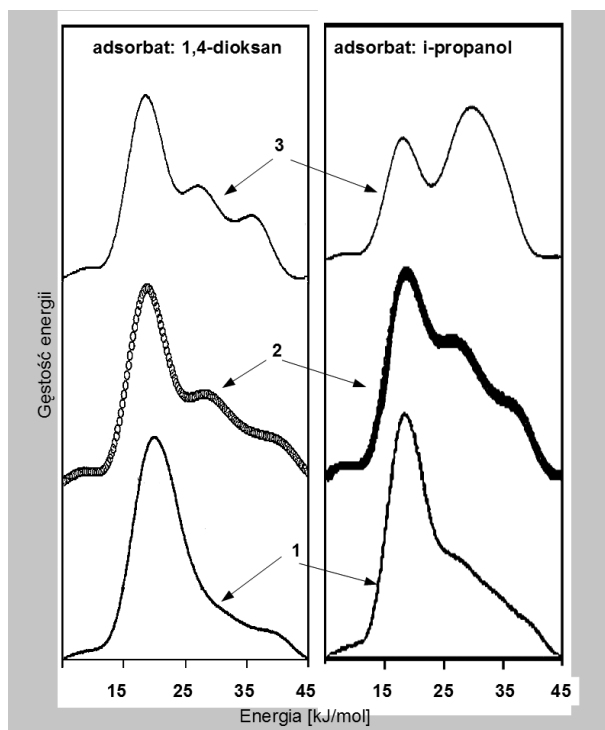
Innym przykładem analizy widma powierzchni adsorpcyjnej są badania przemian na powierzchni muskowitu [58]. Materiał ten był kruszony z różnymi dodatkami, w tym dodatkiem kwasu glutarowego i roztworu KCl. Pokazano zmiany jakie następują w strukturze powierzchni w trakcie kruszenia. Przed kruszeniem muskowit wykazuje niewielką heterogeniczność energetyczną, w trakcie rozdrabniania zaczynają się pojawiać dodatkowe pasma energetyczne o maksimum zbliżonym do 28 kJ/mol. Ich pojawienie się, a następnie zwiększająca się ich intensywność jest interpretowana przez autorów eksperymentu powstawaniem nowych poprzecznych powierzchni powstałych na skutek łamania kryształów muskowitu. Dodany do procesu kruszenia kwas glutarowy w znacznym stopniu ułatwia ten proces. Dodany roztwór chlorku potasu ułatwia zaś rozwarstwianie muskowitu, zwiększając ilość powierzchni podstawowych, co obserwuje się na widmie zwiększaniem intensywności pasma energetycznego o energii zbliżonej do 22 kJ/mol.



Rysunek 14. Efekt kruszenia muskowitu. A) w obecności roztworu KCl, B) w obecności kwasu glutarowego [58]

Figure 14. The effect of grinding of muscovite. A) with KCl solution, B) in the presence of glutaric acid [58]

Na Rysunku 15 pokazano jak zmienia się energetycznie powierzchnia atapulgitu pod wpływem wysokiej temperatury (800°C) [59], a także wpływ potraktowania tego minerału kwasem solnym [60]. Dioksan stosowany jako adsorbat ma charakter zasadowy przez co pozwala zaobserwować centra kwasowe (Lewisa jako kationy, lub Brönsteda jako ugrupowania silanolowe) o energiach 28 kJ/mol i 36 kJ/mol. Pasma znajdujące się przy około 18 kJ/mol obrazuje oddziaływania adsorbentu z mostkami siloksanowymi Si–O–Si. Dla układu izopropanol–atapulgit pasma obserwowane powyżej 28 kJ/mol wskazują na silne oddziaływania adsorbentu z ugrupowaniami silanolowymi adsorbentu, pasma o niższej energii wskazują na oddziaływania adsorbentu z mostkami siloksanowymi Si–O–Si [60].

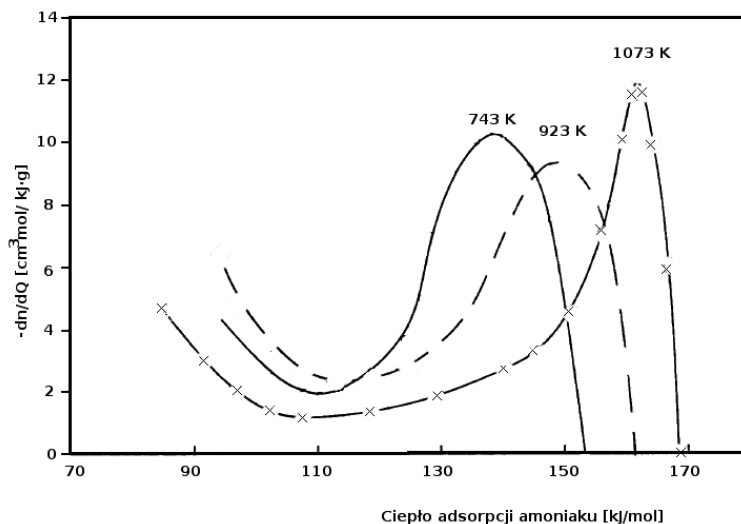


Rysunek 15. Wpływ obróbki chemicznej i termicznej attapulgitu na widmo energetyczne. 1) surowy minerał, 2) obrabiany termicznie w 800°C, 3) potraktowany 5M roztworem kwasu solnego. Kompilacja na podstawie [59, 60]

Figure 15. Influence of chemical and thermal treatment of attapulgite on the energy spectrum. 1) raw mineral, 2) heat treated at 800°C, 3) treated with 5M hydrochloric acid. Compilation based on [59, 60]

5.4. ZEOLITY

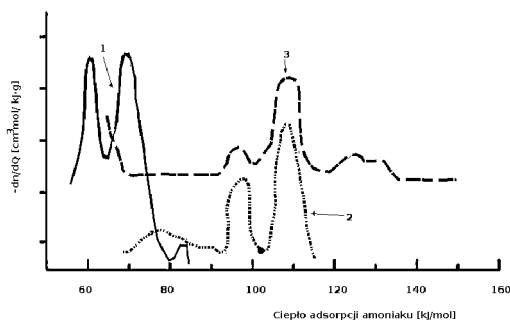
Zeolit ZSM-5 poddawano obróbce termicznej w temperaturach 743K, 923K i 1073K. Sporządzone widma układu amoniak/zeolit wykazują zmniejszenie się powierzchni pików w zakresie 110–170 kJ/mol. Świadczyć to może o przekształceniu się centrów kwasowych Brönsteda do centrów Lewisa na skutek kondensacji grup OH na powierzchni badanego materiału [61].



Rysunek 16. Kwasowe widma zeolitu ZSM-5 dla różnych temperatur obróbki. Adsorbant – amoniak [61]

Figure 16. Acidic spectrum of zeolite ZSM-5 for various processing temperatures. Adsorbate: ammonia [61]

Wyznaczono kwasowe centra aktywne dla układów amoniak/zeolity [62]. Zaobserwowano między innymi, że układ NH_3/NaY (amoniak/forma sodowa zeolitu Y) ma centra aktywne o energii mniejszej niż 85 kJ/mol, w tym wyróżniające się centra o energii 50–75 kJ/mol, które zinterpretowano jako pasmo oddziaływań cząsteczek amoniaku z jonami sodowymi. Formy kwasowe tego typu zeolitu w układzie z amoniakiem posiadają dwa wyraźne pasma o energii wyższej (95–115 KJ/mol). Pasma o energii 100–115 kJ/mol powstaje w wyniku dekarbonizacji.

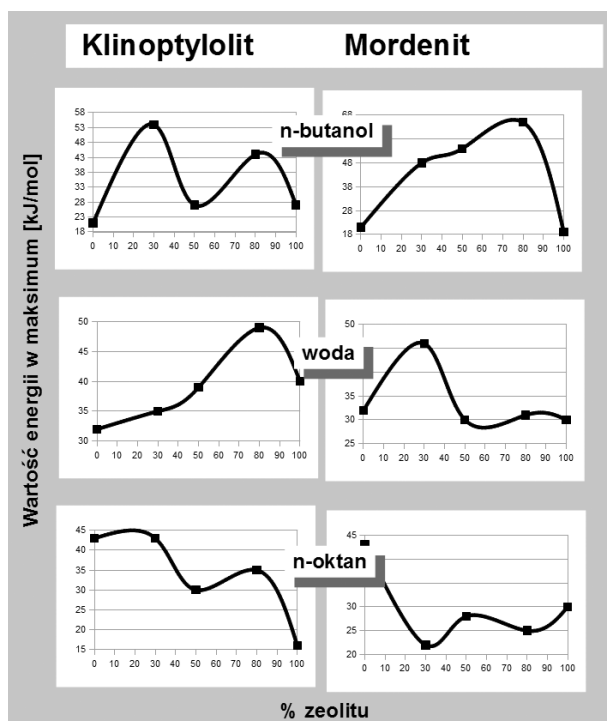


Rysunek 17. Kwasowe widma zeolitu Y. 1 – forma sodowa zeolitu, 2 – forma kwasowa, 3 – forma deuterowana [62]

Figure 17. Acidic spectra of Y zeolites 1 – a sodium form of zeolites, 2 – an acidic form, 3 – deuterated form [62]

Rysunek 18 powstał na podstawie danych tabelarycznych przedstawionych przez Sternika i współpracowników [63]. Obrazuje on zależności wartości energii pojedynczego pasma energetycznego układów adsorbant (*n*-butanol, woda, *n*-oktan)–

adsorbent, który jest mieszaniną zeolitu (klinoptylolit lub mordenit) z krzemionką. W zależności od rodzaju zastosowanej substancji próbnej i rodzaju zeolitu, zmieniają się oddziaływania pomiędzy adsorbentem i adsorbentem. Energia oddziaływania *n*-butanolu ma dwa maksima dla klinoptylolitu – przy składzie wynoszącym 30% i 80% udziału zeolitu w mieszaninie. W przypadku mordenitu – jedno, przy stężeniu 80%. Energia oddziaływania wody z powierzchnią ma jedno maksimum: w przypadku klinoptylolitu to maksimum jest osiągnięte przy 80% udziału zeolitu w mieszaninie, w przypadku mordenitu przy 30%. *N*-oktan najsilniej oddziałuje z krzemionką. Dodatek zeolitu powoduje obniżenie energii oddziaływań adsorbentu z adsorbentem, przy czym można zaobserwować pewne lokalne maksimum energii przy 80% udziale klinoptylolitu, w przypadku mordenitu energia osiąga lokalne minimum przy 30% udziale zeolitu.



Rysunek 18. Zależność wartości energii adsorpcji od składu mieszaniny zeolit-krzemionka. Kompilacja danych na podstawie danych tabelarycznych przedstawionych w [63]

Figure 18. The dependence of the adsorption energy of the composition of zeolite-silica mixture. Compilation of data based on the tabular data presented in [63]

PODSUMOWANIE

Uogólnione równanie izotermy adsorpcji Fredholma ma duże znaczenie w poznawaniu struktury energetycznej zarówno powierzchni katalizatorów jak i adsorbentów. Jest ono nie tylko trudne do rozwiązania, ale również charakteryzowane jako „zagadnienie źle postawione”. Niemniej jednak od wielu lat, znane są sposoby rozwiązywania pojawiających się tu problemów rachunkowych. Są to zarówno metody „siłowe” - czysto numeryczne jak i takie, które wykorzystują specyficzną stosowaną technikę pomiarową. Na skutek dynamicznego wzrostu mocy obliczeniowej komputerów, metody te dobrze się rozwijają i rokuje dalszą perspektywiczną rozbudowę. Wyznaczona tymi sposobami funkcja gęstości energii pozwala na wykreślenie widma energetycznego powierzchni oraz obserwowanie jej niejednorodności energetycznej będącej wynikiem niejednorodności strukturalnej. Porównanie ze sobą widm energetycznych, powierzchni materiałów podobnych pod względem składu, pozwala na wychwycenie subtelnych różnic w ich budowie, wynikających ze sposobu otrzymywania badanych substancji. Ponadto pozwala badać oddzielnie wpływ oddziaływań fizycznych oraz czysto chemicznych na budowę i właściwości powierzchni. Opisane w tym opracowaniu techniki w większości przypadków charakteryzują się prostotą aktu pomiaru i chociaż nie zastąpią metod bardziej wyrafinowanych, wymagających złożonej i kosztownej aparatury [1–3], często mogą stanowić pożyteczne narzędzie badawcze.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] G.A. Somorjai, *Introduction to Surface Chemistry and Catalysis*, John Wiley & Sons, Inc, 1994.
- [2] G. Ertl, H. Knozinger, Schuth, J. Weitkamp, *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2008.
- [3] B. Grzybowska-Świerkosz, *Elementy katalizy heterogenicznej*, PWN 1993.
- [4] D.A. McQuarrie, J.D. Simon, *Physical chemistry: a molecular approach*, University Science Books, 1997.
- [5] W. Rudzinski, D.H. Everet, *Adsorption of gases on heterogeneous surfaces*, Academic Press Ltd, 1992.
- [6] J.A. Dumesic, G.W. Huber, M. Boudart, *Handbook of heterogeneous Catalysis*, 1, Wyd. II, Wiley-VH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2008, s. 1.
- [7] D.M. Young, A.D. Crowell, *Physical adsorption of gases*, Butterworths, 1962.
- [8] T. Kitagawa, T. Tsunekawa, K. Iwayama, *Microporous Materials*, 1996, 7, 227.
- [9] A. Hirotsu, K. Mizukami, R. Miura, H. Takaba, T. Miya, A. Fahmi, A.K. Stirling, *Appl. Surf. Sci.*, 1997, 120, 81.
- [10] L.O. Paz-Borbon, R.L. Johnston, G. Barcaro, A. Fortunelli, *Eur. Phys. J. D*, 2009, 52, 131.
- [11] S.B. Waghmode, P. Bharathi, S. Sivasanker, R. Vetrivel, *Microporous and Mesoporous Materials*, 2000, 38, 433.
- [12] M. Jaroniec, R. Madey, *Physical adsorption on heterogeneous solids*, Elsevier Science Publishers N.V., 1988.
- [13] B. Charmas, R. Leboda, *J. Chromatogr. A*, 2000, 886, 133

- [14] A.M. Puziy, O.I. Poddubnaya, Yu.N. Kochkin, N.V. Vlasenko, M.M. Tsyba, *Carbon*, 2010, **48**, 706.
- [15] K.F. Scott, *J. Chem. Soc., Faraday Trans I*, 1980, **76**, 2065.
- [16] H. Tominaga, T. Arahata, M. Nagai, *Chem. Eng. Sci.*, 2008, **63**, 5071.
- [17] H. Balard, *Langmuir*, 1997, **13** (5), 1260.
- [18] H. Balard, D. Maafa, A. Santini, J.B. Donnet, *J. Chromatogr. A*, 2008, **1198**, 173.
- [19] K. Nieszporek, *Appl. Surf. Sci.*, 2004, **228** (1-4), 334.
- [20] K. Nieszporek, *Appl. Surf. Sci.*, 2008, **255**(8), 4627.
- [21] K. Nieszporek, T. Banach, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2011, **50**, 3078.
- [22] P. Szabelski, K. Nieszporek, *J. Phys. Chem. B*, 2003, **107**, 12296.
- [23] J. Choma, M. Jaroniec, *Langmuir*, 1997, **13**, 1026.
- [24] M.S. Balathanigaimmani, W.G. Shim, N.J Lee, C. Kim, J.W. Lee, H. Moon, *Electrochem. Comm.*, 2008, **10**, 868.
- [25] M.S. Balathanigaimmani, W.G. Shim, M.J Lee, J.W. Lee, H. Moon, *J. Chem. Eng. Data*, 2008, **53**, 732.
- [26] S.W. Provencher, *Comput. Phys. Commun*, 1982, **27**, 213.
- [27] S.W. Provencher, *Comput. Phys. Commun*, 1982, **27**, 229.
- [28] N.V. Vlasenko, Yu.N. Kochin, A.M. Puziy, *J. Mol. Catal. A Chem.*, 2006, **253**, 192.
- [29] S. Arnrich, G. Kalies, P. Bräuer, *Adsorption*, 2011, **17**, 823.
- [30] J.U. Keller, R. Staudt, *Gas Adsorption Equilibria. Experimental Methods and Adsorptive Isotherms*, Springer 2005.
- [31] D.M. Ruthven, *Mol. Sieves*, 2008, **7**, 1.
- [32] J.W. McBain, A.M. Bakr, *J. Am. Chem. Soc.*, 1926, **48** (3), 690.
- [33] J.B. Condon, *Surface Area and Porosity Determinations by Physisorption. Measurements and Theory*, Elsevier B.V. 2006.
- [34] V. Solinas, I. Ferino, *Catalysis Today*, 1998, **41**, 179.
- [35] Yu. Tarasevich, E.V. Aksenenko, S.V. Bondarenko, *Theor. and Experim. Chem.*, 2010, **1**, 27.
- [36] G. Guiochon, A. Felinger, D.G. Shirazi, A. M. Katti, *Fundamentals of Preparative and Nonlinear Chromatography*, 2nd ed, Academic Press Elsevier, 2006.
- [37] T. Paryjczak, *Chromatografia gazowa w badaniach adsorpcji i katalizatorów*, PWN, 1986.
- [38] J.A. Jonson, *Pure & Appl. Chem.*, 1996, **68**(8), 1591.
- [39] T.I. Bakaeva, C.G. Pantano, C.E. Loope, V.A. Bakaev, *J. Phys. Chem B*, 2000, **104**, 8518.
- [40] V.A. Bakaev, T.I. Bakaeva, C.G. Pantano, *J. Chromatogr. A*, 2002, **969**, 153.
- [41] V.A. Bakaev, *J. Phys. Chem. C*, 2007, **111**, 7463.
- [42] V.A. Bakaev, T.I. Bakaeva, C.G. Pantano, *J. Phys. Chem. C*, 2007, **111**, 7473.
- [43] T. Holm, *J. Chromatogr. A*, 1999, **842**, 221.
- [44] B.V. Stoljarov, L.A. Kartsova, *Russ. Chem. Rev.*, 1987, **56**, 591.
- [45] N.A Katsanos, R. Thede, F. Roubani-Kalantzopoulou, *J. Chromatogr. A*, 1998, **795**, 133.
- [46] N.A. Katsanos, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. I*, 1982, **78**, 1051.
- [47] N.A. Katsanos, *Pure & Appl. Chem.*, 1993, **65**(10), 2245.
- [48] N.A. Katsanos, E. Arvanitopoulou, F. Roubani-Kalantzopoulou, A.Kalantzopoulos, *J. Phys. Chem. B*, 1999, **103**, 1152.
- [49] F. Roubani-Kalantzopoulou, Th. Artemiadi, I. Basisiotis, N.A.Katsanos, V. Plagianakos, *Chromatographia*, 2001, **53**, 315.
- [50] E. Metaxa, T. Ageakopoulou, C.-S. Karagianni, F. Roubani-Kalantzopoulou, *Instrumentation Science & Technology*, 2009, **37**(5), 584.
- [51] M. Fadoni, L. Lucareli, [w:] *Adsorption and its Application in Industry and Environmental Protection*, Studies in Surface Science and Catalysis, ed. A. Dąbrowski, vol. 120, Elsevier Science, B.V. 1999.

- [52] E. Papirer, E. Brendle, F. Ozil, H. Balard, *Carbon*, 1999, **37**, 1265.
- [53] F. Thielmann, D. Pearce, *J. Chromatogr. A*, 2002, **969**, 323.
- [54] A.M. Puziy, T. Matynia, B. Gawdzik, O.I. Poddubnaya, *Langmuir*, 1999, **15**, 6016.
- [55] M.S. Balathanigaimani, W.-G. Shim, K.H. Park, J.-W. Lee, H. Moon, *Microporous and Mesoporous Materials*, 2009, **118**, 232.
- [56] T.J. Bandosz, *J. Colloid and Interface Sci.*, 1997, **193**, 127.
- [57] A. Zukał, J. Jagiello, J. Mayerová, J. Čejka, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2011, **13**, 15468.
- [58] H. Balard, O. Aouadj, E. Papirer, *Langmuir*, 1997, **13**, 1251.
- [59] L. Boudriche, R. Calvet, B. Hamdi, H. Balard, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 2012, **399**, 1.
- [60] L. Boudriche, R. Calvet, B. Hamdi, H. Balard, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 2011, **392**, 45.
- [61] A. Auroux; *Topics in Catalysis*, 1997, **4**, 71.
- [62] T.R. Brueva, I.V. Mishin, G.I. Kapustin, *Thermochemica Acta*, 2001, **379**, 15.
- [63] D. Sternik, P. Staszczuk, M. Majdan, A. Gładysz-Płaska, E. Dąbrowska, K. Bigda, *J. Therm. Anal. Cal.*, **86**, 2006, 69.

Praca wpłynęła do Redakcji 7 lutego 2013

**ŚRODKI KONTRASTOWE DO OBRAZOWANIA
MAGNETYCZNO-REZONANSOWEGO NA
PRZYKŁADZIE ZWIĄZKÓW KOMPLEKSOWYCH
ŻELAZA**

MAGNETIC RESONANCE IMAGING CONTRAST
AGENTS EXEMPLIFIED BY IRON COMPLEXES

Nikodem Kuźnik*, Marzena Wyskocka

*Politechnika Śląska, Wydział Chemiczny,
Katedra Chemii Organicznej, Bioorganicznej i Biotechnologii,
ul. B. Krzywoustego 4, 44-100 Gliwice
e-mail: Nikodem.Kuznik@polsl.pl

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Krótki rys historyczny
2. Podział środków kontrastowych
3. Mechanizm działania środków kontrastowych
4. Projektowanie środków kontrastowych
5. Środki kontrastowe T_1 oparte na związkach kompleksowych żelaza
 - 5.1. Związki kompleksowe żelaza(III)
 - 5.2. Związki kompleksowe żelaza(II)

Uwagi końcowe

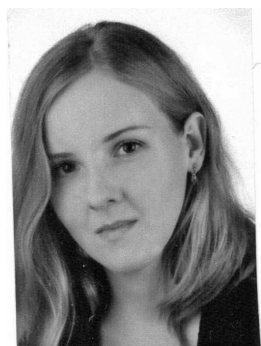
Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane



Dr inż. Nikodem Kuźnik urodził się w Rybniku w 1977 roku. Dyplom magistra inżyniera (2001), a następnie doktora (2005) uzyskał na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej. Przed uzyskaniem stopnia odbył 3-miesięczne praktyki na Uniwersytecie Yale (USA) oraz Uniwersytecie w Lund (Szwecja), natomiast w latach 2007-2008 wyjechał na staż podoktorski do Ecole Normale Supérieure w Lyonie (Francja). Obecnie jest adiunktem na swojej macierzystej uczelni. Jego zainteresowania naukowe oscylują wokół syntezy ligandów azotowo-tlenowych, ich chemii koordynacyjnej, a przede wszystkim

ich zastosowań w rezonansie magnetycznym, rolnictwie i katalizie.



Mgr inż. Marzena Wyskocka urodziła się w Tychach w 1988 roku. Dyplom inżyniera (2011) a następnie magistra (2012) uzyskała na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej na kierunku: Chemia w specjalności: Chemia bioorganiczna.

Obecnie w trakcie studiów doktoranckich rozwija zainteresowania i badania głównie nad syntezą pentadentatnych ligandów amino-fenolanowych oraz syntezą kompleksów z jonami żelaza.

M. Wyskocka jest stypendystą w ramach projektu DoktoRIS – Program stypendialny na rzecz innowacyjnego Śląska współfinansowanego przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego.

ABSTRACT

Nuclear magnetic resonance is already a broadly exploited phenomenon both in chemistry and medicine. Magnetic resonance imaging is a routine technique in medical diagnosis readily applied for soft tissues like brain, cardiovascular system or gastrointestinal tract. Contrast agents stepped into the field and enabled better recognition of a lesion in the early stage of a disease.

The authors present an introductory description of a fascinating history, classification of contrast agents followed by the mechanisms of their action. Classes of positive and negative contrast agents are described. Further discussion is focused on the T_1 (positive) molecular species. The mechanism was divided into (1) inner sphere, where both direct coordination of water molecule and its presence in second sphere is considered (Fig. 1) [1] and (2) an outer sphere mechanism which is assumed for the water molecules diffusing into the surrounding of the paramagnet [21, 28]. Further, the most important requirements for medical applications are given. Those are: high relaxivity, charge-osmolality, stability, toxicity *via* potential transmetallation of redox activity [42]. Molecular examples are quoted based on previously investigated iron complexes. Majority of them are iron(III) species [68], however, some iron(II) compounds like activable, self-immolative or ParaCEST systems have recently appeared [86, 89]. Iron compounds as positive contrast agents may soon accompany classic gadolinium complexes.

Keywords: magnetic resonance imaging, contrast agents, iron, relaxation

Słowa kluczowe: obrazowanie magnetyczno-rezonansowe, środki kontrastowe, żelazo, relaksacja

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

CA	– środek kontrastowy (ang. <i>contrast agent</i>)
CDTA	– kwas 1,2-diaminocykloheksano- <i>N,N,N',N'</i> -tetraoctowy (ang. <i>1,2-cyclohexylenedinitrilotetraacetic acid</i>)
DF	– deferoksamina (ang. <i>desferrioxamine</i>)
DO3A	– 1,4,7-tris(karboksymetylo)-1,4,7,10-tetraazacyklo-dodekan-10-azaacetyloamid (ang. <i>1,4,7-tris(carboxymethylaza)cyclododecane-10-azaacetylamide</i>)
DOTA	– kwas 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetraoctowy (ang. <i>1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid</i>)
DTPA	– kwas dietylenotriaminopentaoctowy (ang. <i>dietylenotriaminepentacetic acid</i>)
EDTA	– kwas etylenodiaminotetraoctowy (ang. <i>ethylenediaminetetraacetic acid</i>)
EHBG	– kwas <i>N,N'</i> -bis(2-hydroksyfenylometylo)etylenodiamino- <i>N,N'</i> -dioctowy (ang. <i>N,N'</i> -bis(2-hydroxyphenylmethyl)ethylenediamine- <i>N,N'</i> -diacetic acid)
EHPG	– <i>N,N'</i> -etylenobis-[2-(<i>o</i> -hydroksyfenylo)glicyna] (ang. <i>N,N'</i> -ethylenebis[(2-(<i>o</i> -hydroxyphenyl)glycine)])
EOB-DTPA	– kwas (4 <i>S</i>)-4-(4-etoksybenzylo)-3,6,9-tris(karboksymetylo)-3,6,9-triazaundekanowy (ang. (4 <i>S</i>)-4-(4-ethoxybenzyl)-3,6,9-tris(carboxylatomethyl)-3,6,9-triazaundecanoic acid)
FAC	– cytrynian amonu i żelaza(III) (ang. <i>ferric ammonium citrate</i>)
HSA	– surowicza albumina ludzka (ang. <i>human serum albumin</i>)
IDA	– kwas iminodioctowy (ang. <i>iminodiacetic acid</i>)
MRI	– obrazowanie magnetyczno-rezonansowe (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
NMR	– jądrowy rezonans magnetyczny (ang. <i>nuclear magnetic resonance</i>)
NSF	– nerkopochodne zwłóknienie układowe (ang. <i>nephrogenic systemic fibrosis</i>)
NTA	– kwas nitrylotrioctowy (ang. <i>nitrilotriacetic acid</i>)
ParaCEST	– przeniesienie nasycenia poprzez wymianę chemiczną indukowane działaniem paramagnetyku (ang. <i>paramagnetic chemical exchange saturation transfer</i>)
PBS	– buforowany fizjologiczny roztwór soli (ang. <i>phosphate buffered saline</i>)

PRE	- wzrost relaksacyjności poprzez oddziaływanie środka kontrastowego z makrocząsteczką (ang. <i>proton relaxation enhancement</i>)
RF	- impuls o częstotliwości radiowej wykorzystywany w technice NMR (ang. <i>radio frequency</i>)
T ₁	- czas relaksacji podłużnej lub inaczej czas relaksacji spin-sieć (ang. longitudinal or spin-lattice relaxation time)
T ₂	- czas relaksacji poprzecznej lub inaczej czas relaksacji spin-spin (ang.) transverse or spin-spin relaxation time
TACN	- 1,4,7-triazacyklononan (ang. 1,4,7-triazacyclononane)

WPROWADZENIE

Minęło już ponad pół wieku od odkrycia przez Blocha i Purcella zjawiska rezonansu jądrowego. Od tamtego czasu metody wykorzystujące to zjawisko zyskały ugruntowaną pozycję zarówno w badaniach chemicznych, w badaniach z pogranicza biologii molekularnej, jak i w diagnostyce medycznej. Obrazowanie magnetyczno-rezonansowe (MRI) jest obecnie klasyczną techniką stosowaną w rutynowych badaniach klinicznych. Szczególną zaletą tej techniki jest bez wątpienia bezinwazyjność, gdyż nie stwierdzono dotąd negatywnego działania pola magnetycznego na ciało ludzkie. Dlatego też w uzasadnionych przypadkach wykonuje się takie badania nawet u kobiet w ciąży czy u małych dzieci. Pewna grupa podwyższonego ryzyka dotyczy pacjentów z metalowymi implantami lub z rozrusznikami serca czy innymi elektronicznymi urządzeniami trwale wszczepionymi. Nie mniej jednak komplementarność tej techniki w stosunku do innych, szeroko stosowanych np. tomografii komputerowej, umożliwia ocenę ewentualnych zmian chorobowych w tkankach miękkich, tj. w mózgu, w przewodzie pokarmowym, układzie krwionośnym oraz wybranych stawach. Dodatkowo wysoka rozdzielczość przestrzenna sięgająca 0,1 μm oraz możliwość zastosowania tej techniki nie tylko do oceny stanu zdrowia, ale również do dynamicznego obrazowania układu krwionośnego (angiografia) sprawiły, że spektrometry MRI są coraz bardziej powszechne i stosunkowo łatwo dostępne dla pacjentów [1]. Co więcej, możliwość zastosowania środków kontrastowych CA (zwanych także cieniującymi) rozszerza pole zastosowań, a przede wszystkim umożliwia lepszą diagnostykę już we wczesnych stadiach chorób. Dzisiaj blisko 50% badań obrazowania magnetyczno-rezonansowego przeprowadza się z użyciem środków kontrastowych. Cel ich stosowania jest jeden – zwiększenie kontrastu obrazu badanej tkanki w celu lepszego uwidocznienia zmian chorobowych np. guzów czy przerwanej bariery krew–mózg. Substancje te wykazują jednak różne cechy (np. struktura, ładunek jednostki koordynacyjnej, powinowactwo do określonych obszarów ciała) z uwagi na specyfikę zastosowań. Mechanizm ich działania na poziomie molekularnym i związana z tym budowa tych substancji wpisuje się w trend współczesnych badań. Co więcej, rozwijane obecnie tzw. inteligentne środki kontrastowe (ang. *smart contrast agents*) stanowią kamień milowy w możliwości śledzenia zmian wybranych bodźców *in vivo* [2]. Związki te z grupy tzw. sond molekularnych uaktywnione pod wpływem lokalnych zmian kwasowości [3, 4], stężenia niektórych jonów [5] czy wzmożonej aktywności enzymów [6–8] przekształcane są w formę aktywną, co w efekcie jest uwidocznione w obrazach MRI.

Niniejsza praca przeglądowa przedstawia specyfikę budowy i działania stosowanych i badanych środków kontrastowych w kontekście najważniejszych wymagań stawianych tym substancjom do zastosowań medycznych. Z uwagi na zainteresowania badawcze autorów przedstawiono także przegląd środków – kandydatów, opartych na związkach kompleksowych żelaza. Stanowi to uzupełnienie dostępnej literatury opisującej najczęściej stosowane i najszerzej badane związki gadolinowe. Z drugiej strony negatywne środki kontrastowe, a więc nanocząsteczki żelaza wykra-

czają również poza zakres tej pracy. Intencją autorów było także wypełnienie pewnej luki w literaturze polskojęzycznej na temat środków kontrastowych do obrazowania rezonansowo-magnetycznego w ujęciu na poziomie molekularnym. Istnieje szereg solidnych opracowań i podręczników medycznych [9–12] skierowanych do przyszłych radiologów i innych specjalistów z zakresu diagnostyki, natomiast brak jest aktualnej literatury opisującej budowę oraz mechanizm działania tych substancji.

1. KRÓTKI RYS HISTORYCZNY

Intensywne badania środków kontrastowych rozpoczęła pionierska praca Blocha z 1948 roku, w której wykazano, że paramagnetyczny azotan(V) żelaza(III) przyspiesza relaksację wody [13]. Nieco później Bloembergen i Salomon opracowali teorię relaksacji cząsteczek otaczających paramagnetyki [14, 15]. Dzisiaj ich równania, w nieco zmodyfikowanej formie, są stosowane do projektowania nowych środków kontrastowych i analizy ich zachowania. Interesujące, że już w 1961 roku Eisinger, Shulman i Blumberg przewidzieli efekt PRE – zwiększenia efektywności działania środków kontrastowych na skutek związania ich z dużymi biocząsteczkami (np. DNA) [16]. Przełomowy pomysł Lauterbura zastosowania gradientów pola magnetycznego, umożliwiających rozróżnienie obiektów w przestrzeni, znalazł szybko zastosowanie do tomografii ciała ludzkiego [17]. Niedługo potem Young zastosował paramagnetyczny FeCl_3 do obrazowania układu pokarmowego [18]. Carr wprowadził dożylnie gadolin w postaci $[\text{Gd}(\text{DTPA})]^{2-}$, który zagościł trwale w medycynie, gdyż został pierwszym zarejestrowanym CA [19].

2. PODZIAŁ ŚRODKÓW KONTRASTOWYCH

Środki kontrastowe są stosowane w celu zintensyfikowania wybranych elementów obrazu, co umożliwia lepszą analizę, a w konsekwencji dokładniejszą diagnozę medyczną. Środki takie są stosowane zarówno w technikach rentgenowskich, np. w tomografii komputerowej oraz w technikach magnetycznych. Środki do MRI nie są jednak bezpośrednio widoczne na uzyskanych obrazach. Obserwuje się natomiast efekt ich działania poprzez skrócenie czasów relaksacji protonów cząsteczek wody. Dzięki temu możliwe jest zarejestrowanie większej liczby skanów i uzyskanie lepszego stosunku sygnału do szumów. Ponieważ środki kontrastowe przyspieszające czas relaksacji T_1 powodują rozjaśnienie obrazów w miejscach ich kumulacji – grupę tę określa się jako środki pozytywne [20]. Te stosuje się najczęściej i do nich zalicza się zarejestrowane związki gadolinu [21–23] oraz kompleksowe związki żelaza opisane w dalszej części niniejszej pracy. Z drugiej strony środki skracające czas relaksacji poprzecznej T_2 nazywane są środkami negatywnymi z uwagi na zaciemnienie fragmentu obrazu na skutek ich działania. Dominującą grupę wśród nich

stanowią nanocząsteczki żelaza [24, 25]. Osobną pulę stanowią hiperspolaryzowane gazy, tj. ^3He , ^{129}Xe [26], których omówienie wykracza jednak poza zakres tej pracy.

Pierwsze środki kontrastowe oparte na liniowych chelatach DTPA zawierających gadolin, figurujące pod nazwami *Magnevist*[®], *Omniscan*[®], *Dotarem*[®] i *Prohance*[®], jako stosunkowo niskocząsteczkowe kompleksy, nie są specyficzne a półokres ich wydalania przez nerki, wynoszący ok. 100 min [27] pozwala na badania ogólnoustrojowe [28]. Związki te ulegają dystrybucji do płynu zewnątrzkomórkowego i są usuwane na drodze filtracji kłębuszkowej. Ich relatywnie szybkie wydalanie jest niewątpliwie zaletą, uniemożliwia jednak śledzenie przepływu krwi w układzie krwionośnym. Stosowane w angiografii środki cieniujące muszą być związane z krwią bardziej skutecznie w czasie badania. Można to osiągnąć poprzez trzy strategie [29–32]: (1) kowalencyjne związanie z makrocząsteczkami takimi jak polimery, dendrymery lub białka; (2) niekowalencyjne oddziaływania z biomakrocząsteczkami np. z surowiczą albuminą ludzką HSA; (3) stworzenie makrocyclicznych chelatów rzędu kilku kDa. Z drugiej strony wprowadzenie lipofilowych podstawników do szkieletu DTPA zwiększa ich powinowactwo do hepatocytów, umożliwiając diagnostykę zmian chorobowych w wątrobie (preparaty *Multihance*[®] oraz *Eovist*[®]). Osobnym zagadnieniem są związki skutecznie penetrujące barierę krew–mózg [33, 34] oraz przeznaczone do badania układu pokarmowego [35].

Niezwykle interesującą grupę stanowią tzw. „inteligentne środki kontrastowe”, które są aktualnie przedmiotem intensywnie rozwijanych badań [5, 36–38]. Ten nurt idzie w parze z badaniami nad wewnątrzkomórkowymi środkami [39–41]. Wykorzystanie sond molekularnych tego typu umożliwi w niedalekiej przyszłości bezinwazyjne śledzenie *in vivo* istotnych parametrów, których charakterystyczne zmiany są symptomami rodzących się zmian patologicznych danej tkanki czy organu.

3. MECHANIZM DZIAŁANIA ŚRODKÓW KONTRASTOWYCH

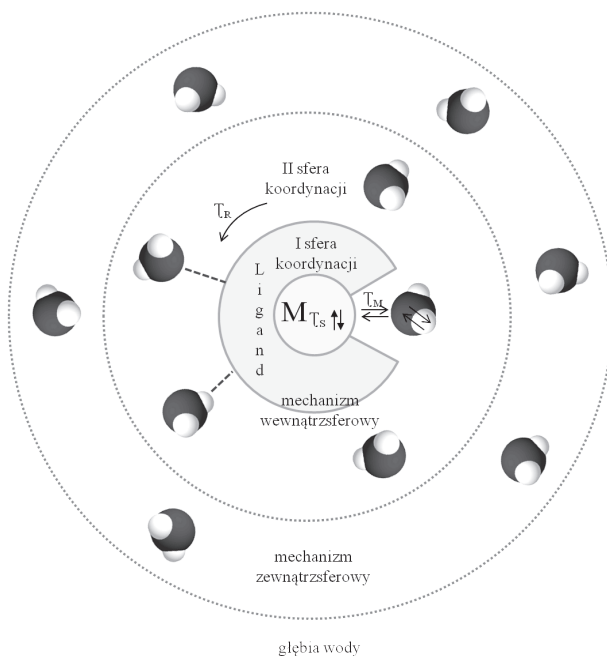
Obrazowanie magnetyczno-rezonansowe opiera się na zjawisku rezonansu magnetycznego atomów wodoru zawartych głównie w cząsteczkach wody, w silnym polu magnetycznym [9]. Obrazy, uzyskiwane w tomografii MRI, mogą być funkcją gęstości protonów lub odpowiednich czasów relaksacji T_1 czy T_2 (tzw. obrazy T_1 lub T_2 -zależne), przy czym obrazy zależne od T_1 są najczęściej rejestrowane. Relaksacja podłużna T_1 odpowiada utracie energii wzbudzonych spinów na drodze dyssypacji boltzmanowskiej, natomiast relaksacja w orientacji poprzecznej T_2 wynika z niejednorodności pola magnetycznego. Podstawą uwidocznienia odpowiednich organów są różne czasy relaksacji zależne w dużej mierze od ruchliwości cząsteczek wody w tych ośrodkach. Wprowadzenie substancji para- lub superparamagnetycznej dodatkowo skraca najczęściej oba czasy relaksacji, choć każdy z różną skutecznością. W przypadku środków kontrastowych używanych do obrazów T_1 zależnych, paramagnetyki pełnią rolę bardzo efektywnego akceptora energii poprzez niezwykle szybką relaksację swoich spinów elektronowych. Mogą to czynić z różną sku-

tecnością. Aby zwymiarować efektywność przyspieszania odpowiednich relaksacji poprzez działanie środków kontrastowych, wprowadzono pojęcie relaksacyjności¹ r_1 i r_2 (ang. *relaxivity*).

$$\frac{1}{T_{i,obs}} = \frac{1}{T_{i,diam}} + r_i[M] \quad i = 1,2 \quad (1)$$

Jest to krotność zmniejszenia czasu relaksacji $T_{1,obs}$ lub $T_{2,obs}$ (a więc odpowiednio r_1 lub r_2) dla jednostkowego stężenia paramagnetyku [M]. Przyrost ten dodaje się do czasu relaksacji w ośrodku diamagnetycznym ($T_{i,diam}$). Najczęściej operuje się stężeniami rzędu milimoli, a więc jednostką relaksacyjności jest $\text{dm}^3 \text{mmol}^{-1} \text{s}^{-1}$. Wielkość ta jest ponadto zależna od wielkości pola magnetycznego i od temperatury. Dla stosowanych obecnie związków r_1 mieści się w granicach $4\text{--}10 \text{dm}^3 \text{mmol}^{-1} \text{s}^{-1}$ [22].

Opis teoretyczny mechanizmu bezpośredniego wpływu substancji paramagnetycznej na relaksację protonów cząsteczki wody został podzielony na dwa poziomy (Rys. 1) [1, 42].



Rysunek 1. Mechanizm działania paramagnetyków jako substancji zmieniających czas relaksacji atomów wodoru cząsteczki wody

Figure 1. The mechanism of paramagnetic acceleration of aqueous proton relaxation

1 W skromnej literaturze polskojęzycznej omawiającej ten temat stosuje się także określenie „relaksatywność”

Mechanizm wewnątrzsferowy dotyczy zarówno możliwości bezpośredniej koordynacji cząsteczki wody przez atom centralny, czyli pierwszej sfery koordynacji, ale także drugiej sfery. W tym drugim przypadku cząsteczki wody mogą oddziaływać z ligandem tworząc między innymi wiązania wodorowe czy słabsze oddziaływania poprzez elektrony π liganda. Natomiast mechanizm zewnątrzsferowy oparty jest na dyfuzji cząsteczek wody w pobliże substancji paramagnetycznej. W ten sposób liczne cząsteczki wody „czują” pole magnetyczne paramagnetyku, lecz nie tworzą z nim żadnych wiązań chemicznych.

MECHANIZM WEWNĄTRZSFEROWY

Uproszczając teorię Salomona-Bloembergena-Morgana opisującą mechanizm wewnątrzsferowy, relaksacyjność r_1 dla niskocząsteczkowych związków kompleksowych można wyrazić równaniem 2 [33, 43].

$$r_1 = C_q \mu_{eff}^2 \tau_c r^{-6} \quad (2)$$

Wiąże ono relaksacyjność r_1 z liczbą cząsteczek wody w wewnętrznej sferze koordynacyjnej q , efektywnym momentem magnetycznym μ_{eff} czasem korelacyjnym τ_c oraz promieniem – odległością pomiędzy atomem paramagnetycznym a atomem wodoru cząsteczki wody r , C jest pewną stałą. Największy udział w równaniu 2 ma moment magnetyczny, dlatego też do zastosowań w rezonansie magnetycznym wybiera się jony o silnych właściwościach magnetycznych oraz o maksymalnej możliwej liczbie niesparowanych elektronów (stany wysokospinowe). Do tej grupy zalicza się przede wszystkim jony Gd(III), Fe(III) i Mn(II) oraz wybrane, inne lantanowce. Drugim istotnym czynnikiem jest liczba bezpośrednio skoordynowanych cząsteczek wody w pierwszej sferze koordynacyjnej. Dla gadolinu jest to jedna, rzadziej dwie cząsteczki wody. Dla paramagnetyków, które nie wiążą bezpośrednio cząsteczek wody, tj. większości kompleksów żelaza i manganu, bierze się pod uwagę większą liczbę cząsteczek wody skoordynowanych w drugiej sferze koordynacyjnej, jednak ich odległość r od paramagnetycznego jonu jest znacznie większa. Jedną ze strategii, która dominuje w obecnych badaniach nad środkami kontrastowymi, jest zwiększenie czasu korelacji τ_c . Jest on zależny od czasu relaksacji spinów elektronowych paramagnetyku τ_s , czasu przebywania cząsteczek wody w sferze wewnętrznej τ_M oraz czasu rotacji cząsteczki τ_R – Równanie 3.

$$\frac{1}{\tau_T} = \frac{1}{\tau_S} + \frac{1}{\tau_M} + \frac{1}{\tau_R} \quad (3)$$

Stwierdzono, że optymalny czas relaksacji elektronów τ_s odpowiada odwrotności częstotliwości precesji larmorowskiej protonu, która z kolei zależy od natężenia zewnętrznego pola magnetycznego. Dla stosowanych spektrometrów wartość ta

powinna być rzędu nanosekund. Czas τ_s charakteryzuje przede wszystkim rodzaj atomu centralnego i można go w niewielkim zakresie modyfikować poprzez dobór odpowiedniej symetrii jednostki koordynacyjnej, jak i rodzaj ligandów. Dla najpopularniejszych kompleksów gadolinu czas ten jest krótszy od oczekiwanego, tj. około 0,1 ns, a dla jonów żelaza jest on jeszcze krótszy i mieści się w przedziale 0,1–0,001 ns. Czas przebywania cząsteczek wody w sferze koordynacyjnej obejmuje zarówno całą jej cząsteczkę, jak i możliwość dysocjacji samego protonu ze skoordynowanej cząsteczki wody. Stwierdzono jednak, że ten drugi czynnik jest mniej istotny w ogólnym ujęciu, dlatego najczęściej analizuje się czas wymiany kompletnej cząsteczki ze znakowanym atomem tlenu $H_2^{17}O$. Czas ten mieści się w szerokim zakresie 1– 10^4 ns [42]. Dla typowych związków gadolinu stosowanych w rezonansie magnetycznym jest on na poziomie nanosekund, podczas gdy dla akwajonów żelaza z klasycznymi chelatami – ok. 10^3 ns. W ciągu ostatniej dekady najwięcej uwagi skupiono jednak na ograniczeniu ruchliwości cząsteczek substancji kontrastowych, wpływając w znaczny sposób na czas rotacji τ_R . Pierwotnie wprowadzano rozbudowane, przestrzenne grupy węglowe, następnie wiązano szkielet chelatu paramagnetyku z makrocząsteczkami na sposób kowalencyjny, wreszcie zaprojektowano cząsteczki ligandów o dużym powinowactwie do białek jak np. HSA. Pojawiły się także pomysły zbudowania dendrymerycznych substancji lub wtopienia ich w różne nanocząstki [44]. W rezultacie osiągnięto spektakularne wartości relaksacyjności r_1 dochodzące do $50 \text{ dm}^3 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ [28].

MECHANIZM ZEWNĄTRZSFEROWY

Skalarne oddziaływanie cząsteczek wody z centrum paramagnetycznym, poprzez dyfuzję w jego sąsiedztwo, określane jest jako mechanizm zewnątrzsferyowy. Odpowiada on za ok. 40% całkowitego przyspieszenia relaksacji protonów wody. Z jednej strony duża liczba cząsteczek wody ma możliwość znalezienia się w polu magnetycznym paramagnetyku poprzez tę dyfuzję. Z drugiej jednak strony zasięg tego pola jest stosunkowo niewielki. Nie wnikając szczegółowo w matematyczny opis [1, 45], czynnik relaksacyjności pochodzący od mechanizmu zewnątrzsferyowego jest w głównej mierze zależny od współczynnika dyfuzji ośrodka oraz odległości dyfundującej cząsteczki od atomu centralnego. W przypadku zastosowań biologicznych żaden z tych czynników nie może być praktycznie wzmagany zmianami w strukturze chelatu. Dlatego też główna uwaga jest jednak skupiona na polepszaniu relaksacji na poziomie wewnątrzsferyowym.

