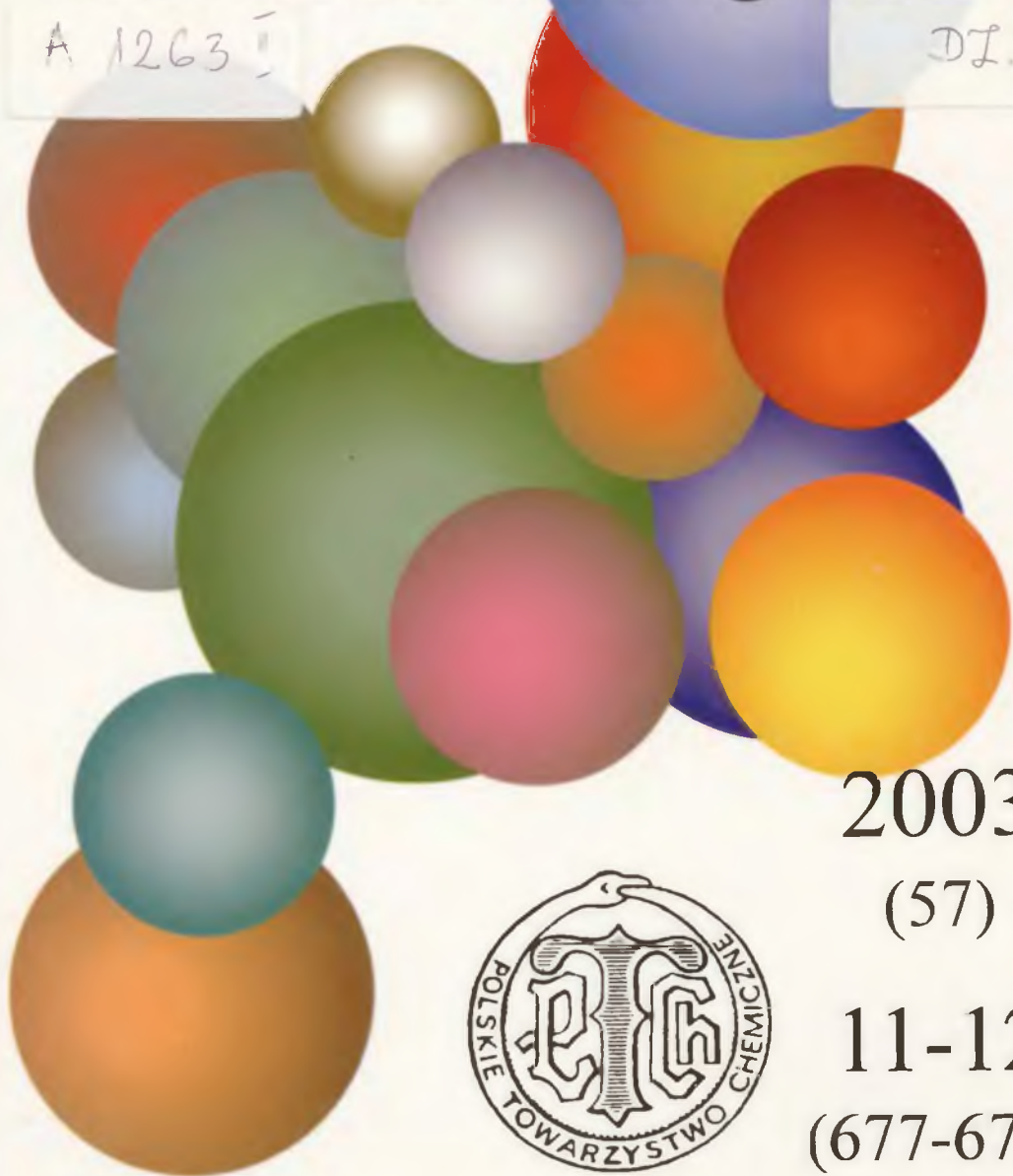


WIADOMOŚCI *chemiczne*

A 1263

DI. 3



2003

(57)

11-12

(677-678)



CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO

Publikacja dotowana przez KBN

RADA REDAKCYJNA

**RYSZARD ADAMIAK, JERZY BŁAŻEJOWSKI, RYSZARD BODALSKI,
JACEK GAWROŃSKI, ZBIGNIEW HUBICKI, JERZY KONARSKI,
TADEUSZ M. KRYGOWSKI, JANUSZ LIPKOWSKI, JACEK MŁOCHOWSKI,
PIOTR PANETH, STANISŁAW SŁOMKOWSKI, ZOFIA STASICKA**

Z REDAKCJĄ STAŁE WSPÓŁPRACUJĄ

**HENRYK GALINA (Rzeszów), MAREK K. KALINOWSKI (Warszawa),
BENIAMIN LENARCIK (Bydgoszcz), ZOFIA LIBUŚ (Gdańsk), JAN MAŁYSZKO (Kielce),
BOGDAN MARCINIEC (Poznań), ZOFIA MICHAŁSKA (Łódź),
ROMAN MIERZECKI (Warszawa), WŁADYSŁAW RUDZIŃSKI (Lublin),
ZOFIA STASICKA (Kraków), JAN SZYMANOWSKI (Poznań), JÓZEF ŚLIWIÓK (Katowice)**

KOMITET REDAKCYJNY

**BOGDAN BURCZYK, JERZY P. HAWRANEK, ADAM JEZIEŃSKI, ADOLF KISZA,
LUDWIK KOMOROWSKI, ZDZISŁAW LATAJKA, PRZEMYSŁAW MASTALERZ,
IGNACY Z. SIEMION, MIROSLAW SOROKA, MARIA SUSZYŃSKA**

REDAKTOR NACZELNY

JÓZEF J. ZIÓLKOWSKI

SEKRETARZ REDAKCJI

KRYSTYNA MARKSOWA

Korespondencję należy kierować pod adresem:

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
tel. 375 73 89, tel./fax 322 14 06

INTERNET (English abstracts) <http://www.chem.uni.wroc.pl/wiadchem.htm>

© Copyright by Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, Wrocław 2002

ISSN 0043-5104

Maszynopis niniejszego numeru przekazano Wydawcy we listopadzie 2003

zgotowanie do druku i druk: Firma Wydawnicza K-2, ul. Konopnickiej 6, 00-491 Warszawa, tel./fax: (22) 628-97-4

**DROGA NAUKOWA
PROFESORA MACIEJA WIEWIÓROWSKIEGO**

**THE SCIENTIFIC CAREER OF
PROFESSOR MACIEJ WIEWIÓROWSKI**

Ryszard W. Adamiak¹, Wiesław Z. Antkowiak*²

*¹ Instytut Chemii Bioorganicznej PAN,
ul. Noskowskiego 12/14, 61-704 Poznań*

*² Wydział Chemii, Uniwersytet im. A. Mickiewicza,
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań*

ABSTRACT

Professor Dr Maciej Wiewiórowski, the Professor Emeritus at the University of Adam Mickiewicz and at the Institute of Bioorganic Chemistry, Polish Academy of Sciences, a distinguished organic chemist of international authority, truly meritorious in the development of natural product chemistry and the implementation of modern research methods in Poland, celebrates the 85th anniversary of his birthday this year. In recognition of his remarkable achievements in the field of natural product chemistry, a group of his alumni and former co-workers dedicated to him a symposium (specially organized as a part of the Polish Chemical Society Annual Meeting in Lublin 2003) concerning bioorganic chemistry, the field of science in which his achievements were most significant.

Professor M. Wiewiórowski was born August 24, 1918, in Bagatelka, (which is in Poznań's province). He took up a university course in chemistry in 1936, being interrupted by the World War II, during which he was deeply engaged in the resistance movement, serving in the Polish underground Home Army, AK, and was kept imprisoned for two years by the German Security Service, SD. He picked up the course again in March, 1945, and received the M.Sc. and Ph.D. in chemistry from Poznań University in 1946 and 1950, respectively. The latter degree he got for his studies of alpha isomerism in codeine chemistry, working under the supervision of Prof. Jerzy Suszko. Professor M. Wiewiórowski got his scientific title of associate professor in 1959 and that of full professor in 1969. From 1946 to 1959, he was employed by the Academy of Economics, where he filled numerous high posts and organized a research team working in the natural product chemistry. He returned to the university, UAM, in 1959, where he was employed till his retirement in 1989, being the Head of the Stereochemistry Department (1967-1980), the Director of the Institute of Chemistry (1969-1973) and a vice-Rector of A. Mickiewicz University (1968-1972). From 1955, he was additionally employed by the Polish Academy of Science, being the Head successively of the Biochemical Laboratory in the Plants Cultivation Department (1955-1960), the Biochemistry and Alkaloids Structure Department in IBB (1960-1969), the Natural Product Stereochemistry Department, Inst. Org. Chem. (1969-1980), the Bioorganic Chemistry Department (1980-1988) and the Bioorganic Chemistry Institute in PASc, as the Director from February to July, 1988, when he retired. In 1965, Professor M. Wiewiórowski became an associated member and, in 1977, a full member of the PASc.

The numerous scientific contacts with the most significant chemical and biochemical research centers in the world were initiated by Professor M. Wiewiórowski in 1956-1957, when he was a Fellow at the University of Vienna in Professor F. Galinowsky's laboratory and, then, twice at the National Research Council of Canada, Ottawa, in 1959-1960 and 1965-1966, working with Dr. L. Maron, Dr. C.E. Edwards and Dr. M. Przybylski.

In the late Sixties, he participated in the formation of a new research center in Poznań, the Intercollegiate Institute of Biochemistry, and, because of his initiative, two other institutions, useful to all the research laboratories in and around Poznań, the Instrumental Chemical Analysis Center and the Doctoral Studies Center, were created at UAM.

His first scientific object of interest was the structure of alkaloids, particularly those isolated from lupin plants. Research in this field later evolved into a study of an intramolecular catalysis, the aim of which was to examine the mechanism of the enzyme action, using cyclic diamines as model compounds.

His second field of scientific interest, undertaken at the end of the Sixties, was the innovatory on a world scale chemical research of nucleic acids, especially concerning their synthesis, structure elucidation, isolation from plant material and role in peptide synthesis.

At the end of the Sixties, he created a new research group, based on the young people working under his supervision at the Institute of Chemistry, UAM, and at the Department of Natural Product Stereochemistry, Inst. Org. Chem., PASc, giving them a special education in the field of nucleic acid chemistry. This group, which was, in 1974, moved from the university to a new place in Noskowskiego Street, where the main chemical and biochemical laboratories were only built in the following years, very soon reached some significant scientific achievements. Moreover, this group constituted the origin of the independent Department in 1980, which became the Institute of Bioorganic Chemistry, PASc, in 1988, administered by Professor M. Wiewiórowski all the time till his retirement.