4. PROJEKTOWANIE ŚRODKÓW KONTRASTOWYCH

Substancje, które mają służyć jako środki kontrastowe, a więc mają zostać podane pacjentowi, muszą spełniać szereg wymagań. Do tych najbardziej trywialnych należy wysoka relaksacyjność, możliwa specyficzność do wybranych komórek badanego organu oraz dobra rozpuszczalność w płynach ustrojowych. Można postawić sobie pytanie: dlaczego nie stosuje się wolnych, nieskompleksowanych jonów paramagnetycznych Gd^{3+} , Fe^{3+} czy Mn^{2+} . Wynika to ze stosunkowo dużej toksyczności niezwiązanych form tych jonów. Przykładowo, dla szczura dawka letalna oscyluje wokół 1 mmol/kg w zależności od drogi wprowadzenia. Toksyczność wymienionych jonów wynika z możliwości wymiany innych mikroelementów, takich jak cynk lub miedź. Proces ten poważnie zaburza prawidłową fizjologię. Dlatego też podaje się te jony w postaci bardzo trwałych chelatów, aby zminimalizować ich uwalnianie lub ewentualne podstawienie – transmetalację [46, 47]. Co więcej, związanie wprowadzonych jonów metali paramagnetycznych w postaci kompleksów, ogranicza dodatkowo ich aktywność w niepożądanych reakcjach redoks, np. w reakcji typu Fentona z wytworzeniem bardzo aktywnych rodników. Następnie ważnym parametrem związku chemicznego będącego substancją aktywną takiego środka jest jego ładunek. Związki o charakterze jonowym w wyniku dysocjacji tworzą szereg jonów, które mają niebagatelne znaczenie we krwi, w płynie międzykomórkowym, itp. Osmolalność bądź osmolarność to parametr, który opisuje wpływ jonowego charakteru wprowadzonych indywidualów na homeostazę płynów w organizmie z uwzględnieniem zjawiska osmozy. Najbezpieczniejszym rozwiązaniem dla organizmu jest wprowadzenie doń substancji kontrastowej, pozbawionej ładunku. Substancje takie są jednak często słabo rozpuszczalne w wodzie i nie mogą prawidłowo działać *in vivo*. Problem ładunku jednostki koordynacyjnej jest również istotny z tego względu, że naładowane dodatnio jednostki mogą uczestniczyć w niepożądanych procesach wewnątrzustrojowych. Znane są prace, w których wykazano, że kompleksy kationowe, jako kwasy Lewisa, są w stanie rozcinać wiązania peptydowe białek a nawet DNA i RNA [48–53]. Z tych względów współcześnie dąży się do otrzymania skutecznych środków, zawierających ładunek ujemny w jednostce koordynacyjnej lub cząsteczek obojętnych.

5. ŚRODKI KONTRASTOWE T_1 OPARTE NA ZWIĄZKACH KOMPLEKSOWYCH ŻELAZA

Na obecnym etapie rozwoju środków kontrastowych stosowanych w diagnostyce medycznej, z wykorzystaniem obrazowania magnetyczno-rezonansowego, bezsprzecznie dominują związki gadolinu. Jest to podyktowane wyjątkowo sprzyjającymi właściwościami tych jonów, tj. siedmioma niesparowanymi elektronami, co w rezultacie prowadzi do dużego momentu magnetycznego oraz odpowiednim czasem relaksacji elektronów tego pierwiastka. Nie bez znaczenia jest liczba koordy-

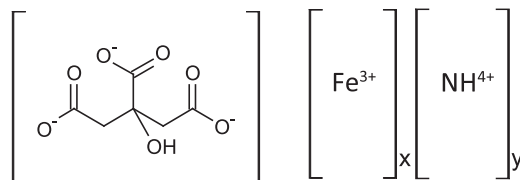
nacyjna gadolinu 8–9, która umożliwia tworzenie bardzo trwałych i funkcjonalnych kompleksów. Z drugiej jednak strony jest to pierwiastek całkowicie obcy organizmom żywym o nieznanym i nieprzewidywalnym fizjologii. Już teraz obserwuje się, że w przypadku dysfunkcji nerek, gadolinowe środki kontrastowe są znacznie wolniej wydalane i rodzą duże zagrożenie rozwinienia się nerkopochodnego włóknienia układowego (NSF) [54, 55]. Niepokoi także dalszy los tych związków w środowisku [56]. Ich wysoka cena, z uwagi na bardzo małe rozpowszechnienie gadolinu w przyrodzie, rodzi zainteresowanie alternatywnymi związkami. Z wyżej wymienionych względów podjęto poszukiwania chelatów opartych na endogennych pierwiastkach takich jak mangan i żelazo [57, 58]. Ich dobrze poznana fizjologia umożliwia przewidywanie zachowania się w organizmie, a nawet więcej – celowanie ich zastosowań w określone obszary ich naturalnej aktywności [57, 59]. Zwięzły przegląd wybranych klas związków koordynacyjnych żelaza pod kątem możliwości ich zastosowania w obrazowaniu rezonansowo-magnetycznym przedstawiono poniżej.

5.1. ZWIĄZKI KOMPLEKSOWE ŻELAZA(III)

Obecnie w diagnostyce medycznej jako środek kontrastowy do MRI wykorzystywany jest tylko jeden związek oparty na żelazie(III). Jednak grupa ta jest przedmiotem wielu badań. W tym rozdziale przedstawiono główne grupy ligandów opisywane w literaturze i wykorzystywane do syntezy kontrastów żelaza(III).

Cytrynian amonu i żelaza(III)

Stosowanym środkiem kontrastowym opartym na paramagnetycznym żelazie jest cytrynian amonu i żelaza(III) – FAC o wartości $r_1 = 1,6 \text{ dm}^3 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (Rys. 2).



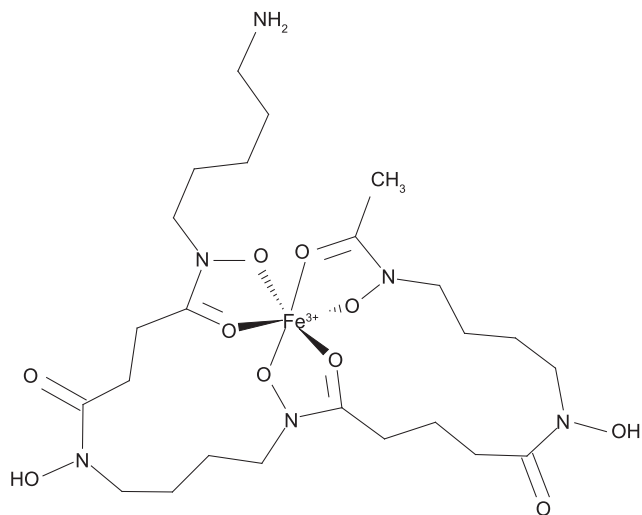
Rysunek 2. Cytrynian amonu i żelaza(III)-FAC

Figure 2. Ferric ammonium citrate – FAC

Jest to doustnie podawany preparat, wykorzystywany w obrazowaniu układu pokarmowego, głównie górnego odcinka przewodu pokarmowego i jelita grubego. Dostępny jest pod handlową nazwą *FerriSaltz*[®] lub *Gritol*[®] [60]. Pasta FAC-celuloza wykorzystywana jest do obrazowania przełyku [61]. Doustne środki kontrastowe działające w przewodzie pokarmowym klasyfikuje się według tego, czy zwiększają one sygnał światła jelita (pozytywne środki kontrastowe) czy zmniejszają intensywność.

ność sygnału znajdując się w świetle jelita (negatywne środki kontrastowe). Cytrynian amonu żelaza(III) jest pozytywnym środkiem kontrastowym, który zmniejsza czas relaksacji T_1 , a tym samym zwiększa selektywnie intensywność sygnału. Na obrazach T_1 -zależnych (hiperintensywnych) umożliwia to rozróżnienie prawidłowych struktur wewnątrz jamy brzusznej od nieprawidłowych zmian patologicznych, które w większości wykazują niskie intensywności sygnału. Problemy związane z magnetycznym rezonansem brzucha wynikają z ciągłej perystaltyki jelit. Prowadzi to do powstawania na obrazie zaburzeń (artefaktów), a przez to utrudnia rozróżnienie sygnału zdrowych narządów wewnątrz jamy brzusznej od zmian patologicznych. Bezpieczeństwo stosowania FAC zostało potwierdzone w II i III fazie badań klinicznych, które wykazały jedynie niewielkie działania niepożądane. Ustalono także efektywną dawkę kontrastu. Pacjentom podano FAC w dwóch dawkach po 1200 mg i 2400 mg. Badania dowiodły, że korzystniejsza jest mniejsza dawka, ze względu na lepszy stosunek korzyści do ryzyka. Większa dawka wykazała tendencję do lepszych wyników przetwarzania obrazu, niestety powodując przy tym częstsze działania niepożądane. Najlepsze wyniki uzyskuje się podczas obrazowania pojedynczych organów układu pokarmowego, gdyż po podaniu FAC w obrazach T_1 -zależnych występuje najmniejsza liczba artefaktów i najlepszy kontrast [62].

Deferoksamina (DF) i jej pochodne



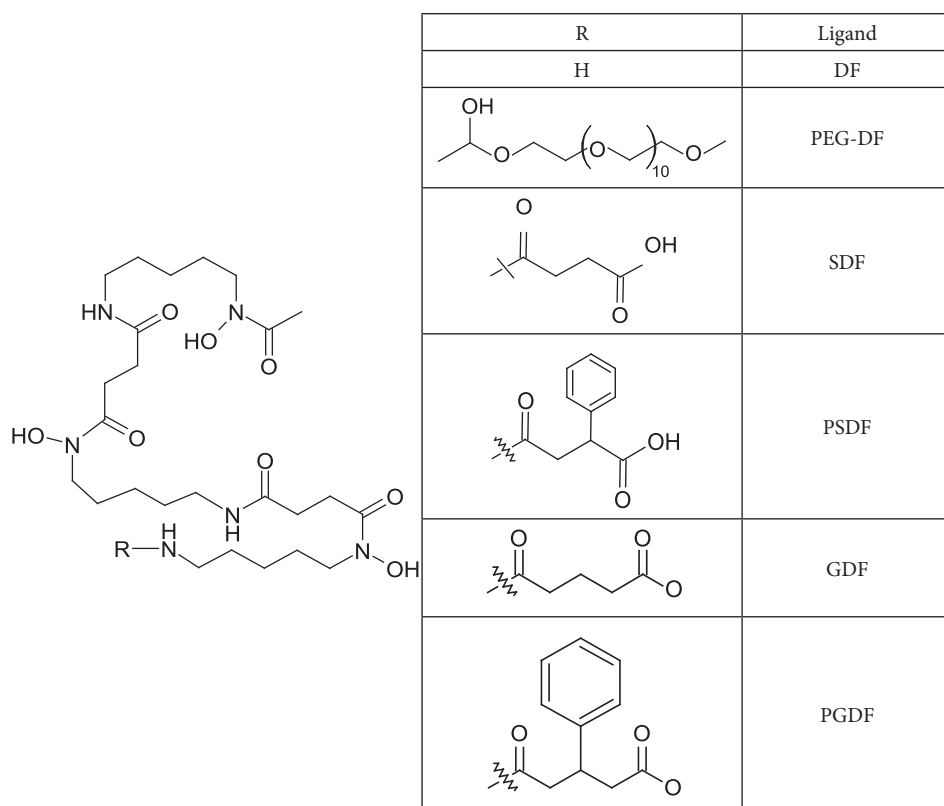
Rysunek 3. Feroksamina (Deferoksamina skompleksowana z jonami Fe^{3+})

Figure 3. Ferrioxamine (Desferrioxamine coordinated with Fe^{3+})

Deferoksamina (mezylan deferoksaminy B, DF, *Dasferal*[®]) jest to związek naturalny, siderofor bakteryjny, produkowany przez *Streptomyces*. W 1962 roku przed-

stawiony został jako lek wykazujący skuteczność w chelatacji żelaza i usuwaniu nadmiaru tego pierwiastka z organizmu, stosowany w leczeniu talasemii i hemochromatozy [63]. Jedna cząsteczka deferoksaminy wiąże jeden atom żelaza przez trzy grupy hydroksamowe, tworząc oktaedryczny kompleks – feroksaminę (Rys. 3), która jest stabilna, dobrze rozpuszczalna w wodzie i wydalana przez nerki szybko, w ciągu kilku godzin [64].

Feroksamina mogłaby zostać wykorzystana jako środek kontrastowy w MRI, jednak szybkie wstrzyknięcie tego związku powoduje nagłe obniżenie ciśnienia krwi. Dlatego zaprojektowano i badano nowe pochodne liganda DF (Rys. 4), który został sprzężony z glikolem polietylenowym. Otrzymana pochodna kompleksu Fe(III)-PEG-DF wykazuje podobne wartości relaksacji jak wyjściowa feroksamina Fe(III)-DF, $r_1 = 1,35 \text{ dm}^3 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$, a $r_2 = 1,67 \text{ dm}^3 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (przy 20 MHz i 37°C).



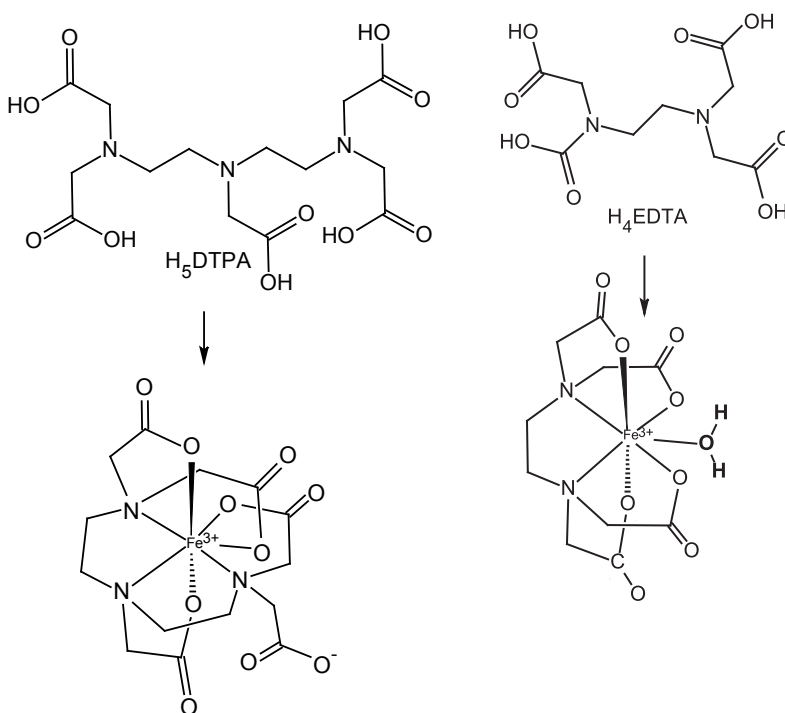
Rysunek 4. Deferoksamina i jej pochodne
Figure 4. Desferrioxamine and its derivatives

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach dobre wyniki daje pochodna Fe-PEG-DF, dla której wzmocnienie sygnału w nerkach psa było podobne do wzmocnienia spowodowanego po podaniu $[\text{Gd}(\text{DTPA})]^-$. Pochodne Fe-SDF i Fe-GDF na

obrazach T_1 -zależnych wykazywały specyficzną dla nerek, dając wzmocnienie sygnału przy nieznacznej poprawie kontrastu obrazu innych narządów. Natomiast pochodne Fe-PSDF i Fe-PGDF zdecydowanie wzmacniały sygnały w jelicie cienkim (prawie o 150%) przy minimalnej 20% poprawie obrazu wątroby. Wynik ten sugeruje, że związki te są wchłaniane w wątrobie i wydzielane z żółcią [65, 66].

Ligandy aminokarboksylowe

Do tej grupy ligandów zaklasyfikowano związki, które w swej strukturze posiadają grupy aminowe i karboksylowe, wiążące jon metalu. Ta grupa związków to jak do tej pory najlepiej zbadana klasa ligandów pod względem zastosowania w MRI ze względu na wykorzystanie ich w kontrastach gadolinowych. Kompleks dietylenotriaminopentaoctanu z jonom gadolinu(III) – $[\text{Gd}(\text{DTPA})]$ jest powszechnie stosowanym środkiem kontrastowym pod nazwą handlową *Magnevist*[®]. Czas relaksacji dla tego kontrastu, zmierzony w roztworze wodnym (przy 20 MHz i temp. 25°C) wynosi $r_1 = 3,8 \text{ dm}^3 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ w polu 0,47 T, co daje jedną z wyższych wartości dla stosowanych kontrastów [67].

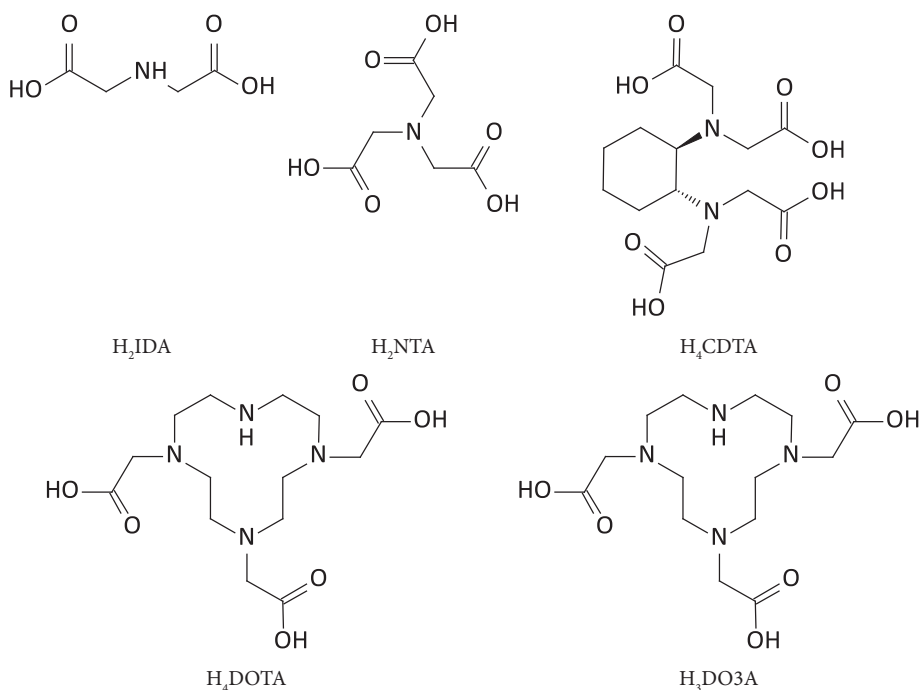


Rysunek 5. Ligandy i kompleksy amino-karboksylowe DTPA i EDTA
Figure 5. DTPA and EDTA amino-carboxylic ligands and complexes

DTPA przebadano także w formie kompleksu z jonami Fe^{3+} (Rys. 5). Tworzy on układ heptadentatny, w którym żelazo koordynuje trzy atomy azotu oraz cztery atomy tlenu grup karboksylowych. Paramagnetyczne centrum jest izolowane, nie ma możliwości bezpośredniej koordynacji cząsteczek wody. Relaksacyjność zależy tylko od zewnętrznej i drugiej sfery oddziaływań z ligandem, co przekłada się na słabe wyniki: $r_1 = 0,72 \text{ dm}^3 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (przy 20 MHz i temperaturze 37°C)[42].

Do klasy tych związków należy także kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA). Dla związku $[\text{Fe}(\text{EDTA})]^-$ określono dwie struktury krystaliczne, otrzymane przy odmiennych wartościach pH. Kompleks tworzący się przy niskim pH jest heksadentatny. Jon centralny koordynuje dwa atomy azotu i trzy atomy tlenu grup karboksylowych – jedna z grup karboksylowych nie ulega deprotonowaniu, w wyniku czego pozostaje nieskoordynowana. Natomiast szóste miejsce koordynacyjne zajmuje cząsteczka wody. W wyższym pH, wszystkie grupy karboksylowe są zdeprotonowane, co sprzyja tworzeniu heptadentatnego kompleksu, w którym jon centralny wiąże cztery atomy tlenu, dwa atomy azotu oraz pojedynczą cząsteczkę wody. Zmierzane wartości r_1 dla kompleksu $[\text{Fe}(\text{EDTA})]^-$ są nawet dwukrotnie większe niż dla kompleksu $[\text{Fe}(\text{DTPA})]^{2-}$. Jak można zauważyć, duży wpływ na relaksacyjności ma bezpośrednia koordynacja cząsteczek wody w pierwszej sferze koordynacji.

Przebadano także inne ligandy posiadające zarówno grupy aminowe jak i karboksylowe, których struktury przedstawiono poniżej (Rys. 6).



Rysunek 6. Ligandy amino-karboksylowe
Figure 6. Amino-carboxylic ligands

Na zwierzętach przeprowadzono badania toksyczności i biodystrybucji dla kompleksów przy użyciu radioizotopu żelaza ^{59}Fe , wykonując pomiar akumulacji metalu w narządach. Dla kompleksów $[\text{Fe}(\text{EDTA})]^-$, $[\text{Fe}(\text{DTPA})]^{2-}$, $[\text{Fe}(\text{CDTA})]^-$, największe stężenie radioizotopu zidentyfikowano w moczu oraz szkielecie (kości). Natomiast dla $[\text{Fe}(\text{IDA})]^+$ i $[\text{Fe}(\text{NTA})]$ izotop odnaleziono w narządach tj.: kości, krew, szkielet czy wątroba.

Wpływ na te wyniki ma stała trwałości kompleksów. Załączona poniżej tabela pokazuje, że kompleks $\text{Fe}[\text{DTPA}]^{2-}$, mimo słabej relaksacyjności, osiąga wysoki $\log K$. Świadczy to o wysokiej trwałości tego kompleksu (Tab. 1). Można zauważyć także zależność osiągniętej wartości stałej trwałości od ładunku utworzonego kompleksu a tym samym od stopnia nasycenia miejsc koordynacyjnych żelaza. Kompleks $[\text{Fe}(\text{IDA})]^+$ obdarzony ładunkiem dodatnim wykazuje najmniejszą trwałość [68].

Tabela 1. Stałe trwałości przykładowych kompleksów amino-karboxylowych
Table 1. Stability constants of some amino-carboxylic complexes

Kompleks	$\log K$
$[\text{Fe}(\text{IDA})]^+$	10,7
$[\text{Fe}(\text{NTA})]$	16,3
$[\text{Fe}(\text{EDTA})]^-$	25,5
$[\text{Fe}(\text{CDTA})]^-$	27,5
$\text{Fe}[\text{DTPA}]^{2-}$	27,3

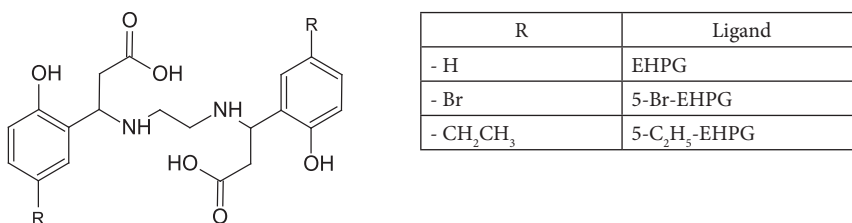
Ligandy aminofenolokarboxylowe

Ligandy zaliczane do tej klasy zawierają w swej strukturze trzy główne grupy funkcyjne, zdolne do koordynowania jonu metalu. Oprócz grupy aminowej i karboxylowej jak w opisanej wcześniej klasie, występuje tu dodatkowo przynajmniej jedna grupa fenolowa. Poniżej przedstawiono związki klasyfikujące się do tej klasy, które badano jako potencjalne kontrasty MRI.

EHPG (*N,N'*-etyleno-bis-[2-(*o*-hydroksyfenylo)]glicyna), podobnie jak deferoksamina, jest naturalnym transporterem żelaza(III). Jest to heksadentatny ligand kleszczowy o geometrii oktaedrycznej, który wiąże Fe^{3+} przez dwa atomy azotu grup aminowych, dwa atomy tlenu z grup fenolowych i dwa atomy tlenu z grup karboxylowych. Nie wykazano w kompleksie bezpośredniej koordynacji cząsteczek wody z jodem metalu [69].

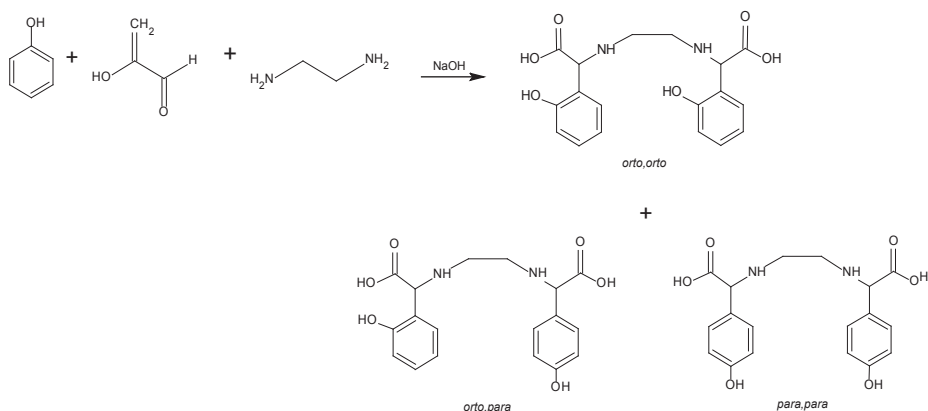
Ligand ten naturalnie występuje w postaci mieszaniny dwóch stereoisomerów *rac*-EHPG i *mezo*-EHPG. Kompleksy żelaza(III) tych diastereoizomerów mają różne stałe trwałości ($\log K = 33,28$ dla *mezo*-EHPG i $\log K = 35,54$ dla *rac*-EHPG) [68]. Badania na zwierzętach wykazały skuteczność kompleksu Fe-EHPG jako środka kontrastowego. Fe-EHPG badany był głównie jako kontrast wykazujący

wysoką specyficznosc dla wątroby i dróg żółciowych. Podany myszom w dawce 0,05 mmol/kg powodował wzmocnienie obrazu wątroby o $64 \pm 14\%$ a pęcherzyka żółciowego nawet o ponad 500%. Wykazano również, że nadaje się on do wykrywania zmian nowotworowych. Wartości relaksacyjności mierzone przy częstotliwości podstawowej aparatu 10,7 MHz i temp. 37°C wynoszą odpowiednio $r_1 = 0,9 \text{ dm}^3 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $r_2 = 1,2 \text{ dm}^3 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Zsyntezowano również nowe pochodne Fe-EHPG (Rys. 7), a przeprowadzone na zwierzętach testy wykazały, że Fe-5-Br-EHPG, na obrazach T_1 -zależnych, wykazuje porównywalną poprawę jakości obrazu wątroby do tej uzyskanej przy podaniu Fe-EHPG. Natomiast po wstrzyknięciu pochodnej 5- C_2H_5 -EHPG intensywność sygnału zwiększa się o 40% [58].



Rysunek 7. Ligand EHPG i jego pochodne
Figure 7. EHPG ligand and its derivatives

Związki EHPG po raz pierwszy opisał i opatentował Dexter w 1958 roku [70]. Główną metodą syntezy jest trójskładnikowa reakcja Mannicha fenolu, kwasu glioksalowego i etylenodiaminy w obecności zasady (Rys. 8). Związek EHPG (izomer *orto,orto*) jest produktem głównym reakcji. Dodatkowo, jako produkty uboczne, powstaje mieszanina izomerów (*orto,para* i *para,para*) [71].



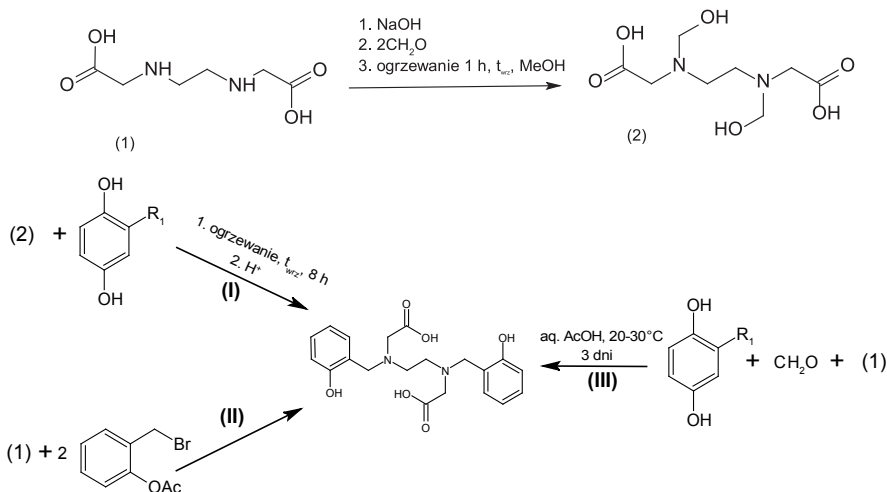
Rysunek 8. Synteza liganda EHPG na drodze reakcji Mannicha
Figure 8. Synthesis of EHPG ligand *via* Mannich reaction

EHBG (HBED) kwas *N,N'*-bis(2-hydroksybenzyl)etylodiamina-*N,N'*-diacetylowy jest to całkowicie syntetyczny aminofenolokarboksylowy, heksadentatny chelat, wiążący żelazo(III) w stosunku 1:1. Strukturalnie jest bardzo podobny do opisanego wcześniej EHPG, jednak różni się od tego ostatniego brakiem centrum chiralności (Rys. 9). Kompleks Fe-EHBG, ze stałą trwałości $\log K = 39,68$, wykazuje większą stabilność niż Fe-EHPG oraz silniejsze powinowactwo do HSA. Wartości $r_1 = 1,1 \text{ dm}^3 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ dla Fe-EHBG (mierzone w tych samych warunkach) są niższe niż dla obu diastereoizomerów Fe-EHPG [58, 72]. Związek ten podawany pozajelitowo, stosowany jest w medycynie, jako lek w alkoholowej chorobie wątroby. Wykazuje także właściwości antyoksydacyjne [64].



Rysunek 9. Struktura EHBG i pochodnych
Figure 9. Structure of EHBG and its derivatives

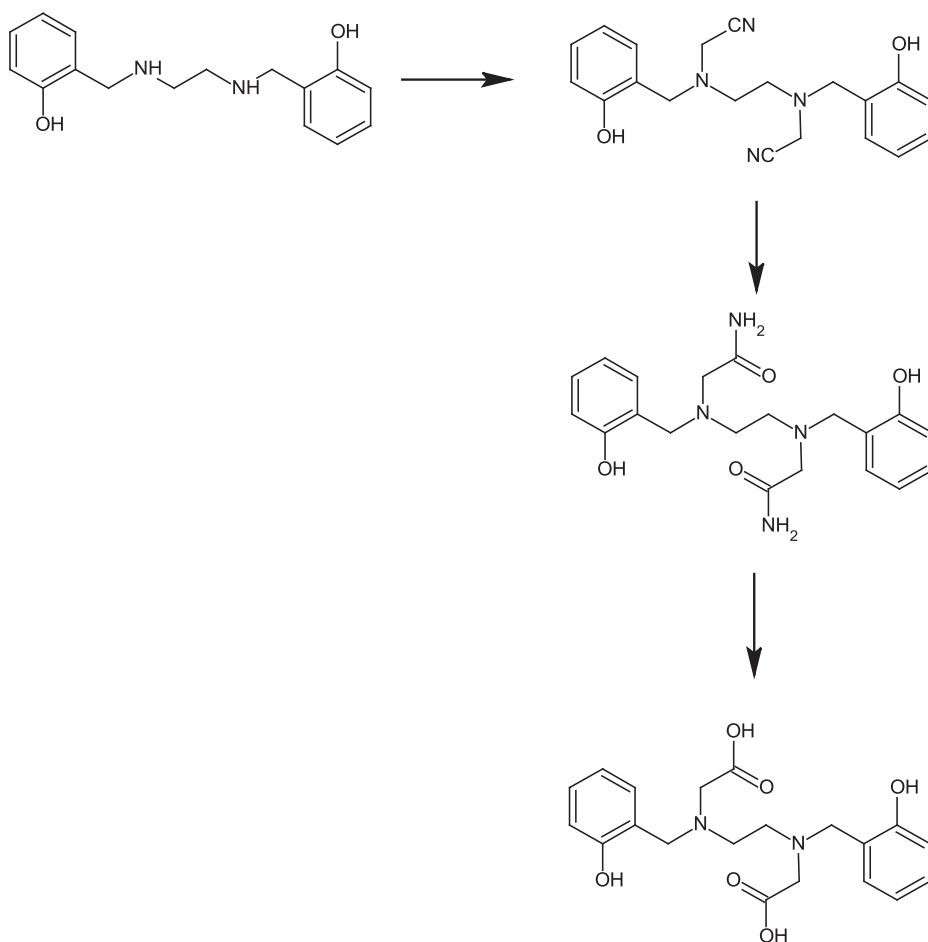
Związki EHBG po raz pierwszy zostały opisane i opatentowane przez Geigy AG w 1961 roku. Patent zawiera opis syntezy z wykorzystaniem trójskładnikowej reakcji Mannicha, w której *N,N'*-etylenobisglicynę (1) poddaje się reakcji z formaldehydem (Rys. 10). W wyniku reakcji tworzy się pochodna bis(hydroksymetylowa) (2), która ulega kondensacji z *para*-podstawionym fenolem tworząc pochodną EHBG (I) [73].



Rysunek 10. Metody syntezy liganda EHBG
Figure 10. Synthesis methods of EHBG ligand

Kolejną metodę opisał Martell i in. w 1967 r. Metoda polega na alkiłowaniu kwasu etylenodiamino-*N,N'*-dioctowego bromkiem *o*-acetyloksybenzylu w środowisku wodnego roztworu NaOH. Produkt wydzielono w postaci dichlorowodorku (II) [74]. Wilson wykorzystał metodę syntezy opracowaną przez Geigy AG i Martella, aby otrzymywać nowe pochodne liganda EHBG (III) [75].

Inną metodą syntezy jest kilkuetapowa reakcja polegająca na przekształceniu *N,N'*-bis(2-hydroksyfenylo)etylenodiaminy do diamidu z zastosowaniem formaldehydu i HCN a następnie kwasowej hydrolizie powstałego diamidu (Rys. 11). Ze względu na trudność hydrolizy diamidu, konwersję do EHBG przeprowadzano z wykorzystaniem efektów katalitycznych Cu(II) i Fe(III) otrzymując gotowe kompleksy [76].

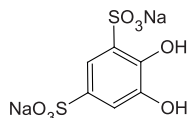


Rysunek 11. Metoda syntezy EHBG w reakcji hydrolizy kwasowej amidu

Figure 11. Synthesis method of EHBG – acidic hydrolysis of amide

Ligandy katecholowe

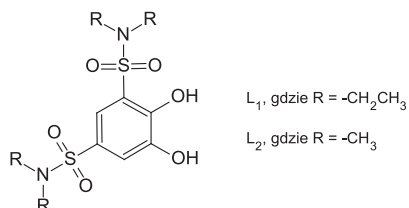
W literaturze opisano także potencjalne środki kontrastowe, w których zastosowano ligand o nazwie Tiron® (Rys. 12). Ligand ten tworzy z jonem żelaza dwa układy w stosunku 1:2 i 1:3 dając kompleksy Fe(III)-bis(Trionowe) i Fe(III)-tris(Trionowe). Środek ten działa jako kontrast drugiej sfery interakcji, oddziałując z cząsteczkami przez wiązania wodorowe między atomami tlenu grup sulfamidowych. Pomiarzy relaksacyjności dla Fe(III)-tris(Tironu) wykazały bardzo dobre wartości, znacznie przewyższające te, przedstawione dla wcześniej wymienianych kompleksów heksadentatnych $r_1 = 2,6 \text{ dm}^3 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (przy 20 MHz i temp 37°C) [77]. W badaniach przeprowadzonych *in vivo* na zwierzętach kompleks ten okazał się wysoce toksyczny. Nie było to spowodowane jednak rozpadem kompleksu i uwolnieniem jonów Fe^{3+} jak w większości przypadków, gdyż związek w całości wykrywano w moczu zwierząt. Na poziom toksyczności ma wpływ duży ładunek (aż dziewięciujemny), który powoduje niepożądane zwiększenie osmolarności.



Rysunek 12. Tiron®

Figure 12. Tiron®

Schwert i in. zsyntezowali i badali nowe dwa 3,5-dipodstawione ligandy katecholosulfonamidowe (Rys. 13) [78]. Związki te, w przeciwieństwie do Tironu, po skompleksowaniu z żelazem, w tym samym układzie 1:3, wnoszą tylko trzy ładunki ujemne.



Rysunek 13. Syntetyczne 3,5-dipodstawione katecholosulfonamidy

Figure 13. Synthetic 3,5-disubstituted catecholosulfonamides

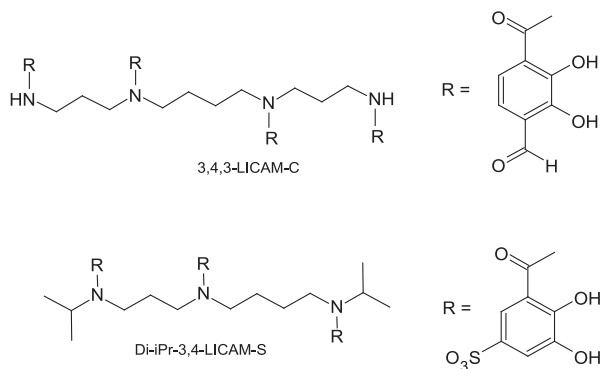
Wartości r_1 mierzone w roztworze wodnym są stosunkowo wysokie (Tab. 2). Dodatkowo wykazano wzrost wartości r_1 o co najmniej 50%, przy pomiarach wykonanych w osoczu. Wartości porównano z wynikami uzyskanymi dla Gd-EOB-DTPA, specyficznym kontrastem wątrobowym, będącym w ostatniej fazie badań klinicznych.

Tabela 2. Wartości relaksacyjności dla zsyntezowanych kompleksów katecholowych i Gd(III)-EOB-DTPA
 Table 2. Relaxivity values for the synthesized catechol and Gd(III)-EOB-DTPA complexes

Kompleks	r_1 [$\text{dm}^3 \text{mmol}^{-1} \text{s}^{-1}$] (roztwór wodny)	r_1 [$\text{dm}^3 \text{mmol}^{-1} \text{s}^{-1}$] (osocze)
Gd(III)-EOB-DTPA	5,3	8,7
Fe(III)-L ₁	1,9	4,0
Fe(III)-L ₂	2,0	3,0

Badano także związki, gdzie trzy lub cztery pierścienie katecholowe są połączone wiązaniami amidowymi z łańcuchem alkilowym (Rys. 14). Dwa takie związki przebadano pod kątem zastosowań w MRI. Pierwszy 2,3-dihydrokso-5-sulfonoil-3,7,12-triazatetradekan nazwany (Di-iPr-3,4-LICAM-S) i 1,5,10,14-tetrakis(2,3-dihydrokso-4-karboksybenzoilo)-1,5,10,14-tetraazadekan (3-,4,3-LICAM-C).

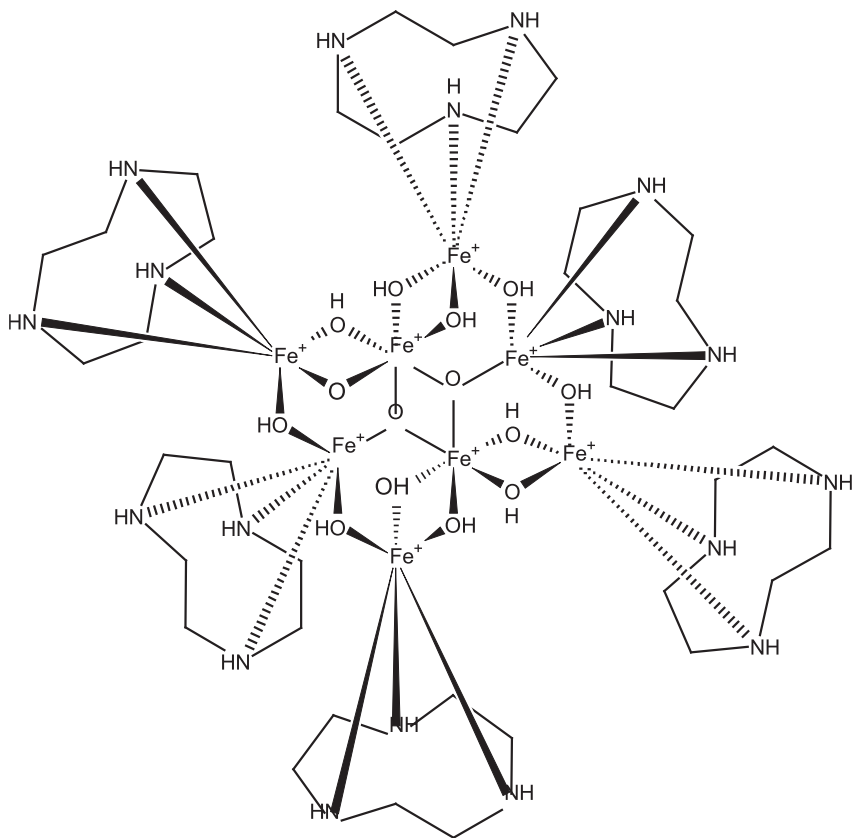
Kompleks Fe(III)-Di-iPr-3,4-LICAM-S wykazuje jedną z najwyższych relaksacyjności wśród przebadanych kompleksów żelaza $r_1 = 4,0 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$, natomiast wartość Fe(III)-3-,4,3-LICAM-C jest równa $1,4 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Niestety badania toksyczności przeprowadzone na myszach wskazały, że jedynie pierwszy kompleks nie jest toksyczny i mógłby zostać zastosowany jako kontrast w MRI [79].



Rysunek 14. Struktury ligandów katecholowych zawieszonych na łańcuchach alkilowych
 Figure 14. Synthesis of catechol ligands hooked on alkyl chains

Ośmiordzeniowy Fe₈

Jako potencjalny środek kontrastowy przebadano także ośmiordzeniowy $\{[(\text{tacn})_6\text{Fe}_8(\mu_3\text{-O})_2(\mu_2\text{-OH})_{12}]\text{Br}_7(\text{H}_2\text{O})\}\text{Br}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (Rys. 15). Dwuetapową syntezę tego związku opisał jako pierwszy Wieghardt [80].



Rysunek 15. Ośmiordzeniowy kompleks żelaza z TACN

Figure 15. Octairon TACN complex

Związek ten tworzy oktamer, w którym sześć z ośmiu kationów Fe^{3+} tworzy wiązania z grupami aminowymi. Dodatkowo jony żelaza połączone są przez dwaście mostków hydroksylowych ($\mu\text{-OH}$) i dwa mostki okso ($\mu\text{-O}$). W związku Fe_8 paramagnetyczne jony są otoczone i koordynacyjnie wysyczone, dlatego relaksacja zależy jedynie od drugiej sfery koordynacji. Oddziaływanie protonów wody z paramagnetycznymi jonami żelaza zachodzi przez dipolarną, międzycząsteczkową interakcję pomiędzy silnym momentem magnetycznym elektronów paramagnetyku a znacznie mniejszym momentem magnetycznym protonów wody.

Relaksację tej substancji mierzono w roztworze PBS w temperaturze 25°C oraz 37°C odpowiadającej temperaturze ciała (Tab. 3). Wartość r_1 w temperaturze 37°C w polu magnetycznym 1,41 T wynosi $3,91 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ a r_2 $4,49 \text{ dm}^3 \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

Tabela 3. Wartości relaksacyjności dla kompleksów ośmiordzeniowych z TACN zmierzone w temperaturze 25°C

Table 3. Relaxivity values for the octairon TACN complexes at 25°C

Kontrast	Natężenie pola [T]	r_1 [dm ³ mmol ⁻¹ s ⁻¹]	r_2 [dm ³ mmol ⁻¹ s ⁻¹]
Fe ₈	9,4	5,10±0,30	8,04±0,12
Gd-DTPA	9,4	3,71±0,22	4,44±0,75
Fe ₈	1,41	4,76±0,07	5,01±0,08
GD-DTPA	1,41	4,29±0,01	4,89±0,02

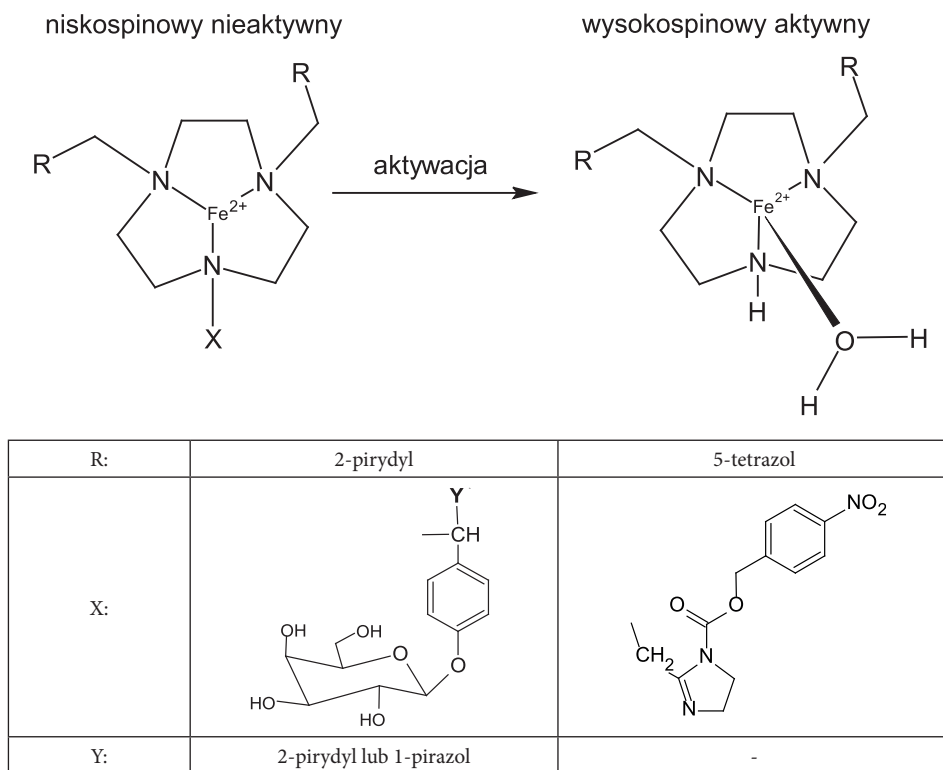
Stosunek r_2/r_1 dla Fe₈ jak i Gd-DTPA, wynosi od 1 do 2, co oznacza, że Fe₈ działa jako pozytywny środek kontrastowy skracający głównie czas relaksacji T_1 .

Badania cytotoxyczności Fe₈ przeprowadzone na linii komórek C6 glejaka szczurzego wykazały, że po 24 godzinach ekspozycji na stężenie 1 mmol/dm³ Fe₈ zaczyna on być toksyczny. Natomiast 100% śmiertelności komórek osiąga się po 72 godzinach ekspozycji na 1,5 mmol/dm³ Fe₈, a LD₅₀ przy 1,12 mmol/dm³ h [81].