Profesor dr Maciej Wiewiórowski urodził się 24 sierpnia 1918 r. w Bagatelce (woj. poznańskie). Po ukończeniu gimnazjum humanistycznego im. A. Mickiewicza w Poznaniu w roku 1936, podjął studia chemiczne na Uniwersytecie Poznańskim początkowo na Wydziale Rolniczo-Leśnym, następnie na Sekcji Chemii Wydziału Matematyczno-Przyrodniczego, które zostały przerwane wybuchem II Wojny Światowej w 1939 r.



Dalsze losy Profesora wskazują na znamiennej cechę jaką odziedziczył On po swoich rodzicach. Ojciec Profesora, Władysław Wiewiórowski był nadleśniczym lasów miłostowskich i odegrał znaczącą rolę w Powstaniu Wielkopolskim. Od połowy 1918 r. organizował on ruch niepodległościowy na terenie powiatu wrzesińskiego, a 29 grudnia tegoż roku utworzył *Wrzesiński Batalion Powstańczy* i stanął na jego czele. Po pierwszych, udanych akcjach w Witkowie (29.12.1918) i Zdziechowie (31.12.1918), Władysław Wiewiórowski prowadząc okupiony wieloma ofiarami atak na Szubin (8.1.1919), został ciężko ranny i zmarł w niewoli 19.1.1919 r. Został on odznaczony pośmiertnie Krzyżem *Virtuti Militari* V kl., Krzyżem Walecznych oraz Wielkopolskim Krzyżem Powstańczym.

Wybuch II Wojny Światowej dla młodego wówczas Macieja Wiewiórowskiego był wyzwaniem do kontynuowania patriotycznych tradycji rodzinnych. Jako student nie otrzymał On karty mobilizacyjnej, lecz już 3 września 1939 r. ruszył spod Śremu w kierunku Warszawy i zgłosił się po drodze do Wojska Polskiego jako ochotnik. Nad Bzurą Jego oddział został okrążony i wzięty do niewoli. Po dwudniowym pobycie w Ślesinie Niemcy zaczęli wywozić jeńców samochodami w nieznanym kierunku, a ostatnich dziewięciu, w tym również Macieja Wiewiórows-

kiego, z braku transportu wypuścili na wolność. W wywiadzie udzielonym przez Profesora Gazecie Zachodniej w 1978 r. znajduje się cytat: „*Wtedy znowu pomyślałem o ojcu, chciałem jak on bronić Ojczyzny. I tak się stało..... walczyłem za Polskę, wolność i lud*”. Powrócił do Śremu i wraz z przyjaciółmi postanowił uciec na Węgry. Niestety po dotarciu do Częstochowy okazało się, że przybyli za późno. W tej sytuacji zaangażował się w działalność Ruchu Oporu, lecz już w 1941 r. został aresztowany i przetrzymywany 21 miesięcy w radomskim więzieniu. Groziła Mu kara śmierci, jednak gdy Niemcy doszli do wniosku, że to nie On, lecz Jego brat był osobą poszukiwaną, zwolniono Go z więzienia. Podporucznik Maciej Wiewiórowski ps. „Wacław” wrócił do Częstochowy i pełnił odpowiedzialne funkcje w łączności konspiracyjnej Armii Krajowej. Od marca 1944 roku, poszukiwany przez niemiecką służbę bezpieczeństwa, SD (Sicherheitsdienst des Reichsführers SS), ukrywał się na terenie Częstochowy, Bochni i Krakowa, po czym został skierowany do oddziału partyzanckiego AK działającego na terenie powiatów Nowy Targ, Nowy Sącz i Limanowa, który z małego kilkunastoosobowego oddziału przekształcił się później w I Pułk Strzelców Podhalańskich. W wyniku krwawych walk w dniu 28 czerwca 1944 roku oddział, w którym M. Wiewiórowski służył, zdobył miejscowość Kamienice i utworzył „Rzeczpospolitą Kamienicką”. Profesor walczył w tym oddziale do stycznia 1945 r.



Uroczyste wręczenie Profesorowi Maciejowi Wiewiórowskiemu doktoratu *honoris causa* w Akademii Ekonomicznej w Poznaniu (1986 r.)

Studia na Wydziale Matematyczno-Przyrodniczym UP podjął On ponownie w marcu 1945 r. i ukończył je w 1946 r. Stopień naukowy doktora filozofii z zakresu chemii uzyskał w roku 1950 za pracę dotyczącą pochodnych kodeiny wykonaną pod kierunkiem profesora Jerzego Suszki. W latach 1946–1959 pracował w Wyższej Szkole Ekonomicznej w Poznaniu, w której zajmował się m.in. organizacją pracowni chemicznych i zespołów badawczych oraz pełnił funkcje kierownicze w systemie organizacyjnym Uczelni. W uznaniu szczególnych zasług położonych przez Profesora dla rozwoju badań chemicznych na tej uczelni w tym czasie, a także w wyniku późniejszej współpracy, został On uhonorowany w 1986 r. tytułem doktora *honoris causa* Akademii Ekonomicznej. Po kilkuletnim okresie pracy na WSE, a od 1955 r. również w Zakładzie Hodowli Roślin PAN w Poznaniu, w 1959 r. podjął On ponownie pracę na Uniwersytecie (wówczas już UAM), zrazu jako profesor nadzwyczajny, a od roku 1969, jako profesor zwyczajny.

Był pasjonatem badań naukowych i niestrudzonym organizatorem nowoczesnego warsztatu badawczego. Te cechy Jego osobowości widoczne były już w latach 50., w początkowym okresie Jego działalności jako naukowca i nauczyciela akademickiego. Jednak okres wspaniałych i o szczególnym znaczeniu osiągnięć Profesora zapoczątkowany został Jego pobytem na zagranicznych stażach naukowych. W latach 1956–1957 przebywał pół roku na Uniwersytecie Wiedeńskim zapoznając się w laboratorium prof. F. Galinowsky'ego z analizą konformacyjną, metodami chromatografii i zastosowaniem spektroskopii w podczerwieni dla potrzeb chemii organicznej, w owym czasie metod u nas w kraju nieznanych. Następnie odbył dwa roczne staże naukowe w laboratorium National Research Council of Canada w Ottawie w latach 1959–1960 i 1965–1966 współpracując z Dr. Leo Marionem, Dr. O.E. Edwardsem i Dr Marią Przybylską w badaniach struktury alkaloidów łubinowych, mając jednocześnie możliwość zapoznania się z działalnością zespołu powołanego do rozwiązania subtelnej struktury białka natywnego. Po powrocie do kraju z pierwszego pobytu w Kanadzie, od początku lat 60. intensywnie propagował nowoczesną wiedzę z zakresu stereochemii i spektroskopii poprzez wykłady specjalistyczne i monograficzne dla studentów i doktorantów UAM oraz organizowane w skali międzyuczelnianej i krajowej seminaria dla środowiska naukowego, a także poprzez bezpłatne udostępnianie unikalnej aparatury specjalistycznej, znajdującej się w Katedrze Chemii Organicznej UAM, szerokiemu gronu zainteresowanych (z odległych często miejscowości w kraju). W początkowym okresie były to z Jego inicjatywy sprowadzone spektrometry do oznaczeń widm w zakresie podczerwieni: Spccord, później UR-10, a następnie, zakupiony w 1968 roku spektrometr NMR - Tesla 80.

Ponadto, efektem wyjazdów Profesora i nawiązanych przez Niego kontaktów z wybitnymi w świecie naukowcami, były liczne staże podoktorskie w ośrodkach zagranicznych rekomendowanych przez Niego młodych adeptów nauki z Polski.

W latach 60. szybko ugruntowała się pozycja Profesora w środowisku naukowym. Po przejściu profesora J. Suszki na emeryturę w 1960 roku, wewnątrz Kate-

dry Chemii Organicznej UAM utworzyły się dwa zespoły, jeden ukierunkowany na działalność na rzecz przemysłu z profesorem Janem Bartzem jako kierownikiem, oraz drugi zajmujący się przede wszystkim problemami chemicznymi i fizykochemicznymi produktów naturalnych, skupiony wokół Profesora M. Wiewiórowskiego, kierującego przez kilka lat utworzonym w 1967 r. Zakładem Stereochemii i Spektrochemii Organicznej. W roku 1969 z inicjatywy Profesora, zorganizowany przez Profesora J. Suszkę Zespół Katedr Chemii na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii UAM został przekształcony w Instytut Chemii, którego pierwszym dyrektorem został Profesor M. Wiewiórowski. Zaistniałe następnie zmiany organizacyjne wewnątrz Instytutu Chemii doprowadziły do utworzenia większej niż dotychczas liczby zakładów, a zakład kierowany przez Profesora przyjął nazwę Zakładu Stereochemii.

Z wydarzeń szczególnie znaczących w życiorysie Profesora z tamtego okresu należy wymienić sprawowanie funkcji prorektora ds. nauki UAM w latach 1968–1972, kierowanie Pracownią Biochemii i Struktury Alkaloidów IBB PAN (1960–1969), a od 1969 roku Zakładem Stereochemii Produktów Naturalnych IChO PAN, skupiającym zespół kierowany do tego czasu przez prof. Jerzego Suszkę, a także, członkostwo w Prezydium PAN (1969–1983) zakończone pełnieniem funkcji Wiceprezesa PAN (1981–1983) oraz obowiązków Sekretarza Naukowego Oddziału Poznańskiego PAN (1972–1980). Te wybiórczo zacytowane funkcje, do których pełnienia został Profesor powołany na przełomie lat 60. i 70. stwarzały w tym okresie sprzyjające warunki dla Jego efektywnych działań w zakresie organizacji badań naukowych.

Urzeczywistniając pogląd, zgodnie z którym najskuteczniejsze działanie na polu naukowym można osiągnąć na drodze integracji potencjału badawczego poprzez połączenie wysiłków specjalistów pokrewnych dyscyplin naukowych i wspólne użytkowanie aparatury specjalistycznej, znajdującej się w posiadaniu różnych grup badawczych, Profesor zaangażował się w latach 60. i 70. w realizację kilku znakomitych inicjatyw.

W wyniku intensywnych zabiegów u władz administracyjnych, a także w środowisku naukowym (m.in. na forum Kolegium Rektorów m. Poznania) na początku lat 70. utworzono Środowiskowe Laboratorium Unikalnej Aparatury Chemicznej, skupiając aparaturę służącą całej społeczności naukowej różnych uczelni w Poznaniu, a także innych ośrodków badawczych w kraju (w szczególności regionu północno-zachodniego). Laboratorium to powstało przy Instytucie Chemii UAM i mocno wzbogacone w nowoczesną aparaturę działa do dnia dzisiejszego przy Wydziale Chemii UAM. Działalność w kierunku najbardziej efektywnego wykorzystania aparatury specjalistycznej przez jak najszerszą rzeszę pracowników naukowych z różnych ośrodków badawczych, Profesor kontynuował w następnych latach jako Sekretarz Naukowy Oddziału Poznańskiego PAN, będąc z upoważnienia Kolegium Rektorów Szkół Wyższych w Poznaniu kierownikiem Zespołu ds. koordynacji Działalności Środowiskowych Laboratoriów Unikalnej Aparatury Fizyko-Chemicznej.