5.2. ZWIĄZKI ŻELAZA(II)

Związkom żelaza(II) poświęcono stosunkowo mało uwagi, w kontekście środków kontrastowych do MRI, z powodu ich mniejszego momentu magnetycznego w porównaniu ze związkami żelaza(III). Pojawiły się jednak dwa nurty badań tej grupy. Jeden wykorzystuje możliwość zmiany stanu spinowego Fe(II) na skutek działania zewnętrznych bodźców (toteż można je zaliczyć do inteligentnych środków kontrastowych) indukujących zmiany strukturalne chelatu. Drugi wykorzystuje wprost słabsze właściwości magnetyczne Fe(II) w zastosowaniach jako środki z grupy ParaCEST.

Grupa Hasserodta opisała kilka modeli kompleksów Fe(II), opartych na szkieletcie TACN. Idea tych badań polega na wprowadzaniu aktywowalnego fragmentu do atomu azotu jedynej drugorzędowej aminy szkieletu TACN [82–86] (Rys. 16).



Rysunek 16. Budowa aktywowalnych kompleksów żelaza(II)

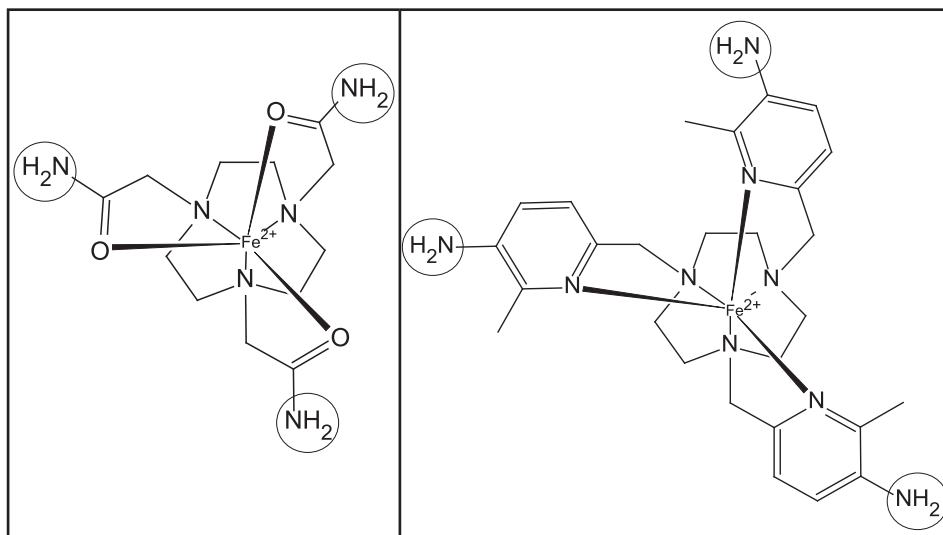
Figure 16. Structure of activable iron(II) complexes

W takiej postaci kompleksy te przyjmują stan niskospinowy, a więc są praktycznie nieaktywne jako środki kontrastowe. Następnie na skutek działania zewnętrznego bodźca – np. β -galaktozydazy lub zmiany kwasowości środowiska, następuje uwolnienie tego fragmentu, co w efekcie powoduje przyjęcie stanu wysokospinowego, czyli uaktywnienie środka kontrastowego w obrazowaniu MRI [87]. Póki co, modele te nie funkcjonują jednak dobrze w docelowym środowisku i wymagają poważnego dopracowania.

Środki ParaCEST

Efekt CEST, (ang. *C*hemical *E*xchange *S*aturation *T*ransfer), czyli przeniesienie nasycenia za pomocą wymiany chemicznej, został stosunkowo niedawno zaadaptowany do obrazowania magnetyczno-rezonansowego, jako pomysł na pogłębienie kontrastu [88]. Przedrostek „Para” jest związany z zaangażowaniem substancji paramagnetycznych do uzyskania pożądanego efektu. Mechanizm działania tej klasy środków jest zgoła odmienny od klasycznych środków. Te ostatnie przyspieszają

relaksację atomów wodoru cząsteczek wody, natomiast środki ParaCEST są pewnym mediatorem, swoistym narzędziem do wyciszenia wybranych sygnałów cząsteczek wody, co w rezultacie objawia się zaciemnieniem obrazu. Odbywa się to przez przesunięcie niektórych sygnałów protonów liganda tej substancji (to jest umiarkowany efekt paramagnetyku), następnie są one wysycane impulsem RF i dalej wymieniane z cząsteczkami ośrodka – wody. W ten sposób następuje przeniesienie nasycenia z liganda do cząsteczek wody. W roli takich mediatorów najlepiej sprawdzają się kompleksy metali o umiarkowanym momencie magnetycznym (np. Fe(II) [89], lub wybrane lantanowce [90]) i zawierające ligandy z grupami zdolnymi do oddysocjowania protonów. Spośród jonów żelaza(II) otrzymano kompleksy z podstawionym ligandem kleszczowym TACN w stanie wysokospinowym (Rys. 17) [89, 91].



Rysunek 17. Środki ParaCEST zawierające jony żelaza(II). Grupy przenoszące nasycenie zaznaczono kółkiem.
Figure 17. ParaCEST agents with iron(II). The groups able to transfer saturations are marked with circles

Moment magnetyczny tych kompleksów jest na tyle duży, aby wywołać efekt ParaCEST – następuje wyraźne przesunięcie sygnałów grup z labilnymi protonami (NH₂) do 80 ppm na widmie ¹H NMR. Z drugiej zaś strony właściwości magnetyczne nie są tak duże jak na przykład w przypadku związków Fe(III), gdzie sygnały są już bardzo szerokie i mało informatywne. Badania w tym obszarze są jednak w załazku i nie przeprowadzono dotąd badań *in vivo* dla tego typu układów. Tym nie mniej metoda ta może stanowić interesujące uzupełnienie klasycznego obrazowania a jej rozwój jest na tym etapie obiecujący.

UWAGI KOŃCOWE

Wprowadzenie środków kontrastowych do obrazowania magnetyczno-rezonansowego znacznie powiększyło obszar aplikacji tej techniki. Ujawniły się też negatywne efekty stosowania gadolinowych CA. Wydaje się zatem, że zastosowanie innych pierwiastków będzie co najmniej uzupełnieniem możliwości gadolinu. Pozostałe lantanowce i wybrane metale z bloku *d* czekają więc w kolejce na swój czas zastosowań. Być może wkroczą one jako inteligentne środki aktywowane *in vivo* lub umożliwią wykorzystanie techniki ParaCEST. Dodatkowym atutem endogennych pierwiastków (żelaza, manganu, miedzi) jest ich dobrze poznana fizjologia i możliwość zastosowania w śledzeniu odpowiednich szlaków metabolicznych w organizmach. Fascynująca jest myśl o kolejnym przełomie w dziedzinie diagnostyki medycznej.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy pracy dziękują mgr M. Wróblowskiej za pomoc w przygotowaniu grafiki do niniejszej pracy, a dr .W. Szczepankiewiczowi, dr A. Kuźnik i lek. med. A. Kuźnikowi za konsultacje przy tworzeniu tej pracy.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] É. Tóth, L. Helm, A. Merbach, *Top. Curr. Chem.*, 2002, 61.
- [2] V. Jacques, J. Desreux, *Top. Curr. Chem.*, 2002, 123.
- [3] M. Szczepanik, I.V. Lebedeva, Y. Xiang, P. Pande, W.F. Patton, 2012.
- [4] G.B. Giovenzana, R. Negri, G.A. Rolla, L. Tei, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2012, 2035.
- [5] E.L. Que, C.J. Chang, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **39**, 51.
- [6] D. Hogemann, J.P. Basilion, *Eur. J. Nuc. Med.*, 2002, **29**, 400.
- [7] L.M. Urbanczyk-Pearson, F.J. Femia, J. Smith, G. Parigi, J.A. Duimstra, A.L. Eckermann, C. Luchinat, T.J. Meade, *Inorg. Chem.*, 2008, **47**, 56.
- [8] N. Kuźnik, A. Chrobaczyński, M. Mika, P. Miler, R. Komor, M. Kubicki, *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, **52**, 184.
- [9] B. Gonet, *Obrazowanie magnetyczno-rezonansowe*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1997.
- [10] J. Tritt-Goc, *Postępy Fizyki*, 2006, **57**, 157
- [11] W. Froncisz, *Kosmos Problemy Nauk Biologicznych*, 2004, **53**, 251.
- [12] B. Ciesielski, W. Kuziemski, *Obrazowanie metodą magnetycznego rezonansu w medycynie*, Oficyna Wydawnicza TUTOR, Gdańsk-Toruń, 1994.
- [13] F. Bloch, W.W. Hansen, M. Packard, *Phys. Rev.*, 1946, **70**, 474.
- [14] I. Solomon, *Phys. Rev.*, 1955, **99**, 559.
- [15] N. Bloembergen, *J. Chem. Phys.*, 1957, **27**, 572.
- [16] J. Eisinger, R.G. Shulman, W.E. Blumberg, *Nature*, 1961, **192**, 963.
- [17] P.C. Lauterbur, *Nature*, 1973, **242**, 190.
- [18] I.R. Young, G.J. Clarke, D.R. Baffles, J.M. Pennock, F.H. Doyle, G.M. Bydder, *J. Comput. Tomogr.*, 1981, **5**, 543.

- [19] D.H. Carr, J. Brown, G.M. Bydder, H.-J. Weinmann, U. Speck, D.J. Thomas, I.R. Young, *The Lancet*, 1984, **323**, 484.
- [20] S. Aime, S.G. Crich, E. Gianolio, G.B. Giovenzana, L. Tei, E. Terreno, *Coord. Chem. Rev.*, 2006, **250**, 1562.
- [21] P. Hermann, J. Kotek, V. Kubíček, I. Lukeš, *Dalton Trans.*, 2008, 3027.
- [22] M.F. Bellin, *Eur. J. Radiol.*, 2006, **60**, 314.
- [23] P. Caravan, J.J. Ellison, T.J. McMurry, R.B. Lauffer, *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 2293.
- [24] I.C.S. Hyon Bin Na, *Adv. Mater.*, 2011, **21**, 2133.
- [25] Y.X. Wang, *Quant. Imaging. Med. Surg.*, 2011, **1**, 35.
- [26] C.F.G.C. Geraldes, S. Laurent, *Contrast Media Mol. Imaging*, 2009, **4**, 1.
- [27] H. Ersoy, F.J. Rybicki, *J. Magn. Reson. Imaging*, 2007, **26**, 1190.
- [28] S. Laurent, C. Henoumont, L. Vander Elst, R.N. Muller, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2012, 1889.
- [29] E.J. Werner, A. Datta, C.J. Jocher, K.N. Raymond, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 8568.
- [30] G.P. Yan, L. Robinson, P. Hogg, *Radiography*, 2007, **13**, e5.
- [31] Z.R. Lu, A.M. Mohs, Y. Zong, Y. Feng, *Int. J. Nanomed.*, 2006, **1**, 31.
- [32] C. Corot, P. Robert, E. Lancelot, P. Prigent, S. Ballet, I. Guilbert, J.S. Raynaud, I. Raynal, M. Port, *Magn. Reson. Med.*, 2008, **60**, 1337.
- [33] C.T. Yang, K.H. Chuang, *Med. Chem. Comm.*, 2012, **3**, 552.
- [34] A. Jasanoff, *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2007, **17**, 593.
- [35] A. Giovagnoni, A. Fabbri, F. Maccioni, *Abdom. Imaging*, 2002, **27**, 367.
- [36] T.J. Meade, A.K. Taylor, S.R. Bull, *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2003, **13**, 597.
- [37] J.L. Major, T.J. Meade, *Acc. Chem. Res.*, 2009, **42**, 893.
- [38] A.A. Gilad, P.T. Winnard Jr, P. van Zijl, J.W.M. Bulte, *NMR Biomed.*, 2007, **20**, 275.
- [39] K. Glunde, D. Artemov, M.F. Penet, M.A. Jacobs, Z.M. Bhujwalla, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 3043.
- [40] M.J. Allen, K.W. MacRenaris, P. Venkatasubramanian, T.J. Meade, *Chem. Biol.*, 2004, **11**, 301.
- [41] A.M. Tang, J.S. Ananta, H. Zhao, B.T. Cisneros, E.Y. Lam, S.T. Wong, L.J. Wilson, K.K. Wong, *Contrast Media Mol. I.*, 2011, **6**, 93.
- [42] R.B. Lauffer, *Chem. Rev.*, 1987, **87**, 901.
- [43] J.A. Peters, J. Huskens, D.J. Raber, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, 1996, **28**, 283.
- [44] A.J.L. Villaraza, A. Bumb, M.W. Brechbiel, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 2921.
- [45] M. Botta, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2000, 399.
- [46] S.A. Greenberg, *Radiology*, 2010, **257**, 670.
- [47] S. Laurent, L. Vander Elst, C. Henoumont, R. Muller, *Contrast Media Mol. Imaging*, 2010, **5**, 305.
- [48] K.D. Welch, T.Z. Davis, M.E. Van Eden, S.D. Aust, *Free Radical Biol. Med.*, 2002, **32**, 577.
- [49] L. Cragg, R.P. Hebbel, W. Miller, A. Solovey, S. Selby, H. Enright, *Blood*, 1998, **92**, 632.
- [50] B.K. Takasaki, J. Chin, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 1121.
- [51] B.K. Takasaki, J.H. Kim, E. Rubin, J. Chin, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 1157.
- [52] N. Hayashi, N. Takeda, T. Shiiba, M. Yashiro, K. Watanabe, M. Komiyama, *Inorg. Chem.*, 1993, **32**, 5899.
- [53] S. Tamagaki, K. Suzuki, W. Tagaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1989, **62**, 148.
- [54] D. Hao, T. Ai, F. Goerner, X. Hu, V.M. Runge, M. Tweedle, *J. Magn. Reson. Imaging*, 2012, **36**, 1060.
- [55] J. Witkowicz, *Nephrol. Dial. Pol.*, 2009, **13**, 10.
- [56] K. Kümmerer, E. Helmers, *Environ. Sci. Technol.*, 2000, **34**, 573.
- [57] D.L. White, *Magn. Reson. Med.*, 1991, **22**, 309.
- [58] D. Schwert, J. Davies, N. Richardson, *Top. Curr. Chem.*, 2002, 165.
- [59] N.T.V. Le, D.R. Richardson, *Int. J. Cancer*, 2004, **110**, 468.

- [60] D.L. Rubin, H.H. Muller, S.W. Young, *Magn. Reson. Med.*, 1992, **23**, 154.
- [61] Y. Ogawa, Y. Noda, K. Morio, A. Nishioka, T. Inomata, S. Yoshida, T. Toki, S. Ogoshi, *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1996, **20**, 455.
- [62] D. Kivelitz, H.B. Gehl, A. Heuck, T. Krahe, M. Taupitz, K.P. Lodemann, B. Hamm, *Acta Radiologica*, 1999, **40**, 429.
- [63] R.S. Smith, *Br. Med. J.*, 1962, **2**, 1577.
- [64] G.M. Brittenham, *Alcohol*, 2003, **30**, 151.
- [65] D.L. Whire, R.G. Eason, A.L. Alkire, D.C. Price, B.A. Hoerner, L.A. Milco, R.E. Keen, J.L. Barnhart, *Invest. Radiol.*, 1991, **26**, S146.
- [66] B.A. Hoener, A.A. Tzika, B.L. Englestad, D.L. White, *Magn. Reson. Med.*, 1991, **17**, 509.
- [67] S. Laurent, L.V. Elst, R.N. Muller, *Contrast Med. Mol. Imaging*, 2006, **1**, 128.
- [68] N. Richardson, J.A. Davies, B. Raduchel, *Polyhedron*, 1999, **18**, 2457.
- [69] N. Bailey, D. Cummins, E. McKenzie, J. Worthington, *Inorg. Chim. Acta*, 1981, **50**, 111.
- [70] M. Dexter, US 2,824,128, 1958.
- [71] M. Gómez-Gallego, M.A. Sierra, R. Alcázar, P. Ramírez, C. Piñar, M.J. Mancheño, S. García-Marco, F. Yunta, J.J. Lucena, *J. Agric. Food. Chem.*, 2002, **50**, 6395.
- [72] B.A. Hoener, B.L. Engelstad, E.C. Ramos, H.A. Macapinlac, D.C. Price, T.R. Johnson, D.L. White, *J. Magn. Reson. Imaging*, 1991, **1**, 357.
- [73] H. Kroll, S. John, M. Knell, 1961
- [74] F.L. Eplattenier, I. Murase, A.E. Martell, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 837.
- [75] G. Wilson, *Aust. J. Chem.*, 1988, **41**, 173.
- [76] A.E. Martell, R.J. Motekaitis, E.T. Clarke, J. Harrison, *Can. J. Chem.*, 1986, **64**, 449.
- [77] J.A. Davies, S.G. Dutremez, C.M. Hockensmith, R. Keck, N. Richardson, S. Selman, D.A. Smith, C.W. Ulmer II, L.S. Wheatley, J. Zeiss, *Acad. Radiol.*, 1996, **3**, 936.
- [78] D.D. Schwert, N. Richardson, G. Ji, B. Radüchel, W. Ebert, P.E. Heffner, R. Keck, J.A. Davies, *J. Med. Chem.*, 2005, **48**, 7482.
- [79] F.L. Weitzel, K.N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 2289.
- [80] K. Wiegardt, K. Pohl, W. Gebert, *Angew. Chem.*, 1983, **95**, 739.
- [81] E. Rodríguez, A. Roig, E. Molins, C. Arús, M.R. Quintero, M.E. Cabañas, S. Cerdan, P. Lopez-Larribia, C. Sanfeliu, *NMR Biomed*, 2005, **18**, 300.
- [82] V. Stavila, Y. Stortz, C. Franc, D. Pitrat, P. Maurin, J. Hasserodt, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2008, 3943.
- [83] V. Stavila, M. Allali, L. Canaple, Y. Stortz, C. Franc, P. Maurin, O. Beuf, O. Dufay, J. Samarut, M. Janier, J. Hasserodt, *New J. Chem.*, 2008, **32**, 428.
- [84] F. Touti, P. Maurin, L. Canaple, O. Beuf, J. Hasserodt, *Inorg. Chem.*, 2011, **51**, 31.
- [85] F. Touti, A.K. Singh, P. Maurin, L. Canaple, O. Beuf, J. Samarut, J. Hasserodt, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 4274.
- [86] J. Hasserodt, *New J. Chem.*, 2012, **36**, 1707.
- [87] N. Kuźnik, V. Stavila, M. Allali, Y. Stortz, P. Maurin, J. Hasserodt, *Abstr. Pap. Am. Chem. S.*, 2008, 343.
- [88] S. Zhang, M. Merritt, D.E. Woessner, R.E. Lenkinski, A.D. Sherry, *Acc. Chem. Res.*, 2003, **36**, 783.
- [89] S.J. Dorazio, J.R. Morrow, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2012, 2006.
- [90] S. Viswanathan, Z. Kovacs, K.N. Green, S.J. Ratnakar, A.D. Sherry, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 2960.
- [91] S.J. Dorazio, P.B. Tsitovich, K.E. Sifers, J.A. Sperryak, J.R. Morrow, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 14154.

**SYNTEZY WYBRANYCH LEKÓW POCHODNYCH
2-AMINO-1H-BENZIMIDAZOLU**

**SYNTHESIS OF SELECTED DRUGS
2-AMINO-1H-BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES**

Anna Nowicka, Wanda Paulina Nawrocka

*Katedra i Zakład Technologii Leków
Uniwersytet Medyczny im Piastów Śląskich we Wrocławiu
pl. Nankiera 1, 50-140 Wrocław
e-mail: anna.nowicka@am.wroc.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Syntezy leków przeciworobaczych
2. Syntezy leków przeciwhistaminowych
3. Syntezy leków przeciwwirusowych
4. Syntezy leków przeciwgrzybiczych
5. Syntezy leków przeciwnowotworowych

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

Mgr inż. Anna Nowicka ukończyła Inżynierię Materiałową na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Jest również absolwentką Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej we Wrocławiu. Od 2010 roku jest asystentem w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Zajmuje się syntezą nowych pochodnych 2-aminobenzimidazolu o potencjalnej aktywności biologicznej.

Prof. dr hab. Wanda Paulina Nawrocka jest absolwentką Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej i pracuje na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Stopień naukowe doktora nauk farmaceutycznych i doktora habilitowanego w zakresie chemii i technologii środków leczniczych uzyskała na tutejszym Wydziale. W 2009 roku Prezydent RP Lech Kaczyński nadał jej tytuł naukowy profesora dr hab. w zakresie chemii i technologii środków leczniczych. Od 2009 jest kierownikiem Katedry i Zakładu Technologii Leków. Kierunki badań naukowych: synteza i struktura związków heterocyklicznych w tym 1,5-benzo- i 1,5-pirydodiazepin, chinazolinonu-4, 2-aminobenzimidazolu, o potencjalnej aktywności biologicznej: psychotropowej, immunotropowej i przeciwnowotworowej.

ABSTRACT

2-Amino-1*H*-benzimidazole fragment occurs in broad spectrum of drugs with anticancer, antiviral, antifungal, anthelmintic and antihistamine properties. There are 30 drugs, 2-amino-1*H*-benzimidazole derivatives, registered in the world.

Mebendazole, Albendazole and another derivatives are antihelmintic drugs which are believed to work by selectively inhibiting the synthesis of microtubules in parasitic worms, and by destroying extant cytoplasmic microtubules in their intestinal [9, 12, 14].

Astemizole was a second-generation antihistamine drug that has a long duration of action. It has been withdrawn from the market in most countries because of rare but potentially fatal side effects [19]. Mizolastine is non-sedating antihistamine drug [21]. It blocks H1 receptors and doesn't prevent the actual release of histamine from mast cells, but just prevents it binding to receptors.

Enviroksim and its isomer Zinviroksim and Enviraden are antiviral drugs [26, 27]. They inhibit multiplication of 15 different serotypes of rhinovirus.

Benomyl is a systemic fungicide that is selectively toxic to microorganisms [29]. Benomyl binds to microtubules, interfering with cell functions, such as meiosis and intracellular transportation. Carbendazim is a widely used, broad-spectrum fungicide and a metabolite of Benomyl [29]. It's also shown an anticancer activity.

Oncodazole shows antifungal, antineoplastic and antihelmintic activities, which exerts its effect in cells by binding to tubulin and interfering with the polymerization of microtubules [33].

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

RNA	- kwas rybonukleinowy (ang. <i>ribonucleic acid</i>)
DNA	- kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DME	- dimetoksyetan (ang. <i>dimethoxyethane</i>)
PTSA	- kwas <i>p</i> -toluenosulfonowy (ang. <i>p-toluenesulfonic acid</i>)

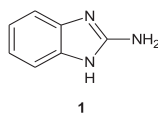
WPROWADZENIE

Pochodne 2-amino-1*H*-benzimidazolu są od wielu lat stosowane w leczeniu i nadal syntezowane w wielu ośrodkach badawczych. Obecność w cząsteczce 2-amino-1*H*-benzimidazolu (**1**) (Rys. 1) ugrupowania guanidynowego stwarza możliwość syntezy zarówno podstawionych jak i policyklicznych związków. Z analizy struktur stosowanych leków wynika, że są to głównie pochodne podstawione w pozycjach: 1, 2, 5 lub 6.

W naszym zespole od kilku lat prowadzimy syntezy pochodnych 2-amino-1*H*-benzimidazolu (**1**), podstawionych i policyklicznych, o potencjalnej aktywności biologicznej: immunotropowej oraz antyproliferacyjnej *in vitro* [1–4].

W poprzednich pracach przeglądowych zaprezentowano aktywne biologicznie, nowe pochodne 2-amino-1*H*-benzimidazolu [5, 6] oraz wybrane metody syntezy układu 2-amino-1*H*-benzimidazolu [7].

W tej pracy zostaną przedstawione syntezy wybranych leków, pochodnych 2-amino-1*H*-benzimidazolu (**1**), wykazujących różnorodną aktywność biologiczną. Większość syntez jest przedmiotem patentów. Leki te stosowane m.in. w leczeniu robaczyc, zakażeń grzybiczych, wirusowych, a także jako leki przeciwhistaminowe oraz przeciwnowotworowe.



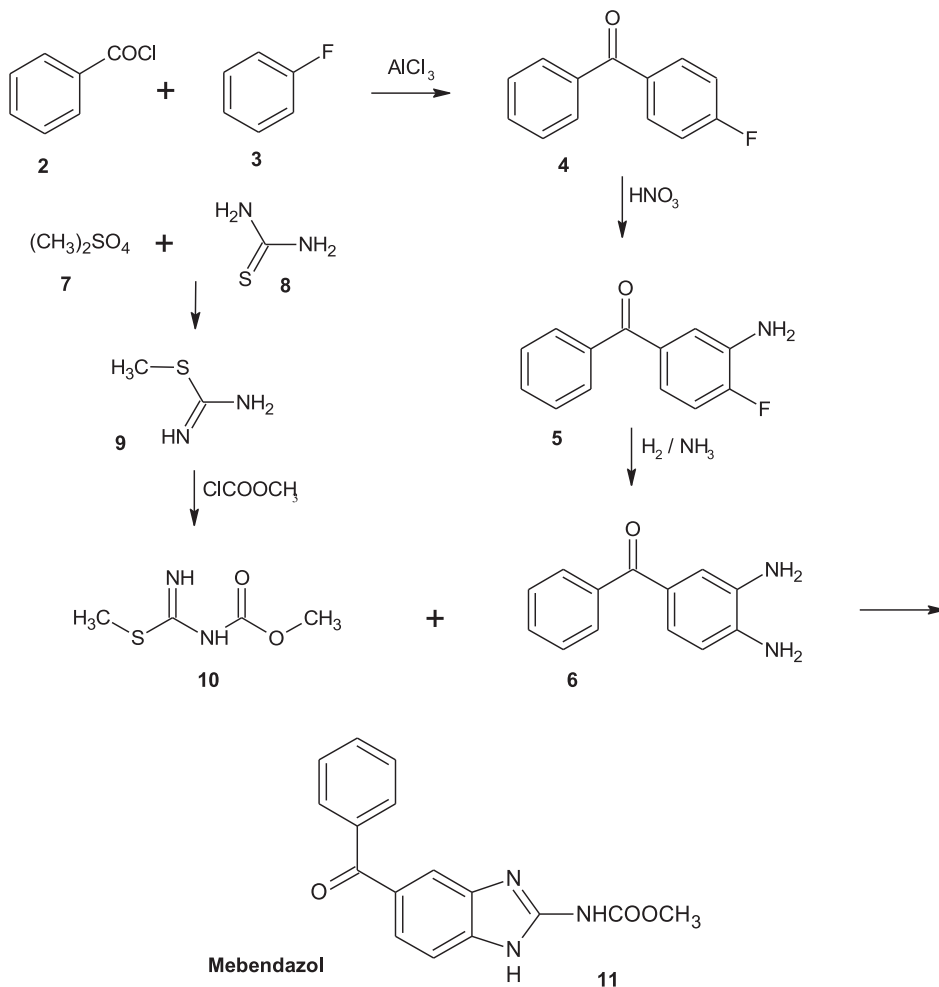
Rysunek 1
Figure 1

1. SYNTEZY LEKÓW PRZECIWRÓBACZYCH

Zakażenia pasożytami stanowią ogromny problem zdrowotny, nie tylko w krajach Azji Południowo-Wschodniej, ale również w krajach wysoko rozwiniętych. Wśród zarejestrowanych leków przeciwpasożytniczych można znaleźć również pochodne 2-amino-1*H*-benzimidazolu (**1**). **Vermox (Mebendazol)** jest lekiem z wyboru stosowanym zakażeniach owsikiem, glistą ludzką, tęgoryjcem amerykańskim, tęgoryjcem dwunastnicy, włosogłówką i węgorkiem jelitowym [8]. Mechanizm jego działania polega na zahamowaniu transportu pęcherzyków sekrecyjnych, prowadzącym do zaniku mikrotubul w komórkach jelita robaków. Dodatkowo nieodwracalnie blokuje pobieranie glukozy przez niczenie i wydzielanie acetylocholinoesterazy. Jest szczególnie zalecany w leczeniu podwójnego czy potrójnego zakażenia.

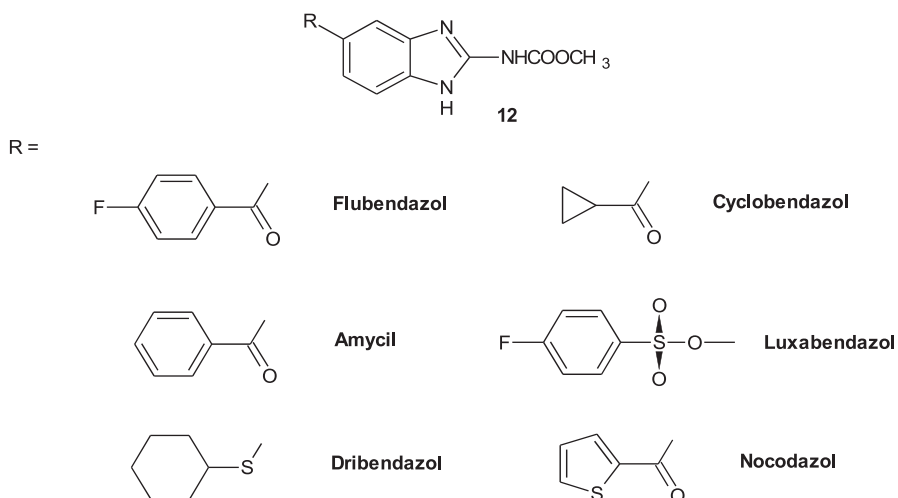
Synteza **Vermoxu** – (2-metoksykarbonyloamino-5-benzoilo-1*H*-benzimidazolu) (**11**), przedstawiona na Schemacie 1, jest przedmiotem dwóch patentów [9, 10]. Otrzymuje się go przez kondensację 5-benzoilo-1,2-diaminobenzenu (**6**),

uzyskiwanego z fluorobenzenu (**3**), kolejno w reakcji acylowania metodą Fridela-Craftsa chlorkiem benzoilu, nitrowania, amonolizy i reakcji z *N*-metoksykarbonylo-*S*-metylotiomocznikiem (**10**). Ten ostatni otrzymuje się przez metylowanie tiomocznika (**8**) siarczanem dimetylu (**7**) i kondensacją z chloromrówczanem metylu.



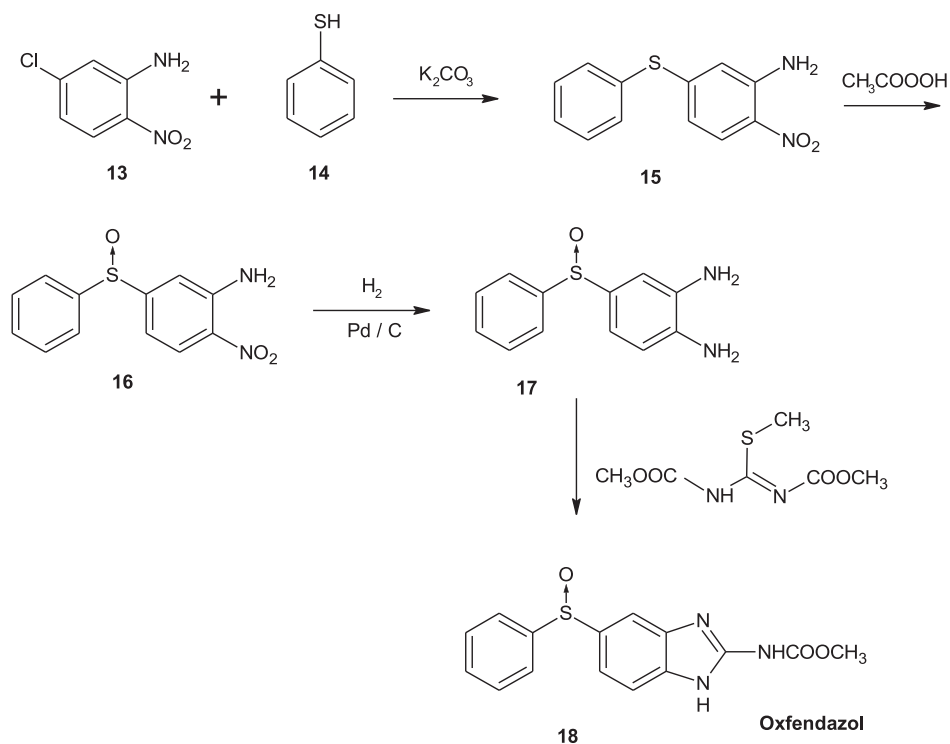
Schemat 1
Scheme 1

W leczeniu światowym stosowane są także leki przeciworobacze o budowie analogicznej do **Mebendazolu**. Ich struktury przedstawione są wzorem ogólnym **12** (Rys. 2), leki te zawierają różne podstawniki w pozycji 5 [11].



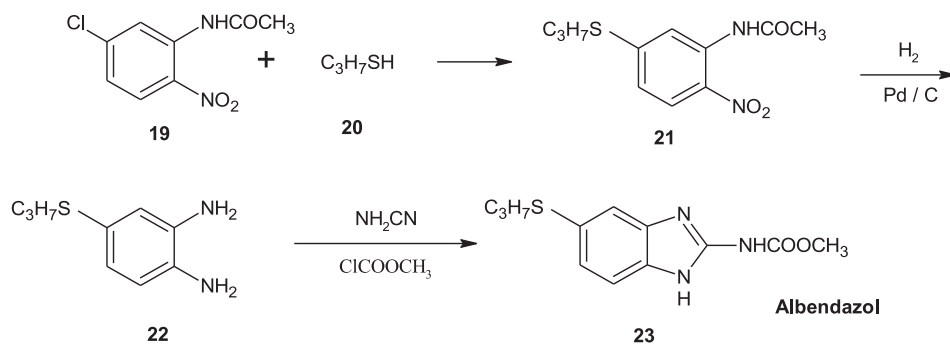
Rysunek 2
Figure 2

Poniżej zaprezentowano syntezę **Oxfendazolu** – (5-fenylosulfinylo-1*H*-benzimidazo-2-ilo)-karbaminian metylu (**18**) – leku przeciworobaczego stosowanego w Niemczech, Hiszpanii czy we Francji. Otrzymano go w wyniku substytucji 2-amino-4-chloronitrobenzenu (**13**) z tiofenolem (**14**) w obecności węgla potasu uzyskując 2-amino-4-fenylosulfurylonitrobenzen (**15**). Utlenianie związku **15** kwasem nadodctowym dało sulfotlenek **16**. Jego selektywna redukcja doprowadziła do powstania diaminy **17**, która w reakcji z 1,3-bis-(metoksykarbonylo)-*S*-metyloizotiomocznikiem [12, 13] utworzyła **Oxfendazol** (**18**) (Schemat 2).

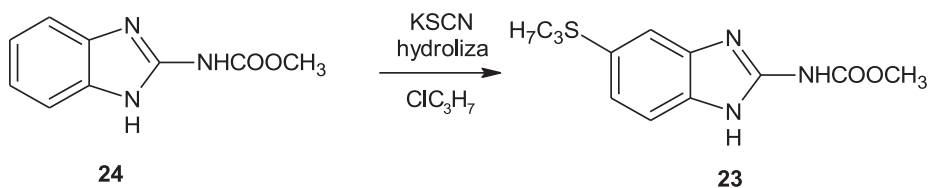


Schemat 2
Scheme 2

Środkiem przeciwoznaczym, stosowanym w leczeniu w Polsce jest **Albendazol** – 2-metoksykarbonyloamino-5-propyltio-benzimidazol (**23**) [14]. Stwierdzono również, że wykazuje on aktywność przeciwnowotworową wobec komórek raka wątroby [14a]. Substratem do jego syntezy jest 3-chloro-6-nitroacetanilid (**19**), który w reakcji z propanotiolem (**20**) utworzył 3-propyltio-6-nitroacetanilid (**21**). Redukcja grupy nitrowej dała 4-(propyltio)-o-fenylendiaminę (**22**), która w reakcji z cyjanamidem i chloromrówcianem metylu utworzyła **Albendazol** (**23**) (Schemat 3).



W alternatywnej metodzie otrzymywania **Albendazolu** opisaney w chińskim patencie [15] (Schemat 4), substratem do syntezy był **Karbendazym** (24) – lek przeciwgrzybiczy i przeciwnowotworowy.



2. SYNTEZY LEKÓW PRZECIWHISTAMINOWYCH

Histamina jest aminą biogenną, pochodną imidazolu, której działanie uwiadcza się zarówno w procesach fizjologicznych jak i w stanach patologicznych, takich jak: zapalenie, alergia, wstrząs anafilaktyczny, stres czy uszkodzenie tkanek. Jej działanie jest wynikiem interakcji z receptorami histaminowymi: H1, H2, H3 i H4, manifestującymi się różnorodnymi efektami biologicznymi [16]. Z medycznego punktu widzenia najistotniejsze są oddziaływania histaminy z receptorami H1 i H2, których pobudzenie w stanach patologicznych determinuje negatywne objawy związane z chorobami alergicznymi i nadkwasotą.

Wyróżniamy leki przeciwhistaminowe I i II generacji:

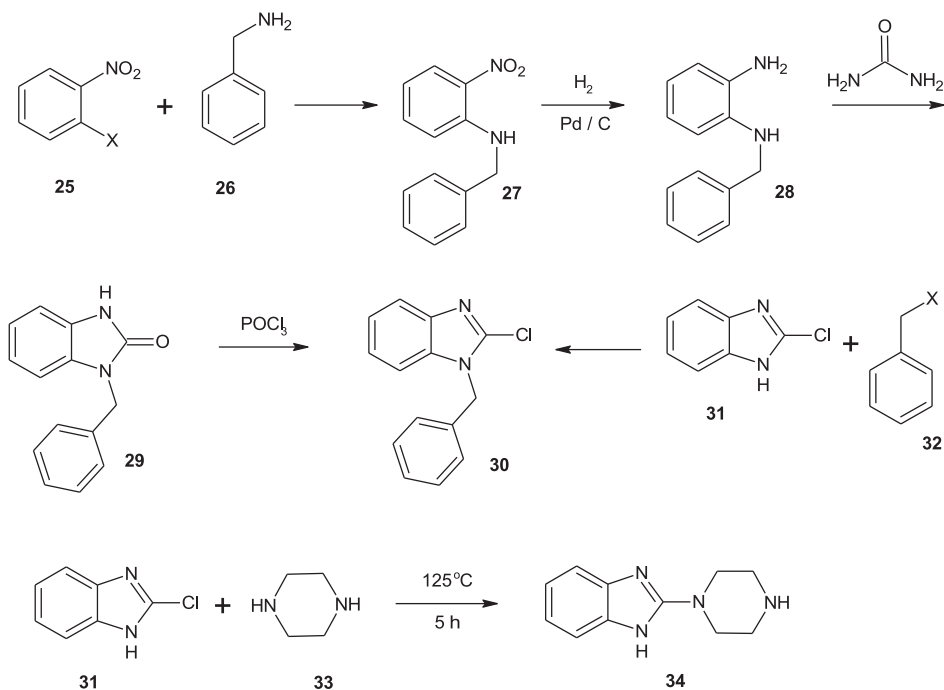
- leki I generacji, dzięki zdolności do pokonywania bariery krew-mózg, działają ośrodkowo uspokajająco, co jest szeroko stosowane w leczeniu bezsenności. Ze względu na antagonizm wobec receptorów muskarynowych, wykazują one działanie atropinopodobne, co stanowi przyczynę niepożądanych skutków ubocznych, takich jak suchość w jamie ustnej, niewyraźne widzenie, zaparcia, czy zaburzenia rytmu serca.

- leki II generacji nie powodują nasilonych działań depresyjnych na OUN a także nie działają synergistycznie z alkoholem i diazepamem. Są także w dużym stopniu pozbawione właściwości α -adrenolitycznych i antycholinergicznymi. Związki z tej grupy silnie wiążą się z białkami krwi, dzięki temu wykazują powinowactwo głównie do obwodowych receptorów H1.

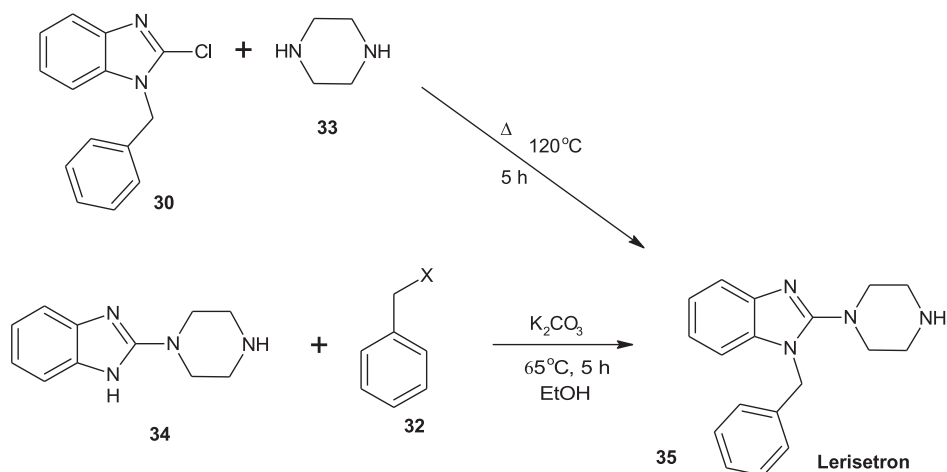
Do leków II generacji, pochodnych 2-amino-1*H*-benzimidazolu, należą: **Lerisetron**, **Astemizol (Hismanal – Polfa)**, **Mizolastyna** oraz **Norastemizol**.

Ich mechanizm działania polega na blokowaniu postsynaptycznych receptorów histaminowych H1 zlokalizowanych m.in. na komórkach śródbłonna naczyń, mięśniach gładkich i neuronach histaminergicznymi w mózgu. Powoduje to rozkurcz mięśni gładkich: oskrzeli, przewodu pokarmowego i macicy.

Jednym z pierwszych leków przeciwhistaminowych II generacji był **Lerisetron** – 1-benzyl-2-piperazyn-1-yl-2-benzimidazol (35), który oprócz właściwości przeciwalergicznymi, jest antagonistą receptorów serotoninowych 5HT-3, przez co dodatkowo działa przeciwwymiotnie. Jest stosowany również w zapobieganiu nudnościom występujących przy chemioterapiach. Wieloetapowa synteza **Lerisetronu** opisana przez Iemura i in. [17] została przedstawiona na Schemacie 5, a także jest przedmiotem amerykańskiego patentu [18].

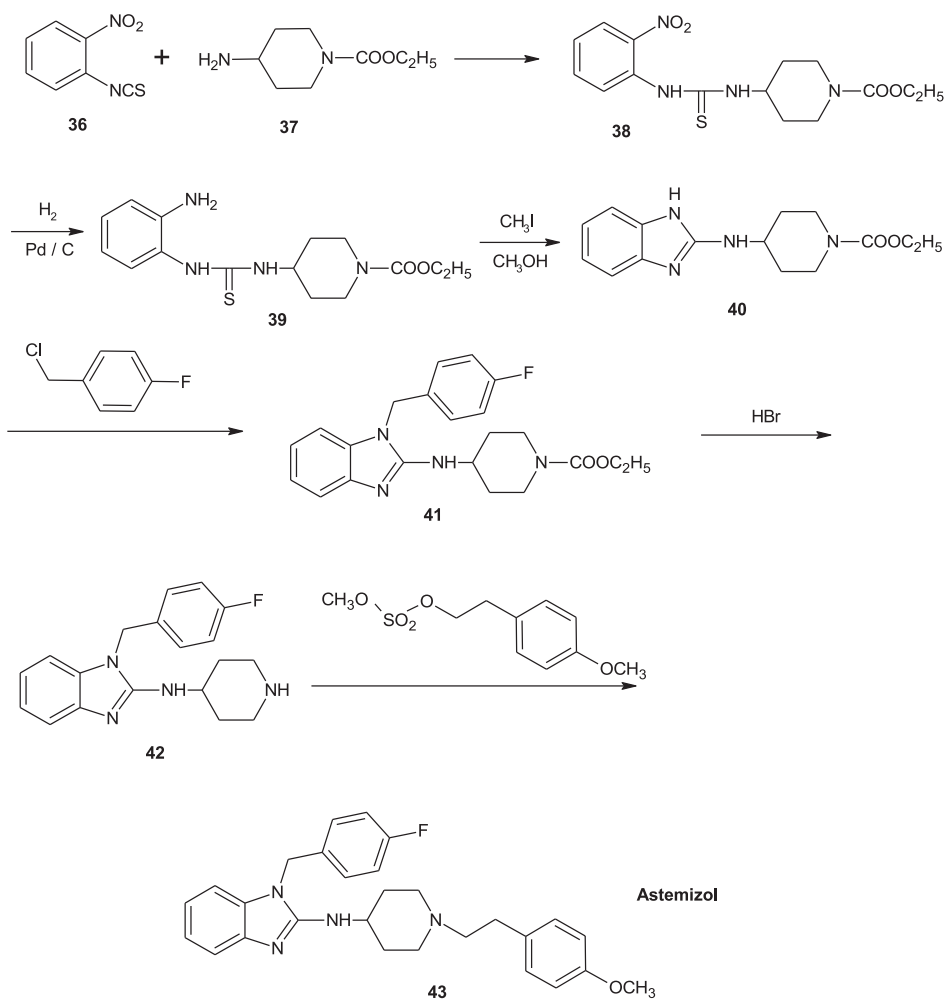


Schemat 5
Scheme 5



Schemat 5. Ciąg dalszy
Scheme 5. Continuation

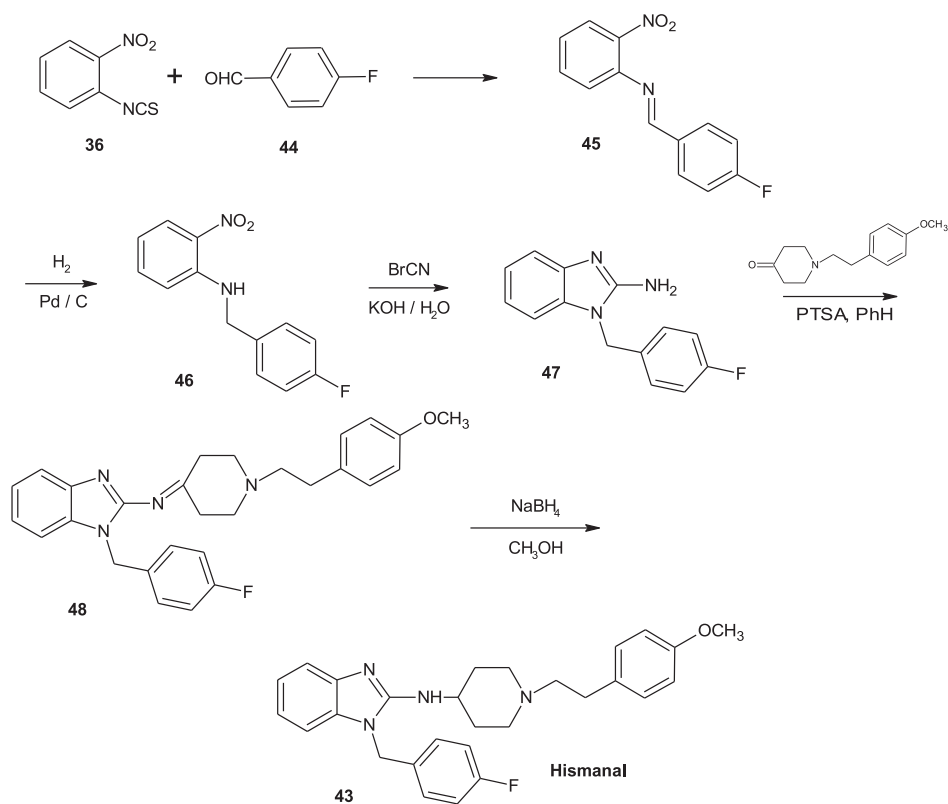
Astemizol – 1-(*p*-fluorobenzyl)-2-((1-(2-metoksyfenyleno)-etylo)piperyd-4-ylo)-aminobenzimidazol (**43**) – został otrzymany w wieloetapowej syntezie [19] (Schemat 6). Substratami syntezy były 2-nitroizotiocyanobenzen (**36**) i 1-karboetoksy-4-aminopiperydyna (**37**), które utworzyły pochodną tiomocznika **38**. Katalityczna redukcja grupy nitrowej w związku **38**, a następnie jego cyklizacja doprowadziła do powstania 2-(1-etoksykarbonylo-piperydyn-4-ylo)-amino-1*H*-benzimidazolu (**40**). Otrzymaną pochodną 2-aminobenzimidazolu **40** alkilowano chlorkiem 4-fluorobenzylu, a grupę etoksykarbonylową hydrolizowano bromowodem w kwasie octowym. Otrzymany związek **42** alkilowano uzyskując **Astemizol** (**43**).