Innym przejawem integrujących poczynań Profesora było utworzenie przy Instytucie Chemii UAM Środowiskowego Studium Doktoranckiego. Zrezygnował On wprawdzie z nominacji na kierownika tego studium z powodu nadmiaru obowiązków, ale dopilnował, aby również ta jednostka szkoleniowa przez wiele lat spełniała swoje zadanie na wysokim poziomie w środowisku chemików i bioorganików rejonu poznańskiego.

Rozpowszechnianie w kraju wiedzy o stosowanych w świecie najnowocześniejszych technikach badawczych i poglądach naukowych, zarówno w zakresie teorii jak i praktyki, należy uznać za jedno z niezaprzeczalnych, wybitnych osiągnięć Profesora i Jego doniosły wkład do rozwoju nauki i badań naukowych w naszym kraju.

Równoległe do tej działalności, polegającej na szerzeniu wiedzy, kształceniu młodych naukowców i najbardziej racjonalnym wykorzystaniu środków, Profesor realizował swoje marzenie o integracji poczynań badawczych różnych, rozproszonych grup chemików i biochemików i utworzeniu zespołu specjalistów, działającego wspólnie w nowoczesnej tematyce, rozwiązującego palące, aktualne problemy w zakresie biologii molekularnej, dotyczące w szczególności roli i budowy kwasów nukleinowych, biosyntezy białka, mechanizmu dziedziczenia, wyjaśnienia natury chorób wirusowych i nowotworowych oraz możliwości wpływania na rozwój określonych cech organizmów żywych.

Należy w tym miejscu przypomnieć, że na początku lat 60. nastąpił olbrzymi wzrost zainteresowania w literaturze światowej kwasami nukleinowymi, a również to, że w latach 60. ze wszystkich liczących się ośrodków naukowych w Polsce, właśnie w Poznaniu istniał szczególnie korzystny klimat do podjęcia i dynamicznego rozwoju kompleksowych badań chemicznych nad składnikami komórki żywego organizmu i ich przemianami metabolicznymi. Sytuacja taka wynikała z zaawansowanych, w różny sposób ukierunkowanych, badań biochemicznych, dotyczących głównie organizmów roślinnych (ale również genetyka człowieka miała swojego wysokiej klasy reprezentanta w osobie prof. Antoniego Horsta), prowadzonych w różnych ośrodkach naukowych Poznania, w tym także przez wchodzącego w tę problematykę Profesora Macieja Wiewiórowskiego.

Z udziałem Profesora, w uzgodnieniu z czołowymi biochemikami poznańskich placówek naukowych, wystąpiono z inicjatywą utworzenia Międzyuczelnianego Instytutu Biochemii jako jednostki samodzielnej, pozostającej w początkowym okresie jej działalności w afiliacji z jedną z poznańskich uczelni. W skład tego instytutu miały wejść Katedra Biochemii WSR kierowana przez profesora Jerzego Pawełkiewicza, gdzie badania biochemiczne, dotyczące głównie białek pochodzenia roślinnego były najbardziej w tym czasie rozwinięte, oraz Katedra Biochemii UAM z profesorem Ryszardem W. Schramem, a wkrótce również docentem Jackiem Augustyniakiem, Katedra Chemii Organicznej UAM z prof. Maciejem Wiewiórowskim, a także Katedra Chemii Fizjologicznej Akademii Medycznej z prof. Haliną Karoń, oraz Zakład Biochemii AM z doc. Józefem Chmielem. W pierwszych, przygotowa-

nych przez profesora R.W. Schrama, założeniach działalności instytutu przewidywano jego afiliację z UAM i uczestnictwo jego pracowników w procesie nauczania studentów AM, WSR i UAM oraz prowadzenie własnego studium doktoranckiego i studiów podyplomowych z biochemii. Na początku lat 70. doszło do utworzenia takiego Instytutu na terenie i pod patronatem WSR, ukierunkowanego jednak głównie na działalność badawczą, w którym obowiązki dyrektora pełnił przez około 10 lat profesor J. Pawełkiewicz.