Schemat 6

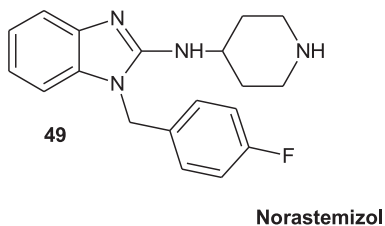
Scheme 6

Astemizol (Hismanal – Polfa) produkowano w Polsce na podstawie polskiego patentu uzyskanego przez Falka i Tyralę [20], według syntezy przedstawionej na Schemacie 7.



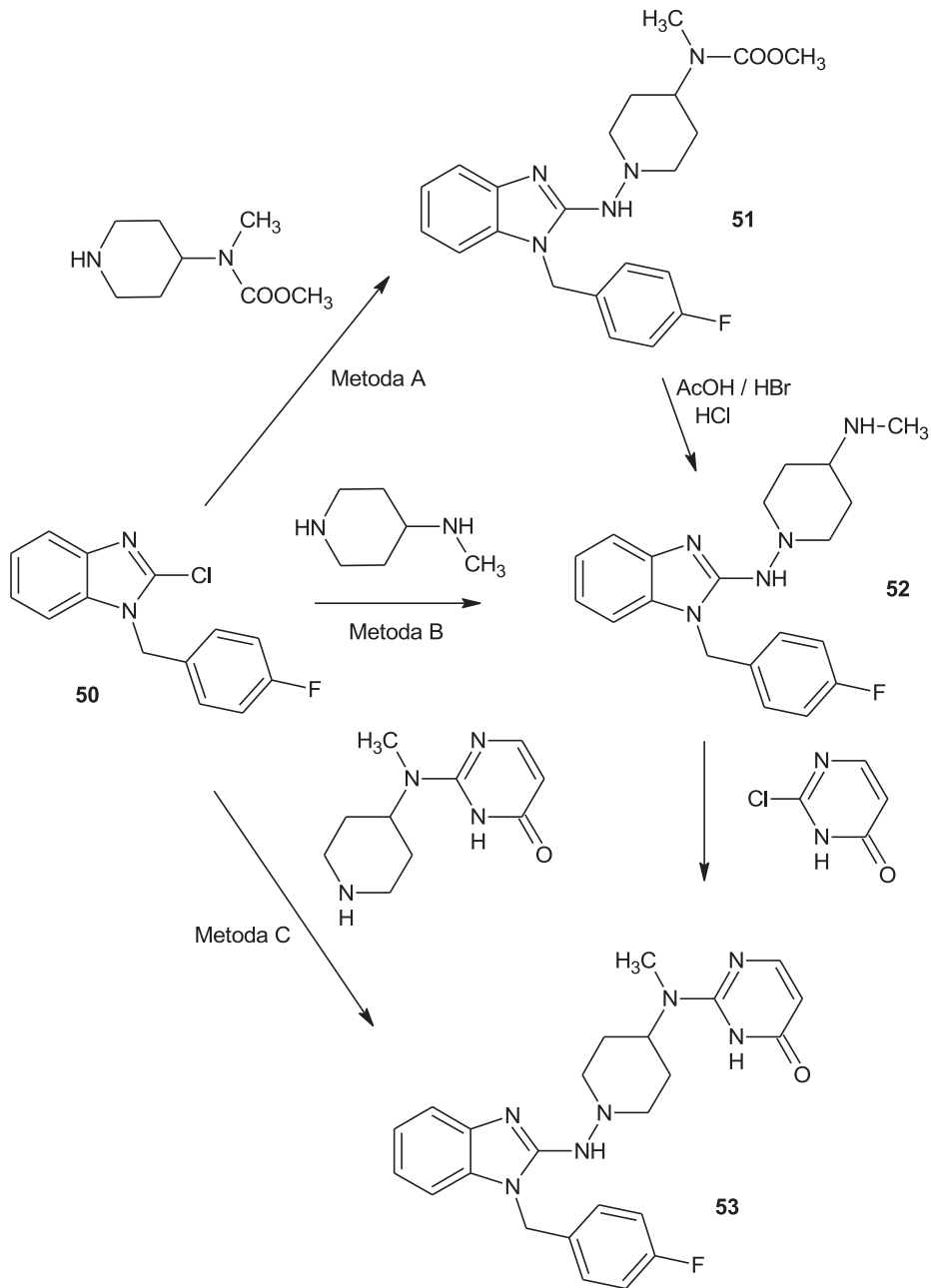
Schemat 7
Scheme 7

Astemizol został w Polsce wycofany z lecznictwa ze względu na działanie kardiotoksyczne. Jego miejsce zajęły znacznie bezpieczniejsze leki: **Mizolastyna** 1-(*p*-fluorobenzyl)-2-((4-(*N*-(3,4-dihydro-4-okso-pirymidyn-2-yl)metyloamino) piperid-1-yl)aminobenzimidazol (**53**) [21] oraz aktywny metabolit **Astemizolu** – **Norastemizol** 1-(4-fluorobenzyl)-2-(4-piperidinylo)-amino-1*H*-benzimidazol (**49**) (Rys. 3) [22].



Rysunek 3
Figure 3

Synteza **Mizolastyny** została zastrzeżona patentem amerykańskim [23], a trzy sposoby jej otrzymywania przedstawiono na Schemacie 8.



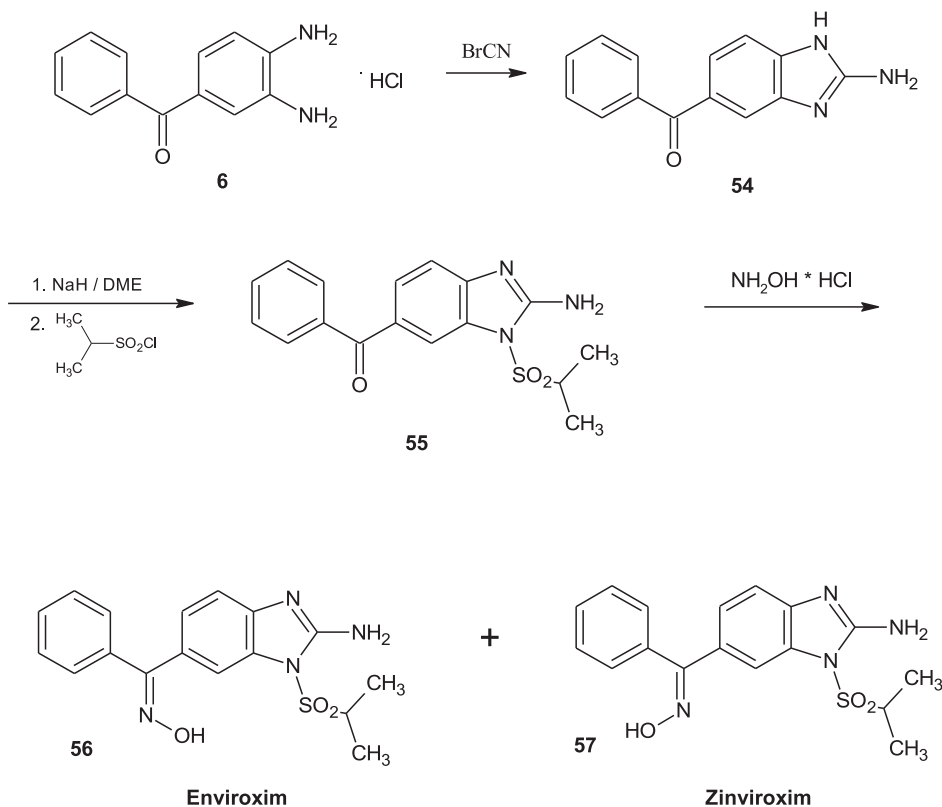
Schemat 8
Scheme 8

3. SYNTEZY LEKÓW PRZECIWWIRUSOWYCH

Wirusy są czynnikami zakaźnymi, które nie posiadają własnego metabolizmu. Ich rozwój i namnażanie zależy od procesów zachodzących w komórkach gospodarza. W skład każdego wirusa wchodzi kwas nukleinowy, RNA lub DNA oraz białka. Niektóre zawierają również węglowodany, lipidy, śladowe ilości metali oraz substancje podobne do witamin [24].

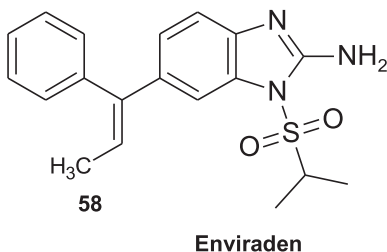
Wśród współcześnie stosowanych leków przeciwwirusowych, są m.in. pochodne 2-amino-1H-benzimidazolu: **Enviroxim**, **Zinviroxim**, a także **Enviraden**. Związki te wykazują istotne działanie wobec ryno- i enterowirusów, a ich mechanizm działania polega na zahamowaniu syntezy RNA ze względu na strukturalne podobieństwo do puryn [25].

Enviroxim – 2-amino-6-[(hydroksylimino)-fenylometylo]-1-[(1-metyloetylo)sulfonylo]-1H-benzimidazol (**56**) i **Zinviroxim** (**57**) są izomerami *syn* i *anti*. Ich otrzymywanie, identyfikacja zostały opisane przez Wikela i in. [26] (Schemat 9). Oba izomery powodują zahamowanie namnażania 15 różnych serotypów rynowirusów.



Schemat 9
Scheme 9

Enviraden – 6-[(1*E*)-1-fenyloprop-1-en-1-yl]-1-(propan-2-ylsulfonyl)-2-amino-1*H*-benzimidazol (**58**) (Rys. 4) jest strukturalnym analogiem Enviroximu [27]. Otrzymano go w reakcji winylowego związku Grignarda z 2-amino-6-benzoilo-1-(izopropylsulfonylo)-benzimidazolem, a z powstałej hydroksypochodnej po eliminacji wody, uzyskano mieszaninę *cis* i *trans* izomerów. Izomer *trans* był bardziej aktywny przeciwwirusowo niż izomer *cis* i dlatego jest stosowany w leczeniu.



Rysunek 4

Figure 4

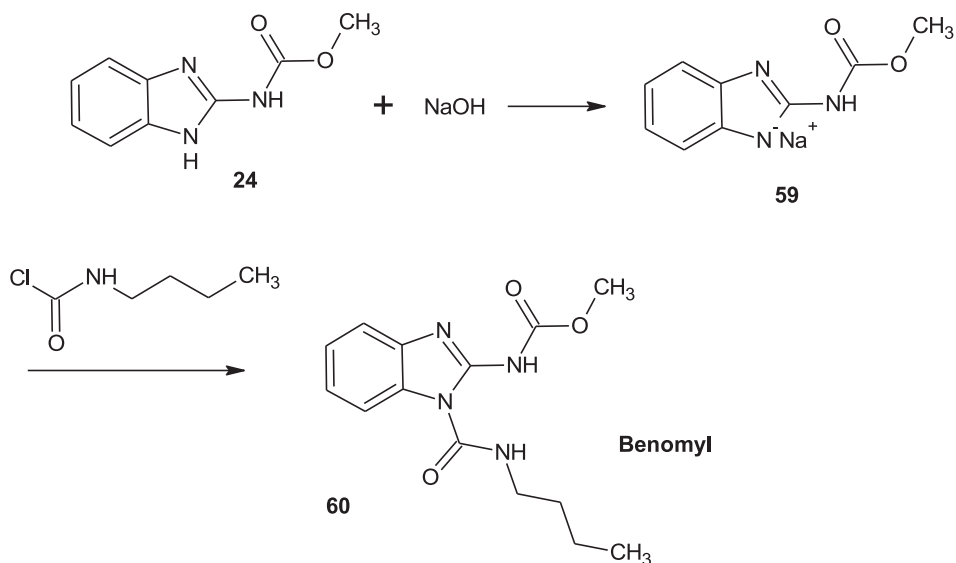
4. SYNTEZY LEKÓW PRZECIWRZYBICZYCH

Mimo dużego postępu związanego z wprowadzeniem do terapii nowych leków przeciwgrzybiczych o większej skuteczności i zmniejszonej toksyczności, problem leczenia grzybic nadal nie jest rozwiązany. Nadmierne stosowanie antybiotyków, hormonów steroidowych, a także zmniejszona odporność w chorobach nowotworowych, immunologicznych czy cukrzycy, sprzyja rozwojowi grzybic [16].

Wśród stosowanych w różnych dawkach w leczeniu i w rolnictwie (fungicydy) środków o działaniu grzybobójczym znajdują się m.in. pochodne 2-amino-1*H*-benzimidazolu: **Benomyl** i jego aktywny metabolit – **Karbendazym**.

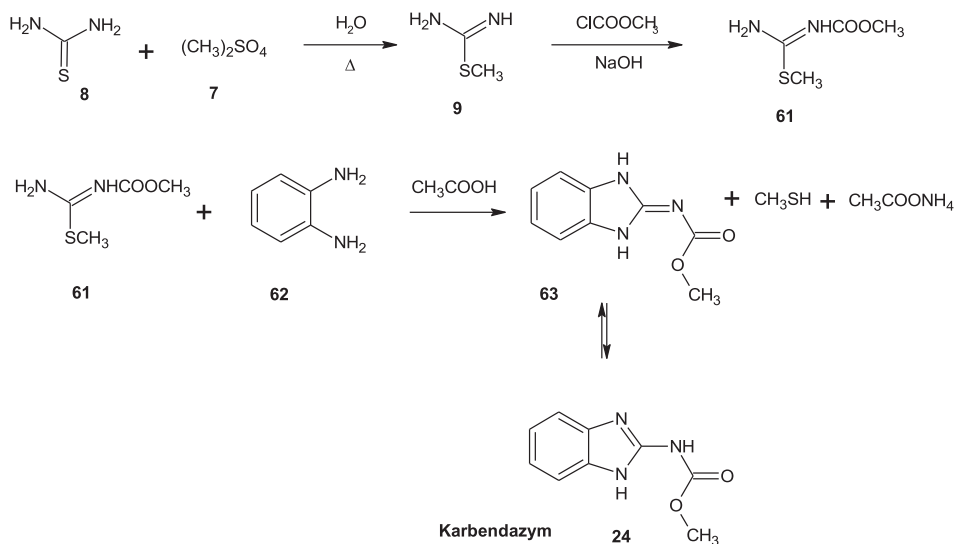
Mechanizm działania tych leków polega na selektywnej toksyczności wobec mikroorganizmów, poprzez łączenie się i blokowanie mikrotubul [28]. Zakłóca to funkcjonowanie i rozwój komórek grzybiczych – mitozę i transport wewnątrzkomórkowy.

Benomyl – metylo-(1-(butyloamino)karbonylo)-1*H*-benzimidazol-2-yl)karbaminian (**60**) oprócz właściwości przeciwgrzybiczych, działa również przeciwbaczo [29, 30]. Substratem do jego syntezy przedstawionej na Schemacie 10 jest **Karbendazym** (**24**).



Schemat 10
Scheme 10

Synteza **Karbendazymu** – 2-((metoksykarbonylo)amino)-1*H*-benzimidazolu (24), przedstawiona na Schemacie 11, jest opisana w patentach amerykańskich [29, 30].



Schemat 11
Scheme 11

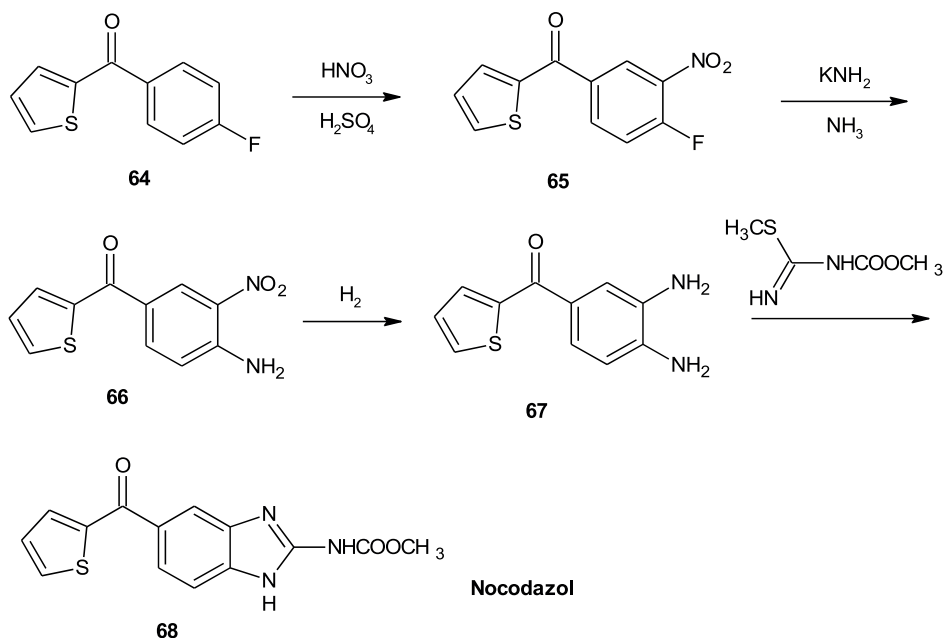
Karbendazym w 2003 roku został zarejestrowany w USA i w Polsce jako sierocy lek przeciwnowotworowy. Jego właściwości przeciwnowotworowe zostaną opisane przy omawianiu leków przeciwnowotworowych.

5. SYNTEZY LEKÓW PRZECIWNOWOTWOROWYCH

Współcześnie istnieje około 90 leków przeciwnowotworowych zarówno syntetycznych jak i pochodzenia naturalnego, które działają nieselektywnie, dlatego są równie toksyczne wobec prawidłowych komórek organizmu [16]. Pochodne 2-aminobenzimidazolu, poprzez strukturalne podobieństwo do puryn, będących częścią składową łańcucha DNA, wykazują właściwości przeciwnowotworowe.

Działanie **Karbendazymu** (Carbendazimu) – 2-((metoksykarbonylo)-amino)-1*H*-benzimidazolu (**24**) – polega na zahamowaniu podziałów komórkowych poprzez wpływ na układ mikrotubul. Po 1 godzinie od podania doustnego największe stężenie leku występuje w żołądku i jelicie [31]. Wykazuje on dużą aktywność zarówno *in vitro* jak i *in vivo* między innymi wobec raka trzustki, prostaty, jelita grubego i piersi [32].

Nocodazol (Oncodazol) – 2-metoksykarbonyloamnio-5-(2-tienylo)-1*H*-benzimidazol (**68**) jest lekiem przeciwnowotworowym, którego synteza jest przedmiotem amerykańskiego patentu [33] (Schemat 12). Wykazuje dodatkowo aktywność przeciwrzybiczą i przeciwrabaczą. **Nocodazol** (**68**) wywiera wpływ na komórki nowotworu poprzez zakłócanie polimeryzacji mikrotubul [34]. Mikrotubule wraz z innymi strukturami pełnią funkcję cytoszkieletu nadając komórce kształt. Biorą udział w transporcie wewnątrzkomórkowym, tworzą wrzeciono kariokinetyczne w czasie podziału komórki, które rozdziela chromosomy do komórek potomnych.



Schemat 12
Scheme 12

Mechanizm działania przeciwnowotworowego obu leków jest podobny, prawdopodobnie **Karbendazym** jest aktywnym metabolitem **Nocodazolu**.

PODSUMOWANIE

W pracy przedstawiono syntezę i omówiono w sposób skrótowy mechanizmy działania wybranych leków, pochodnych 2-amino-1*H*-benzimidazolu (**1**), o różnorodnej aktywności biologicznej. Są wśród nich syntezę leków przeciwbaczych: Mebendazolu, Albendazolu i Oxfendazolu, przeciwhistaminowych: Lerisetronu, Astemizolu i Mizolastyny, przeciwwirusowych: Enviroximu i Zinwiroximu, przeciwgrzybiczych: Benomyli i Karbendazymu oraz przeciwnowotworowych: Karbendazymi i Nocodazolu.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] W. Nawrocka, B. Sztuba, H. Liszkiewicz, M.W. Kowalska, J. Wietrzyk, D. Nevozhai, A. Opolski, Polish J. Chem., 2005, **79**, 709.
- [2] W. Nawrocka, M. Zimecki, T. Kuznicki, M.W. Kowalska, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., 1999, **332**, 85.

- [3] W. Nawrocka, B. Sztuba, M.W. Kowalska, H. Liszkiewicz, J. Wietrzyk, A. Nasulewicz, M. Pełczyńska, A. Opolski, *Il Farmaco*, 2004, **59**, 83.
- [4] W. Nawrocka, B. Sztuba, A. Dryś, J. Wietrzyk, J. Kosendiak, A. Opolski, *Polish J. Chem.*, 2006, **80**, 279.
- [5] W.P. Nawrocka, A. Nowicka, H. Liszkiewicz, *Wiad. Chem.*, 2012, **66**, 811.
- [6] W.P. Nawrocka, A. Nowicka, H. Liszkiewicz, *Wiad. Chem.*, 2012, **66**, 839.
- [7] W.P. Nawrocka, A. Nowicka, *Wiad. Chem.*, 2013, **67**, 715.
- [8] G. Virella, *Mikrobiologia i choroby zakaźne*, Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2000.
- [9] E.C. Wagner, W.H. Millert, *Org. Syntheses Col.*, 1943, **2**, 66.
- [10] J. Van Gelder, A. Raeymaekers, L. Roves, RFN 2029627, 1971, C.A. 1971, **74**, 100047a.
- [11] N. Negwer, *Organic Chemical Drugs and Their Synonyms*, Akademie – Verlag, Berlin 1987.
- [12] P. Piccardi, G. Confalonieri, P.G. Ramella, U.S. Patent 4,182,893, 1980.
- [13] L.B. Townsend, D.S. Wise, *Parasitology Today*, 1990, **6**, 107.
- [14] R.J. Gyurik, V.J. Theodorides, U.S. Patent 3,915,986, 1975; V.J. Theodorides, R.J. Gyurik, W.D. Kinsbury, R.C. Parish, *Experientia*, 1976, **32**, 702; 14a. M.H. Pourgholami, L. Woon, R. Almajd, J. Akhter, P. Bowery, D.L. Morris, *Cancer Lett.*, 2001, **165**, 43.
- [15] A. Li, Z. Hu, *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 1992, **23**, 385.
- [16] A. Zejc, M. Gorczyca, *Chemia leków*, Wydawnictwo lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
- [17] R. Iemura, T. Kawashima, T. Fukuda, K. Ito, G. Tsukamoto, *J. Med. Chem.*, 1986, **29**, 1178.
- [18] A. Orjales-Venero, N. Garcia-Dominquez, V. Rubio-Royo, R. Rodes-Solanes, U.S. Patent 5,256,665, 1993.
- [19] F. Janssens, R. Stokbroekx, J. Torremans, M. Luyckx, U.S. Patent 4,219,559, 1980.
- [20] K. Falek, A. Tyrala, PL. 162,730, 1994.
- [21] P. Rosenzweig, J.J. Thebault, H. Caplain, C. Dubruc, G. Bianchetti, E. Fuseau, P.L. Morselli, *Ann Allergy*, 1992, **69**, 135.
- [22] M.J. Fischer, J.J. Paulussen, J.A. Kok-Van Esterik, V.S. Van der Heijden, N.J. De Mol, L.H. Janssen, *Eur. J. Pharmacol.*, 1997, **322**, 97.
- [23] P. Manoury, J. Binet, G. Defosse, U.S. Patent 4,820,710, 1989.
- [24] M.L. Zaremba, J. Borowski, *Mikrobiologia lekarska*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004.
- [25] M.J. Tebbe, W.A. Spitzer, F. Victor, S.C. Miller, C.C. Lee, T.R. Sattelberg Sr., E. McKinney, J.C. Tang, *J. Med. Chem.*, 1997, **40**, 3937.
- [26] J.H. Wikel, C.J. Paget, D.C. DeLong, J.D. Nelson, C.Y.E. Wu, J.W. Paschal, A. Dinner, R.J. Templeton, M.O. Chaney, N.D. Jones, J.W. Chamberlin, *J. Med. Chem.*, 1980, **23**, 386.
- [27] F. Victor, T.J. Brown, K. Campanale, B.A. Heinz, L.A. Shipley, K.S. Su, J. Tang, L.M. Vance, W.A. Spitzer, *J. Med. Chem.*, 1997, **40**, 1511.
- [28] L. Jia, H. Wong, Y. Wang, M. Garza, S.D. Weitman, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2003, **92**, 161.
- [29] H.M. Loux, U.S. Patent 3,010,968, 1961.
- [30] H.L. Klopping, U.S. Patent 3,631,176, 1971.
- [31] M. Lezcano, W. Al-Soufi, M. Novo, E. Rodriguez-Nunez, J. Vazquez Tato, *J. Agric. Food Chem.*, 2002, **50**, 108.
- [32] L.A. Hammond, K. Davidson, R. Lawrence, J.B. Camden, D.D. Von Hoff, S. Weitman, E. Izbicka, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2001, **127**, 301.
- [33] J. Van Gelder, L.F.C. Roevens, L.H. Belgians, A.H.M. Rayemaekers, U.S. Patent 3,657,267, 1972.
- [34] L.I. Kruse, D.L. Ladd, P.B. Harrsch, F.L. McCabe, S.M. Mong, L. Faucette, R. Johnson, *J. Med. Chem.*, 1989, **32**, 409.

**WYBRANE METODY SYNTEZY
2-AMINO-1H-BENZIMIDAZOLU**

**SELECTED METHODS OF THE SYNTHESIS OF
2-AMINO-1H-BENZIMIDAZOLE**

Wanda Paulina Nawrocka, Anna Nowicka*

*Katedra i Zakład Technologii Leków
Uniwersytet Medyczny im Piastów Śląskich we Wrocławiu
pl. Nankiera 1, 50-140 Wrocław
e-mail: anna.nowicka@am.wroc.pl

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Wybrane metody syntezy 2-amino-1H-benzimidazolu i jego pochod-
nych

Podsumowanie

Piśmiennictwo

Mgr inż. Anna Nowicka ukończyła Inżynierię Materiałową na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Jest również absolwentką Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej we Wrocławiu. Od 2010 roku jest asystentem w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Zajmuje się syntezą nowych pochodnych 2-aminobenzimidazolu o potencjalnej aktywności biologicznej.

Prof. dr hab. Wanda Paulina Nawrocka jest absolwentką Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej i pracuje na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Stopień naukowe doktora nauk farmaceutycznych i doktora habilitowanego w zakresie chemii i technologii środków leczniczych uzyskała na tutejszym Wydziale. W 2009 roku Prezydent RP Lech Kaczyński nadał jej tytuł naukowy profesora dr hab. w zakresie chemii i technologii środków leczniczych. Od 2009 jest kierownikiem Katedry i Zakładu Technologii Leków. Kierunki badań naukowych: synteza i struktura związków heterocyklicznych w tym 1,5-benzo- i 1,5-pirydodiazepin, chinazolinonu-4, 2-aminobenzimidazolu, o potencjalnej aktywności biologicznej: psychotropowej, immunotropowej i przeciwnowotworowej.

ABSTRACT

2-Amino-1*H*-benzimidazoles have attracted much attention due to their varied biological activities toward numerous diseases. 2-Amino-1*H*-benzimidazole core structures can be found in commercial drugs such as astemizole, mizolastine or carbendazime [1, 2]. 2-(*N*-substituted)-aminobenzimidazoles are widely used chemical substances in medicinal chemistry. Several compounds from this class have been used as anticancer, antihistamine and antiviral agents [3–5].

An efficient practical method for the synthesis of a diverse collection of 2-aminobenzimidazoles would be of great value for drug discovery. Several synthetic methods have been reported in the literature for the synthesis of 2-aminobenzimidazoles [11].

The synthesis of 2-aminobenzimidazole may be carried out in several ways. The most popular and economical method involves the treatment of various 2-substituted anilines with different cyclising agents to yield 2-aminobenzimidazoles. The cyclocondensation of an appropriate *o*-phenylenediamine with cyanogen bromide affords high yields of 2-aminobenzimidazoles [12]. Hydrogenation of *o*-cyanamionitrobenzene over Raney nickel catalyst gives 2-aminobenzimidazole [34, 35]. Substituted 2-aminobenzimidazoles have also been prepared by oxidation of the corresponding substituted thioureas with isothiocyanates using desulfurizing agents such as mercury-(II) oxide or methyl iodide [18–21].

Keywords: 2-amino-1*H*-benzimidazole, alkyl and aryl derivatives, synthesis

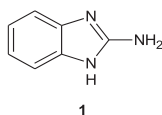
Słowa kluczowe: 2-amino-1*H*-benzimidazol, alkilo i arylo pochodne, syntezy

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Phen	- fenantrolina (ang. phenanthroline)
DME	- dimetoksyetanol (ang. dimethoxyethanol)
Bz	- benzoil (ang. benzoyl)
Bn	- benzyl (ang. benzyl)
EDC	- 1-Etylo-3-(3-dimetyloaminopropylo)karbodiimid (ang. 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide)
DBU	- 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-enu (ang. 1,8-diazabicycloundec-7-ene)
TEA	- trietyloamina (ang. triethylamine)
MW	- promieniowanie mikrofalowe (ang. microwave)
Me	- metyl (ang. methyl)
Et	- etyl (ang. ethyl)
Ac	- acetyl (ang. acethyl)
Ph	- fenyl (ang. phenyl)
THF	- tetrahydrofuran (ang. tetrahydrofuran)
DMF	- dimetyloformamid (ang. dimethylformamide)
Pr	- propyl (ang. propyl)
cPr	- cyklopropyl (ang. cyclopropyl)
TFA	- kwas trifluorooctowy (ang. trifluoroacetic acid)
h	- godzina (ang. hour)

WPROWADZENIE

Układ 2-amino-1*H*-benzimidazolu (1) występuje w ponad 30 zarejestrowanych lekach, o różnorodnym działaniu farmakologicznym np. przeciwrzeczowym, przeciwhistaminowym, przeciwwirusowym czy przeciwnowotworowym, co zostało przedstawione m.in. w naszych ostatnich pracach [1, 2].



Rysunek 1
Figure 1

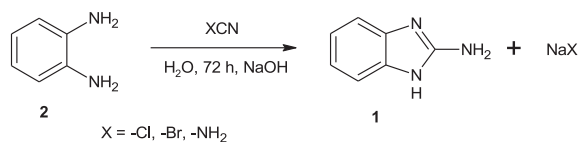
Koordynacyjne połączenia 2-aminobenzimidazolu z metalami: cynkiem, kobaltem, niklem, srebrem i miedzią są silnie aktywne przeciwgrzybiczo oraz przeciwbakteryjnie [3–6]. Kompleks z rutenem wykazywał aktywność cytotoksyczną *in vitro* [7].

Ważną rolę pełnią pochodne 2-aminobenzimidazolu, stosowane jako środki grzybobójcze w rolnictwie [8, 9] czy antykorozyjne [10].

2-Amino-1*H*-benzimidazol (1) ma więc duże zastosowanie w syntezie i wymaga sprawnych oraz wydajnych metod otrzymywania. Do celów laboratoryjnych jest dostępny w znanych katalogach odczynników chemicznych. Jednak wysoka cena 2-amino-1*H*-benzimidazolu powoduje, że nadal prowadzone są prace nad jego wydajną i tanią syntezą. Oprócz klasycznych i sprawdzonych już metod syntezy, z których niektóre zostały opisane wcześniej [11], coraz większe znaczenie zyskują syntezy prowadzone z użyciem nowych katalizatorów w różnych warunkach, co wpisuje się w zasady „zielonej chemii”.

1. WYBRANE METODY SYNTEZY 2-AMINO-1H-BENZIMIDAZOLU I JEGO POCHODNYCH

Jedną z najbardziej powszechnych metod otrzymywania 2-amino-1*H*-benzimidazolu (1) jest synteza przedstawiona przez Leonarda i współpracowników w 1947 roku [12] (Schemat 1). Polega ona na cyklokondensacji *o*-fenylenodiaminy (2) z czynnikami elektrofilowymi: bromocyjanem, chlorocyjanem lub cyjanamidem i przebiega z wydajnością 70–80%. Można ją prowadzić w wodzie, co jest zgodne z zasadami „zielonej chemii”.

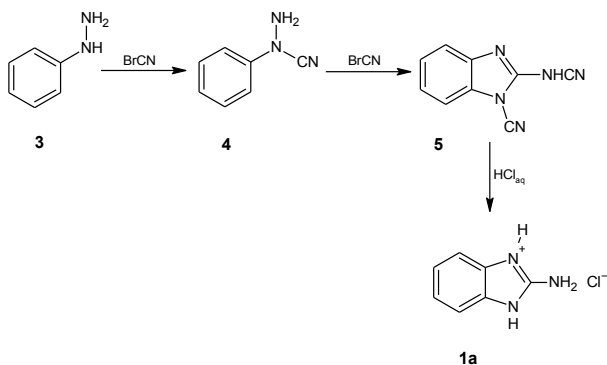


Schemat 1

Scheme 1

Substratem do syntezy 2-amino-1*H*-benzimidazolu może być także fenylohydrazyna i jej pochodne.

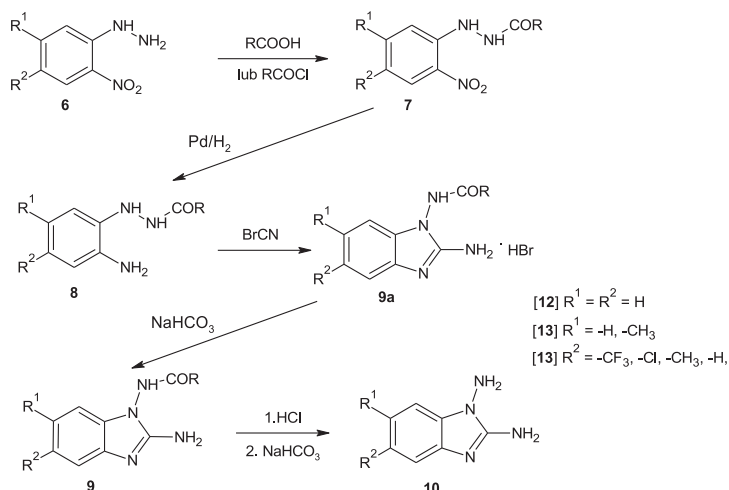
Fenylohydrazyna (**3**) poddana działaniu nadmiaru bromocyjanu tworzy w pierwszym etapie *N*-cyjano-*N*-fenylohydrazynę (**4**). W wyniku dalszej reakcji z bromocyjanem powstaje 2-cyjanamino-1-cyjano-1*H*-benzimidazol (**5**), który po hydrolizie rozcieńczonym kwasem solnym i dekarboksylacji daje 2-amino-1*H*-benzimidazol (**1a**) w postaci chlorowodoru [13] (Schemat 2).



Schemat 2

Scheme 2

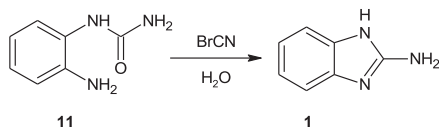
Ho i Day [14] oraz Zeiger i Joullik [15] (Schemat 3) poddali pochodne *o*-nitrofenylohydrazyny **6** acylowaniu kwasem octowym lub chlorkiem acetylou uzyskując związki **7**. Grupę nitrową w związkach **7** poddano katalitycznej redukcji, a otrzymane pochodne **8** cyklizowano bromocyjanem. Po deacylacji kwasem solnym otrzymano 5,6-dipodstawiony 1,2-diamino-1*H*-benzimidazol **10**.



Schemat 3
 Scheme 3

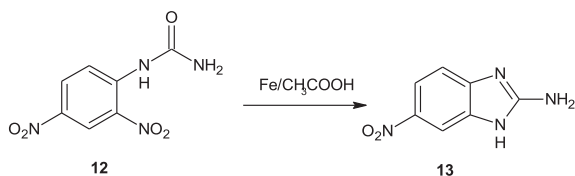
Dogodnymi substratami do syntezy 2-amino-1*H*-benzimidazolu są pochodne mocznika, tiomocznika i guanidyny.

o-Aminofenylenomocznik (**11**) w reakcji z bromocyjanem tworzy 2-amino-1*H*-benzimidazol (**1**) [16].



Schemat 4
 Scheme 4

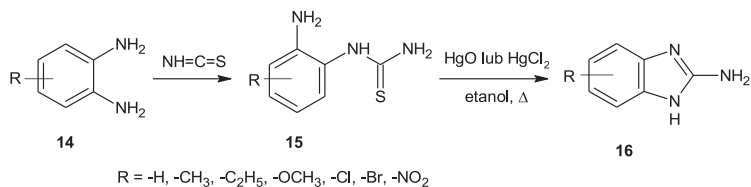
W wyniku redukcyjnej cykliczacji *N*-(2,4-dinitrofenylo)mocznika (**12**), prowadzonej żelazem w kwasie octowym, otrzymano 2-amino-5-nitro-1*H*-benzimidazol (**13**) [17], a wydajność reakcji wynosiła ok. 80% (Schemat 5).



Schemat 5
 Scheme 5

W opatentowanej przez Stedman'a [18] metodzie (Schemat 6), w pierwszym etapie z *o*-fenylenodiamin **14** z kwasem izotiocyananowym powstawały pochodne tio-

mocznika **15**. Ich cyklizacja do pochodnych 2-aminobenzimidazolu **16** zachodziła we wrzącym etanolu pod wpływem czynników desulfuryzujących: tlenku rtęci(II), chlorku rtęci(II), chlorku miedzi(I), jodku metylu czy dicykloheksylokarbodiimidu.

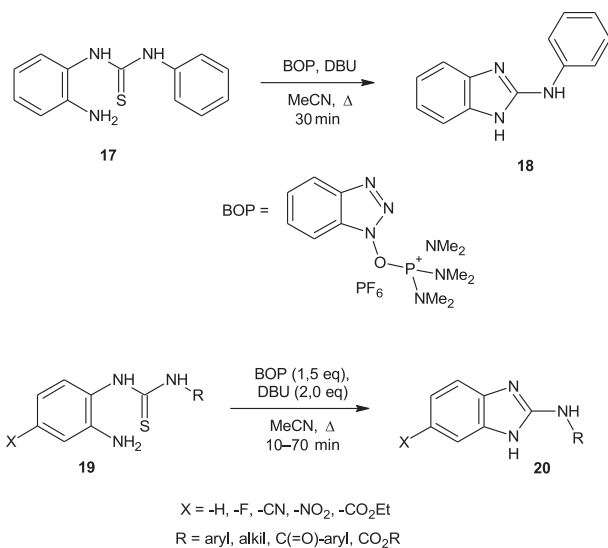


Schemat 6
Scheme 6

W ostatnich latach prowadzone są modyfikacje wyżej opisanej syntezy, polegające na zastosowaniu do desulfuryzacji pochodnych tiomocznika różnorodnych związków, np. miedzi [19].

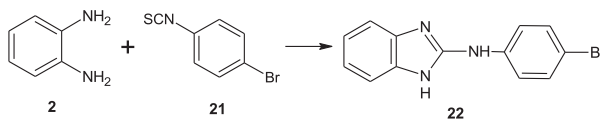
Z kolei hinduscy uczeni zastosowali do desulfuryzacji DIB (diacetoksyjodobenzen), otrzymując pochodne 2-aryloamino-1*H*-benzimidazolu [20].

W 2011 roku Wan i in. [21] (Schemat 7) opisali metody otrzymywania 2-arylo- oraz 2-alkiloamino-1*H*-benzimidazolu **20** z pochodnych tiomocznika **19** wobec DBU, jako katalizatora, oraz BOP (heksafluorofosforan benzotriazol-1-iloksy-tris(dimetyloamino)-fosfonowy) – mediatora tworzenia wiązania, stosowanego przez autorów wcześniej przy syntezie różnorodnych związków heterocyklicznych.



Schemat 7
Scheme 7

Cee i Downing [22] otrzymali 2-(*p*-bromofenyleno)aminobenzimidazol (**22**) w jednoetapowej reakcji *o*-fenylenodiaminy (**2**) z *p*-bromoizotiocyanianem fenylu (**21**), unikając izolacji powstającej przejściowo pochodnej tiomocznika (Schemat 8). Syntezę prowadzono w różnych rozpuszczalnikach i wobec różnych czynników desulfuryzujących, uzyskując produkty z wydajnościami 35–68%.

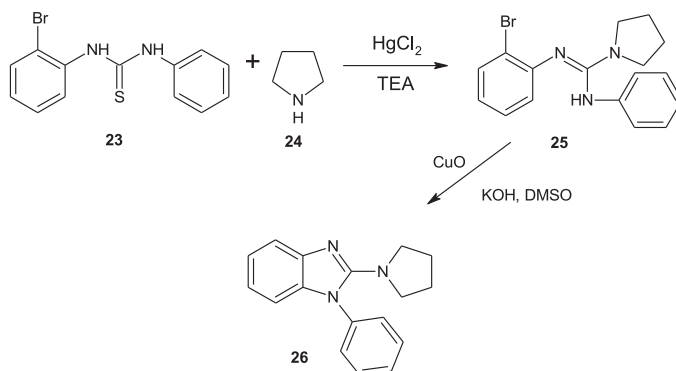


Schemat 8

Scheme 8

Czynnik desulfuryzujący	Rozpuszczalnik	Wydajność %
HgO, S (kat.)	Etanol, reflux	53
CuCl	4:1 PhMe:MeCN, reflux	35
DCC	THF, 70°C	68
EDC	THF, 70°C	63

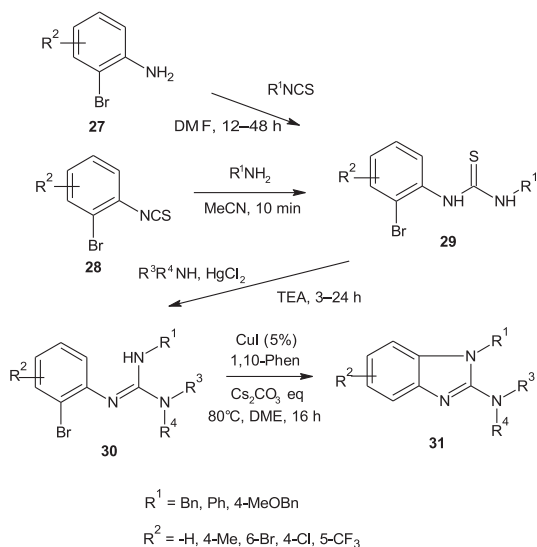
N-(2-bromofenyleno)-*N'*-fenylotiomocznik (**23**) w reakcji z piperidyną (**24**) w obecności chlorku rtęci(II) utworzył związek **25**, który poddany cyklizacji dał 1-fenyl-2-(1-piperidynyl)-1*H*-benzimidazol (**26**) [23] (Schemat 9).



Schemat 9

Scheme 9

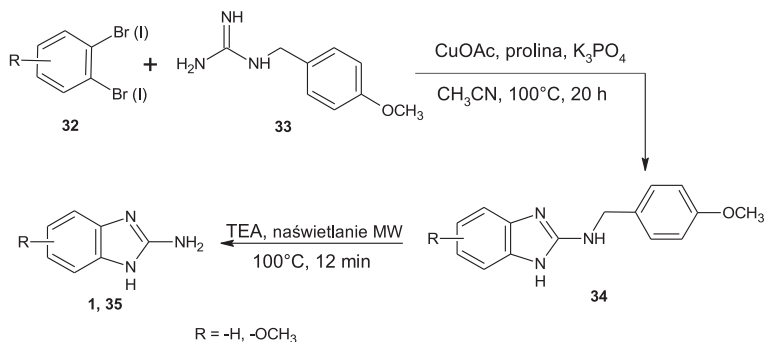
Interesującą metodę otrzymywania 1,2-dipodstawionych pochodnych 2-amino-1*H*-benzimidazolu **31** zaprezentowali Evindar i Batey [24] (Schemat 10). Jest to reakcja wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji 2-aryloguanidyny **30**, powstającej z pochodnych tiomocznika **29**. Syntezy przebiegały w obecności katalizatorów miedziowego (CuI) lub palladowego (Pd(PPh₃)₄).



Schemat 10

Scheme 10

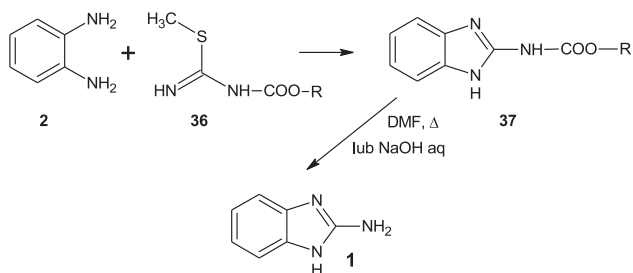
2-Amino-1H-benzimidazol (1) i jego pochodną 35 można otrzymać z *p*-metoksybenzylo-1-guanidyny (33), w obecności octanu miedzi(I), prolina i fosforanu(V) potasu w acetonitrylu [25]. Powstałe pochodne *N*-(4-metoksybenzylo)-2-amino-benzimidazolu 34 poddane dealkilowaniu kwasem trifluoroctowym (TFA), dały związki 1 oraz 35, z wydajnością 50–90% (Schemat 11).



Schemat 11

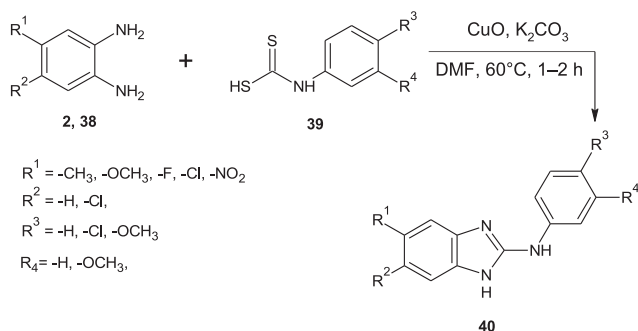
Scheme 11

W reakcji *o*-fenylenodiaminy (2) z 1-alkoksykarbonylo-2-metyloizotiomocznikiem (36) w pierwszym etapie powstaje 2-alkoksykarbonyloamino-1H-benzimidazol 37, którego termiczny rozkład lub hydroliza wodnym roztworem ługu sodowego daje z dużą wydajnością 2-amino-1H-benzimidazol (1) [26–28] (Schemat 12).



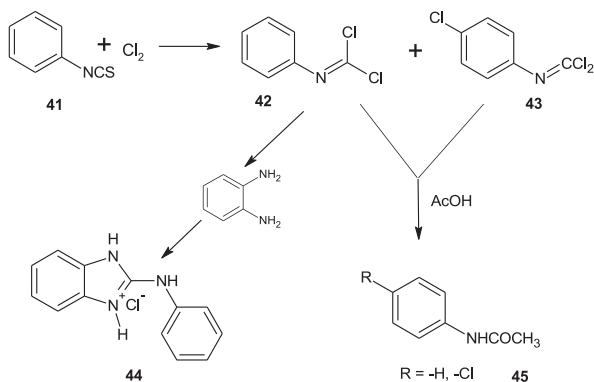
Schemat 12
Scheme 12

Serię pochodnych 2-aryloaminobenzimidazolu **40** (Schemat 13), z wydajnością ponad 70%, otrzymali Das i in. [29] w reakcji „one pot”, stosując *o*-fenylenodiaminę (**2**) i jej pochodne **38** oraz komercyjne metylo-*N*-aryloditiokarbaminiany **39**. Syntezy prowadzono w obecności tlenku miedzi(II) i węgla potasu w DMF.



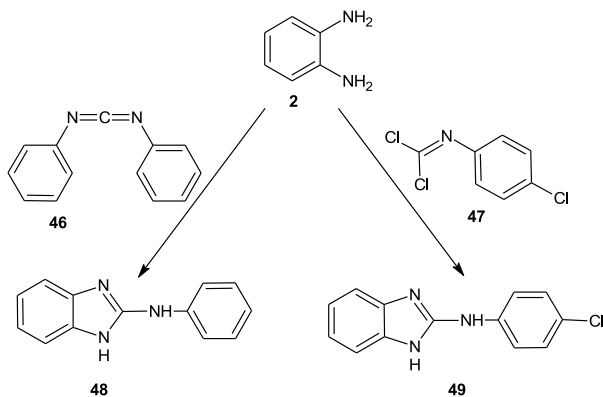
Schemat 13
Scheme 13

Z kolei 2-podstawione pochodne 2-amino-1H-benzimidazolu **44** można otrzymać np. w syntezie opisanej przez Murphy'ego [30], przedstawionej na Schemacie 14.



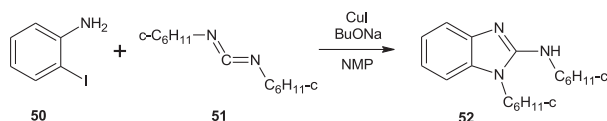
Schemat 14
Scheme 14

W reakcjach *o*-fenylenodiaminy (**2**) z odpowiednimi karboimidami: *N,N'*-difenylkarbodiimidem (**46**) lub 4-chloro-1-(dichlorometyloimino)benzenem (**47**) otrzymano odpowiednio: 2-fenyl- (**48**) lub 2-(*p*-chlorofenyl)-amino-1*H*-benzimidazol (**49**) [31] (Schemat 15).



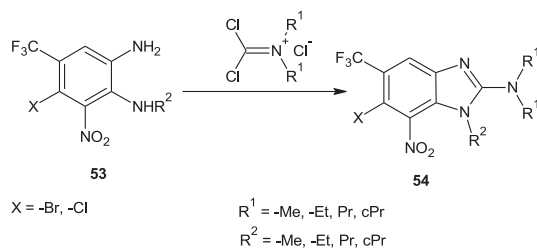
Schemat 15
Scheme 15

Wang i in. [32] opisali syntezy 1,2- dipodstawionych pochodnych 2-amino-1*H*-benzimidazolu z *o*-halogenoanilin **50** i karbodiimidów (symetrycznych **51** i niesymetrycznych), w *N*-metylopirolidynie (NMP) wobec jodku miedzi(I) jako katalizatora (Schemat 16). Reakcje przebiegały z wysokimi wydajnościami.



Schemat 16
Scheme 16

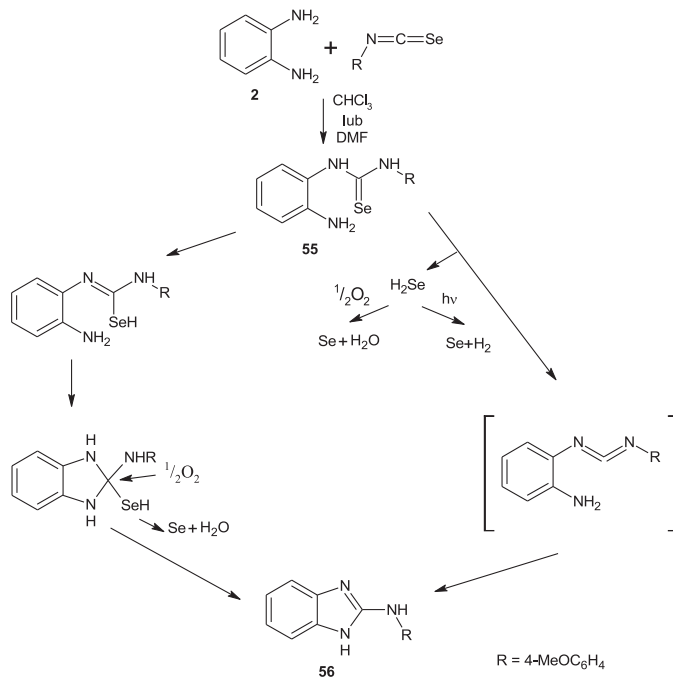
Chlorki *N,N*-dialkylkarbodichloroimidów w reakcjach z podstawionymi *o*-fenylo-diaminami **53** utworzyły pochodne 2,2-dialkiloaminobenzimidazolu **54** (Schemat 17). Są one przedmiotem amerykańskiego patentu i mają zastosowanie jako herbicydy [9].



Schemat 17

Scheme 17

Chińscy uczeni Xie i in. [33] otrzymali 2-(4-metoksyfenyleno)-amino-1H-benzimidazol (**56**) w reakcji „one pot” *o*-fenylenodiaminy (**2**) z izoselenocyjanianem (Schemat 18). Po optymalizacji warunków reakcji, produkt **56** otrzymano z dużą wydajnością, w łagodnych warunkach i w krótkim czasie. Autorzy zaproponowali dwie możliwe ścieżki przebiegu reakcji. Wydzielający się selen, jako produkt uboczny, był wykorzystywany ponownie do przygotowania izoselenocyjanianów. Reakcje te nie wymagały dodatkowych katalizatorów.

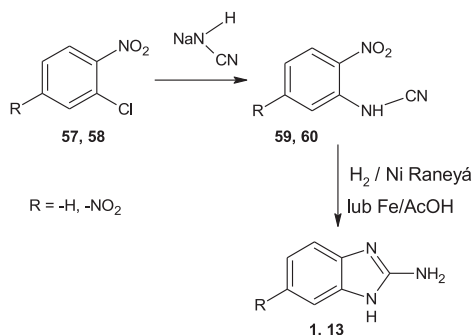


Schemat 18

Scheme 18

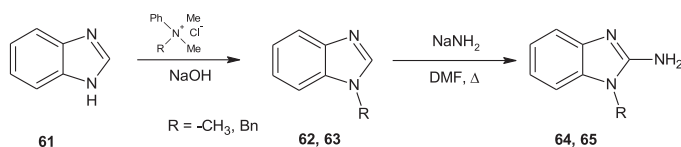
Cyjanamidek sodu w reakcji z *o*-chloronitrobenzenem (**57**) lub 2,5-dinitrochlorobenzenem (**58**) utworzył *o*-cyanoaminonitropochodne **59**, **60**, które pod-

dane katalitycznej redukcji wodorem wobec niklu Raney'a lub żelazem w kwasie octowym cyklizowały do 2-amino-1*H*-benzimidazolu (**1**) lub jego 5-nitropochodnej **13** [34, 35] (Schemat 19).



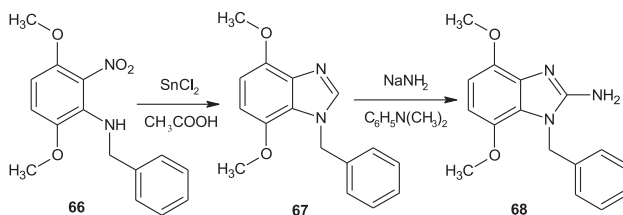
Schemat 19
Scheme 19

1-Metylo- (**64**) oraz 1-benzyl-2-amino-1*H*-benzimidazol (**65**) [36] otrzymano z około 50% wydajnością w reakcji aminowania metodą Cziczibabina, stosując: 1-metylo- (**62**) lub 1-benzyl-1*H*-benzimidazol jako substraty (**63**) (Schemat 20).



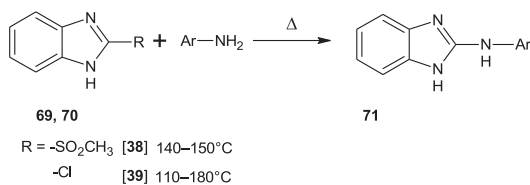
Schemat 20
Scheme 20

Redukcyjna cyklizacja 2-benzylamino-3-nitro-1,4-dimetoksybenzenu (**66**) chlorkiem cyny(II) w kwasie octowym doprowadziła do powstania pochodnej benzimidazolu **67**. Jej aminowanie metodą Cziczibabina dało 2-amino-1-benzyl-4,7-dimetoksy-1*H*-benzimidazol (**68**) [37] (Schemat 21).



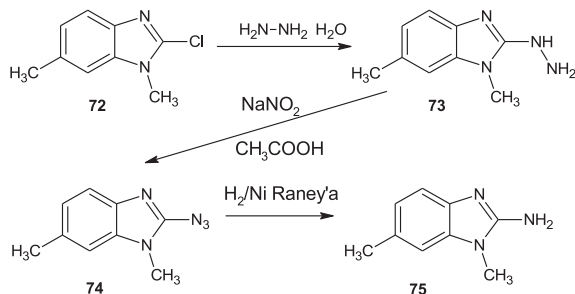
Schemat 21
Scheme 21

W reakcjach 2-metylosulfonylo- (**69**) [38] lub 2-chloro-1*H*-benzimidazolu (**70**) [39] z aminami aromatycznymi otrzymano 2-aryloaminobenzimidazole **71** (Schemat 22).



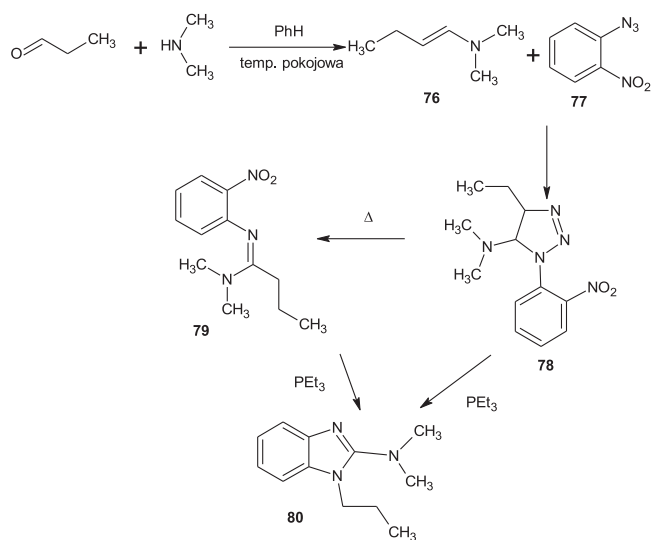
Schemat 22
Scheme 22

2-Chloro-1,6-dimetylo-1*H*-benzimidazol (**72**) z hydrazyną utworzył 2-hydrazyno-1,6-dimetylo-1*H*-benzimidazol (**73**). Jego diazowanie roztworem azotanu(III) sodu w kwasie octowym dało azydek **74**, który po katalitycznej redukcji w obecności niklu Raney'a, utworzył 1,6-dimetylo-2-amino-1*H*-benzimidazol (**75**) [40] (Schemat 23).



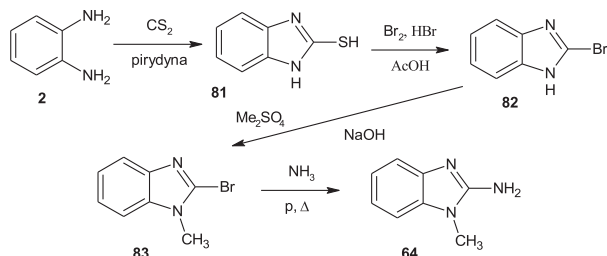
Schemat 23
Scheme 23

Erba i in. [35] opracowali metodę syntezy 2,2-dimetyloamino-1-propylo-1*H*-benzimidazolu (**80**), polegającą na cykloaddycji *o*-nitroazydobenzenu (**77**) z *N,N*-dimetylobut-1-en-1-aminą (**76**). Uzyskano 4-etylo-5-(*N,N*-dimetyloamino)-1-(*o*-nitrofenyleno)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,3-triazolinę (**78**). Triazolina **78** pod wpływem trietylofosfiny utworzyła 2-(*N,N*-dimetyloamino)-1-propylo-1*H*-benzimidazol (**80**) [41]. Z kolei termoliza triazoliny **78** dała amidynę **79**, która cyklizowała, po eliminacji tlenku azotu(IV), dając również związek **80** (Schemat 24).



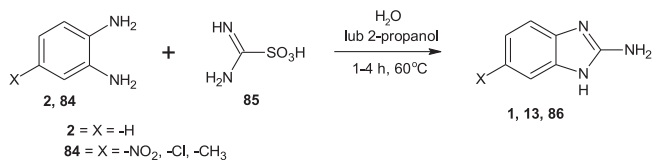
Schemat 24
Scheme 24

1-Metylo-2-aminobenzimidazol (**64**) (Schemat 25) otrzymano w wyniku wieloetapowej syntezy z *o*-fenylenodiaminy (**2**), którą cyklizowano za pomocą disiarczku węgla(IV), uzyskując 2-merkaptopochodną **81**. Jej bromowanie, metylowanie i amonoliza dały związek **64** [42, 43].



Schemat 25
Scheme 25

Pochodne 2-aminobenzimidazolu **1**, **13**, **86**, z wysokimi wydajnościami, otrzymano w reakcjach *o*-fenylenodiamin **2**, **84** z kwasem aminosulfonowym (**85**) [44] (Schemat 26).



Schemat 26

Scheme 26

PODSUMOWANIE

Piśmiennictwo dotyczące syntezy 2-amino-1*H*-benzimidazolu i jego alkiowych czy arylowych pochodnych jest bardzo bogate. W pracy przedstawiono wybrane, najbardziej reprezentatywne metody jego otrzymywania. Oprócz klasycznych już metod syntezy, przedstawiono ich modyfikacje z zastosowaniem różnorodnych katalizatorów, syntezy „one pot” i syntezy prowadzone zgodnie z zasadami „zielonej chemii”.

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] W.P. Nawrocka, A. Nowicka, H. Liszkiewicz, *Wiad. Chem.*, 2012, **66**, 811.
- [2] W.P. Nawrocka, A. Nowicka, H. Liszkiewicz, *Wiad. Chem.*, 2012, **66**, 839.
- [3] S.S. Kukalenko, V.A. Udovenko, V.P. Borusova, N.L. Kulugina, N.M. Burmakin, E.I. Andreeva, B.E. Zaitsev, M.A. Sanin, V.I. Abelentsev, *U.S.S.R. US*, **1**, 636,414, *Otkrytiya Izobret*, 1991, **75**.
- [4] R.K. Mohapatra, U.K. Mishra, S.K. Mishra, A. Mahapatra, D.C. Dash, *J Kor Chem Soc*, 2011, **55**, 926.
- [5] S.O. Podunavac-Kuzmanovic, D.M. Cvetkovic, L.S. Vojinovic, *APTEFF*, 2004, **35**, 239.
- [6] Y.L.N. Murthy, G. Durga, A. Jha, *Med. Chem. Res.*, 2012, **21**, (accepted 24.08.2012)
- [7] A. Nikolova, D. Ivanov, R. Buyunkliev, S. Konstantinov, M. Karivanova, *Arzneimforsh./Drug Res.*, 2001, **51**, 758.
- [8] K.K.W. Shen, *U.S. Patent*, 1976, 3,954,792.
- [9] H.M. Loux, C. Del, *U.S. Patent*, 1961, 3,010,968.
- [10] M. Mousavi, H. Safarizadeh, A. Khosravan, *Corrosion Science*, 2012, **65**, 249.
- [11] R. Rastogi, S. Sharma, *Synthesis*, 1983, 861
- [12] N.J. Leonard, D.Y. Curtin, K.M. Beck, *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 2459.
- [13] G. Pellizzari, A. Gaiter, *Gazz. Chim. Ital.*, 1918, **48**, 151; *CA* 1919, **13**, 1584.
- [14] R.I. Ho, A.R. Day, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 3084.
- [15] A.V. Zeiger, M.M. Joullie, *J. Org. Chem.*, 1977, **42**, 542.
- [16] J. Wright, *Chem. Rev.*, 1951, **48**, 397.
- [17] A.F. Pozharskii, V.V. Kuźmenko, A.M. Simonow, *Khim. Geterotsykl. Soedin.*, 1971, 1105; *C.A.* 1972, **76**, 153676.
- [18] R.J. Stedman, *U.S. Patent*, 1969, 3,455,948, *CA* 1969, **71**, 81369.
- [19] X. Wang, L. Zhang, Y. Xu, D. Krishnamurthy, C.H. Sebahayake, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 7167.
- [20] H. Gosh, R. Yella, J. Nath, B.K. Patel, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, **2008**, 6189.
- [21] Z.K. Wan, E.F. Ousman, N. Papaioannaou, E. Saiah, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 4152.

- [22] V.J. Cee, N.S. Downinig, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 3747.
- [23] P. Saha, T. Ramana, N. Purkati, M.A Ali, R. Paul, T. Panniyamurthy, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 8719.
- [24] G. Evidar, R.A. Batey, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 133
- [25] H. Hammoud, M. Schmitt, F. Bihel, C. Antheaume, J.J. Bourguignon., *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 417.
- [26] S. Sharma, S. Abuzar, *Prog. Drug. Res.*, 1983, **27**.
- [27] H.J. Bzcker, R. Dijkstra; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.*, 1950, **69**, 1348.
- [28] J. Valdez, R. Cedillo, A. Hernandez-Campos, L. Yepez, F. Hernandez-Luiz, G. Navarrete-Vazquez, A. Tapia, R. Cortes, M. Hernandez, R. Castillo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, **12**, 2221.
- [29] P. Das, K.C. Kumar, K.N. Kumar, M.D. Innus, J. Javed Iqbal, N. Srinivas, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 992.
- [30] D.B. Murphy, *J. Org. Chem.*, 1964, **29**, 1613.
- [31] J.C. Watts, German Patent, 1973, 2,204,479, C.A., 1973, **79**, 115592.
- [32] F. Wang, S. Cai, Q. Liao, C. Xi, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 3174.
- [33] J. Xie, F. Zhang, J. li, X. Shi, *Synlett*, 2010, **6**, 901.
- [34] F. Demande, 1973, 2170981, C.A. 1974, **80**, 70806.
- [35] J. Schulze, H. Tannenber, H. Matschiner, *Z. Chem.*, 1980, **20**, 436; C.A. 1981, **94**, 156822.
- [36] A.M. Simonow, N.D. Vitkevich, *Zh. Obshch. Khim.*, 1960, **30**, 590; C.A. 1960, **54**, 24677.
- [37] H. Schiling, K. Trautner, P. Gallien, H. Matschiner, German Patent (DDRP) 1981, 149520; C.A. 1982, **96**, 142855.
- [38] R.D. Carpenter, P.B. DeBredt, K.S. Lam, M.J.J. Kurth, *J. Comb. Chem.*, 2006, **8**, 907.
- [39] P. Lan, F.A. Romero, T.S. Malcolm, B.D. Stevens, D. Wodka, G. Makara, *Tetrahedron Lett*, 2008, **49**, 1910.
- [40] H.J. Backer, R. Dijkstra, *Recl. Trav. Chim. Pays – Bas*, 1950, **69**, 1348.
- [41] E. Erba, G. Mai, D. Pocar, *J.Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1992, **1**, 2709.
- [42] W. Spinelli, M.W. Winkley, T.T. Nguyen, J.F. Moubarak, *J. Med. Chem.*, 1992, **35**, 705.
- [43] B.A. Tertor, V.V. Burykin, P.P. Onischenko, A.S. Markovnik, V.V. Bessonov, *Khim. Geterosikl. Soedin.*, 1973, 1109.
- [44] F. Mohanazdeh, N. Nami, S.S. Hosseini, *Chin. J. Chem.*, 2011, **29**, 1055.

Praca wpłynęła do Redakcji 14 stycznia 2013

KRÓTKA HISTORIA NIEKTÓRYCH WZORÓW

A SHORT HISTORY OF SOME FORMULAS

Wojciech Kroszczyński

*Instytut Chemii, Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny
ul. 3 Maja 54, 08-110 Siedlce
e-mail: w.kroszczynski@gmail.com*

Abstract

Wprowadzenie

1. Początki badań strukturalnych
2. Proste związki aromatyczne
3. Indygo
4. Chryzyna, brazylina, hematoksylina

Piśmiennictwo cytowane



Wojciech Kroszczyński urodził się w 1933 roku w Warszawie. Stopnie naukowe doktora (1969) i doktora habilitowanego (1981) uzyskał w Instytucie Chemii Organicznej PAN. Zajmował się chemią związków naturalnych. Przebywał na stażach naukowych we Włoszech i we Francji. W latach 1992–2000 był przewodniczącym siedleckiego oddziału PTCh. Do emerytury w 2003 roku był zatrudniony na stanowisku profesora nadzwyczajnego w Akademii Podlaskiej w Siedlcach (obecna nazwa uczelni Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny).

ABSTRACT

This article is an attempt to present how the classical detective work has been performed in order to determine chemical structures. In the past, discussion on these examples was the way of learning of the organic chemistry. Thermal degradation was the main method of analysis currently replaced with the spectroscopy. Perhaps the history of chemistry may help to understand mentalities of creators of new branches of science. On the other hand, it gives arguments for a cultivation of „impractical” sciences.

The article describes the earliest attempts to present simple organic formulas undertaken by Couper and Kekulé. Examples of a transformation of aromatic compounds present how results of derivatization led to conclusions concerning structures. Experiments and logic line of thought was supported by a great intuition. More complicated molecules were investigated by degradation reactions. For example, A. Baeyer at the beginning of his investigations concerning indigo, subjected isatin (obtained from indigo by oxidation) to different reducing reagents. He obtained indoldiol, oxindole, indole etc. Then these relatively simple compounds were synthesized and served as by-products for indigo. Some methods of the industrial production of indigo were elaborated on the base of works of Baeyer [16–20]. Similarly, the structures of chrysin, brazilin and haematoxilin have been resolved mainly by their degradation. The final structures were confirmed by synthesis.

Keywords: brazilin, chrysin, haematoxilin, history of chemistry, indigo, salicylic acid
Słowa kluczowe: brazylina, chryzyna, hematoksylina, historia chemii, indygo, kwas salicylowy

WPROWADZENIE

Wywołanie na ekranie komputera strukturalnego wzoru jakiegoś znanego, choćby najbardziej skomplikowanego związku organicznego, pobieżna ocena jego właściwości, znalezienie związanych z nim danych to obecnie kwestia minut. Strukturę dotychczas nie opisanego związku można ustalić w prostych przypadkach w ciągu kilku godzin, w trudniejszych, w ciągu kilku dni. Jednak obawiam się, że rzadko kto spośród ludzi stale stosujących wzory strukturalne potrafiłby wyjaśnić, skąd się wzięły, jakimi sposobami zostały ustalone. Należy pamiętać, że wiele z nich nakreślono w czasach, kiedy nie znano metod współczesnych, kiedy jedynym dostępnym aparatem była waga. Przyjmujemy te wzory zwykle bez zastanowienia, wierzymy w ich prawdziwość. Rzadko zastanawiamy się „skąd się to wzięło, jak na to wpadli”.

Dotyczy to nie tylko chemii. Większość wykształconych ludzi potrafi mówić o osiągnięciach nowoczesnej fizyki, astronomii czy biologii, nie mając pojęcia, na czym się one opierają, z jakich doświadczeń zostały wyprowadzone. Wydaje mi się, że takie podejście prowadzi do pewnego rodzaju bezkrytycyzmu i biernej postawy, skłonności do przyjmowania gotowych formułek.

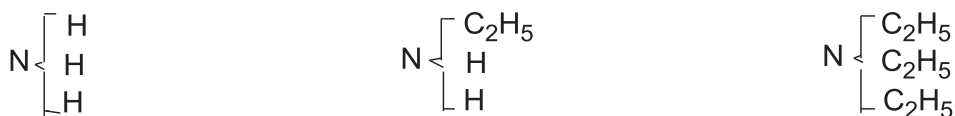
W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat powstały nowe gałęzie chemii i nowe metody badawcze, które umożliwiają ustalenie struktury o wiele szybciej i przy użyciu mniejszej ilości substancji. W rezultacie przeciętnemu współczesnemu absolwentowi chemii, który wpada w przygnębienie, kiedy na zarejestrowanie widma trzeba nieco dłużej poczekać, trudno zrozumieć dziewiętnastowiecznych uczonych, którzy przez całe lata czy dziesięciolecia dochodzili do swych wyników. Reasumując, mamy do czynienia z jeszcze jednym przykładem zerwania więzi między pokoleniami. Celem tego tekstu jest próba przekonania młodszych chemików o tym, jak bardzo działalność naszych poprzedników nosiła charakter pracy detektywistycznej.

1. POCZĄTKI BADAŃ STRUKTURALNYCH

Przez wiele wieków stosowano procesy chemiczne bez wnikania w strukturę reagujących związków, było to po prostu w ówczesnym stanie wiedzy niemożliwe. W XVIII w., postęp w zakresie techniki laboratoryjnej doprowadził do otrzymania wystarczająco czystych związków, zarówno stosunkowo prostych, jak lodowaty kwas octowy (na początku XVIII w.) czy naftalen (w 1831 r.), jak bardziej złożonych, np. chinina i strychnina (1818–1820). Ówczesna chemia organiczna obejmowała głównie związki pochodzenia naturalnego, dlatego ważną rolę w pierwszych badaniach strukturalnych odegrali ludzie powiązani z farmacją.

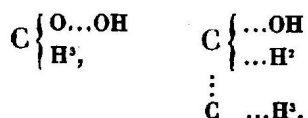
Do rozpoczęcia badań strukturalnych konieczne było uzyskanie dostępu do informacji o ilościowym składzie substancji, czyli przeprowadzenie analizy elementarnej. Pierwsze próby analiz spalania wykonał Lavoisier w 1784 r. Do praktycznego użycia weszła metoda oznaczania węgla i wodoru opracowana przez Gay-Lussaca

i Thenarda (1810 r.). Jak bardzo pracowite były stosowane wówczas metody świadczy fakt, że w pracowni Berzeliusa przebadano w ciągu roku 14 substancji. Dużym osiągnięciem było udoskonalenie metody analizy elementarnej przez Liebiga w 1830 roku. W tym samym roku Dumas przedstawił metodę oznaczania azotu. W 1808 roku znano już skład amoniaku, chlorowodoru i ditlenku węgla. Potem przyszła kolej na tlenki i sole. W miarę dalszego doskonalenia techniki laboratoryjnej oraz wzrostu liczby zbadanych i opisanych związków organicznych pojawiały się próby usystematyzowania zebranego materiału. Ich autorzy poszukiwali występujących w wielu związkach, wspólnych elementów budowy. W pierwszych latach XIX w., wkrótce po pracach Daltona, różni badacze (Gay-Lussac i Liebig) zaobserwowali występowanie pewnych ugrupowań atomów (grupy cyjanowej i benzoilowej), co pozwoliło na sformułowanie pojęcia rodników. Rozwijając tę teorię, Berzelius sformułował zasadę dualizmu, z której wynikało, że rodniki łączą się ze sobą dzięki odmiennym ładunkom elektrostatycznym i starał się te rodniki scharakteryzować. Teoria dualistyczna bardzo pomogła w uporządkowaniu danych doświadczalnych ale podział atomów i rodników na mające ładunek ujemny (jak chlor) i dodatni (jak wodór) został uznany za przestarzały po stwierdzeniu, że w reakcji podstawienia te pierwiastki mogą się wzajemnie zastępować. Teorię dualistyczną zastąpiło przekonanie, że molekuly stanowią zamkniętą całość. Próba usystematyzowania połączeń organicznych, opartą na tej, unitarnej teorii, była przedstawiona przez Dumasa w 1838 r., teoria typów, w której wyprowadzano je od prostych związków, takich jak woda, czy amoniak. W ciągu pierwszej połowy XIX w. nie doszło do powszechnego uzgodnienia sposobu podawania wzorów sumarycznych, stosowano też rozmaite wartości mas atomowych. Masy atomowe obliczono porównując skład wielu prostych związków nieorganicznych (np. węglanów) a także gazów, wykorzystując prawa Avogadro i Gay-Lussaca, przy czym początkowo nie uwzględniano faktu, że badane gazy (wodór, tlen, azot) występują w postaci molekuł złożonych z dwóch atomów. Ułożenia tabeli mas atomowych bliskiej do stosowanej obecnie dokonano dzięki pracom Laurenta, Gerhardta i Cannizzaro w latach 1846–1860. Zaobserwowanie zjawiska izomerii (najpierw w związkach nieorganicznych, w 1823 r. i wkrótce potem w związkach organicznych) spowodowało, że zaznaczenie sposobu w jaki są ze sobą związane poszczególne atomy stało się konieczne. Przyjęte formy zapisu ulegały zmianom. Dla zilustrowania, że aminy należą do związków typu amoniaku, Hofmann w 1850 r. zaznaczał powiązania atomów i ich grup za pomocą klamry [1, 2].



Rysunek 1. Amoniak, etyloamina i trietyloamina (1850)
 Figure 1. Ammonia, ethylamine and triethylamine (1850)

W podobny sposób, powiązania między atomami przedstawiał Gerhardt [3]. Bardziej rozwinięte wzory strukturalne, jako jeden z pierwszych, stosował Couper, opierając się na założeniu, że węgiel jest czterowartościowy. Rysunek 2 przedstawia wzory metanolu i etanolu opublikowane w jego artykule „Sur une nouvelle théorie chimique” w 1858 r. [4]. Prawie jednocześnie z podobnymi sugestiami wystąpił Kekulé [5].



Rysunek 2. Metanol i etanol (1858)

Figure 2. Methanol and ethanol (1858)

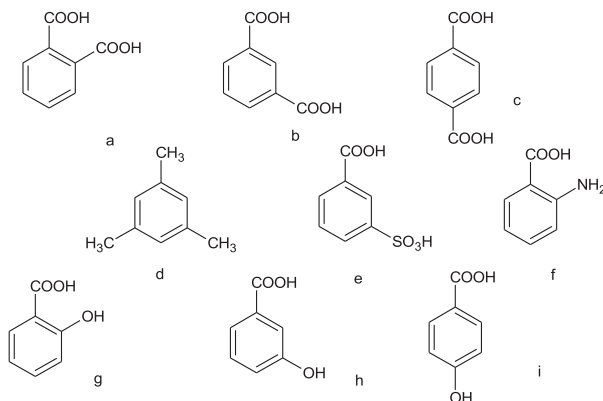
Trzeba wspomnieć, że w większości prac publikowanych w owym okresie nie umieszczano w ogóle wzorów lub umieszczano tylko wzory sumaryczne. Artykuły zawierały przede wszystkim opisy wykonywanych reakcji oraz właściwości związków.

Punktem zwrotnym dla ustalania struktur w chemii organicznej stało się przyjęcie dla związków aromatycznych wzoru, jaki Kekulé zaproponował w 1865 r. [6]. Pomimo licznych opracowań na ten temat, mam wrażenie, że w świadomości ogółu przeważa przekonanie o decydującej roli intuicji uczonego, mniej zaś o tym, że towarzyszyło jej logiczne rozumowanie oparte na wynikach analizy elementarnej (tzn. podkreślenie dużej zawartości węgla w stosunku do wodoru) oraz na rozważaniu liczby możliwych izomerów w przypadku mono, di- i tri podstawionych benzenu, popartym wieloma syntezami, które wykonał Kekulé [7] i jego współpracownicy – Körner [8] i Mayer [9].

2. PROSTE ZWIĄZKI AROMATYCZNE

W osiemnastym wieku podstawą wnioskowania o budowie molekuł była analiza elementarna i przekształcenia związków w ich pochodne. Wykorzystywano reakcje grup funkcyjnych, jak np. utlenienie grupy metylowej do karboksylowej, wymianę grupy sulfonowej na karboksylową, redukcję grupy nitrowej do aminowej itp. Ponieważ nie było metody bezpośredniego ustalenia wzajemnego położenia podstawników, trzeba było je określać w wyniku otrzymania logicznego ciągu powiązań między poszczególnymi związkami. Spośród trzech izomerów kwasu benzenodi-karboksylowego najwcześniej (w 1836 r.) otrzymano kwas fталowy. Ponieważ łatwo powstawał z niego bezwodnik, można było podstawnikom przypisać położenia 1,2. Jego izomer, kwas izoftalowy otrzymano z mezytylenu (1,3,5-trimetylobenzenu) lub kwasu sulfobenzoowego [10]. Jednym z argumentów na przypisanie dla mezytylenu budowy symetrycznej było to, że nie znaleziono izomerów jego monobromo-

pochoďnej. Utlenienie grup metylowych do karboksylowych i dekarboksylacja jednej z nich prowadziła do kwasu izoftalowego. W tej sytuacji trzeci z kwasów musiał mieć podstawniki w położeńiach 1,4 [11]. Kwas ten nazwano tereftalowym. Za taką budową przemawiał też pogląd, który wyraził Kekulé, że podczas reakcji podstawienia w pierścieniu nowy podstawnik umieszcza się w położeńiu najbardziej oddalonym od już obecnego. Przypuszczenie te okazało się słuszne w przypadku głównego produktu bromowania toluenu a kwas tereftalowy został zsyntetyzowany z 4-bromotoluenu. W podobny sposób przypisywano położeńie podstawników w kwasach hydroksybenzoesowych. Najwcześniej, bo w 1838 r. poznano kwas salicyłowy a w 1853 r. Gerland otrzymał go z kwasu antranilowego [12]. Z kolei kwas antranilowy otrzymano przez nitrowanie kwasu bromobenzoesowego i redukcję obydwóch izomerycznych bromonitrokwasów. Logiczne rozumowanie prowadziło autorów do wniosku, że ani kwas salicyłowy, ani tzw. kwas oksybenzoesowy nie mają podstawników w położeńiach 1,4 [13]. Kwas oksybenzoesowy otrzymywano też z kwasu sulfobenzoesowego, co wskazywało na podobny układ jak w kwasie izoftalowym (czyli 1,3). Wobec tego trzeci ze znanych kwasów musiał być kwasem 4-hydroksybenzoesowym. Tak więc, jeśli nie można było udowodnić budowy jakiegoś związku przez uzyskanie go ze związku o znanej strukturze, dokonywano tego przez eliminację możliwych izomerów. Nie obeszło się przy tym bez pomyłek. Początkowo na podstawie wywodu logicznego, ale opartego na błędnym założeniu, Gräbe uważał, że w kwasie salicyłowym podstawniki są w pozycji 1,4 zamiast 1,2 [11]. Jego błąd został poprawiony 4 lata później przez Petersena, który zestawiał dane ponad dwudziestu pochodnych benzenu [14]. Trzeba dodać, że większość wymienionych wcześniej prac nie zawierała wzorów strukturalnych.



Rysunek 3. (a) Kwas ftalowy, (b) kwas izoftalowy, (c) kwas tereftalowy, (d) mezytylen, (e) kwas sulfobenzoesowy, (f) kwas antranilowy, (g) kwas salicyłowy, (h) kwas oksybenzoesowy, (i) kwas *p*-hydroksybenzoesowy

Figure 3. (a) Phthalic acid, (b) isophthalic acid, (c) terephthalic acid, (d) mesitylene, (e) sulfobenzoic acid, (f) anthranilic acid, (g) salicylic acid, (h) oxybenzoic acid, (i) *p*-hydroxybenzoic acid

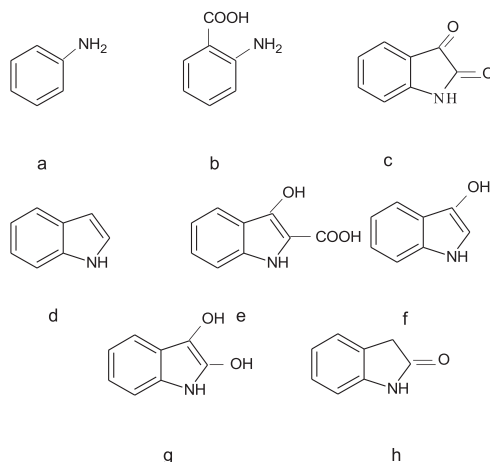
Uznana metodą potwierdzenia struktury związków aromatycznych była liczba możliwych do otrzymania izomerycznych pochodnych, zgodnie z przewidywaniami jakie sformułował Kekulé [8]. Na przykład po wprowadzeniu do pierścienia benzenowego trzeciego podstawnika liczba wytworzonych izomerów zależy od położenia w związku wyjściowym. Z układu 1,2 mogły powstać dwa izomery, z układu 1,3 – trzy, a z układu 1,4 tylko jeden związek [15]. (Uwaga: w tym rozdziale, w zasadzie zastosowano nazwy odpowiadające użytym przez ówczesnych autorów, unikając jednak określeń orto i meta, bo to może prowadzić do nieporozumień. Aby się o tym przekonać, wystarczy w artykule Petersena [14] spojrzeć na wzór „ortonitroaniliny”, obok którego znajduje się uwaga „dawniej paranitroanilina”, ale wzór przedstawia układ podstawników 1,3. Nie jest to pomyłka, przez pewien czas układ 1,2 nazywano meta, zaś 1,3 – orto.)

3. INDYGO

Badano coraz bardziej skomplikowane molekuly. Wymagało to zmiany strategii: związek poddawano reakcjom degradacji, wyodrębniano otrzymane przy tym fragmenty, ustalano ich budowę a następnie podejmowano próby syntezy. Jednym z pierwszych tak rozpracowanych związków było indygo, barwnik uzyskiwany z roślin rodzaju *Indigofera*.

Pierwsze przekształcenie aniliny w indygo nastąpiło już w 1826 r., ponownie zrobił to Fritzsche dziesięć lat później, ogrzewając barwnik z KOH. Otrzymał on też kwas antranilowy. W 1841 r. Laurent i Erdmann utlenili kwasem azotowym indygo do izatyny.

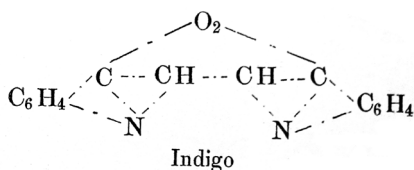
Szczegółowe badania w tej dziedzinie rozpoczął w 1865 r. Baeyer. Przez działanie środków redukujących otrzymał z izatyny dioksyindol, oksindol oraz stosunkowo prosty związek – indol. Ze wszystkich tych związków można było otrzymać anilinę, co utwierdziło Baeyera w przekonaniu, że występuje w nich pierścień aromatyczny. Doszedł też do wniosku, że spośród pozostałych atomów węgla tylko jeden jest związany z pierścieniem benzenowym, ponieważ w produktach utlenienia nie było kwasu ftalowego. Baeyer zauważył, że podobnie jak w przypadku etylobenzenu, atom węgla niezwiązany z pierścieniem łatwo się odrywa [16].



Rysunek 4. Produkty przekształceń indygo: (a) anilina, (b) kwas antranilowy, (c) izatyna, (d) indol, (e) kwas indoksylowy, (f) indoksył, (g) indoldiol (h) oksindol

Figure 4. Products of indigo transformation: (a) aniline, (b) anthranilic acid, (c) isatin, (d) indole, (e) indoxyl, (f) indoxyl, (g) indoldiol, (h) oxindole

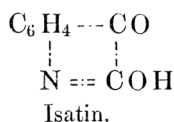
W 1878 r. Baeyer opisał syntezę, w której wychodząc z kwasu fenyllooctowego otrzymał oxindol oraz izatynę [17]. W dalszych badaniach prowadzonych wspólnie z Emmerlingiem otrzymał indygo z izatyny. W kolejnych latach zespół Baeyera opracował metodę produkcji barwnika z kwasu nitrocynamonowego (*o*-nitrofenylopropenowego), uzyskał kwas indoksylowy oraz indoksył [18]. Synteza z bis(nitrofenylo)acetylenem, w której zastosował cały łańcuch węglowy występujący w indygo umożliwiła przedstawienie w 1882 r. propozycji wzoru [19].



Rysunek 5. Indygo (1882)

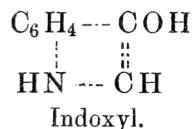
Figure 5. Indigo (1882)

Wzór ten skorygował Baeyer rok później, gdy wyjaśnił położenia atomów wodoru, w ten sposób, że zsyntetyzował *N,N'*-dietyloindygo, związek, który miał własności podobne, jak indygo. Przedstawił wzory dla izatyny, indoksyłu oraz indygo [20].



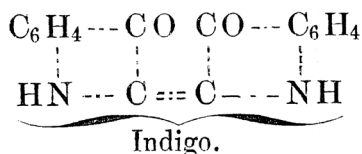
Rysunek 6. Izatyna (1883)

Figure 6. Isatin (1883)



Rysunek 7. Indoksyl (1883)

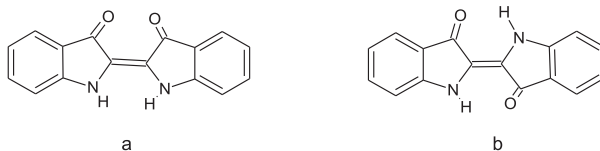
Figure 7. Indoxyl (1883)



Rysunek 8. Indygo (1883)

Figure 8. Indigo (1883)

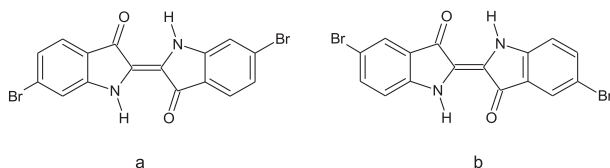
Pomimo tego, że indygo wytwarzano w skali tysięcy ton, na pełne wyjaśnienie struktury trzeba było czekać do lat dwudziestych XX w. Wcześniej skłaniano się do przypisywania temu błękitnemu barwnikowi raczej budowy *cis*, niż *trans*.

Rysunek 9. Indygo (a) izomer *cis*, (b) izomer *trans*Figure 9. Indigo (a) isomer *cis*, (b) isomer *trans*

Rozstrzygnięcie na korzyść izomeru *trans* przyniosły pomiary widma tej grupy barwników [21]. Pierwsze prace, których autorzy powoływali się na widma w ultrafiolecie pojawiły się dopiero pod koniec XIX w.

Wśród najwcześniejszych stosujących takie widma spotykamy nazwiska Nenckiego i Marchlewskiego. W tym samym okresie wyniki analizy elementarnej mogły zostać wsparte oznaczeniami masy molekularnej. Dzięki pracom Hoffmanna (1867 i Meyera (1877 r.) uzyskano metody wykorzystujące gęstość par, a prace Raoult'a (1882) umożliwiły badanie substancji nielotnych. Metody te szybko znalazły szerokie zastosowanie [22].

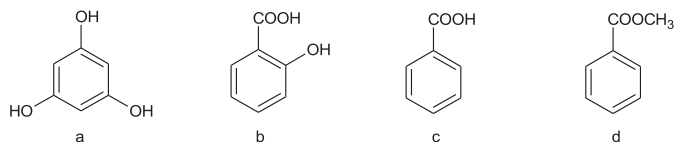
Ustalenie wzoru indygo pomogło w wyjaśnieniu budowy barwnika znanego w starożytności i kilkunastokrotnie droższego wtedy, niż złoto. Oznaką potęgi i bogactwa była w dawnych czasach purpura. Potrzebny do ufarbowania królewskiego płaszcza barwnik otrzymywano z pewnego gatunku ślimaków. Aby ustalić strukturę purpury antycznej w pierwszych latach XX w. trzeba było wydobyć z 12000 ślimaków tyle czystego barwnika, by można było w nim określić procentową zawartość węgla, wodoru, azotu i bromu, tzn. ponad 1 g. Wkrótce po ustaleniu struktury indyga było wiadomo, że purpura antyczna jest jego dibromopochodną. Ponieważ jednak istniało blisko 20 możliwości napisania wzoru dibromoindyga, przyjęto (na podstawie dobrej rozpuszczalności), że molekula jest symetryczna (co zawęziło zakres poszukiwań), przeprowadzono szereg syntez wychodząc z odpowiednich bromonitrokwasów lub bromonitroaldehidów aromatycznych a następnie porównując właściwości produktów syntetycznych o znanej budowie z produktem pochodzenia naturalnego znaleziono właściwą strukturę, tzn. że jest to 6,6'-dibromoindygo (Rys. 10a.) (początkowo sądzono, że jest to izomer 5,5' - Rys. 10b)) [23].



Rysunek 10. Izomery dibromoindygo
Figure 10. Isomers of dibromoindigo

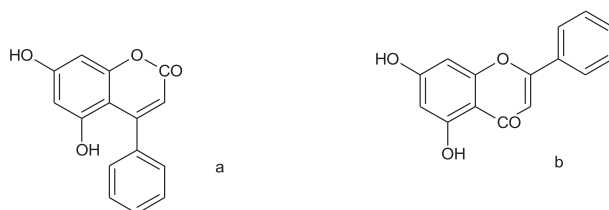
4. LUTEOLINA, CHRZYŻYNA, BRAZYLYNA

Luteolina była stosowana jeszcze w czasach Juliusza Cezara, a czysty związek wyodrębnił Chevreul w 1832 r. Chryżyna była wykryta w pączkach topoli (*Populus nigra*) i dokładnie zbadana w latach 1873–74 przez Piccarda, który ustalił wzór sumaryczny $C_{15}H_{10}O_4$ i stwierdził w niej obecność grup hydroksylowych, zdolnych do wytworzenia pochodnych metylowych. Hydroliza w warunkach zasadowych prowadziła do uzyskania floroglucyny, kwasu salicylowego, kwasu benzoowego oraz małych ilości acetofenonu.