Niezależnie od tego wydarzenia, „niespokojna” i pełna pomysłów natura profesora M. Wiewiórowskiego zainicjowała działanie w innym, chociaż tematycznie pokrewnym kierunku, które okazało się już wkrótce bardzo efektywne. Pod koniec lat 60. profesor M. Wiewiórowski przystąpił w kierowanych przez siebie dwóch jednostkach: Instytucie Chemii UAM i Zakładzie Stereochemii Produktów Naturalnych IChO PAN w Poznaniu do zorganizowania nowego ośrodka badawczego, ukierunkowanego na badania syntezy i właściwości chemicznych kwasów nukleinowych i ich fragmentów. Skupił on wokół siebie grono młodych ludzi – studentów, pracowników i doktorantów, którym przekazał nie tylko swój entuzjazm i zafascynowanie nową problematyką, ale stworzył im odpowiedni warsztat naukowo-badawczy. Najpierw jednak, pod koniec lat 60. rozpoczęły się regularne seminaria, na których omawiano szerokopojęte problemy chemiczne i biochemiczne oraz funkcje fizjologiczne różnych klas biomolekuł. Na tej bazie rozpoczęło się szkolenie o bardziej specjalistycznym charakterze, dotyczące kwasów nukleinowych ze szczególnym uwzględnieniem transferowych kwasów rybonukleinowych, ich struktury i syntezy oraz właściwości i sposobu izolacji z materiału roślinnego. Poświęcone temu były również zorganizowane przez Profesora konferencje szkoleniowe z udziałem zaproszonych gości z zagranicy, kolejno w Zielonce pod Poznaniem w 1971 r., w Poznaniu w 1972 r., w Boszkowie w 1973 r. i Kiekrzu pod Poznaniem w 1974 r. oraz, mająca szczególne znaczenie dla rozwijającego się zespołu bioorganików, konferencja w Dymaczewie w 1976 r. Wielokrotnie w okresie od lat 60. do 80. tego typu szkolenia, organizowane przez Profesora, a dotyczące zarówno kwasów nukleinowych jak i alkaloidów oraz katalizy wewnątrzcząsteczkowej, odbywały się również poza salką seminaryjną chemii organicznej UAM, na kilkudniowych seminariach organizowanych w miejscach na tyle odległych od miejsc zamieszkania (np. Karpacz, Zakopane), że zapewniało to stałą obecność uczestników na zajęciach.

Efekty takiego podjęcia do problemu tworzenia nowej placówki naukowej o zupełnie nowej, jednolitej tematyce (podejmowanej wówczas jedynie przez nieliczne laboratoria na świecie), stały się szybko widoczne. Swoich współpracowników, którzy podjęli badania w dziedzinie kwasów nukleinowych, Profesor zgrupował do roku 1974 w Zakładzie Stereochemii Produktów Naturalnych IChO PAN, po czym zespół ten wraz ze swoimi doktorantami przeprowadził z terenu Collegium Chemicum do pomieszczeń przy ul. Noskowskiego. Te nowe pomieszczenia (zaledwie kilkanaście pokoi typu mieszkalnego zlokalizowanych w dwóch, przynależnych do PAN niewielkich budynkach o charakterze willowym), były zupełnie nie

dostosowane do prowadzenia badań chemicznych, czy biochemicznych. Znajdujący się na tym terenie betonowy schron przeciwlotniczy z okresu wojny zamieniono na magazyn odczynników, a nad nim zbudowano (częściowo z płyt pilśniowych) barak, mieszczący pracownię syntezy chemicznej i pomieszczenia aparaturowe. Stworzona przez Profesora atmosfera, pełna zapału i entuzjazmu twórczości, udzieliła się wszystkim, przezwyciężając wszelkie trudności i mogące zaistnieć wątpliwości z zakresu „bezpieczeństwa i higieny pracy”, które na szczęście nie znalazły żadnego uzasadnienia w praktyce. Laboratorium w baraku i panujący w nim entuzjazm naukowy może się kojarzyć z filmową prezentacją warunków pierwszych wielkich odkryć Marii Skłodowskiej-Curie. Pod koniec lat 80. oddano do użytku wybudowane w nowoczesnym stylu pierwsze skrzydło gmachu dzisiejszego Instytutu, przeznaczone na laboratoria z prawdziwego zdarzenia do badań chemicznych i bioorganicznych.



Profesor Maciej Wiewiórowski w otoczeniu swoich uczniów w Zamku w Kórniku na uroczystości zorganizowanej z okazji 80-tej rocznicy Jego urodzin.

Na zdjęciu znajdują się od lewej: Jacek Stawiński, Adam Kraszewski, Danuta Mickiewicz-Wichtacz, Katarzyna Kulińska, Maria Markiewicz, Maciej Wiewiórowski, Anna Perkowska, Ryszard W. Adamiak, Genowefa Pieczonka, Hanna Siczputowska-Gracz, Wojciech T. Markiewicz, J. Antoni Rafalski i Ryszard Kierzek

Zmiana lokalizacji Zakładu Stereochemii Produktów Naturalnych IChO PAN w 1974 r., wiążąca się z przeniesieniem centrum zainteresowań kwasami nukleinowymi z Collegium Chemicum do obiektów przy ul. Noskowskiego, nie oznaczała

całkowitego zaprzestania badań w tej dziedzinie (podobnie jak i w dziedzinie alkaloidów łubinowych) na Wydziale Chemii UAM. Kilkuletnie wysiłki Profesora propagujące idee badań kwasów nukleinowych spowodowały, że część osób z otoczenia Profesora nie zatrudnionych w PAN, a także ich uczniowie, do dzisiaj prowadzą (choć w mniejszym zakresie niż zespół PAN) badania dotyczące kwasów nukleinowych, w szczególności fotochemii oraz syntezy fragmentów kwasów nukleinowych i ich specyficznie znakowanych analogów.

Obydwa ośrodki badawcze, uniwersytecki i PAN, mimo różnic w podstawowych celach statutowych i programowych, w dalszym ciągu łączą bliskie więzy, zarówno w zakresie badań naukowych, jak i kształcenia na poziomie magisterskim i doktoranckim oraz wspólnego zakupu i użytkowania unikalnej aparatury naukowej, czego najświeższym przykładem może być 600MHz spektrometr NMR. Kilka osób zatrudnionych w UAM jest członkami w Radzie Naukowej IChB PAN, a ponadto niektórzy z nich są pracownikami obu instytucji.