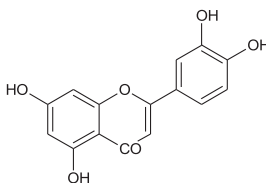
Rysunek 11. (a) Floroglucyna, (b) kwas salicylowy, (c) kwas benzoowy, d) acetofenon
Figure 11. (a) Phloroglucine, (b) salicylic acid, (c) benzoic acid, (d) acetophenone

Piccard nie zdołał jednak sformułować przekonujących wniosków co do struktury. Udało się to Kostaneckiemu (w 1893 r.), głównie dzięki jego doświadczeniu w zakresie syntezy pochodnych ksantonu [24]. Kostanecki wiedział, że sąsiedztwo grupy karbonylowej utrudnia alkilowanie grupy hydroksylowej. Z obecności aceto-fenonu w produktach rozkładu wywnioskował, że chryzyna może być otrzymana z kwasu benzoilooctowego oraz floroglucyny. Rozpatrywał dwie możliwości wzoru chryzyny (Rys. 12), bardziej prawdopodobna wydała mu się druga, oznaczona literą b. Przypuszczenie te potwierdził przez syntezę 6 lat później [25]. Synteza polegała na ogrzewaniu eteru floroglucyny (czyli trimetoksybenzenu) z estrem kwasu benzoesowego w obecności sodu a następnie gotowaniu wytworzonego produktu ze stężonym kwasem jodowodorowym, co prowadziło do hydrolizy eteru, a w konsekwencji do zamknięcia pierścienia.



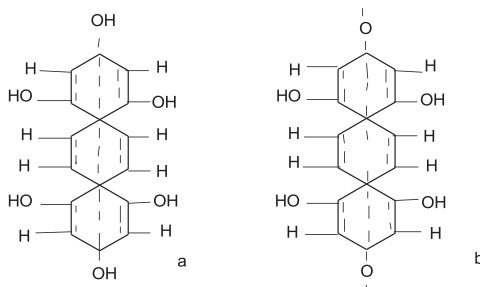
Rysunek 12. Proponowane struktury chryzyny
Figure 12. Proposed structures of chrysin

W analogiczny sposób przeprowadził syntezę luteoliny (Rys. 13), barwnika rezedy barwierskiej *Reseda luteola* [26].



Rysunek 13. Luteolina
Figure 13. Luteolin

W 1899 roku Kostanecki zajął się barwnikami drzew, czerwonym z *Caesalpinia brasiliensis* – brazyliną i niebieskim z *Haematoxylum campechianum* – hematoksyliną. Barwniki te były znane i wykorzystywane do barwienia włókien już w XVI w., ich nazwy pochodziły od ich koloru. O tym, jak były cenne, świadczy fakt, że tereny z których pochodziła brazylina uzyskały nazwę Brazylii. Barwniki te wyodrębnił Chevreul w 1808 r. Nie udało mu się otrzymać pochodnych przez nitrowanie, bromowanie ani wodorowanie, opisał produkt utleniania hematoksyliny – hemateinę [27]. Propozycję wzoru hematoksyliny (Rys. 14a) i hemateiny (Rys. 14b) opublikowano w 1871 r., autor doniesienia (Reim) zreferował, że hematoksylina ma słodki smak i jest wrażliwa na środowisko zasadowe.



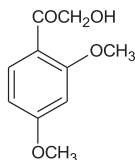
Rysunek 14. (a) Hematoksylina i (b) hemateina
 Figure 14. (a) Haematoxilin and (b) haemathein

Schall w 1894 r. przeprowadził szereg reakcji brazyliny. Utlenił ją a z produktu utlenienia uzyskał pochodne diacetylową i dimetylową. Związki te nie reagowały z odczynnikami na grupę ketonową, natomiast pochodna dimetylowa dawała się dalej utlenić do kwasu *p*-metoksyalicylowego. Kostanecki przyjął, że w związkach występuje grupa ketonowa, ale nie reaguje ona z powodu przeszkód przestrzennych, zaś produktem utleniania jest jeden z dwóch związków przedstawionych na Rysunku 15 [28].



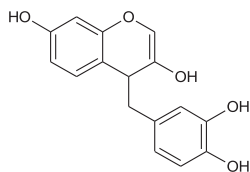
Rysunek 15. Proponowane struktury produktu utleniania brazyliny
 Figure 15. Proposed structures of the brasilin oxidation product

Dla rozstrzygnięcia wątpliwości związek ogrzewano z alkoholem sodu, w wyniku czego otrzymano dimetylowy eter 2,4-trihydroksyacetonenu (Rys. 16) oraz kwas mrówkowy.



Rysunek 16. Dimetylowy eter 2,4-trihydroksyacetonenu
 Figure 16. Dimethyl ether of trihydroxyacetophenone

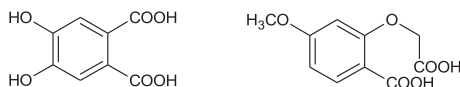
Na tej podstawie Kostanecki przypisał brazylinie wzór (Rys. 17).



Rysunek 17. Brazylina (1899)

Figure 17. Brasilin (1899)

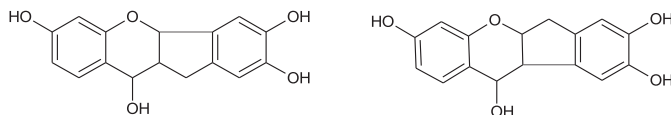
Wkrótce po tym (1901) Perkin zakwestionował tę strukturę, ponieważ wytworzone przez niego produkty utleniania (Rys. 18) nie pasowały do wzoru Kostaneckiego.



Rysunek 18. Produkty utleniania brazyliny

Figure 18. Oxidation products of brasilin

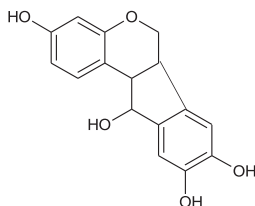
Perkin zaproponował dwa alternatywne, tetracykliczne wzory brazyliny (Rys. 19) [29].



Rysunek 19. Proponowane struktury brazyliny (1901)

Figure 19. Proposed structures of brasilin (1901)

W kolejnej publikacji Kostanecki przyznał częściowo rację Perkinowi, dokonał rewizji struktury brazyliny na inny (Rys. 20) [30].

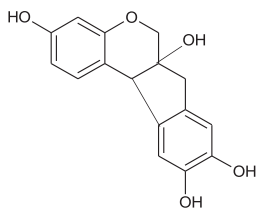


Rysunek 20. Brazylina (1902)

Figure 20. Brasilin (1902)

I ten wzór został skorygowany w 1904 r. przez Wernera i Pfeiffera, drugorzędową grupę hydroksylową zastąpiono grupą trzeciorzędową. Wzór ten (Rys. 21) potwierdziły prace Perkina i Robinsona [31, 32]. Kostanecki zmarł w pełni sił twór-

czych (w wieku 50 lat), właśnie kiedy miał otrzymać stanowisko na uniwersytecie w Krakowie [33]. Jako trwały ślad rywalizacji dwóch wybitnych uczonych, reakcja tworzenia pochodnych γ -pyronu z eterów aromatycznych α -hydroksyketonów otrzymała nazwę annelacji Kostaneckiego-Robinsona. Pełną syntezę brazyliny opublikowano w 1926 r. [34].

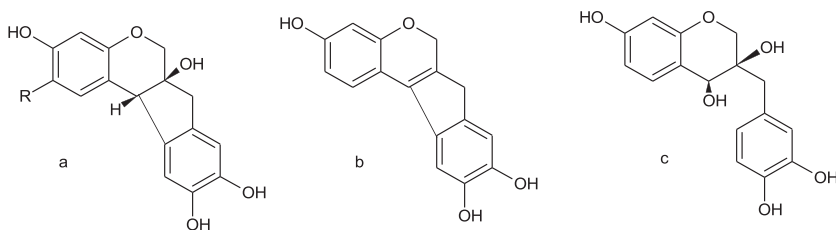


Rysunek 21. Brazylina (1904)

Figure 21. Brasilin (1904)

Konfigurację *cis* złącza pierścieni w brazylinie (Rys. 22a, R=H) i hematoksylinie (Rys. 22a, R=OH) udowodniono dopiero w 1965 r. (Craig) na podstawie badania reakcji eliminacji brazyliny do związku przedstawionego na Rys. 22b [35].

Konfigurację absolutną ustalił 22 lata później zespół japoński otrzymując brazylinę ze związku flawonowego wyodrębnionego z rośliny *Caesalpinia sappan* (Rys. 22c), którego konfigurację określono metodą Horeau (metoda oparta na pomiarze skręcalności produktów reakcji z mieszaniną racemiczną kwasu 2-fenylomasłowego, wykorzystująca fakt, że szybkość tej reakcji jest różna dla różnych diastereoizomerów) [36].



Rysunek 22. (a) Brazylina (R=H) i hematoksylina (R=OH), (b) produkt odwodnienia brazyliny, (c) związek wyodrębniony z *Caesalpinia sappan*

Figure 22. (a) Brasilin (R=H) i haematoxilin (R=OH), (b) brasilin dehydration product, (c) compound isolated from *Caesalpinia sappan*

Jak z tego widać, od wyodrębnienia brazyliny do ustalenia jej absolutnej konfiguracji upłynęło ponad 170 lat, a w tym czasie opublikowano wiele artykułów.

Warto wspomnieć, że w przypadku znacznie prostszej struktury – kamfory, od momentu ogłoszenia pierwszych propozycji wzoru w 1870 roku, w ciągu następujących dwóch dekad, do ukazania się wzoru Bredta przedstawiono blisko 30 różnych wersji.

Nie tylko ogrom włożonej pracy jest godny uwagi w historii ustalania i zapisu struktur chemii organicznej. Historia chemii organicznej dostarcza mocnych argu-

mentów za prowadzeniem „niepraktycznych” badań. Twórcy chemii ani im współcześni, nie przewidywali wpływu jaki te badania będą miały na powstanie i rozwój przemysłu barwników, leków czy tworzyw. Nawet Bolesław Prus, przecież jeden z najbardziej świątłych ludzi swej epoki, z wyraźną aprobatą pisze w 1879 roku o swym przyjacielu Piotrze Rakowskim, który „otworzył fabrykę kredy szlamowanej w Chełmie”, natomiast dość lekceważąco wypowiada się o jego poprzedniej działalności na polu chemii organicznej („Kariere swoją zaczął jako asystent prof. Nenckiego w Bernie, a potem prof. Graebego w Królewcu, widząc jednak, że tworzenie nowych a pamięć obciążających związków chemicznych świata nie zbawi, przerzucił się na stronę praktyczną i studiował fabrykację cukru, skór rękawicznicznych, podlewania zwierciadeł, szlamowania kredy”) [37].

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] W.H. Brock, *Historia chemii*, Prószyński i S-ka, Warszawa 1999.
- [2] J.R. Partington, *A History of Chemistry*, Mac Millan&Co LTD, New York 1962.
- [3] K.F. Gerhardt, *Liebigs Ann. Chem.*, 1852, **82**, 127.
- [4] A.S. Couper, *C.R. Acad. Sci.*, 1858, **46**, 1157.
- [5] I.Z. Siemion, *Wiad. Chem.*, 2012, **66**, 159.
- [6] R. Mierzecki, *Historyczny rozwój pojęć chemicznych*, PWN, Warszawa 1985.
- [7] A. Kekulé, *Liebigs Ann. Chem.*, 1866, **137**, 129.
- [8] G. Körner, *Liebigs Ann. Chem.*, 1866, **137**, 197.
- [9] A. Mayer, *Liebigs Ann. Chem.*, 1866, **137**, 219.
- [10] V. Mayer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1869, **2**, 141.
- [11] C. Gräbe, *Liebigs Ann. Chem.*, 1869, **149**, 1.
- [12] B. Gerland. W., *Liebigs Ann. Chem.*, 1853, **86**, 143.
- [13] H. Hübner, A. Petermann, *Liebigs Ann. Chem.*, 1869, **149**, 129.
- [14] T. Petersen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1873, **6**, 368.
- [15] G. Körner, *Gazz. chim. Ital.*, 1874, **4**, 305.
- [16] A. Baeyer, C.A. Knop, *Liebigs Ann. Chem.*, 1866, **140**, 1, 295.
- [17] A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1878, **11**, 1228.
- [18] A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1880, **13**, 2254.
- [19] A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1882, **15**, 50.
- [20] A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1883, **16**, 2188.
- [21] T. Posner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1926, **59**, 1799.
- [22] P. Walden, *Geschichte der Organische Chemie seit 1880*, Springer Verlag, Berlin 1941.
- [23] P. Friedlaender, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1909, **42**, 765.
- [24] S. Kostanecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1893, **26**, 2901.
- [25] W. Feuerstein, St. Kostanecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1899, **32**, 1024.
- [26] St. Kostanecki, A. Różycki, J. Tambor, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1900, **33**, 3410.
- [27] F. Reim, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1871, **4**, 329.
- [28] St. Kostanecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1900, **33**, 1024.
- [29] A.W. Gilbody, W.H. Perkin, J. Yates, *J. Chem. Soc.*, 1901, **79**, 1396.
- [30] St. Kostanecki, V. Lampe, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1902, **35**, 1667.
- [31] P. Pfeiffer, J. Grimmer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1917, **50**, 1917.

-
- [32] W.H. Perkin, R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 1909, **95**, 381.
[33] J. Tambor, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1912, **45**, 1683.
[34] W.H. Perkin, J.N. Ray, R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 1926, 941.
[35] J.C. Craig, A.R. Naik, R. Pratt, E. Johnson, N.S. Bhacca, *J. Org. Chem.*, 1965, **30**, 1573.
[36] M. Namikoshi, H. Nagata, H. Yamada, M. Nagai, T. Saitoh, *Chem. Pharm. Bull.*, 1987, **35**, 2761.
[37] B. Prus, *Kroniki tygodniowe*, 1879, **4**, 127, PIW Warszawa 1955.

Praca wpłynęła do Redakcji 19 marca 2013

**ENANCJOSELEKTYWNA ENZYMATYCZNA
DESOMETRYZACJA KATALIZOWANA LIPAZAMI
CZĘŚĆ I. ZWIĄZKI PROCHIRALNE**

ENANTIOSELECTIVE ENZYMATIC
DESYMMETRIZATION CATALYZED IN THE PRESENCE
OF LIPASE. PART I. PROCHIRAL COMPOUNDS

**Renata Kołodziejska^{*}, Aleksandra Karczmar-
ska-Wódzka^{*}, Agnieszka Tafelska-Kaczmarek^{**}, Renata Stu-
dzińska^{*}, Marcin Dramiński^{*}**

^{} Katedra i Zakład Chemii Ogólnej, Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK Toruń
ul. Dębowa 3, 85-626 Bydgoszcz*

*^{**} Katedra Chemii Organicznej, UMK Toruń
ul. Gagarina 7, 87-100 Toruń*

*Katedra i Zakład Chemii Ogólnej, Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK Toruń
ul. Dębowa 3, 85-626 Bydgoszcz*

Abstract

Wprowadzenie

1. Desymetryzacja w reakcji enzymatycznej aspekt termodynamiczny i kinetyczny
2. Zastosowanie lipaz w syntezie asymetrycznej
 - 2.1. Budowa centrum aktywnego a stereoselektywność
 - 2.2. Kierunek reakcji enzymatycznej
 - 2.3. Przykłady enzymatycznej reakcji desymetryzacji związków prochiralnych w obecności lipazy jako katalizatora

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane



Dr Renata Kołodziejcka, pracownik Katedry i Zakładu Chemii Ogólnej *Collegium Medicum* w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki związane są z badaniami nad regio- i stereoselektywnymi właściwościami biokatalizatorów oraz modyfikacją analogów nukleozydów pirymidynowych.



Mgr Aleksandra Karczmarska-Wódzka, ukończyła chemię na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu. Pracę magisterską wykonała w Zakładzie Chemii Organicznej. Obecnie pracuje w Katedrze i Zakładzie Chemii Ogólnej *Collegium Medicum* w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. W ramach pracy doktorskiej zajmuje się enancjoselektywną redukcją analogów nukleozydowych.



Dr Agnieszka Tafelska-Kaczmarek, pracownik Katedry Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki obejmują badania nad asymetryczną syntezą fluoropochodnych związków biologicznie czynnych.



Dr Renata Studzińska, pracownik Katedry i Zakładu Chemii Ogólnej *Collegium Medicum* w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki związane są z badaniami nad syntezą zmodyfikowanych analogów nukleozydów pirymidynowych.



Prof. dr hab. Marcin Dramiński, kieruje pracą w Zakładzie Chemii Ogólnej *Collegium Medicum*. Interesuje się chemią i stereochemią syntez związanych z analogami nukleozydów pirymidynowych i dydaktyką przedkliniczną dla studentów medycyny i kierunków pokrewnych.

ABSTRACT

In the enzymatic asymmetric synthesis, the enzyme allows the desymmetrization of achiral compounds resulting in chiral compounds of high optical purity. Therefore, this type of biotransformation is known as enantioselective enzymatic desymmetrization (EED) [1–11]. This method is related to the generation of an asymmetry (loss of symmetry elements) in prochiral molecules (most often an sp^3 or sp^2 hybridized carbon atom), in *meso* synthones, and centrosymmetric compounds. An achiral center of the tetrahedral system is defined as a prochiral one if it becomes chiral as a result of one of the two substituents replacement which, when separated from the particles, are indistinguishable (Scheme 1, 2) [1–4, 9, 12].

Asymmetric synthesis is enantioselective when one of the enantiotopic groups or faces of an optically inactive compound is biotransformed faster than the other (Scheme 3–5) [1, 10, 11, 13–15].

Lipases are enzymes of highest importance in stereoselective organic synthesis, mainly due to their exceptionally broad substrate tolerance, stability, activity in unphysiological systems, and relatively low price [9, 14]. The mechanism of enzymatic hydrolysis catalysed by hydrolases is similar to that observed in the chemical hydrolysis with the use of base. The selectivity of enzymatic catalysis depends on the substrate orientation in the enzyme active site (Scheme 6, 7) [25–29].

Lipases were successfully used for the desymmetrization of different prochiral diesters, alcohols and amines. Most lipases preferentially convert the same prochiral groups in the above mentioned types of reaction. This allows the preparation of the both enantiomers of the product in high chemical and optical yield (Scheme 9–13) [9, 13, 32–56].

Keywords: prochiral compounds, desymmetrization, transesterification, hydrolysis, lipase

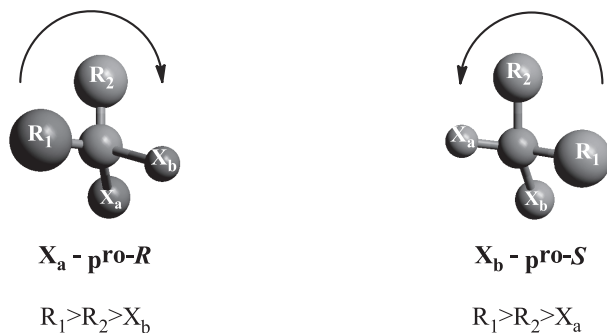
Słowa kluczowe: związki prochiralne, desymetryzacja, transestryfikacja, hydroliza, lipazy

WPROWADZENIE

Synteza asymetryczna jest reakcją, w której cząsteczka achiralna jest przekształcona w cząsteczkę chiralną w taki sposób, że produkty stereoizomeryczne tworzą się w nierównych ilościach [1–4]. Przykładem syntezy asymetrycznej jest enancjoselektywna enzymatyczna desymetryzacja (EED).

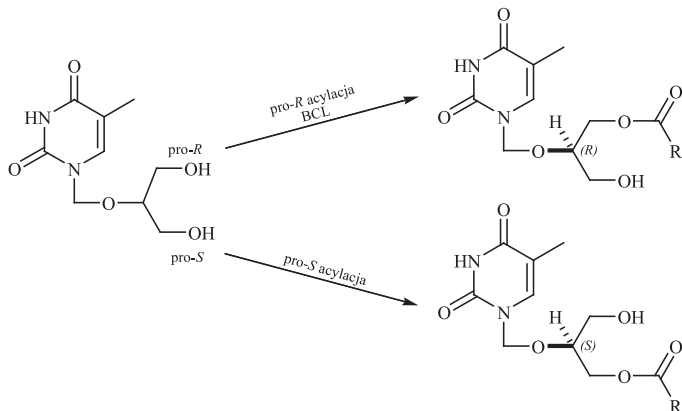
W EED stereogeniczna struktura białka katalitycznego generuje asymetrię w związkach achiralnych prowadząc do uzyskania związków chiralnych o wysokiej czystości optycznej [6]. EED stanowi jedną z ciekawszych metod syntezy stereoselektywnej, ponieważ pozwala na bezpośrednie osiągnięcie wysokich nadmiarów enancjomerycznych, z maksymalną 100% wydajnością [5–11]. Generowanie asymetrii wiąże się z utratą elementów symetrii w cząsteczkach prochiralnych (najczęściej atom węgla o hybrydyzacji sp^3 lub sp^2), w mezo-syntonach i związkach centrosymetrycznych.

Z uwagi na temat niniejszego opracowania szczegółowo zostanie omówiona synteza EED z prochiralnym tetraedrycznym atomem węgla. Centrum achiralne w układzie tetraedrycznym określa się jako prochiralne, jeśli w wyniku zastąpienia jednego z dwóch podstawników, które w oderwaniu od cząsteczki są nierozróżnialne, staje się chiralne. Innymi słowy w cząsteczce prochiralnej typu $R_1R_2CX_2$ dwa identyczne pod względem chemicznym podstawniki X pod wpływem czynnika chiralnego na przykład białka katalitycznego stają się rozróżnialne tzn. enancjotopowe. Selektowna modyfikacja jednego z nich prowadzi do związku o określonej konfiguracji. Oznaczając jeden z podstawników X jako X_a a drugi jako X_b oraz nadając jednemu z nich priorytet możemy określić który z nich jest pro-*R* a który pro-*S*. W tym celu orientujemy cząsteczkę w taki sposób aby mniej ważny podstawnik na przykład X_a był skierowany w stronę przeciwną do obserwatora i względem tej grupy dla pozostałych podstawników określamy pierwszeństwo według reguł Cahn-Ingolda-Preloga (CIP). Jeśli poruszamy się zgodnie z ruchem wskazówek zegara od najważniejszego podstawnika do najmniej ważnego to prochiralny podstawnik X_a określa się jako pro-*R*, jeśli w przeciwnym kierunku – pro-*S*. Na schemacie podstawnik X_a jest pro-*R* (pierwszeństwo maleje zgodnie z kierunkiem wskazówek zegara – cząsteczka ma konfigurację *R*) a X_b jest pro-*S* (pierwszeństwo maleje niezgodnie z kierunkiem wskazówek zegara – cząsteczka ma konfigurację *S*) (Schemat 1) [1–4, 9].



Schemat 1. Związek prochiralny
Scheme 1. Prochiral compound

Acyklonukleozyd pirymidynowy zawierający dwa identyczne podstawniki enancjotopowe jest przykładem cząsteczki z tetraedycznym centrum prochiralności. Selektywna enzymatyczna modyfikacja prochiralnego acyklonukleozydu w reakcji transestryfikacji jak również hydrolizy jego diacylowej pochodnej prowadzi do związku o określonej konfiguracji absolutnej. W reakcji transestryfikacji jeśli reakcji acylowania ulegnie grupa pro-*R* to otrzymuje się monoester o konfiguracji absolutnej *R*, natomiast jeżeli reszta acylowa zostanie wprowadzona na grupę pro-*S* – enancjomer o konfiguracji przeciwnej. Enzym lipaza z *Bulkholderia cepacia* (BCL) umożliwia enancjotopowe rozróżnienie prochiralnych grup wodorotlenowych w acyklonukleozydzie pirymidynowym i w wyniku reakcji w przewodzie otrzymuje się enancjomer *R* poprzez selektywne acylowanie grupy pro-*R* (Schemat 2).



Schemat 2. EED prochiralnego acyklonukleozydu pirymidynowego katalizowana BCL
Scheme 2. EED of prochiral pyrimidine acyclonucleoside catalyzed by BCL

Lipaza BCL w reakcji hydrolizy diacylowych pochodnych acyklonukleozydu pirymidynowego selektywnie hydrolizuje tą samą grupę prochiralną. Deacylowanie estrowej grupy pro-*R* w tym przypadku prowadzi do monoestru o konfiguracji *S* [12].

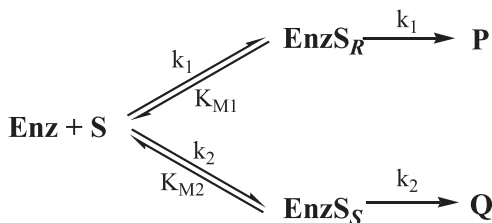
1. DESYMETRYZACJA W REAKCJI ENZYMATYCZNEJ ASPEKT TERMODYNAMICZNY I KINETYCZNY

Istotą enzymatycznej desymetryzacji jest uzyskanie chiralnych związków o wysokiej czystości optycznej. Synteza asymetryczna jest enancjoselektywna jeśli w cząsteczce nieczynnej optycznie jedna z enancjotopowych (diastereotopowych) grup lub stron ulega szybciej biotransformacji. Aby uzyskać wysoką enancjoselektywność w reakcji enzymatycznej, w trakcie reakcji muszą zostać utworzone dwa odmiennie diastereoizomorficzne stany przejściowe. Selektyność reakcji jest zdefiniowana różnicą energii swobodnej ($\Delta\Delta G^\ddagger$) tychże stanów.

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln E \quad (1)$$

Im wyższa wartość $\Delta\Delta G^\ddagger$ tym enancjoselektywność reakcji enzymatycznej jest wyższa. Dzięki logarytmicznej zależności pomiędzy E (ang. *enantiomeric ratio*) a $\Delta\Delta G^\ddagger$ niewielka zmiana $\Delta\Delta G^\ddagger$ powoduje drastyczną zmianę wartości E . Na przykład gdy $\Delta\Delta G^\ddagger$ wzrasta o około 1 kcal/mol nadmiar enancjomeryczny produktu wzrasta od 80% do 95% [1, 13, 14].

W reakcji enzymatycznej wartość E wyznacza się jako stosunek szybkości reakcji tworzenia dwóch enancjomerycznych produktów (Schemat 3).



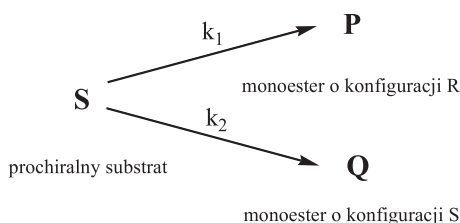
Schemat 3. Reakcji desymetryzacji związków pochiralnych
Scheme 3. Desymmetrization of prochiral compounds

Produkty P i Q powstają w wyniku nieodwracalnej reakcji z diastereoizomerycznych kompleksów Michaelisa (Enz-S_R i Enz-S_S) utworzonych poprzez niekowalencyjne wiązanie substratu w miejscu aktywnym enzymu. Szybkość powstawania produktów P i Q dla nieskończenie niskich stężeń definiuje się jako stosunek specyficznych stałych szybkości reakcji.

$$E = \frac{P}{Q} = \frac{V_1}{V_2} = \frac{(k/K_M)_1}{(k/K_M)_2} \quad (2)$$

W reakcji enzymatycznej miarą selektywności procesu jest wartość E . Wartość ta nie zależy od stężenia tylko od stosunku dwóch stałych (k/K_M). W enzymatycznym rozdziale kinetycznym nie wystarczy podać wartości nadmiarów enancjomerycznych (ee_s i ee_p), ponieważ są funkcją stężenia. Natomiast w przypadku

reakcji enzymatycznej desymetryzacji praktycznie w celu oceny enancjoselektywności reakcji wystarczy podać wartość nadmiaru enancjomerycznego ee_p , ponieważ w odróżnieniu od reakcji KRr wartość ta nie ulega zmianie podczas procesu. Na Schemacie 4 prochiralny substrat S na przykład diester jest selektywnie przekształcany w enzymatycznej reakcji w jeden z produktów P lub Q [15].



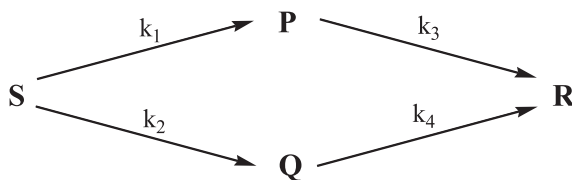
Schemat 4. Jednoetapowa reakcja enzymatyczna

Scheme 4. The one step enzymatic reaction

Reakcja przebiega praktycznie nieodwracalnie i kończy się na etapie powstania monoestru. Wartość E w reakcji desymetryzacji jest definiowana jako stosunek pseudo pierwszorzędowych stałych szybkości reakcji tworzenia enancjomerycznych produktów (k_1/k_2) i można ją wyznaczyć z równania równoważnego, w którym E jest funkcją łatwo mierzalnej eksperymentalnie wartości ee_p .

$$E = \frac{1 + e_p}{1 - e_p} \quad (3)$$

Wartość ee_p nie może być miarą enancjoselektywności EED gdy produkt nie jest stabilny i ulega dalszej przemianie, tzw. wartość ee_p jest funkcją stężenia. W praktyce jest wiele takich reakcji desymetryzacji, które nie zatrzymują się na etapie monoestrów i bieżą dalej w kierunku tworzenia diolu (produkt R), ponieważ uzyskany monoester staje się substratem dla hydrolaz (Schemat 5) [10, 11]. Etap drugi prowadzący do achiralnego produktu końcowego jest zwykle wolniejszy nie można jednak go zlekceważyć, gdyż ma decydujący wpływ na wydajność i enancjoselektywność reakcji.



Schemat 5. Dwu etapowa reakcja enzymatyczna

Scheme 5. Two step enzymatic reaction

Na wydajność chemiczną produktów (P + Q) ma wpływ stosunek stałych szybkości reakcji pierwszego i drugiego etapu ($(k_1 + k_2)/(k_3 + k_4)$). W celu uzyskania

wysokiej wydajności pierwszy etap powinien przebiegać szybciej niż etap drugi ($(k_1 + k_2) \gg (k_3 + k_4)$). Podobnie czystość optyczna otrzymanych chiralnych produktów zależy również od czterech stałych szybkości reakcji. Reakcja przebiega enancjoselektywnie jeśli w pierwszym etapie $k_1 \gg k_2$, a w etapie drugim $k_4 \gg k_3$. Innymi słowy gdy na przykład substrat ulega szybciej przekształceniu w produkt P (enancjomer szybko powstający) niż w produkt Q (enancjomer wolno powstający) to enzym w trakcie trwania procesu może wykazywać niezmienną enancjoselektywność jeżeli diol powstaje preferencyjnie z enancjomeru (Q), który w pierwszym etapie reakcji powstawał wolniej. Takie połączenie enancjoselektywnej desymetryzacji prochiralnego substratu, oraz następującego rozdziału kinetycznego mieszaniny enancjomerów, pozwala na zachowanie wysokiej czystości optycznej, z wydajnością powyżej 50% [10, 11].

2. ZASTOSOWANIE LIPAZ W SYNTEZIE ASYMETRYCZNEJ

Hydrolazy (3.1.1.3–3.9.1.1.) stanowią ważną klasę enzymów intensywnie wykorzystywaną w syntezie organicznej. Szczególnie istotna jest ich dostępność, brak kofaktorów, które należy poddawać recyklingowi oraz szeroka specyficzność substratowa. Dodatkowo hydrolazy mogą być wykorzystywane w reakcjach nie mających nic wspólnego z ich naturalną funkcją jaką pełnią w układach fizjologicznych na przykład w reakcji Dielsa-Aldera, Baeyer-Villiger oraz addycji Michaela [9, 14].

Mechanizm reakcji enzymatycznej, w której biorą udział hydrolazy, jest bardzo podobny. Nukleofilowa grupa z centrum aktywnego atakuje elektrofilowy atom najczęściej węgla w grupie karbonylowej substratu i tworzy się związek przejściowy acyl–enzym, który w następnym etapie ulega deacytacji w wyniku ataku jednej z cząsteczek nukleofilowych wody, alkoholu lub estru. Ostatecznie powstaje produkt reakcji i zregenerowany katalizator. Aminokwasem o charakterze nukleofilowym inicjującym biotransformację może być grupa hydroksylowa seryny (np.: esteraza izolowana z wątroby świni, endopeptydaza subtilizyna oraz większość lipaz), grupa karboksylowa kwasu asparginowego (np.: pepsyna) lub tiolowa cysteiny (np.: papaina) [14–18].

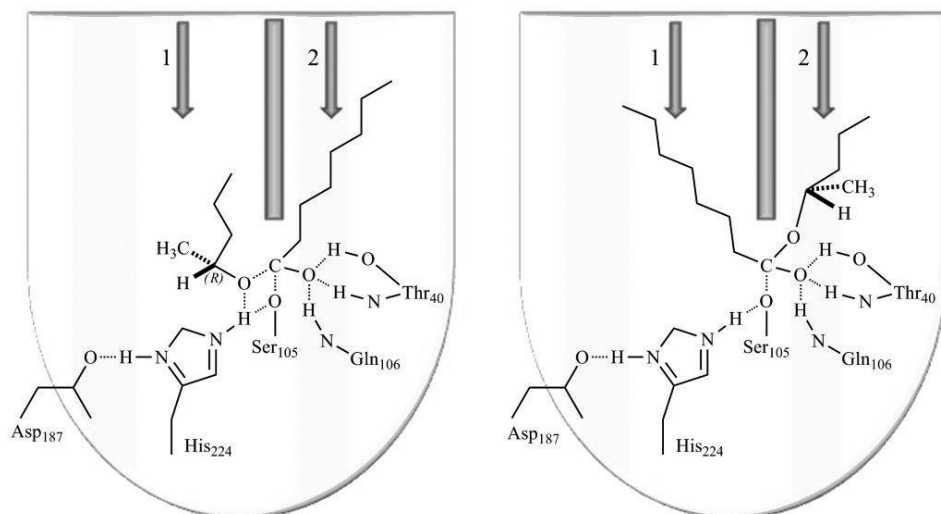
Spośród hydrolaz w enancjoselektywnej syntezie organicznej wykorzystuje się katalityczne właściwości lipaz (3.1.X.X), esteraz (3.1.X.X.), proteaz (3.4.X.X.). Esterazy jak również proteazy najczęściej używane są w reakcjach hydrolizy estrów karboksylowych. Liczba esteraz, które skutecznie przeprowadzają enzymatyczną reakcję hydrolizy, jest ograniczona, ponieważ substrat z reguły musi być zbliżony strukturalnie do naturalnego reagenta. Wszechstronną esterazą wykazującą dużą tolerancję substratową oraz wysoką selektywność jest esteraza izolowana z wątroby świni (PLE; 3.1..1.1.). W przypadku proteaz najczęściej używa się α -chymotrypsynę (3.4.21.1), subtylizynę (3.4.21.62), trypsynę (3.4.21.4), pepsynę (3.4.23.1), papainę (3.4.22.2) [14].

Zdecydowanie jednak lipazy należą do enzymów o największym znaczeniu w stereoselektywnej syntezie organicznej głównie z uwagi na wyjątkową szeroką specyficzność substratową, stabilność i aktywność w układach нефизjologicznych oraz stosunkowo niską cenę. Zgodnie z zaleceniami Międzynarodowej Unii Biochemicznej lipazy (E.C. 3.1.1.3) zdefiniowano jako hydrolazy estrów glicerolowych. Katalizują one reakcje przeniesienia grup acylowych z odpowiednich donorów na akceptory, umożliwiając przeprowadzenie reakcji estryfikacji, transestryfikacji, syntezy amidów i peptydów oraz hydrolizy estrów, amidów i peptydów. Lipazy są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie. Występują w nasionach i organach wegetatywnych wielu roślin, w niektórych mikroorganizmach oraz w organizmach ludzi i zwierząt (trzustka, wątroba, ściana żołądka i jelit). Lipazy znalazły zastosowanie w przemysłach: farmaceutycznym, mleczarskim, środków czyszczących, kosmetycznym, oleochemicznym.

W przeciwieństwie do esteraz centrum aktywne lipaz zorientowane na substrat jest ukryte pod hydrofobowymi α -helisowymi warstwami (fałdami). Obecność α -helisowej pętli pokrywającej miejsce aktywne tłumaczy potrzebę reorientacji biokatalizatora na granicy faz. Umieszczenie lipazy w pobliżu hydrofobowego substratu prowadzi do odsłonięcia dużej powierzchni miejsca aktywnego enzymu dzięki zdolności odchyłania się pokrywy w kierunku hydrofilowego zgłębienia – lipaza staje się aktywna [19–22]. Aby doszło do zmiany położenia pokrywy zasłaniającej centrum aktywne a tym samym udostępnienie miejsca aktywnego dla hydrofobowego substratu wiele lipaz potrzebuje aktywacji międzyfazowej. Istnieją takie lipazy, które nie potrzebują aktywacji lipolitycznej np.: lipaza z *Fusarium solani*, z *Pseudomonas aeruginosa* i z lipazy B z *Candida antarctica* (CAL-B) [22–24].

2.1. BUDOWA CENTRUM AKTYWNEGO A STEREOSELEKTYWNOŚĆ

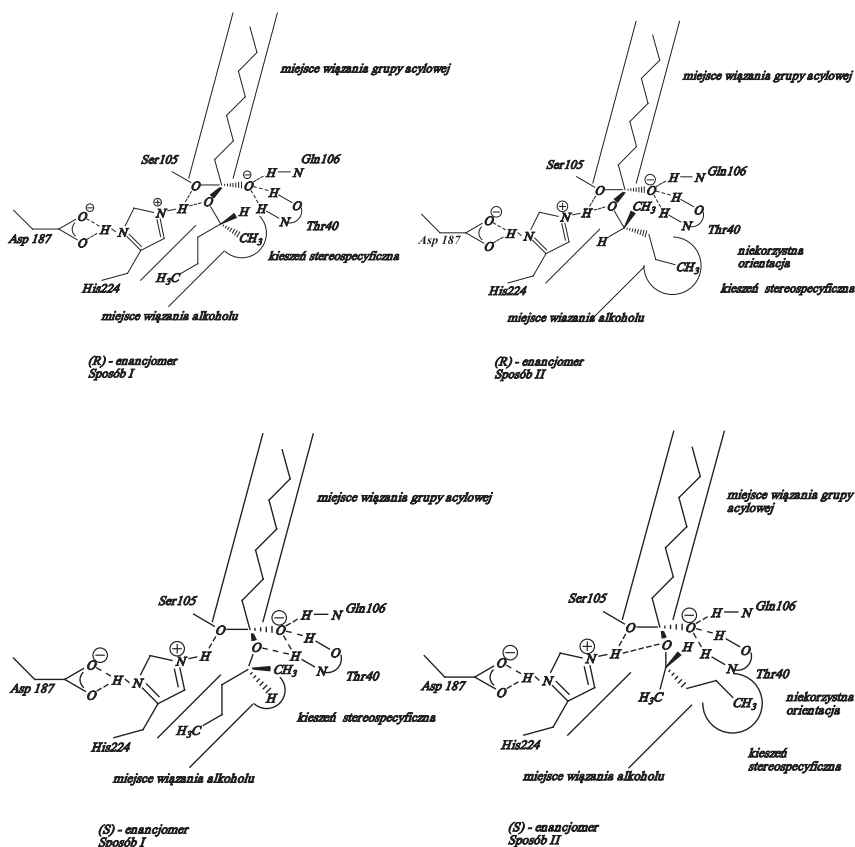
Specyficzna budowa centrum aktywnego lipaz umożliwia przeprowadzenie katalizy zarówno w środowisku wodnym jak również w rozpuszczalnikach organicznych, co powoduje poszerzenie zakresu przydatności tych enzymów w syntezie organicznej w porównaniu z esterazami. Dodatkowo spośród licznie dostępnych komercyjnie lipaz można wybrać odpowiedni enzym do odpowiedniego substratu, biorąc pod uwagę aspekt steryczny. Tylko właściwa orientacja substratu w miejscu aktywnym enzymu prowadzi do selektywnej katalizy. Na przykład miejsce aktywne w lipazie CAL-B składa się z dwóch kieszeni rozdzielonych przez hydrofobowe reszty aminokwasów część acylową i alkoholową. W skutecznej katalizie enzymatycznej część acylowa tetraedrycznego kompleksu przejściowego musi znajdować się w kieszeni 2 (kieszeń acylowa), a część alkoholowa powinna się znajdować w kieszeni 1 (kieszeń alkoholowa) (Schemat 6).



Schemat 6. Centrum aktywne CAL-B

Scheme 6. The active site of CAL-B

Umieszczenie w centrum aktywnym reszty alkoholowej tetraedrycznego kompleksu przejściowego nie jest również przypadkowe, istnieją dwa sposoby umieszczenia chiralnej części alkoholowej prowadzące do skutecznej selektywnej katalizy. W sposobie pierwszym objętościowo duże grupy (reszta acylowa grupy alkoholowej tetraedrycznego kompleksu przejściowego) ułożone są poza centrum katalitycznym, średnie natomiast (część chiralna grupy alkoholowej tetraedrycznego kompleksu przejściowego) zajmują miejsce wewnątrz centrum aktywnego w specyficznym miejscu zwanym kieszenią stereospecyficzną. Taka orientacja jest korzystna ze względów sterycznych. Drugi sposób rozmieszczenia części alkoholowej kompleksu przejściowego nie jest tak korzystny energetycznie, gdy średniej wielkości grupy umieszczone są na zewnątrz miejsca aktywnego enzymu, a duże podstawniki wewnątrz (w kieszeni stereospecyficzej) (Schemat 7) [25–29].



Schemat 7. Dwa sposoby umieszczenia chiralnej części alkoholowej
Scheme 7. Two modes of the chiral alcohol moiety orientation

2.2. KIERUNEK REAKCJI ENZYMATYCZNEJ

Enzymy hydrolityczne, w tym lipazy, w warunkach fizjologicznych katalizują przede wszystkim reakcje w środowisku wodnym, cząsteczki wody są substratem w reakcjach hydrolizy. Białka enzymatyczne są jednak w stanie prowadzić reakcje odwrotne. Kierunek reakcji zdeterminowany jest zastosowanym środowiskiem, przy czym nadmiar wody sprzyja hydrolizie, natomiast wyeliminowanie wody z układu reakcyjnego przesuwa równowagę reakcji w kierunku estryfikacji.

W enzymatycznej reakcji hydrolizy katalizowanej lipazami, w celu przesunięcia równowagi w kierunku produktu stosuje się nadmiar rozpuszczalnika, który jednocześnie jest czynnikiem nukleofilowym, natomiast w reakcjach acylowania używa się aktywne estry. Do najczęściej stosowanych czynników acylujących należą estry: octan winylu (VA), octan izoprenylu (IPA) oraz estry 1-etoksywinylowe. Octan winylu pomimo, iż jest często stosowany w katalizie enzymatycznej może mieć

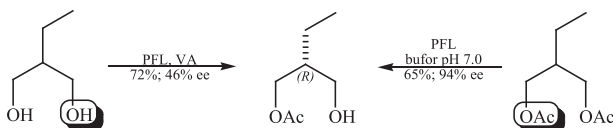
niekorzystny wpływ na aktywność katalityczną enzymów, ponieważ powstały acetaldehyd jako produkt uboczny może powodować stopniową dezaktywację enzymu w wyniku tworzenia iminy z grupą aminową łańcucha bocznego lizyny. W enzymatycznej reakcji acylowania obok standardowych estrów winylowych stosuje się octan izoprenylu oraz estry 1-etoksywinylowe, estry te są równie aktywnymi czynnikami acylującymi jednak powstałe odpowiednio aceton oraz octan etylu jako produkty uboczne nie wpływają niekorzystnie na właściwości katalityczne enzymu. Enzymy mogą wykazywać zróżnicowaną tolerancję w zależności od reszty acylowej estru. Jedną z lipaz, która praktycznie niezależnie od zastosowanego czynnika acylującego, wykazuje wysoką enancjoselektywność jest lipaza CAL-B.

Obok estrów w reakcji enzymatycznej katalizowanej lipazami stosuje się również bezwodniki acykliczne, cykliczne oraz mieszane karboksylowo-węglanowe [13, 30].

2.3. PRZYKŁADY ENZYMATYCZNEJ REAKCJI DESYMETRYZACJI ZWIĄZKÓW PROCHIRALNYCH W OBECNOŚCI LIPAZY JAKO KATALIZATORA

Najczęściej w reakcji desymetryzacji lipazy selektywnie przekształcają prochiralne diestry oraz alkohole. W reakcji transestryfikacji alkoholi lub hydrolizy odpowiednich pochodnych acylowych otrzymuje się chiralne hemiestry poprzez różnicowanie jednakowych, pod względem chemicznym, grup. Większość lipaz preferencyjnie przekształca zarówno w reakcji hydrolizy jak i acylowania te same grupy prochiralne dzięki temu można uzyskać oba enancjomery z wysoką wydajnością zarówno chemiczną jak i optyczną [9, 13].

Przykładem reakcji, w której enzym wykazuje odmienną enancjopreferencję jest reakcja desymetryzacji 2-etylopropano-1,3-diolu i jego diestru. Lipaza *Pseudomonas fluorescens* (PFL) w reakcji transestryfikacji selektywnie acyluje grupę wodorotlenową pro-*S*, natomiast w reakcji deacylowania hydrolizuje prochiralną grupę estrową pro-*R*, z tego powodu zarówno w reakcji hydrolizy jak i transestryfikacji otrzymuje się monoester o tej samej konfiguracji – enancjomer *R* (Schemat 8) [31].

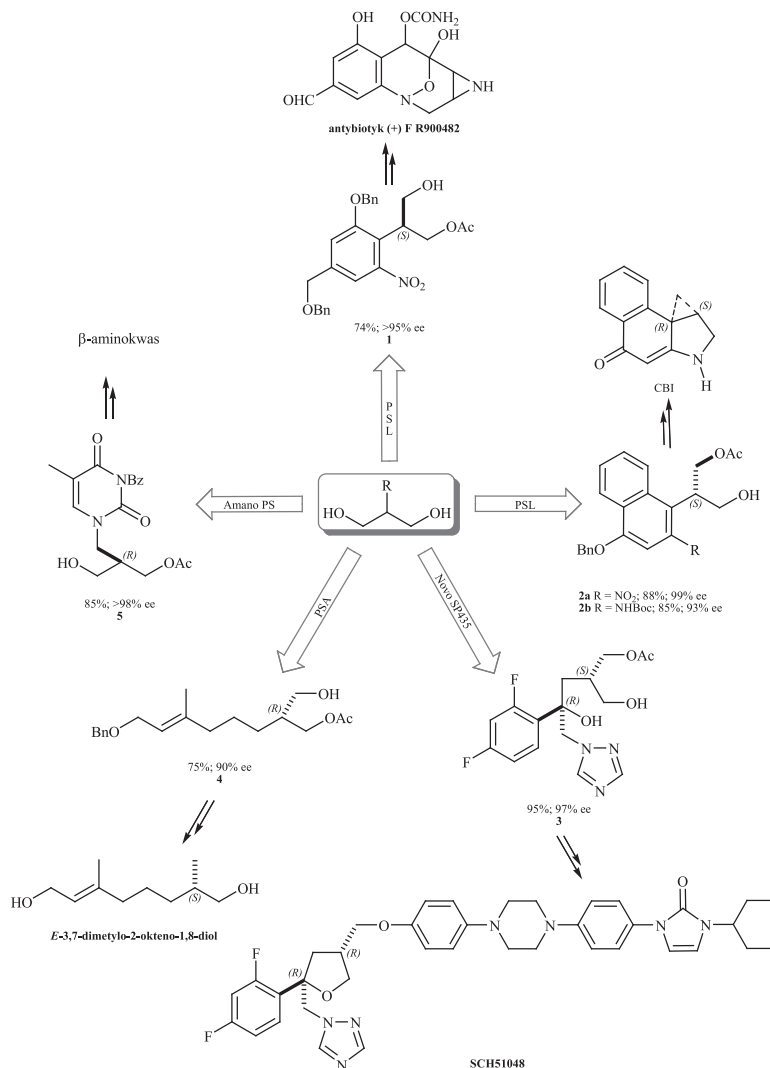


Schemat 8. EED 2-etylopropano-1,3-diol i jego diacetylowej pochodnej

Scheme 8. EED of 2-ethylpropane-1,3-diol and its di-*O*-acetate

Czyste optycznie pochodne propano-1,3-diolu są ciekawą grupą związków, ponieważ w większości przypadków stanowią prekursorów w syntezie związków biologicznie czynnych. Na przykład pochodne propano-1,3-diolu syntetyzowane enzymatycznie **1**, **2a** i **2b** posłużyły jako substraty wyjściowe do syntezy leków przeciwnowotworowych. Czystość optyczną zapewnił etap desymetryzacji katalizowanej

lipazą *Pseudomonas* sp. (PSL). Lipaza selektywnie acyluje prochiralną grupę pro-*R*, uzyskano *S*-monoestry z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (Schemat 9a, zw. **1**, **2a** i **2b**) [32, 33]. 2-podstawiony propano-1,3-diol jest również kluczowym związkiem przejściowym w syntezie SCH51048 leku o działaniu przeciwrzybi-czym. Lipazy Novo SP435 i Amano CE w reakcji desymetryzacji odpowiednio diolu i diestru umożliwiają otrzymanie czystego optycznie *S*-monoestru, który został bezpośrednio użyty w syntezie SCH51048. Lipaza Novo SP435 selektywnie acylowała grupę -OH pro-*S*, podczas gdy lipaza Amano CE selektywnie deacylowała estrową grupę pro-*R* (Schemat 9a, zw. **3**) [34].