Wobec wyraźnie ukierunkowanego profilu badań oraz osiągniętych w krótkim okresie czasu liczących się w nauce wyników, 1 lipca 1980 r. władze Polskiej Akademii Nauk wyraziły zgodę na zmianę nazwy placówki z Zakładu Stereochemii Produktów Naturalnych IChO PAN na Zakład Chemii Bioorganicznej PAN, z jednoczesnym usamodzielnieniem się placówki, do tej pory wchodzącej w skład Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie.

Dążenie Profesora do integracji badań naukowych znalazło swoje odzwierciedlenie również w latach 1971–1990 w Jego aktywnym i często kierowniczym uczestnictwie w Zespołach Koordynacyjnych Problemów Badawczych: Węzłowych, Międzyresortowych i Resortowych, a także w aktywnym udziale w działalności rad naukowych szeregu instytutów oraz organizacji naukowych, w tym również Polskiego Towarzystwa Chemicznego, uwieńczonym w tym ostatnim przypadku pełnieniem funkcji Prezesa Zarządu Głównego Towarzystwa w latach 1985–1988.

Wydarzeniem szczególnej wagi lat 80. dla prestiżu nie tylko Zakładu Chemii Bioorganicznej PAN, ale całego środowiska naukowego w kraju, było zorganizowanie w Poznaniu w 1984 r. z inicjatywy Profesora i bezpośrednio przez Niego kierowane „14th International Symposium on the Chemistry of Natural Products”, któremu patronowała International Union of Pure and Applied Chemistry. Były to czasy szczególne, w których trudności związane z organizowaniem tak wielkiej międzynarodowej imprezy wynikały nie tylko z pustej kasy rządowej, ale także z częstej odmowy udzielania wiz cudzoziemcom z przyczyn pseudo-politycznych. Sytuację komplikował dodatkowo fakt, że Profesor odmówił proponowanej Mu współpracy z ekipą rządową stanu wojennego, co przypuszczalnie było przyczyną prób publicznego zniesławienia Profesora w pierwszej połowie lat 80. poprzez publikowanie w sfałszowanej prasie „podziemnej”, podrabianej przez SB, anonimowych paszkwili zawierających oszczerstwa i szykany, szkalujące dobre imię Profesora. Mimo to sympozjum udało się zorganizować i to na najwyższym poziomie. Zgromadziło ono około tysiąca uczonych z 38 krajów i było w szczególności ukierunko-

wane na aspekty chemiczne kwasów nukleinowych, czego symbolem była podwójna helisa DNA w winiecie tego Sympozjum. Siedem lat później doszło do kolejnego znaczącego, choć bardziej specjalistycznego wydarzenia tego typu o charakterze międzynarodowym, „14th International tRNA Workshop” w Rydzynie, zorganizowanego przez Profesora wspólnie z profesorem A. Legockim.

Po ośmiu latach funkcjonowania samodzielnego Zakładu, latach zarówno intensywnie prowadzonych badań i kształcenia własnej kadry naukowej, jak i usilnych starań (w szalenie trudnym okresie depresji państwowej lat 80.) o fundusze na dalszą rozbudowę placówki, 6 lutego 1988 r. Prezes Rady Ministrów, na wcześniejszy wniosek Prezydium PAN, podjął decyzję o przekształceniu Zakładu Chemii Bioorganicznej PAN w Instytut Chemii Bioorganicznej PAN. Jego pierwszym dyrektorem został kierownik byłego Zakładu, Profesor M. Wiewiórowski. Osiągnięcie tak znakomitego celu, jakim było utworzenie Instytutu, zbiegło się z 70. rocznicą urodzin Profesora, który wchodząc w wiek emerytalny, po półrocznym sprawowaniu funkcji dyrektora, w dniu 1 sierpnia 1988 roku przekazał stanowisko dyrektora IChB PAN w ręce godnego następcy, prof. dr hab. Andrzeja Legockiego. Profesor Legocki dyplom magisterski otrzymał w 1961 r. właśnie z rąk Profesora M. Wiewiórowskiego, a przez wiele następnych lat pracował i zdobywał stopnie i tytuły naukowe w kierowanym przez profesora Jerzego Pawełkiewicza Międzyuczelnianym Instytucie Biochemii, poświęcając się badaniom z zakresu biochemii i biologii molekularnej roślin.

Na tle tych w skrócie przedstawionych wydarzeń, Profesor realizował swoje najważniejsze powołanie – prowadzenie badań naukowych. Przedstawienie nawet w skrótovej formie kolejnych problemów stanowiących obiekt zainteresowań i działań eksperymentalnych Profesora wymagałoby bardzo obszernego opracowania. Ograniczając się jedynie do prezentacji pewnych haseł, które wyznaczały kierunek badań naukowych Profesora, można zauważyć, że Jego główne zainteresowania badawcze obejmowały problemy związane z dwoma rodzajami produktów naturalnych i dotyczyły:

- molekularnej i krystalicznej struktury modelowych związków organicznych, głównie o charakterze alkaloidowym, w aspekcie katalizy wewnątrzcząsteczkowej oraz
- chemii bioorganicznej transferowych kwasów rybonukleinowych i syntezy ich fragmentów.

Celem badań w obu dziedzinach było rozpoznanie roli, jaką odgrywają cząsteczki związków organicznych w wielu istotnych procesach biologicznych.