Schemat 9a. EED prochiralnych 1,3-diolu

Scheme 9a. EED of prochiral 1,3-diols

Desymetryzacja innych pochodnych propano-1,3-dioli katalizowana lipazą *Pseudomonas cepacia* (PSA), lipazą Amano PS oraz lipazą ze świńskiej trzustki (*porcine pancreatic*) (PPL) prowadzi do uzyskania *R*-hemiestrów (Schemat 9a i b zw. **4**, **5** i **6**), poprzez selektywne acylowanie jednej z prochiralnych grup wodorotlenowych [35–38]. Otrzymany związek **4** jest produktem przejściowym w syntezie głównego komponentu wyizolowanego z narządów zapachowych samca motyla *Danaus Chrysippus*, związek **5** prekursorem nowych β -aminokwasów. Natomiast chiralne pochodne allenodioli (chiralność aksjalna) (związek **6**) mogą zostać użyte jako reaktywne bloki budulcowe w syntezie naturalnych reagentów (Schemat 9a i b, zw. **4**, **5** i **6**). Na przykład maślan (*R*)-2-hydroksymetylo-4-(3,4-metyloendioksyfenylo)-2,3-butadien-1-ylu otrzymany na drodze enzymatycznej desymetryzacji w obecności PPL posłużył jako prekursor w syntezie norlignanu (hyperiones A i B).

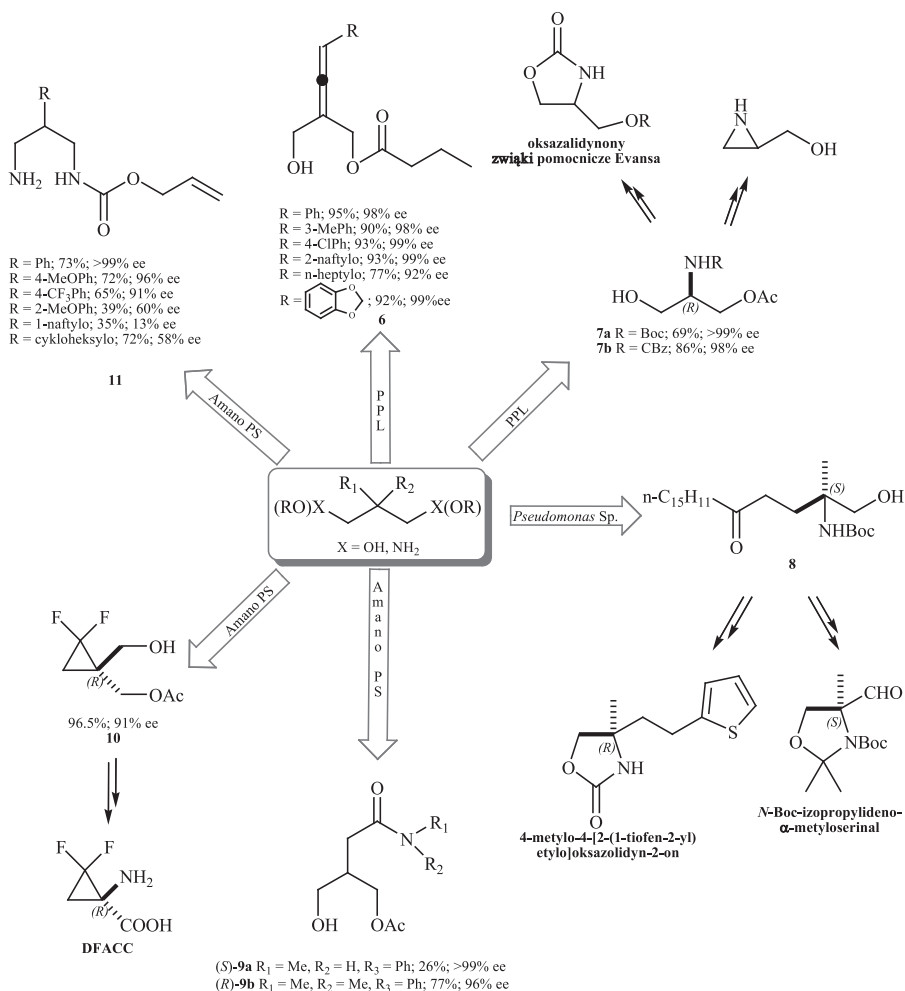
Czyste optyczne pochodne *N*-zabezpieczonych serinoli (Schemat 9b zw. **7a**, **7b** i **8**) otrzymane w enzymatycznej desymetryzacji w obecności lipazy PPL i lipazy z *Pseudomonas* sp. użyto do syntezy chiralnego związku pomocniczego Evans'a, materiałów budulcowych w syntezie pochodnych aminokwasów na przykład 2-hydroksymetyloazyrydyny lub *N*-Boc-*N*,*O*-izopropylideno- α -metyloserinalu oraz intermediatu w syntezie nowych immunosupresantów 4-metylo-4-[(2-(tiofen-2-yl)etylo)okazolidyn-2-onu. W każdym przypadku w etapie desymetryzacji otrzymano monoestry o konfiguracji *R* [39–41].

Struktura użytego substratu ma istotny wpływ na stereochemiczną preferencję katalizatora enzymatycznego. Na przykład lipaza Amano PS wykazywała odmienną enancjopreferencję w stosunku do prochiralnych grup –OH 2-karbamoilometylo-1,3-propanodioli (Schemat 9b, zw. **9a** i **9b**). W przypadku *N*-monoalkilokarbamoilowych (**9a**) grup możliwość utworzenia wiązania wodorowego powodowało stabilizację produktu przejściowego w centrum aktywnym i lipaza selektywnie acylowała grupę pro-*S*. Obecność dodatkowego podstawnika alkilowego w grupie amidowej (**9b**) wymusza inną orientację substratu, dlatego w reakcji z takim reagentem otrzymano enancjomer *R* w wyniku transestryfikacji grupy pro-*R* [42].

Czyste optycznie fluorowane analogi kwasów 1-aminocyklopropano-1-karboksylowych (ACC) otrzymano w chemoenzymatycznej syntezie. Kwas ACC jest ważnym związkiem o właściwościach biologicznie czynnych będącym intermedialem w biosyntezie etylenu hormonu roślinnego stymulującego dojrzewanie owoców, związkiem przejściowym bakteryjnych fitotoksyn oraz używany w biosyntezie kwasów azetydino-2-karboksylowych. Etapem umożliwiającym uzyskanie dwóch enancjomerycznie czystych monoestrów (Schemat 9b zw. **10**) była enzymatyczna reakcja desymetryzacji prochiralnego diolu i jego dioctanowej pochodnej w obecności lipazy Amano PS [43].

Obok prochiralnych dioli lipazy mogą również biotransformować prochiralne diaminy, na przykład lipaza z *Pseudomonas cepacia* (PCL) enancjoselektywnie przekształca 2-podstawione propano-1,3-diaminy. Enzymatyczna alkoksykarbonylacja umożliwia syntezę aktywnie czynnych związków azotu o konfiguracji *R*. Najlepsze

wyniki uzyskano stosując jako substrat 2-fenylpropano-1,3-diaminę oraz jej *ortho*- i *para*-podstawione analogi (Schemat 9b, zw. **11**) [44].

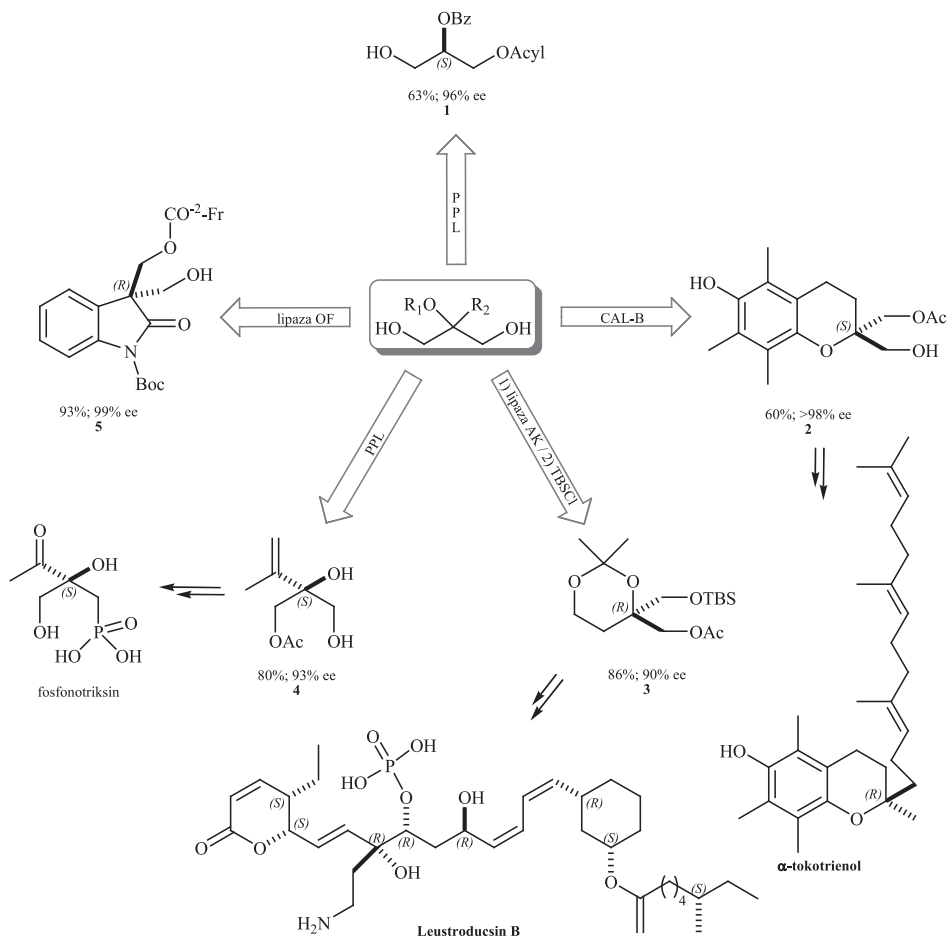


Schemat 9b. EED prochiralnych 1,3-dioli, 1,3-diamin

Scheme 9b. EED of prochiral 1,3-diols, 1,3-diamines

Następną grupą związków selektywnie biotransformowanych za pomocą lipaz są podstawione w pozycji C-2 pochodne gliceryny. 2-O-acyloglicerole w enzymatycznej reakcji transestryfikacji są dość kłopotliwą grupą substratów, ponieważ w trakcie prowadzenia reakcji grupy acylowe mogą ulegać migracji, przyczyniają się do pogorszenia enancjoselektywności. Wprowadzenie dużych objętościowo podstawników w pozycji 2 zmniejsza labilność substratów. Na przykład zastosowanie 2-benzylksoxy-1,3-propanodiolu jako substratu w enzymatycznej reakcji desymetryzacji prowadzi do otrzymania czystego optycznie monoestru (Schemat 10, zw. **1**)

[45]. Podobnie zastosowanie 2,2-dipodstawionych propano-1,3-diolei w enzymatycznej syntezie asymetrycznej umożliwia otrzymanie produktów z wysoką wydajnością chemiczną i optyczną. Z 2,2-dipodstawionych analogów propanodiolei otrzymuje się monoestry z czwartorzędowymi centrami stereogenicznymi. Na przykład stereoselektywna reakcja acylowania chiralnej pochodnej chromanu w obecności lipazy CAL-B daje *S*-monoester z wysoką wydajnością optyczną (Schemat 10, zw. 2). Z uzyskanego monoestru w wieloetapowej syntezie można otrzymać za pomocą dwóch różnych ścieżek dwa enancjomery α -tokotrienolu, składnika witaminy E [46].



Schemat 10. EED prochiralnych pochodnych glicerolu

Scheme 10. EED of prochiral glycerol derivatives

Innym naturalnym związkiem otrzymanym z 2,2-dipodstawionej pochodnej gliceryny jest „Leustroducsin B” wyizolowany z *Streptomyces platensis* SANK 60191, który podobnie jak α -tokotrienol, otrzymuje się w wieloetapowej chemoenzyma-

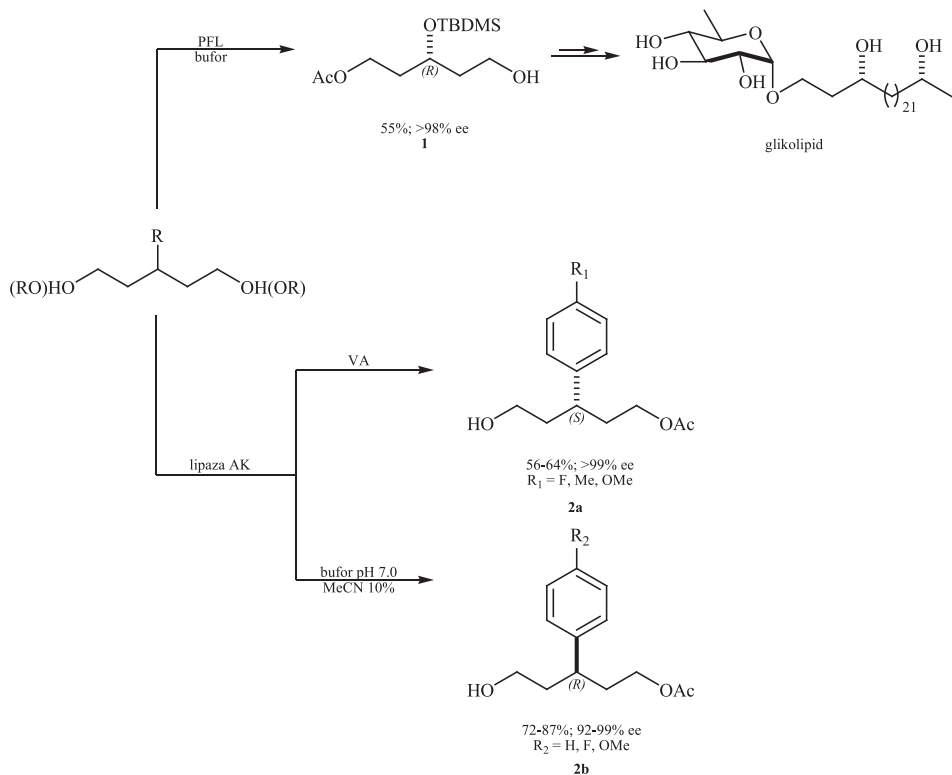
tycznej syntezie. Na czystość optyczną produktu końcowego ma wpływ etap enzymatycznej desymetryzacji, w którym w obecności lipazy AK uzyskano z wysokim nadmiarem enancjomerycznym chiralny monester o konfiguracji *S* (Schemat 10, zw. 3) [47].

Wychodząc z 1,3-dichloroacetonu w ośmiu etapach otrzymano z 11% ogólną wydajnością *S*-fosfonotriksynę z wysokim 93% nadmiarem enancjomerycznym. Związek ten jest naturalnym produktem wyizolowanym z mikroorganizmu *Saccharotrix* sp. ST-888, wykorzystywany jako herbicyd. Czystość optyczną zapewnił etap desymetryzacji prochiralnego triolu z zastosowaniem octanu winylu jako rozpuszczalnika i czynnika acylującego. Najlepsze wyniki otrzymano w reakcji katalizowanej PPL (Schemat 10, zw. 4) [48].

Desymetryzacja oksindoli zawierających prochiralne czwartorzędowe atomy węgla umożliwia otrzymanie różnych naturalnych produktów wykorzystywanych jako chiralne bloki budulcowe w syntezie indoli. Na przykład w enzymatycznej reakcji acylowania katalizowanej lipazą OF (*Candida rugosa*) po optymalizacji otrzymano czystą optycznie *N*-Boc pochodną diolu – związek 5 (Schemat 10) [49].

Prochiralne pochodne 1,5-pentanodioli należą do prekursorów ważnych związków biologicznie czynnych oraz chiralnych związków pomocniczych. Na przykład z prochiralnego 1,3,5-pentanotriolu syntetyzowano (*R*)-3-*t*-butylodimetylosililoksy-5-acetoksy-1-fenyl, prekursor glikolipidów heterocyst- sinic. Związek ten otrzymano w reakcji hydrolizy estru diacetylowego w obecności lipazy *Pseudomonas fluorescens* (PFL) (Schemat 11, zw. 1) [50].

Serie pochodnych 3-arylopentano-1,5-dioli uzyskano w wyniku enzymatycznej reakcji desymetryzacji na drodze transestryfikacji i deacylowania. W reakcji acetylowania otrzymano *S* monoestry, natomiast w reakcji hydrolizy produkty o konfiguracji przeciwnej. Enzym (lipaza AK) zapewnił wysoką enancjoselektywność, uzyskano estry czyste enancjomerycznie, które mogą zostać użyte w syntezie nowych pochodnych kwasów karboksylowych (Schemat 11, zw. 2a i 2b) [51].

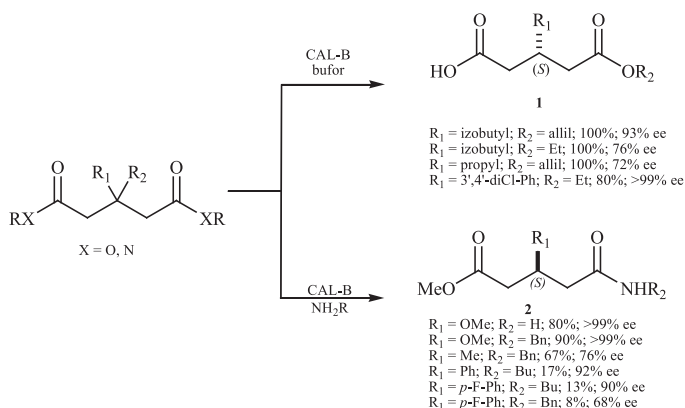


Schemat 11. EED prochiralnych 1,5-dioli
 Scheme 11. EED of prochiral 1,5-diols

Lipazy obok estrów alkoholi desymetryzują również prochiralne pochodne kwasów karboksylowych. Na przykład w wyniku enzymatycznej asymetrycznej syntezy otrzymuje się chiralne 3-podstawione pochodne kwasu glutarowego, które stanowią materiał budulcowy w syntezie ważnych biologicznie czynnych związków organicznych. Enzymatyczna desymetryzacja prochiralnych estrów 3-podstawionego kwasu glutarowego z zastosowaniem większości hydrolaz umożliwia uzyskanie produktu o konfiguracji *R*. Jedną z nielicznych lipaz wykazujących enancjopreferencję w stosunku do prochiralnej grupy estrowej pro-*S* jest lipaza CAL-B, enzymatyczna deacylacja 3-arylo- i 3-alkilopochodnych kwasu glutarowego prowadzi do *S*-monoestrów. Pochodne 3',4'-dichlorofenylopodstawione kwasu glutarowego stosuje się w syntezie serii antagonistów receptora neurokininowego, natomiast 3-izobutyloglutaranów używa się jako prekursorów pregabaliny, leku przeciwpadaczkowego (Schemat 12, zw. **1**) [52, 53].

Enzymatyczna amonoliza lub aminoliza 3-podstawionych estrów kwasu glutarowego prowadzi do monoamidów – chiralnych syntonów używanych na przykład w syntezie biologicznie aktywnych aminokwasów, β -laktamów. Lipaza CAL-B katalizuje reakcje tworzenia wiązania amidowego, w wyniku różnicowania prochi-

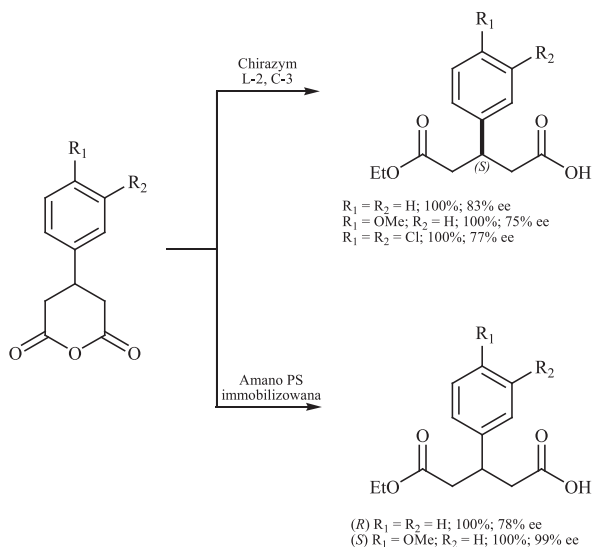
ralnych grup estrowych umożliwia otrzymanie czystych optycznie enancjomerów o konfiguracji *S*. Najlepsze rezultaty, wysoką wydajność chemiczną i optyczną, uzyskano jeśli w pozycji 3 znajdował się heteroatom, natomiast obecność podstawnika alifatycznego lub aromatycznego wydłuża czas reakcji oraz wpływa na pogorszenie wydajności i/lub enancjoselektywności. Prawdopodobnie obecność heteroatomu w pozycji C-3 umożliwia utworzenie wiązania wodorowego w miejscu aktywnym prowadząc do stabilizacji produktu przejściowego (Schemat 12, zw. 2) [54].



Schemat 12. EED pochodnych kwasu glutarowego

Scheme 12. EED of glutaric acid derivatives

Prochiralne mono i dipodstawione bezwodniki kwasu 3-aryloglutarowego desymetryzowano w reakcji enzymatycznej alkoholizy. W każdym przypadku najwyższą aktywność katalityczną wykazywały lipazy immobilizowane. Z monopodstawionych pochodnych bezwodnika 3-aryloglutarowego otrzymano monoestry o wysokiej czystości optycznej, jeśli zastosowano immobilizowaną lipazę CAL-B oraz Amano PS, w przypadku dipodstawionej pochodnej w reakcji katalizowanej CAL-B. Lipaza CAL-B niezależnie od zastosowanego substratu charakteryzowała się pro-*S* stereoselektywnością. Podczas gdy lipaza Amano PS w zależności od struktury związku wyjściowego wykazywała zróżnicowaną enancjopreferencję, na przykład w reakcji z niepodstawionym bezwodnikiem selektywnie przekształcała prochiralną grupę pro-*R*. Ważnym czynnikiem mającym wpływ na stereochemię reakcji, niezależnie od katalizatora, była obecność podstawników w pierścieniu aromatycznym. Najwyższe nadmiary enancjomeryczne uzyskano stosując niepodstawiony bezwodnik kwasu 3-fenylglutarowego (Schemat 13) [55, 56].



Schemat 13. EED bezwodników kwasu 3-fenyloglutarowego

Scheme 13. EED of 3-phenylglutaric anhydrides

UWAGI KOŃCOWE

Enancjoselektywna enzymatyczna desymetryzacja jest jedną z metod stereoselektywnej syntezy asymetrycznej, która umożliwiła otrzymanie związków optycznie czynnych z achiralnych substratów. Najczęściej w reakcji desymetryzacji stosuje się enzymy, na przykład hydrolazy. Spośród hydrolaz największe zastosowanie w EED znalazły lipazy. Prochiralnymi substratami w enzymatycznej asymetryzacji katalizowanej lipazami są głównie diole lub ich pochodne diacylowe, diaminy, estry i amidy kwasów dikarboksylowych oraz bezwodniki. Selektywna modyfikacja określonej grupy prochiralnej umożliwia syntezę produktów wzbogaconych enancjomerycznie, które często używane są jako związki przejściowe w syntezie reagentów o właściwościach biologicznie czynnych.

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] J. Gawroński, K. Gawrońska, *Stereochemia w syntezie organicznej*, PWN, Warszawa, 1988.
- [2] I.Z. Siemion, *Biostereochemia*, PWN, Warszawa, 1985.
- [3] F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, Springer: New York, 2007.
- [4] Ch.-S. Chen, Y. Fujimoto, G. Girdaukas, Ch. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 7294.
- [5] V. Gotor-Fernández, E. Busto, V. Gotor, *Adv. Synth. Catal.*, 2006, **384**, 797.
- [6] K. Frings, M. Koch, W. Hartmeier, *Enzyme and Microbial Technology*, 1999, **25**, 303.
- [7] M.-J. Kim, Y. Ann, J. Park, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2005, **26**, 515.

- [8] B.A. Persson, A.L.E. Larsson, M.L. Ray, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 1645.
- [9] E. Garcia-Urdiales, I. Alfonso, V. Gotor, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 313.
- [10] Y.-F. Wang, Ch.-S. Chen, G. Girdaukas, Ch. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 3695.
- [11] Ch. J. Sih, W.-R. Shieh, Ch.-S. Chen, S.-H. Wu, G. Girdaukas, 1986, *International Symposium on Bioorganic Chemistry*, 239.
- [12] R. Kołodziejska, M. Górecki, J. Frelek, M. Dramiński, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2012, **23**, 623.
- [13] V. Gotor, I. Alfonso, E. Garcia-Urdiales, *Asymmetric organic synthesis with enzymes*, Willey-VCH, Weinheim, 2008.
- [14] K. Faber, *Biotransformations in organic chemistry*, Springer, Berlin, 1992.
- [15] Ch.-S. Chen, Y. Fujimoto, Ch. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 3580.
- [16] H.-H. Otto, T. Schirmeister, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 133.
- [17] M.J. Harrison, N.A. Burton, I.H. Hillier, I.R. Gould, *Chem. Commun.*, 1996, 2769.
- [18] A. Fersht, *Enzyme Structure and Mechanism*, Wyd. 2, Freeman, New York, 1985.
- [19] J. Uppenberg, N. Öhrner, M. Norin, K. Hult, G.J. Kleywegt, F. Spener, R.D. Schmid, D. Schoburg, *J. Mol. Biol.*, 1996, **259**, 704.
- [20] A.M. Brzozowski, U. Derewenda, Z.S. Derewenda, G.G. Dodson, D.M. Lawson, J.P. Turkenburg, F. Björkling, B. Hüge-Jensen, S. Patkar, L. Thim, *Nature*, 1991, **351**, 491.
- [21] U. Derewenda, A.M. Brzozowski, D.M. Lawson, Z.S. Derewenda, *Biochemistry*, 1992, **31**, 1532.
- [22] C. Martinez, A. Nicolas, H. Van Tilbeurgh, M. P. Egloff, C. Cudrey, R. Verger, C. Cambillau, *Biochemistry*, 1994, **15**, 29.
- [23] K.E. Jaeger, S. Ransac, B.W. Dijkstra, C. Colson, M. Van Heuvel, O. Misset, *FEMS Microbiol. Rev.*, 1994, **15**, 29.
- [24] M. Martinelle, M. Holmquist, K. Hult, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, **1258**, 272.
- [25] J. Orrenius, F. Hæffner, D. Rotticci, N. Öhrner, T. Norin, K. Hult, *Biocatal. Biotransform.*, 1998, **16**, 1.
- [26] J. Uppenberg, N. Öhrner, M. Norin, K. Hult, G.J. Kleywegt, S. Patkar, V. Waagen, T. Anthonsen, T.A. Jones, *Biochemistry*, 1995, **34**, 16838.
- [27] J. Ottosson, J. C. Rotticci-Mulder, D. Rotticci, K. Hult, *Protein Science*, 2001, **10**, 1769.
- [28] K. Faber, G. Ottolina, S. Riva, *Biocatalysis and Biotransformation*, 1993, **8**, 91.
- [29] M. Holmquist, F. Hæffner, T. Norin, K. Hult, *Protein Science*, 1996, **5**, 83.
- [30] R. Chênevert, N. Pelchat, P. Morin, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, **20**, 1191.
- [31] I. Izquierdo, M.T. Plaza, M. Rodríguez, J. Tamayo, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, **10**, 449.
- [32] I.M. Fellows, D.E. Kaelin, S.F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 10781.
- [33] D.B. Kastrinsky, D.L. Boger, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 2284.
- [34] B. Morgan, D.R. Dodds, A. Zaks, D.R. Andrews, R. Klesse, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 7736.
- [35] K. Takabe, N. Mase, H. Hashimoto, A. Tsuchiya, T. Ohbayasi, H. Yoda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, **13**, 1967.
- [36] T. Yokomatsu, K. Takada, A. Yasumoto, Y. Yuasa, S. Shibuya, *Heterocycles*, 2002, **5**.
- [37] Ch.M. Sapu, J.-E. Bäckvall, J. Deska, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 9731.
- [38] Ch.M. Sapu, J. Deska, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 1376.
- [39] C. Neri, J.M.J. Williams, *Adv. Synth. Catal.*, 2003, **345**, 835.
- [40] J.Y. Choi, R.F. Borch, *Org. Lett.*, 2007, **18**, 215.
- [41] T. Tsuji, Y. Iio, T. Takemoto, T. Nishi, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**, 3139.
- [42] K. Takabe, Y. Iida, H. Hiyoshi, M. Ono, Y. Hirose, Y. Fukui, H. Yoda, N. Mase, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2000, **11**, 4825.
- [43] M. Kirihara, M. Kawasaki, T. Takuwa, H. Kakuda, T. Wakikawa, Y. Takeuchi, K.L. Kirk, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**, 1753.
- [44] N. Ríos-Lombardía, E. Busto, E. García-Urdiales, V. Gotor-Fernández, V. Gotor, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 2571.

- [45] V. Bódai, L. Novák, L. Poppe, *Synlett.*, 1999, 759.
- [46] R. Chênevert, G. Courchesne, N. Pelchat, *Bioorganic & Medical Chemistry*, 2006, **14**, 5389.
- [47] K. Shimada, Y. Kauragi, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 4048.
- [48] R. Chênevert, M. Simard, J. Bergeron, M. Dasser, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, **15**, 1889.
- [49] S. Akai, T. Tsujino, E. Akiyama, K. Tanimoto, T. Naka, Y. Kita, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 2478.
- [50] A. Soriente, G. Laudisio, M. Giordano, G. Sodano, *Tetraedron: Asymmetry*, 1995, **6**, 859.
- [51] N. Rios-Lombardia, V. Gotor-Fernández, V. Gotor, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 811.
- [52] M.J. Homann, R. Vail, B. Morgan, V. Sabesan, C. Levy, D.R. Dodds, A. Zaks, *Adv. Synth. Catal.*, 2001, **343**, 744.
- [53] J.-H. Jung, D.-H. Yoon, P. Kang, W.K. Lee, H. Eum, H.-J. Ha, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 3635.
- [54] M. López-García, I. Alfonso, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**, 603.
- [55] R. Ostaszewski, D.E. Portlock, A. Fryszkowska, K. Jeziorska, *Pure Appl. Chem.*, 2003, **75**, 413.
- [56] A. Fryszkowska, M. Komar, D. Koszelewski, R. Ostaszewski, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**, 2475.

Praca wpłynęła do Redakcji 3 czerwca 2013

FELIETON NAUKOWY



OKRUCHY XXIX.
O MOICH KSIĄŻKACH

Ignacy Z. Siemion

*Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski
ul. F. Joliot-Curie, 50-383 Wrocław*



Ignacy Z. Siemion, urodzony w 1932 r., ukończył studia chemiczne na Uniwersytecie Moskiewskim w 1955 r. Doktorat nauk technicznych na Politechnice Wrocławskiej – 1964. Doktor habilitowany nauk chemicznych – 1968. Profesor nadzwyczajny – 1974, profesor zwyczajny – 1981. Był kierownikiem Zakładu Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Własne zainteresowania badawcze: chemia i stereochemia peptydów i białek. Wypromował 23 doktorów chemii, z których pięcioro się habilitowało. Autor 9 książek, 275 prac oryginalnych i ponad 140 artykułów przeglądowych oraz dotyczących historii nauki. W latach 1983–1994 Redaktor Naczelny „Wiadomości Chemicznych”. Obecnie opiekun Gabinetu Historii Chemii Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego.

Wydałem ich, jak dotąd, dziewięć. Autorzy porównują często swoje książki do własnych dzieci. Nie wydaje mi się to słuszne. Dzieci rozwijają się, rosną, stanowią jakąś nadzieję. Książka, kiedyś napisana, jest dokumentem ówczesnej naszej kondycji intelektualnej, świadectwem przebytej i częściowo zapomnianej drogi. Wracanie do niej jest czymś w rodzaju rachunku sumienia, rachunku zawinionych i niezawinionych grzechów.

Moją pierwszą książką były „Perspektywy chemicznej syntezy białek” (PWN, 1968). Było to w latach gwałtownego wzrostu zainteresowania chemią peptydów na świecie, co było spowodowane Nagrodą Nobla dla Vincenta du Vigneauda, przyznaną za syntezę dwóch peptydowych hormonów przysadki mózgowej, oksytocyny i wazopresyny, ale chemików peptydowych nie było jeszcze zbyt wielu i ich produkcję naukową mógł jeszcze objąć pojedynczy badacz. Wtedy i nasz szef, profesor Tadeusz Baranowski, zechciał mieć swoją pracownię syntezy peptydów. Zaczął ją organizować Józef Lisowski, my dwaj z Kornelem Nowakiem przejęliśmy jego schedę. Na naszych oczach rozpoczął się ostry wyścig trzech zespołów, jakie przystąpiły do syntezy pierwszego białka. Chodziło o insulinę. Do wyścigu, stymulowanego prawdopodobną Nagrodą Nobla, stanęły trzy zespoły, zespół Helmuta Zahna w Akwizgranie, zespół ucznia du Vigneauda, Panayotisa G. Katsoyannisa w Pittsburgu i chiński zespół pekińsko-szanghajski. Ten ostatni był tak liczny, że wykonawcy nie podpisywali prac własnymi nazwiskami. Zamiast nazwisk figurowały nazwy jednostek organizacyjnych. Znacznie później dowiedziałem się, że na czele tej ogromnej maszyny stał Wang Ying-Lai (1907–2001), chemik wykształcony w Cambridge. Wyścig zdecydowanie wygrali Chińczycy, uzyskując krystaliczną syntetyczną insulinę. Dwaj Nobliści, A. Tiselius i C.N. Yang, niezależnie od siebie, zgłosili wniosek o Nagrodę Nobla dla Wanga. Ale okoliczności polityczne nie były sprzyjające. Chemiczna synteza pierwszego naturalnego białka nie uzyskała nigdy nagrody.

W swojej książce zarysowałem rozwój dróg, prowadzących do tego pięknego wyniku oraz dość szczegółowo opisałem przebieg wyścigu. Książeczka ta sprawiła mi, może najwięcej, satysfakcji. Wyszła ona w popularno-naukowej serii Omega, wydawanej podówczas przez PWN, jako jej setny tomik. W redakcji serii było kilku moich starszych i młodszych kolegów, i ich działaniom, a zwłaszcza matematyka, Ryśka Herczyńskiego, zawdzięczałem to wyróżnione miejsce w serii.

Muszę się przyznać, że istotną przyczyną napisania tej książeczki była potrzeba szybkiego zdobycia pieniędzy na wkład do spółdzielni mieszkaniowej. Każde z nas, moja żona i ja, napisało więc książkę. Honorarium było wystarczające, by opłacić pokaźną część wkładu. Dziś wystarczyłoby tego na kilka zaledwie metrów kwadratowych mieszkania. Pamiętam, że po wydaniu tej książki, immunolog, profesor Stefan Ślopek, powiedział mi: no, to teraz jest pan stracony. Dlaczego? – zapytałem. – Bo zaraz napisze pan kolejną książkę. To jest zabawa, która, jeśli się ją zacznie, nigdy się nie kończy. Ale przecież w moim przypadku, między pierwszą a drugą książką minęło niemal dwadzieścia lat. Wypowiedź więc profesora Ślopka niezbyt dobrze się sprawdziła.

Druga moja książka wyszła więc po niemal dwudziestu latach, Był to podręcznik akademicki pt. „Biostereochemia”, (PWN, 1985), zawierający wykład podstaw stereochemii w zastosowaniu do problematyki biochemicznej, struktury bioliganów i biopolimerów, stereochemicznych kwestii w odniesieniu do metabolizmu komórkowego, oraz w planowaniu i koncyptowaniu antymetabolitów, leków i innych związków biologicznie czynnych. Książka ta powstawała w oparciu o prowadzone przeze mnie przez szereg lat wykłady monograficzne i nie miała jakichkolwiek wzorców w piśmiennictwie światowym. Byłem zadowolony z tego dzieła. Nie było ono jednak bez pewnych braków i błędów. O niektórych donieśli mi gorliwi czytelnicy. Pewna doktorantka ze studium fizyki teoretycznej, chcąc pracować nad przewidywaniem konformacji cząsteczkowej białek natywnych, pokazała mi na przykład, że na rysunku przedstawiającym tzw. beta-strukturę łańcuchów polipeptydowych podałem wartości kątów konformacyjnych dla struktury zbudowanej z L-aminokwasów, podczas gdy na rysunku figuruje struktura zbudowana z aminokwasów szeregu D. Inna przygoda, którą łączę z moją „Biostereochemią”, była taka. Przez trzy kadencje byłem członkiem Komisji do Spraw Tytułu i Stopni Naukowych, zatwierdzającej awanse naukowe. Moim sąsiadem vis-a-vis na posiedzeniach sekcji nauk ścisłych komisji był prof. Marian Mikołajczyk. I oto pewnego razu prof. Mikołajczyk, nachylając się do mnie poprzez stół, pyta: czy przy wartościach skręcalności właściwej pisze się znak stopni skręcalności? Nie – odpowiedziałem odruchowo – nic się tam nie pisze. Przecież po odpowiednich przeliczeniach nie są to już stopnie. – Właśnie – powiedział na to, silnie wypowiedź akcentując, prof. Mikołajczyk. Bardzo mnie to zastanowiło. Prof. Mikołajczyk to zbyt zorganizowana głowa, by ta wypowiedź była przypadkowa. Wziąłem do ręki dawno nie przeglądaną moją książkę i rzeczywiście znalazłem w dwóch bodaj miejscach znak stopni przy wartościach skręcalności właściwej. Moja książka wyszła w roku 1985. Był to czas pewnej dowolności. Starsza literatura przedmiotu bardzo często podawała te wartości ze znakiem stopni. Na przykład w dziele „The Merck Index. An Encyclopedia of Chemical Drugs, and Biologicals” z roku 1996 wszystkie wartości skręcalności właściwych podane są ze znakiem stopni. Jest to postępowanie nieusprawiedliwione, co stanowczo podkreślili E.L. Eliel, S.H. Wilen i L.N. Mander w wielkiej księdze pt. „Stereochemistry of Organic Compounds” (1994).

Na szczęście dla autorów są przecież uważni czytelnicy ich książek. Moja „Biostereochemia” przypadła jednak na bardzo zły czas. Jej tekst oddałem do wydawnictwa bodajże w 1979 roku. Jej druk przypadł więc na lata stanu wojennego. Wielkie wydawnictwo, jakim było PWN, zupełnie siadło. Wydawało jeden, dwa tytuły rocznie. Czekałem zatem na druk pięć lat. Kiedy rosyjski stereochemik profesor W.M. Potapow, zaniósł moją książkę do moskiewskiego wydawnictwa z propozycją, by ją przetłumaczyć, uzyskał orzeczenie, że „miestami ustariet”. Była to prawda. Sprawy, którym książka była poświęcona, rozwijały się podówczas niezwykle szybko i rzeczywiście mogły „ustariet”. Inną kwestią, jaka mnie wówczas dotknęła, była kwestia honorarium. Początkowa umowa była wprawdzie nie nazbyt lukratywna, ale przecież dosyć godziwa. Sumę tę zjadła szalejąca w tym czasie inflacja. Wydawnic-

two nieco ją arbitralnie zwiększyło, ale i tak była to książka niemal podarowana wydawnictwu. Kiedy ostrożnie próbowałem pani redaktor o tym napomknąć, powiedziała tylko, że przecież została mi sława. To typowe dla naszego kraju. Niemal zawsze, a zwłaszcza dziś, ludzie nauki muszą bezinteresownie oferować wydawnictwom plody swojej intelektualnej pracy.

Stan wojenny zaznaczył się w moich dokonaniach wydawniczych w inny jeszcze sposób. Wszelkie prace na Wydziale praktycznie zamarły. Siedząc więc w pustej sali biblioteki wydziałowej zająłem się pisaniem książki o Juliuszu Jakubie Braunie. („Juliusz Jakub Braun (1875–1939) i jego wkład do chemii organicznej”, Wyd. UW, 1987.) Kiedyś, mijają mnie w pustej sali prof. Henryk Ratajczak dość kąśliwie zauważył: widzę, że pan profesor nową dysertację pisze! Temat był zaś wtedy bardzo na czasie. W podzielonej na dwa obozy Polsce zająłem pozycję nie tyle wyczekującą, co neutralną. Rozumiałem racje obu stron, ale po żadnej stronie nie umiałem się zaangażować. Bohater zaś mojej nowej książki pasował „jak ula” do tej sytuacji. Warszawiak, wywodzący się z inflanckiej, nobilitowanej w naszym kraju w XVII wieku rodziny, po studiach w Getyndze, gdzie zwabiły go gwiazdy dwóch późniejszych Noblistów, W. Nernsta i O. Wallacha, był przez kilkanaście lat profesorem Uniwersytetu we Wrocławiu. Dał się poznać jako znakomity organik, autor czterech reakcji imiennych, z których dwie, odkryte za młodu, dotyczyły stopniowej odbudowy amin trzeciorzędowych i drugorzędowych. Odegrały one znaczną, historyczną rolę w badaniach nad strukturą alkaloidów.

Kiedy w 1915 roku władze niemieckie zgodziły się, by w zdobytej Warszawie otworzyć polskojęzyczne uczelnie wyższe, Braun objął w rodzinnym mieście obowiązki dyrektora wspólnego dla Uniwersytetu i Politechniki, Instytutu Chemii. Popadł jednak w konflikt z rozwijającym się ruchem niepodległościowym i młodzież studencka zażądała, by tego „niemieckiego” profesora z uczelni zwolnić. Dalsza jego droga prowadziła do stanowiska dyrektora Instytutu Chemii we Frankfurcie nad Menem. Kiedy rządy objął Hitler, został Braun przedwcześnie przeniesiony na emeryturę (w 1935 roku). Znow więc okazał się politycznie nieodpowiedni.

W pierwszych latach pracy zawodowej utrzymywał Braun bliskie kontakty z polskim środowiskiem chemicznym. Publikował po polsku swoje prace w „Chemiczku Polskim”. Napisał nagrodzoną przez Kasę im. Mianowskiego obszerną monografię pt. „Badania w dziedzinie azotowych związków organicznych i ich pochodnych” (Warszawa 1908). We Wrocławiu skupiła się przy nim spora grupa studentów – Polaków ze Śląska, Wielkopolski i Pomorza. Niedawno odwiedził mnie pewien pan, organizujący obchody pamięci A. Grabowskiego, esperantysty i jednego z założycieli Polskiego Towarzystwa Chemicznego. Był to jeden z doktorantów Brauna. Więzy Brauna z Polską zostały jednak w dużej mierze zapomniane. Zapewne przyczyniło się do tego przyznanie mu, jako „szlachcicowi polsko-rosyjskiemu”, szlachectwa pruskiego. Dzisiejszym czytelnikom w głowie się nie mieści, by człowiek podpisujący się jako „von Braun” był Polakiem. Pamiętam, jak zacna zresztą redaktorka w wydawnictwie, która przygotowywała do druku mojego „Brauna”, z pewnym wyrzutem powiedziała mi: musiał pan pisać o jakimś tam folksdojczu?

Praca nad reakcjami imiennymi Brauna odnowiła we mnie dawno podjęty plan, by opisać, o ile się da, wszystkie reakcje imienne, odkryte przez Polaków. Uczyliem to w książeczce pt. „Reakcje imienne chemików Polaków” (PWN, Warszawa 1987). Opisałem ich dwadzieścia dwie, przy czym dotyczą one tylko tych uczonych, którzy już odeszli. Było to na trzecim roku moich studiów chemicznych. Opiekun mojej grupy, A.N. Kost, polecił mi opracować literaturowo fumaronitryl. Wszystko o fumaronitrylu. Czytając publikację pewnego amerykańskiego chemika znalazłem dane o hydrolizie fumaronitrylu w warunkach reakcji Radziszewskiego. Nic nie wiedziałem jeszcze o tym uczonym. I takie było źródło moich, ubocznie prowadzonych studiów nad „polskimi” reakcjami imiennymi. Tę, pozbawioną większych ambicji książeczkę chcieli tłumaczyć Słowacy, ale jakoś nie doszli do porozumienia z PWN-em. Opisałem tam między innymi reakcję Gryszkiewicza-Trochimowskiego, przekształcenie chloro- i bromopochodnych organicznych w pochodne fluorowe, pod działaniem fluorku potasu. Eustachy Gryszkiewicz-Trochimowski podczas okupacji niemieckiej nie zachował się, jak to się to mówi, właściwie. Kiedy zapytałem o niego profesora Tadeusza Urbańskiego, powiedział – tak, to był świetny chemik. Zapytałem więc, czy uwzględnić go wśród polskich twórców reakcji imiennych. – Nie – odpowiedział – tego w żadnym wypadku nie można robić. Popeliłem więc patriotyczny grzech, umieszczając go tam jednak. Zawsze uważałem, że negatywne oceny polityczne uczonych pozbawiają nas części krajowego dorobku naukowego, części tradycji badawczych.

W trakcie tych prac nagromadziło się u mnie wiele materiałów o chemikach Polakach. Z nich powstała kolejna książka pt. „O chemikach Polakach doby zaborów” (Wyd. UWR, 1995). Pisząc tę książkę wzorowałem się niewątpliwie na „Szkiecach biograficznych” Jana Zawidzkiego, uzupełniając je niejako o postacie przez niego nieopracowane. Pisałem więc tam kolejno o odkryciach lwowskiego profesora, Augusta Freuda, o działających w środowisku polskim uczniach Kekulego, o Adamie hrabim Grabowskim i jego wkładzie do fitochemii. Kolejne szkice poświęciłem życiu i pracom odeskiego profesora, Aleksandra Weryhy, Juliana Grabowskiego, Edwarda Wróblewskiego i Juliana Schramma. Ze specjalną uwagą starałem się potraktować lwowskie lata w życiorysie Juliusza Brühlhla. Tomik zamykają szkice o ziałości Stanisława Przybytki, postaci gruntownie już zapomnianej, i o syntezie kwasu moczowego Jana Horbaczewskiego, Ukraińca, który jednak o swoim odkryciu zawiadomił świat po polsku. Odczuwałem dużą przyjemność pisząc tę książkę i otrzepując z kurzu wiadomości o tych wielce zasłużonych dla nauk chemicznych postaciach.

Oddzielną książkę poświęciłem twórcy lwowskiej szkoły chemii organicznej, Bronisławowi Radziszewskiemu („Bronisław Radziszewski i lwowska szkoła chemii organicznej”, Wrocław 1999). Jak już pisałem wyżej, z postacią tą zetknąłem się już na studiach. Potem mój podziw dla niej już tylko narastał. Za młodu działacz powstania styczniowego, niezłomny komisarz nadzwyczajny na województwo augustowskie. Na emigracji, w Gandawie, doktoryzował się u Kekulego. Później

wiele lat profesury we Lwowie i szereg znakomych wyników naukowych. Ponad dziesięć profesorów wyższych uczelni wyszło spod jego skrzydeł. On zapoczątkował nieprzerwane, 140-letnie trwanie, lwowsko-wrocławskiej szkoły chemii związków heterocyklicznych. Napisanie książki o postaci Radziszewskiego poczytywałem za rodzaj swojego obowiązku. To chyba najlepsza książka wśród moich historyczno-chemicznych poczytań.

W roku 1995 rozpocząłem drukowanie na łamach „Wiadomości Chemicznych” felietonów naukowych, pod wspólnym tytułem „Notatki Chaotyczne”. Impulsem do tej pracy były wielokrotne uwagi profesora Aleksandra Zamojskiego, byśmy się postarali ożywić treści naszego wydawnictwa wprowadzeniem tam wątków wspomnieniowych i jakiejś refleksji naukowej. W moich felietonach chciałem opisać różnorodne zasadzki, czyhające na badacza w trakcie jego pracy. Wbrew więc tytułowi serii, miała ona swoją myśl przewodnią. Notatki przyjęły się nieźle. Kiedy więc dobiegałem piętnastego felietonu i chciałem już pisanie zaprzestać, prof. Jerzy Konarski, ówczesny prezes PTChem przyznał mi za tę działalność medal im. Marii Skłodowskiej-Curie. Pisałem więc dalej i niezadługo uzbierało się ich dosyć na cały tom. Wyszedł on w ramach Biblioteki Wiadomości Chemicznych na moje siedemdziesięciolecie („Lutum sapientiae, czyli notatek chaotycznych część pierwsza”, Wrocław 2002). Tom drugi notatek wyszedł w roku 2007. (Viridarium chymicum, czyli notatek chaotycznych część II”, Warszawa 2007). Tom ten wydał warszawski Instytut Farmaceutyczny i swoje zaistnienie zawdzięcza działaniu ówczesnego dyrektora, Wiesława Szelejewskiego.

Rok 2002 oznaczał moje przejście na emeryturę. Kontynuowałem jednak nadal moje felietonowe pisaniny. Zmieniłem tylko tytuł serii. Teraz były to „Okruchy”. Bo też rzeczywiście zatarła się już pierwotna myśl przewodnia, a zwyciężyła chaotyczność felietonów. Ich treści zaczęły wynikać z chwilowych, ulegających zmianom, zainteresowań i coraz większy w nich udział zaczęły zajmować różne, często drobne znaleziska, dotyczące historii chemii. Bo też zmienił się profil mojej działalności. Jako emeryt zająłem się organizacją Gabinetu Historii Chemii i przez kilka lat byłem jego opiekunem. Obecnie funkcje tę z powodzeniem pełni fizyko-chemik z młodszego pokolenia, Kazimierz Orzechowski. To oznacza, że poczynaniu temu można wróżyć ciągłość. Seria zaś „Okruchów” zbliża się do trzydziestki. Czy ich zbiór także będzie wydany jako książka? To już w małym stopniu zależy ode mnie. W każdym razie kolejną próbę przzerwania serii opanował aktualny naczelny redaktor „Wiadomości” przyznaniem mi kolejnego medalu Marii Skłodowskiej-Curie. Jest to chyba jedyny taki przypadek w naszym chemicznym środowisku – dwukrotne odznaczenie tego samego człowieka tym medalem.

Prace nad historią chemii w naszym kraju zaowocowały natomiast tomem pt. „Wilno chemiczne do połowy XIX stulecia” (Warszawa, 2009). Książka wyszła w wydawanej przez Instytut Historii Nauki w Warszawie serii „Rozprawy z dziejów nauki i techniki”, jako jej tom 20. Dominującą postacią w tym tomie jest oczywiście Jędrzej Śniadecki. Książka ta, obok tej o Bronisławie Radziszewskim, przekony-

wujaco, jak mi się wydaje, dowodzi, że wszędzie, gdzie tylko chwilowo pojawiały się możliwości uprawiania badań naukowych, myśl polska zapisywała wyraziste osiągnięcia.

Innym poczynaniem wydawniczym, jakie podjęliśmy w ramach prac Gabinetu, było wydanie tłumaczenia z łaciny książki wrocławskiego osiemnastowiecznego lekarza i fizyka, Baltazara Ludwika Trallesa, pt. „Rady zdrowotne wrocławskiego lekarza dla króla polskiego” (Wyd. UWr, Wrocław 2010). Tekst książki przetłumaczył emerytowany profesor historii prawa, Kazimierz Orzechowski, ojciec obecnego opiekuna Gabinetu. Do druku wybrałem i przygotowałem około połowy oryginalnego tekstu. Napisałem też przedmowę do tego dzieła, wprowadzającą czytelników w klimat tamtych czasów i okoliczności powstania tego dzieła. Książkę pięknie wydało wydawnictwo Uniwersytetu Wrocławskiego, traktując ją jako rodzaj hołdu dla zmarłego wcześniej tłumacza. Dokładniej mówiąc rzeczy się miały tak: zabraliśmy się wraz z Kaziem Orzechowskim za przygotowanie wydania tłumaczenia „Chemii filozoficznej” Jakuba Barbera. Był to elblązanin, urodzony w polskim podówczas mieście. Po wędrówkach w Niemczech i Włoszech, profesurze chemii w Padwie i Lipsku, osiadł znów w Gdańsku i Elblągu. Był lekarzem dwóch kolejnych królów polskich. Na ziemiach polskich powstało główne jego dzieło, ta filozoficzna chemia właśnie. Zawarł w niej nową wiedzę o solach, jako produktach powstających w reakcjach kwasów z zasadami. Aż do połowy XVIII w. był to nadzwyczaj ceniony podręcznik chemii. Wystarczy powiedzieć, że w historycznym wstępie do powszechnie znanego dykjonarza chemii Macquera znajdziemy nazwisko Barnera, nie ma zaś Boyle’a.

Tłumaczenia z łaciny podjął się Kazimierz Orzechowski – ojciec. Syn mu w tym pomagał swoją wiedzą chemiczną. A dzieło było znacznych rozmiarów i tłumaczenie zabrało kilka lat. W trakcie tej pracy tłumacz zaniemógł. Kiedy ją skończył, powiedział nam: dajcie mi coś jeszcze, To mi pozwala żyć. I daliśmy mu Trallesa. Pracował bardzo gorliwie. Kiedy pracę tę zakończył, niezadługo potem zmarł. Zaś „Barner” czeka teraz na swoją kolejkę do druku.

Lata, w których żyli Barner i Tralles należały do tych, którym poświęcałem najwięcej uwagi w moich ubocznie prowadzonych poszukiwaniach, dotyczących historii chemii. Szereg moich oddzielnie drukowanych artykułów poświęciłem temu okresowi. Wiek XVIII to wiek, w którym tak wiele nowego i cennego się w Polsce rodziło, również w obrębie nauki. Wszystko to przekreśliła chciwość zaborców. Ślady zaś naukowej działalności na naszych ziemiach zupełnie się zatarły, tak że za co się tylko wzięłem, przynosiło obfity plon. Najbardziej mnie cieszy podjęcie kwestii działania w polskim środowisku trzech cudzoziemców: chemika margrabiostwa Wielkopolskich Berniarda, lwowskiego profesora Martinovicsa i profesora we Lwowie i Krakowie, Hacqueta. Pierwszy stwierdził, że w kościach zwierząt i ludzi występuje fosforan wapnia, a na zamku Wielkopolskich w Książu prowadził doświadczenia nad spalaniem diamentów. Drugi zbadał szczegółowo reakcję rozkładu złota piorunującego. Trzeci, najlepszy wtedy na ziemiach polskich analityk, przeprowadził

liczne analizy krzemieni podolskich, galicyjskich rud żelaza i licznych wód mineralnych. To tylko część moich znalezisk, dotyczących tego okresu. Może więc i te luźne artykuły zbierze ktoś i wyda je razem? Nie było by to, jak sądzę, bez pożytku.

Poszukiwania w dziedzinie historii chemii były dla mnie, jak powiedziałem, działalnością uboczną. Uporczywa chemiczna praca badawcza nuży z czasem badacza. Pamiętam, jak zaprzyjaźniony ze mną niemiecki chemik peptydowy zmienił gwałtownie kierunek prac i zajął się enzymologią. – Widzisz – mówił mi – zupełnie mi już obmierzły te peptydy. Kiedyś też sam, telefonując do starszego kolegi, powiedziałem mu: wiesz, coś mi się ostatnio zaczęły nudzić nasze peptydy. A on na to: jeśli tylko tak, to jesteś szczęśliwy. Ja już niekiedy ich po prostu nienawidzę! Moje uboczne zajęcia były więc rodzajem zabiegu higienicznego, utrzymującego umysł w należytej kondycji. A teraz stały się w ogóle główną formą mojej aktywności.

NOWE WYDAWNICTWA



Eugene Hecht, *Optyka*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2012, Wyd. 1, str. VIII +716, oprawa twarda, cena 134 zł.

W ostatnich dziesięcioleciach obserwujemy intensywny rozwój nowoczesnej optyki, optoelektroniki i fotoniki. „Optyka” Hechta umożliwia czytelnikowi gruntowne poznanie podstaw optyki. Podręcznik ten w krajach zachodnich postrzegany jest jako jeden z najlepszych podręczników w tej dziedzinie. Do tej pory nie było polskojęzycznej pozycji obejmującej w tak rzetelny i kompleksowy sposób zagadnień z optyki. W roku 2012, staraniem PWN, ukazało się polskie tłumaczenie czwartego wydania tego popularnego podręcznika. Książka składa się z trzynastu rozdziałów, obejmujących takie zagadnienia jak elektromagnetyzm, propagację światła, optykę geometryczną, polaryzację, interferencję, dyfrakcję, optykę fourierowską i optykę współczesną.

Hecht napisał podręcznik dość niezwykle. Zawiera on prawie wszystkie zagadnienia z podstaw optyki, które powinien znać współczesny inżynier zajmujący się inżynierią optyczną. Każdy temat omawiany jest w sposób obszerny i zrozumiały. Stopniowo wprowadzany aparat matematyczny do poszczególnych działów jest czytelny. Przy pomocy tego podręcznika nie jest trudne zrozumienie co leży u podstaw np. analizy fourierowskiej, optyki dyfrakcyjnej i polaryzacji. Niezwykłość książki wiąże się również z niespotykaną raczej w innych podręcznikach z fizyki ilością zdjęć i rysunków, które ułatwiają zrozumienie skomplikowanych czasem zależności. Zaletą tej książki jest również oferowana dla czytelnika duża ilość zadań do samodzielnego rozwiązania, znajdujących się na końcu każdego rozdziału. Zadania są na różnym poziomie trudności, a do trudniejszych znajdują się odpowiedzi. Jest to odpowiedni podręcznik dla osób, które lubią zagłębiać się w temat, powoli studiując różne jego aspekty.

W ostatnich dziesięcioleciach obserwujemy intensywny rozwój nowoczesnej optyki, optoelektroniki i fotoniki. „Optyka” Hechta umożliwia czytelnikowi gruntowne poznanie podstaw optyki. Podręcznik ten w krajach zachodnich postrzegany jest jako jeden z najlepszych podręczników w tej dziedzinie. Do tej pory nie było polskojęzycznej pozycji obejmującej w tak rzetelny i kompleksowy sposób zagadnień z optyki. W roku 2012, staraniem PWN, ukazało się polskie tłumaczenie czwartego wydania tego popularnego podręcznika. Książka składa się z trzynastu rozdziałów, obejmujących takie zagadnienia jak elektromagnetyzm, propagację światła, optykę geometryczną, polaryzację, interferencję, dyfrakcję, optykę fourierowską i optykę współczesną.

O ile książkę w języku angielskim czyta się bez większego trudu, to jej polskie tłumaczenie w wielu miejscach jest nie do przyjęcia. Niejasne są takie zdania jak np. „układ optyczny, który ma pomijalny wpływ aberracji sferycznych i komy...”, „równanie przechodzenia”. Jest wiele zdań napisanych niby po pol-

sku, a jednak czytanie ich przyprawia o zawrót głowy. Podam tylko kilka przykładów: „Pomimo pewnych potknięć wyrażenie które wymyślił, pięknie pasowało do wszystkich danych eksperymentalnych, co nie udało się nigdy wcześniej”, „ nowa generacja macierzy teleskopów znajdujących się na Ziemi będzie miała duży wpływ na możliwość obserwowania Wszechświata”, „a jednak soczewki sferyczne pozostały z nami i razem z nimi ich nieodłączne aberracje”, „...projektant... musi tak manipulować zmiennymi układu ... aby był w stanie zrównoważyć atakujące go zewsząd aberracje”.

Szerokie potraktowanie optyki przez Hechta, specyfika jego wypowiedzi i języka, którym operuje się w naukach ścisłych, jest dla tłumacza dużym wyzwaniem. Tak znany wydawca jak PWN powinien być świadom tego, że dobre przetłumaczenie tak obszernego dzieła wymaga ludzi, którzy znają specyfikę tłumaczonych zagadnień. Poziom tłumaczenia w wielu miejscach przypomina styl tłumaczenia jaki otrzymuje się z programów Google Translator. Szkoda, bo wartościowa książka, w polskim tłumaczeniu, nie jest tym samym co oryginał.

Agnieszka Masajada

ZAKOŃCZENIE LIX OLIMPIADY CHEMICZNEJ

Olimpiada Chemiczna w roku szkolnym 2012/2013 wystartowała już po raz pięćdziesiąty dziewiąty. Zainteresowani chemią zmierzali się z zadaniami opracowanymi przez komisję Komitetu Głównego Olimpiady Chemicznej. Nie wiemy dokładnie, ilu uczniów spróbowało rozwiązać zadania wstępne zamieszczone w folderze informacyjnym. Do pierwszego etapu, z 251 szkół, zakwalifikowano 757 uczniów, co dało aż o 18% mniej uczniów niż w roku ubiegłym. Do II etapu Komitet Główny zakwalifikował 344 zawodników, zaś do finału przeszło 95 uczestników. Warto dodać, że wśród zawodników zakwalifikowanych do finału, znaleźli się dwaj gimnazjaliści.

Wynika z tego, że 12,5% uczniów, spośród przystępujących do pierwszego etapu uzyskało najwyższą notę, co zapewnia 100% punktów na maturze poziomu rozszerzonego z chemii. Jest to ważny bonus podczas starania się o przyjęcie na wymarzony kierunek studiów, szczególnie gdy liczba kandydatów na jedno miejsce jest duża. Dodatkowo finaliści Olimpiady Chemicznej często przyjmowani są bez dodatkowej kwalifikacji na wiele kierunków studiów.



Zawodnicy Okręgu Wrocławskiego w holu Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej

Dwudniowe finały składały się z części eksperymentalnej i teoretycznej. Część laboratoryjną przeprowadzono 22 marca w pracowniach Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej, gdzie zawodników przywitał Dziekan prof. dr hab. inż. Zbigniew Brzózka.

Zawody teoretyczne odbyły się dzień później, tj. 23 marca na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, tego dnia zawodników odwiedził Dziekan prof. dr hab. Paweł Kulesza.



Zawodnicy Okręgu Łódzkiego w holu Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego



Podczas zawodów w auli Wydziału Chemii UW

Po zawodach nastął czas oczekiwania. Wyniki opublikowano 8 kwietnia na stronie Olimpiady Chemicznej (<http://www.olchem.edu.pl>). Ze względu na możliwość odwołania się od wyników, nadal nie uzyskano ostatecznych odpowiedzi na nurtujące uczestników pytania: „Kto zwyciężył? Kto jest laureatem? Kto jedzie na Olimpiadę Międzynarodową do Moskwy? Kto dostał nagrody specjalne?” Definitywnie, odpowiedzi na wszystkie pytania, uzyskano dopiero 11 maja 2013 roku, podczas uroczystości zakończenia Olimpiady. Na uroczystość, która odbywała się w Auli Wydziału Chemii UW, zostali zaproszeni: Laureaci, Nauczyciele, Dyrektorzy Szkół, Współorganizatorzy oraz Sponsorzy Olimpiady. W bieżącym roku, wśród znamienitych gości znaleźli się:

- Sekretarz Stanu w MEN, Tadeusz Sławecki;
- Wiceprezes PAN, prof. dr hab. Marek Chmielewski;
- Przedstawiciel Zakładów Azotowych PUŁAWY, Dyrektor Paweł Bielecki;
- Przedstawiciel IChF PAN, dr hab. Jacek Gregorowicz prof. nadzw.;
- Dyrektor IChO PAN, prof. dr hab. Sławomir Jarosz;
- Prodziekan Wydziału Chemicznego PW, dr hab. inż. Tadeusz Hofman, prof. PW;



Od lewej strony siedzą: H. Hofman, T. Sławewski,
A. Kudelski, A. Matejkowski, W. Szelałowska

- prof. dr hab. Lechośław Łomozik z Wydziału Chemii UAM z Poznania;
- prof. dr hab. Marek Krygowski laureat wstępnej i pierwszej Olimpiady Chemicznej, które odbyły się w Stalinogrodzie obecnie emerytowany pracownik Wydziału Chemii UW;
- dr Danuta Nakoneczna i mgr Małgorzata Żuber-Zielicz, Radne m.st. Warszawy;
- Artur Matejkowski, starszy specjalista DZSE MEN;
- Władze Wydziału Chemii UW reprezentowane przez Dziekana prof. dr hab. Pawła Kuleszę, prof. dr hab. Zbigniewa Stojek, dr hab. Andrzeja Kudelskiego oraz dr hab. Grzegorza Litwinienko.



Od lewej strony siedzą: M. Żuber-Zielicz, P. Bielecki, L. Łomozik, S. Jarosz, M. Chmielewski, T. Krygowski, M. Jelińska-Kazimierczuk, P. Kulesza i Z. Stojek

Gospodarzem uroczystości był prof. dr hab. Jerzy Szydłowski, Przewodniczący Komitetu Głównego Olimpiady Chemicznej, który wręczył dyplomy i nagrody Laureatom oraz ich Opiekunom.



Zwycięzcą LIX Olimpiady Chemicznej został **Michał Magott** z ZSO nr III im. M. Skłodowskiej-Curie w Opolu, uczeń mgr Krystyny Chudzi. Michał otrzymał także nagrodę specjalną od Dyrektora Instytutu Chemii Fizycznej PAN za najlepiej rozwiązane zadania z chemii fizycznej.



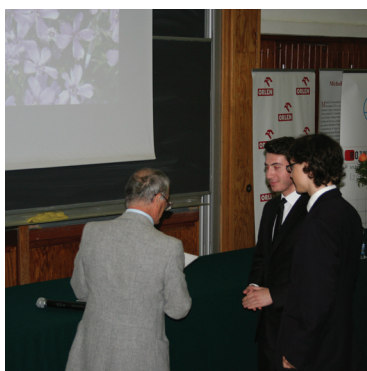
Drugim laureatem został **Piotr Wróbel** z V LO im. A. Witkowskiego w Krakowie, uczeń dra Wojciecha Przybylskiego. Piotr otrzymał nagrodę specjalną od Dziekana Wydziału Chemicznego PW.



Trzecim laureatem został **Wojciech Łyczek** drugoklasista z XIV LO im. St. Staszica w Warszawie, uczeń mgr inż. Agnieszki Kuś, który otrzymał nagrodę specjalną od Dziekana Wydziału Chemii UW.



Nagrody specjalne Dyrektora Instytutu Chemii Organicznej PAN za najlepiej rozwiązane zadania z chemii organicznej otrzymali: **Mateusz Szczygieł** z I Społecznego LO im. Unii Europejskiej, uczeń mgr Włodzimierza Kuśmierczuka oraz **Michał Kopyt** z II LO im. prof. K. Morawskiego w Przemysłu, uczeń mgr inż. Mariana Sztaby, który dodatkowo został uhonorowany nagrodą specjalną Dziekana Wydziału Chemii UAM w Poznaniu jako najmłodszy tegoroczny Laureat.



Za najlepiej rozwiązane zadania laboratoryjne nagrody otrzymali: Witold Kocik z XIV LO w Warszawie uczeń mgr inż. Agnieszki Kuś i Małgorzaty Jabłczyńskiej oraz Michał Gniewkiewicz z LO im. Św. Jadwigi Królowej z Kielc, uczeń mgr Rozanny Jadwigi Cyrson.

A kto nas będzie reprezentował na XLV Międzynarodowej Olimpiadzie Chemicznej w Moskwie?



Od lewej stoją: Tomasz Kudłacz z Jasła, Mateusz Szczygiel z Zamościa, Paulina Mieldzió z Białegostoku, Piotr Wróbel z Krakowa i Michał Magott z Opola

Całą drużynę, wraz z zawodnikiem rezerwowym, czeka dwutygodniowy kurs przygotowujący. W dniach 17–29 czerwca na Wydziale Chemii UW i Wydziale Chemicznym PW wytypowani zawodnicy, codziennie będą mieli po 10 godzin zajęć, w tym 5 godzin zajęć teoretycznych oraz 5 godzin zajęć laboratoryjnych. Pozostają jeszcze dwa tygodnie na pracę własną w domu. 14 lipca pod opieką prof. dr hab. Aleksandry Misickiej-Kęsik i prof. dr hab. Marka Orlika drużyna wyjeżdża do Moskwy. Część laboratoryjna zawodów planowana jest na 18 lipca, zaś teoretyczna na 20 lipca. Wyniki zostaną ogłoszone w godzinach popołudniowych 23 lipca. Zawodnicy powinni powrócić do kraju dzień później.

Prosimy trzymać kciuki za naszych zawodników!

Wanda Szelałowska

INFORMACJE

INFORMACJE REDAKCJI „WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH”

CENY PRENUMERATY NA ROK 2013

Redakcja miesięcznika PTCh „Wiadomości Chemiczne” zawiadamia, że wysokość prenumeraty rocznej „Wiadomości Chemicznych” za 2013 r. będzie wynosiła **200 zł** dla instytucji i niezrzeszonych prenumeratorów indywidualnych. Dla członków PTChem **20 zł**. Należność za prenumeratę prosimy przekazywać na konto:

Bank PEKAO SA
Oddział we Wrocławiu
pl. Powstańców Śl. 9, 50-950 Wrocław
Redakcja „Wiadomości Chemiczne”
NRB 48 1240 6670 1111 0000 5649 8781

Prenumerata „Wiadomości Chemicznych” dla członków PTCh, połączona z opłatą składek członkowskich, jest znacznie niższa i przedstawia się następująco:

- prenumerata „Wiadomości Chemicznych” na rok 2013 wraz ze składką członkowską, w ramach której dostarczany jest „Orbital”, wynosi **70 zł** (składka – 50 zł, prenumerata – 20 zł);
- emeryci, doktoranci oraz studenci płacą **35 zł** (składka – 15 zł, prenumerata – 20 zł); a nauczyciele szkół średnich i podstawowych płacą **40 zł** (składka – 20 zł, prenumerata – 20 zł).

Członkowie PTCh, którzy zechcą zaprenumerować „Wiadomości Chemiczne” na podanych tu warunkach, proszeni są o wnoszenie opłat na konto:

PTCh Warszawa, ul. Freta 16
Millennium BIG BG SA
NRB 57 1160 2202 0000 0000 2720 2458

Wyróżnione prace doktorskie lub habilitacyjne

Redakcja „Wiadomości Chemicznych” w porozumieniu z Radą Redakcyjną podjęła decyzję o utworzeniu nowego działu, zatytułowanego „Wyróżnione prace doktorskie i habilitacyjne”. Redakcja przyjmuje do publikacji artykuły oparte na pracach doktorskich lub habilitacyjnych, które zostały wyróżnione przez Rady Wydziałów, przed którymi toczyły się odpowiednie procesy.

Objętość prac nie powinna przekraczać piętnastu stron maszynopisu. Artykuły powinny zawierać: przedstawienie doniosłości podjętej tematyki badawczej, cel rozprawy doktorskiej lub habilitacyjnej oraz w miarę zwięzły opis uzyskanych wyników przedstawiony w możliwie przystępny sposób a także wnioski końcowe.

W notce biograficznej autora poza standardowymi informacjami powinny zostać zamieszczone następujące dane: termin obrony pracy doktorskiej lub kolokwium habilitacyjnego, Rada Wydziału, przed którą toczył się przewód, nazwisko promotora (dotyczy rozpraw doktorskich) oraz nazwiska recenzentów.

Serdecznie zapraszamy doktorów habilitowanych oraz doktorów, których prace zostały wyróżnione w ciągu ostatniego roku do nadsyłania swoich prac.

Redakcja „Wiadomości Chemicznych” informuje, że są u nas do nabycia następujące pozycje „Biblioteki Wiadomości Chemicznych”:

Nomenklatura chemii nieorganicznej. Zalecenia 1990, red. Z. Stasicka, cena 25 zł
Podstawowa terminologia stereochemii oraz Słownik podstawowych terminów w nauce o polimerach. Zalecenia 1996, red. O. Achmatowicz, B. Szechner i P. Kubisa, cena 12 zł

Nomenklatura węglowodanów. Zalecenia 1996, tłum. i red. T. Sokołowska i A. Wiśniewski, cena 18 zł

I.Z. Siemion, *Bronisław Radziszewski i lwowska szkoła chemii organicznej*, cena 18 zł

K. Maruszewski, *Fizykochemia molekuł zamkniętych w zeolitach i zol-żelach*, cena 18 zł

Praca zbiorowa, *Uporządkowane materiały mezoporowate*, red. B. Burczyk, cena 18 zł

Skorygowana nomenklatura rodników, jonów, jonorodników i podobnych indywidualności chemicznych. Zalecenia 1993, red. T. Sokołowska i A. Wiśniewski, cena 15 zł

I.Z. Siemion, *Lutum sapientiae, czyli Notatek chaotycznych część pierwsza*, cena 18 zł

M. Zabłocka-Malicka, *Ruchliwość jonów w podwójnych układach stopionych soli*,
cena 8 zł.

Praca zbiorowa, *Nanomateriały*, red. D. Hreniak, W. Łojkowski, W. Stręć, M. Suszyńska, cena 25 zł.

Praca zbiorowa, *Ogniwa paliwowe – nowe kierunki rozwoju*, red. H. Drulis, J. Hanuza, D. Hreniak, M. Miller, G. Paściak, W. Stręć, cena 20 zł

Glosariusz nazw klas związków organicznych i reaktywnych produktów pośrednich oparty na strukturze (Zalecenia IUPAC 1994), red. i tłum. F. Kaźmierczak i J. Gawroński, cena 16 zł.

Od substancji prostych do życia. Świat RNA – początki życia na Ziemi, Zdzisław Chilmonczyk – NAKŁAD WYCZERPANY.

Profesor Bogusława Jeżowska-Trzebiatowska. 1908–1991 w setną rocznicę urodzin, cena 12,00 zł.

Chemia koordynacyjna w Polsce. Część I, cena 17,50 zł.

Chemia koordynacyjna w Polsce. Część II, cena 17,50 zł.

Chemosensory optyczne oraz materiały rozpoznawcze dla jonów metali w roztworach, Krzysztof Kledzik, cena 22,00 zł.

Obliczenia teoretyczne stałej ekranowania magnetycznego i stałych strzężeń spinowo-spinowych. Teobald Kupka cena 20,00 zł.

Książki wysyłamy na koszt zamawiającego. Zamówienia prosimy kierować pod adresem: Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław. Opłaty należy wносить na konto: Bank PEKAO SA O/Wrocław, Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, NRB 48 1240 6670 1111 0000 5649 8781.

REGULAMIN I INFORMACJE DLA AUTORÓW PUBLIKUJĄCYCH W CZASOPIŚMIE „WIADOMOŚCI CHEMICZNE”

1. Informacje ogólne

„Wiadomości Chemiczne” są recenzowanym czasopismem naukowym Polskiego Towarzystwa Chemicznego, które publikuje przede wszystkim artykuły przeglądowe. Ponadto publikowane są tutaj inne **wartościowe** materiały o charakterze edukacyjno-informacyjnym takie jak: artykuły oparte na pracach doktorskich lub habilitacyjnych, które zostały wyróżnione przez Rady Wydziałów, przed którymi toczyły się odpowiednie procesy; materiały informacyjne na temat uczonych oraz jednostek naukowych/firm chemicznych lub pokrewnych chemii; materiały o aktualnych osiągnięciach w szeroko pojętych naukach chemicznych.

Dodatkową ofertę Wydawnictwa stanowią dwie odrębne serie, „Biblioteka Wiadomości Chemicznych” oraz seria „Habilitacje”. W serii „Biblioteka Wiadomości Chemicznych” publikowane są dłuższe artykuły przeglądowe lub monografie poświęcone ważnym i aktualnym problemom współczesnej chemii, w ramach serii wydawniczej pod nazwą „Habilitacje” mogą być publikowane prace habilitacyjne z obszaru chemii. Zważywszy, że zgodnie z ustawą, dopuszczalne jest przedstawianie rozpraw habilitacyjnych albo w formie monografii, albo w formie pliku powiązanych publikacji, poprzedzonych omówieniem w języku polskim (tzw. autoreferatem), Redakcja przewiduje drukowanie obydwu tych wariantów. Autorzy, którzy chcieliby takie prace napisać, powinni wcześniej skontaktować się z Redakcją, a następnie przesłać wstępnie przygotowaną publikację (redagowaną na wzór artykułów w czasopiśmie „Wiadomości Chemicznych”) lub informację na temat przygotowywanej pracy – tytuł przygotowywanej publikacji, przybliżoną liczbę stron, tabel, rysunków. W chwili obecnej Redakcja nie posiada środków na finansowanie prac w serii „Biblioteka Wiadomości Chemicznych” oraz serii „Habilitacje”. W zależności od sytuacji finansowej Wydawnictwa, Redakcja zastrzega sobie prawo negocjacji kosztów druku z autorami lub Instytucjami zlecającymi druk.

„Wiadomości Chemiczne” znajdują się na liście czasopism punktowanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Zawartość czasopisma dostępna jest zarówno w formie drukowanej jak i elektronicznej. Elektroniczny dostęp do pełnych tekstów prac jest możliwy poprzez stronę Dolnośląskiej Biblioteki Cyfrowej, <http://www.dbc.wroc.pl/>.

Anglojęzyczne streszczenia wszystkich opublikowanych prac są dostępne na stronie internetowej „Wiadomości Chemicznych”, <http://old.pages.wchuwr.pl/wiadchem.html>.

Czasopismo od wielu lat jest indeksowane/abstraktowane w dwóch bazach danych (Chemical Abstracts oraz AGRO), a od roku 2012 zostały umieszczone w bazie Polskiej Bibliografii Naukowej, <https://pbn.nauka.gov.pl/journals/24384>.

2. Informacje dla autorów na temat wymagań i zasad publikowania prac

- Prace nie były wcześniej publikowane, ani nie są złożone w redakcji innego czasopisma.
- Autorzy prac stosują się do wymagań praw autorskich tzn. w przypadku zamieszczania rysunków, tabel itp., pochodzących z opracowań opublikowanych w innych czasopismach lub publikacjach zwartych, posiadają pisemną zgodę na ich przedruk.
- Opublikowana raz praca bez zgody Redakcji, nie może być wydawana gdzie indziej.
- Autorzy przysyłający prace po raz pierwszy powinni podać swój numer telefonu oraz adresy poczty tradycyjnej i elektronicznej. Jest to niezbędny warunek sprawnego przebiegu opracowania redakcyjnego tekstu.
- Autorzy zobowiązani są do wykonania korekty tekstu. W pracach przyjętych do druku Redakcja ma prawo dokonywania niezbędnej korekty.
- Jeżeli autorzy nie zastrzegą inaczej w momencie zgłoszenia pracy, wydawca nabywa ogólnych praw autorskich do wydrukowanych prac (w tym prawo wydawania na nośnikach elektronicznych oraz w Internecie). Tytułem powyższego wykorzystania utworów autorom nie są wypłacane honoraria.
- Wszystkie nadsyłane prace są poddawane wstępnej ocenie, która określa czy odpowiadają randze i profilowi „Wiadomości Chemicznych” oraz czy zostały przygotowane zgodnie z formalnymi wymogami MNiSW oraz Redakcji.
- Po uzyskaniu pozytywnej wstępnej oceny wszystkie prace są recenzowane przez co najmniej dwóch niezależnych recenzentów, zgodnie ze wskazówkami zawartymi w broszurze informacyjnej Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, http://www.nauka.gov.pl/fileadmin/user_upload/ministerstwo/Publikacje/201110216_MNISW_broszura_210x210.pdf.
- O przyjęciu pracy do druku decyduje Komitet Redakcyjny.
- Prace, które Komitet Redakcyjny na podstawie uzyskanych recenzji stwierdził, że nie należy przyjąć do druku w czasopiśmie, po uwzględnieniu sugestii recenzentów mogą być powtórnie przesłane do czaso-

pisma. W takim przypadku praca traktowana jest jako nowy tekst i ponownie przechodzi pełną procedurę recenzowania.

- Ponadto Komitet Redakcyjny informuje, że tzw. „ghostwiting” (ktoś wniósł znaczący wkład w powstanie publikacji, a nie został przedstawiony jako współautor lub też nie został wymieniony w podziękowaniu zamieszczonym w publikacji) lub „guest authorship” (udział autora jest znikomy lub też w ogóle nie miał miejsca, a mimo to jest współautorem publikacji) są przejawem nierzetelności naukowej. Wszelkie przejawy nierzetelności naukowej, łamanie i naruszanie zasad etyki obowiązującej w nauce będą ujawniane, włącznie z powiadomieniem jednostek zatrudniających autorów.
- Autorzy mają prawo do zaproponowania co najmniej trzech niezależnych recenzentów, jednak ostateczny wybór autorów anonimowych recenzentów dokonuje Redakcja.

3. Koszty

Autorzy czasami mogą ponosić częściowe koszty wydania swoich artykułów. Tak jest w przypadku tzw. **stron nadliczbowych** tj. powyżej 25 stron. Za każdą rozpoczętą nadliczbową stroną jest naliczana opłata w wysokości około 50 zł. Najczęściej kwota ta pokrywana jest z funduszy pozyskiwanych przez Autorów lub przez Wydziały które wspomagają wydawanie „Wiadomości Chemicznych”. Niezależnie od rodzaju pracy opłata pobierana jest również za **kolorowe rysunki i wykresy** (zgodnie z faktycznym kosztem druku).

Redakcja zastrzega sobie możliwość zmiany wysokości opłat, w zależności od wielkości dofinansowania z MNiSW oraz wypracowanych środków własnych. Faktura wystawiana jest po ukazaniu się pracy.

W przypadku prac w serii „Biblioteka Wiadomości Chemicznych” oraz „Habilitatione”, Redakcja nie posiada środków na finansowanie i zastrzega sobie prawo negocjacji kosztów druku z autorami lub Instytucjami zlecającymi druk.

4. Informacje szczegółowe dotyczące przygotowania maszynopisu do druku

4.1. Wymagania merytoryczne

Tekst należy napisać zwięźle, prostym stylem, według zasad pisowni polskiej, z zachowaniem poprawnego i obowiązującego nazewnictwa fachowego. Nie należy zamieszczać nadmiaru szczegółów odsyłając Czytelnika do piśmiennictwa oryginalnego, które to powinno uwzględniać najnowsze informacje, dotyczące napisanej pracy. Literaturę należy cytować ze źródeł oryginalnych.

4.2. Wymagania techniczne składu tekstu

- W przypadku prac współfinansowanych przez autorów, liczba stron oraz forma kolorystyczna manuskryptu nie jest ograniczona (wymagane jest wcześniejsze uzgodnienie z Redakcją).
- Maszynopisy prac autorów którzy nie chcą ponosić dodatkowych kosztów, nie powinny przekraczać 25 stron całej pracy (po wydruku w czasopiśmie) oraz drukowane będą w wersji czarno białej.
- Główny tekst nadsyłanych prac powinien być napisany w edytorze Word, czcionką Times New Roman, 12p z zachowaniem interlinii 1,5 oraz z 5 cm marginesem z prawej strony. Przy podziale tekstu należy stosować numerację cyfrową wielorzędową. Numerujemy tylko tytuły rozdziałów, **nie numerujemy działów**: Abstract, Wykaz stosowanych skrótów, Wprowadzenie, Uwagi końcowe, Podziękowanie, Piśmiennictwo cytowane. Jednolity sposób numeracji konsekwentnie stosuje się wewnątrz tekstu (w całym tekście tj. zarówno przy numerowaniu rozdziałów, przy przytaczaniu piśmiennictwa cytowanego oraz odwoływaniu się do tabel rysunków itp., **nie należy stosować odsyłaczy hipertekstowych**).
- Tekst powinien być napisany poprawnym językiem, wszystkie skróty muszą być wyjaśnione, oznaczenia i jednostki miar należy podawać według układu SI, pozycje cytowanej literatury należy oznaczać numerami umieszczonymi w nawiasach kwadratowych, w kolejności cytowania wg wzorów [1, 5, 7] (dla prac 1, 5 i 7) lub [1-5, 7] (dla prac od 1 do 5 oraz pracy 7).
- Jeśli w artykułach znajdują się przedruki rysunków, czy innych elementów prac cudzych, w opisach (polskich i angielskich) należy zamieścić stosowną informację.
- Zaleca się umieszczać w tekście pracy rysunki, tabele oraz podpisy (jeśli są przygotowane w edytorze Word), jednak w przypadku plików o bardzo dużych rozmiarach należy zaznaczyć miejsca na ich umieszczenie (zob. Pliki jakie należy przekazać do Redakcji).
- **Pierwsza strona pracy powinna zawierać kolejno:**
 - tytuł pracy w języku polskim (Times New Roman, 14 p, pogrubiony, WERSALIKI), i angielskim (Times New Roman, 14 p, WERSALIKI),
 - pełne imię i nazwisko autora (autorów) pracy (Times New Roman, 15p, pogrubione),
 - pełne nazwy ośrodków przypisane do autorów pracy (wraz z adresem ośrodka i adresem e-mail autora korespondującego (Times New Roman, 10,5, kursywa),
 - spis treści pracy z zastosowaniem następującego podziału:

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Tytuł rozdziału

1.1. Tytuł podrozdziału itp.

Uwagi końcowe

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane

• **Kolejne strony pracy powinny zawierać:**

- **notki o autorach** pracy wraz z tytułami naukowymi (można dołączyć osobno pliki z fotografiami autorów (zob. **Pliki jakie należy przekazać do Redakcji**),
- **obszerne streszczenie pracy w języku angielskim** (od 1800 do 2700 znaków ze spacjami) z uwzględnieniem cytowanego piśmiennictwa oraz odsyłaczami do tabel, rysunków zamieszczonych w tekście (Rys. 1, Tab. 1-2, Schemat 1) oraz **słowa kluczowe** – nie więcej niż 6, uzyskane najlepiej z bazy haseł przedmiotowych podawane w języku angielskim i polskim,
- **wykaz stosowanych skrótów** – w przypadku niewielkiej liczby skrótów lub akronimów nie jest konieczne zamieszczanie tej pozycji, wówczas, skróty wyjaśniamy w tekście przy pierwszym użyciu. Angielskie skróty należy podać i wyjaśnić wg poniżej podanego wzoru lub w oparciu o inne prace zamieszczone w „Wiadomościach Chemicznych”. Przykład: dla skrótu SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*),
- **dalszy tekst pracy zgodny z podawanym wcześniej spisem treści.**

• **Tabele, rysunki, fotografie**

Jeżeli tabele i rysunki zostały wykonane w edytorze Word, zaleca się, aby były zamieszczone w tekście artykułu, w innym przypadku wymagane jest dołączenie oryginalnych plików.

Tabele i rysunki powinny być przejrzyste, zawierać informacje niezbędne do zrozumienia treści, bez konieczności poszukiwania objaśnień w tekście pracy, należy je numerować cyframi arabskimi oraz podać tytuł (polski/angielski, nad tabelą, pod rysunkiem, Times New Roman, 10 p).

Wszystkie fotografie – należy przesłać w postaci plików zapisanych w formacie tif, jpg lub podobnym, każdą zapisać w oddzielnym pliku o rozdzielczości co najmniej 300 dpi.

• **Piśmiennictwo cytowane**

Piśmiennictwo należy zestawić numerycznie według kolejności cytowania w tekście, należy cytować wyłącznie pozycje istotne dla treści pracy w sposób precyzyjny.

W przypadku **artykułów z czasopism tradycyjnych**, opis powinien zawierać kolejno następujące elementy: inicjały imion i nazwisko autora (autorów), skrót tytułu czasopisma zgodny z przyjętymi normami, rok wydania, **numer wolumenu zaznaczony pogrubioną czcionką**, numer pierwszej strony cytowanej pracy, np.

[1] J. Kowalski, Wiad.Chem., 2007, **61**, 473.

[2] W. Kowalski, A. Nowak, Przem. Spoż. 2010, **51**, 3.

W przypadku **książek** najprostszy opis powinien zawierać: inicjały imion i nazwisko autora (autorów), tytuł książki, nazwę wydawcy, miejsce wydania, rok wydania, np.

[1] J. Malinowski, Tytuł książki, PWN, Warszawa, 2004.

[2] W. Kowalski, Tytuł książki, Volumed, Wrocław, 1999

W przypadku zasobów Internetowych najprostszy opis powinien zawierać: inicjały imion i nazwisko autora (autorów), tytuł (artykułu) dokumentu online, [dostęp], wydawca, [data dostępu]. Warunki dostępu, np.

[7] J. Kowalski, Tytuł artykułu. [online], wydawca, [dostęp: 2010-05-20]. Dostępny w Internecie: <http://www.....>

4.3. Materiały jakie należy przygotować w celu przesłania pracy do Redakcji

Przed podjęciem decyzji o zakwalifikowaniu pracy do druku w celu oceny merytorycznej należy przesłać **jeden** plik kompletnej pracy zredagowany zgodnie z wymaganiami Redakcji.

Po uzyskaniu pozytywnej recenzji i po ustosunkowaniu się do uwag Recenzenta oraz Redakcji należy przesłać ostateczną wersję pracy w następującej postaci:

- 1 plik tekstu zredagowany zgodnie z wymaganiami Redakcji;
- 1 plik zawierający krótkie notki biograficzne o autorach nadesłanej pracy (każda notka do 150 wyrazów powinna zawierać: tytuł naukowy, miejsce pracy oraz inne ważne informacje o autorze);

- pliki zawierające zdjęcia portretowe autorów, w nazwie powinny wskazywać autora, którego zdjęcie dotyczy (dobrowolne, przesłanie plików jest jednoznaczne ze zgodą na jego opublikowanie);
- 1 plik zawierający: stronę tytułową, streszczenie (abstrakt), słowa kluczowe, podpisy pod rysunki, tabele, schematy (wszystko w obu wersjach językowych); jeśli zachodzi potrzeba to również oddzielne pliki z rysunkami, schematami, tabelami (zob. Tabele, rysunki, fotografie).

Prace nie odpowiadające wyżej wymienionym wymaganiom nie będą przyjmowane do druku. Redakcja zastrzega sobie prawo dokonywania poprawek stylistycznych i skrótów. Autorzy są zobowiązani do wykonania korekty artykułu i jego zwrotu do Redakcji w ciągu kilku dni od otrzymania.

Na etapie przygotowania szczytki, w przypadku przesyłania prac z kolorowymi stronami prosimy o zaznaczenie, stron które w formie druku mają być czarno-białe. Brak tej czynności może **skutkować wystawieniem faktury za wydruk kolorowych stron**. W przypadku zmian kolorowych rysunków na czarno białe prosimy również o zasygnalizowanie, że w postaci elektronicznej, życzą sobie Państwo wersję w kolorze.

Autor wskazany w liście przewodnim jako osoba kontaktowa otrzymuje drogą elektroniczną plik opublikowanej pracy w formacie pdf.

Prace prosimy przysyłać pocztą elektroniczną na adres: beata.swiatek-tran@chem.uni.wroc.pl lub wchem@chem.uni.wroc.pl, zaś dokumenty wymagające podpisów autorów (np. list intencyjny, oświadczenia autorów, kopie zgody na przedruk potwierdzone za zgodność z oryginałem) pocztą tradycyjną na adres Redakcji.

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”

SPIS TREŚCI

Piotr WOSZCZYŃSKI: Metody badań niejednorodności energetycznej powierzchni katalizatorów i adsorbentów	635
Nikodem KUŹNIK: Środki kontrastowe do obrazowania magnetyczno-rezonansowego na przykładzie związków kompleksowych żelaza	665
Anna NOWICKA, Wanda Paulina NAWROCKA: Syntezy wybranych leków pochodnych 2-amino-1 <i>H</i> -benzimidazolu	695
Anna NOWICKA, Wanda Paulina NAWROCKA: Wybrane metody syntezy 2-amino-1 <i>H</i> -benzimidazolu	715
Wojciech KROSCZYŃSKI: Krótka historia niektórych wzorów	733
Renata KOŁODZIEJSKA, Aleksandra KARCZMARSKA-WÓDZKA, Agnieszka TAFELSKA-KACZMAREK, Renata STUDZIŃSKA, Marcin DRAMIŃSKI: Enancjoselektywna enzymatyczna desymetryzacja katalizowana lipazami. Część I. Związki prochiralne	751
Felieton naukowy	
I.Z. Siemion: Okruchy XXIX. O moich książkach	773
Nowe wydania	783
Informacje	785

W NASTĘPNYM ZESZYCIE UKAŻĄ SIĘ:

- Katarzyna KULIK: Bioaktywne związki z ugrupowaniem *N*-acyloamidofosforanowym
 Joanna D. KITKOWSKA, Żaneta A. TABACZYŃSKA, Marcin DRAMIŃSKI: Reakcja Mitsunobu – mechanizm i zastosowanie
 Aleksandra KARCZMARSKA-WÓDZKA, Renata KOŁODZIEJSKA, Agnieszka TAFELSKA-KACZMAREK, Tomasz PRZYBYŁA, Marcin DRAMIŃSKI: Enancjoselektywna enzymatyczna desymetryzacja katalizowana lipazami. Część II. Optymalizacja warunków reakcji. Związki *mezo*