Pierwszym obiektem zainteresowań naukowych Profesora były alkaloidy, do czego przyczyniły się badania dotyczące tzw. *alfa* izomerii w grupie alkaloidów pochodnych kodeiny, wykonane w ramach pracy doktorskiej. W następnych latach Profesor podjął samodzielną tematykę badawczą dotyczącą alkaloidów, a następnie także aminokwasów, peptydów i białek, występujących w łubinie i wraz ze swoim zespołem pracującym na UAM i Akademii Ekonomicznej oraz we współpracy

z Zakładem Hodowli Roślin PAN określił struktury szeregu nieznacznych dotąd alkaloidów pochodnych sparteiny i lupaniny, a także skład naturalnych mieszanin związków azotowych występujących w określonych biotypach, gatunkach i fazach rozwoju roślin lubinowych. Od początku lat 60., w wyniku unowocześnienia warsztatu badawczego przez wzbogacenie „klasycznych” technik chromatograficznych o metodę cienkowarstwową, elektroforzę wysokonapięciową i zastosowanie żelów dekstranowych (Sephadexów) oraz przez szerokie stosowanie widm UV, IR i NMR, a także przez opanowanie mikrotechniki miareczkowania potencjometrycznego w roztworach niewodnych (umożliwiającej określenie właściwości protonodonorowych i akceptorowych), badania składników chemicznych lubinu stały się szczególnie efektywne. Doprowadziły one nie tylko do izolacji i określenia struktury nowych alkaloidów typu angustyfoliny, multifloriny i estrów pochodnych 13-hydroksylupaniny i lupininy, ale także do ustaleń subtelných zależności konformacyjno-konformacyjnych od czynników wewnątrzcząsteczkowych i oddziaływania środowiska cząsteczki. Działalność w tej dziedzinie uległa następnie ewolucji w kierunku badania zależności katalizy wewnątrzcząsteczkowej od struktury molekularnej i krystalicznej związku organicznego. Badania te miały na celu poznanie mechanizmu katalitycznego działania enzymów w procesach biologicznych i były realizowane w oparciu o stosunkowo proste związki modelowe typu cyklicznych dwuamin.

Drugim obszarem działalności naukowej Profesora były rozpoczęte w 1970 r. badania kwasów nukleinowych. Dotyczyły one przede wszystkim izolacji tRNA z roślin i ustalenia ich struktury oraz syntezy oligorybonukleotydowych fragmentów tRNA o odpowiedniej sekwencji, charakterystycznej dla określonej czynności biologicznej tRNA. Ponadto, badania dotyczyły modyfikacji tRNA i wpływu kationów na dynamiczną i zróżnicowaną pod względem właściwości fizjologicznych konformację fragmentów tRNA, a także roli kwasów nukleinowych w biosyntezie białka.

Już pod koniec lat 70., a więc w ciągu zaledwie kilkuletniego okresu czasu, zespół Profesora M. Wiewiórowskiego odnotował kilka znaczących w skali światowej osiągnięć naukowych. Do najbardziej znamienitych należy zaliczyć opracowanie nowej strategii syntezy oligorybonukleotydów, z użyciem specyficznie blokowanych nukleotydów jako komponentów kluczowych, którą wykorzystano do przeprowadzenia syntezy heptyarybonukleotydu o sekwencji odpowiadającej pętli antykodonowej inicjatorowego tRNA^{Met} (specyficznego dla metioniny), zawierającego hipermodyfikowaną adenozyne. Ponadto, wyodrębniono z nasion *Lupinus luteus* tRNA^{Phe} i po raz pierwszy określono pierwszorzędową jego strukturę.

W miarę upływu czasu i rozwoju naukowego uczniów Profesora, wiele ich osiągnięć w kolejnych latach, wywodzących się z utworzonego przez Profesora zespołu, nie było firmowane Jego nazwiskiem. Przestrzegał On bowiem zasady, że współautorstwo określonej publikacji może wynikać jedynie ze wspólnego, aktywnego uczestnictwa w badaniach w niej opisanych. Będąc wierny tej zasadzie, Profesor opublikował 207 prac naukowych.

Osiągnięcia Profesora w pracy badawczej, jak i wynikające z Jego szczególnej aktywności jako organizatora życia naukowego, jako że wykazywał On nieprzeciętne zdolności i umiejętności na tym polu, zostały uhonorowane wieloma nagrodami i odznaczeniami akademickimi i państwowymi. Jednak, przede wszystkim liczba 38 wypromowanych doktorów, dziesiątki magistrów, którzy ukończyli studia pod Jego opieką naukową, ponad 200 opublikowanych prac naukowych i stworzenie od podstaw Instytutu Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk, łącznie z wykształceniem wysoko wyspecjalizowanej kadry, która podjęła nową w naszym kraju tematykę badań syntezy oraz struktury kwasów rybonukleinowych i ich oddziaływań wewnątrz i międzycząsteczkowych, pozostanie najbardziej trwałym dokonaniem Profesora Macieja Wiewiórowskiego na polu Nauki.

BIBLIOGRAFIA

Tekst został przygotowany w dużym stopniu na podstawie osobistych kontaktów autorów artykułu z Profesorem oraz obscrwacji poczynionych podczas naszego uczestnictwa w procesie realizacji Jego inicjatyw. Zdjęcia pochodzą ze zbiorów własnych autorów. Dokumentację faktów oparto na materiale archiwalnym pochodzącym głównie z następujących źródeł:

1. Akta osobowe Profesora – sekretariat i archiwum IChB PAN oraz archiwum UAM.
2. Danuta Gołaś, „Maciej Wiewiórowski”, *Poczet Wielkopolskich Członków Polskiej Akademii Nauk*, redagowali M. Dąbrowski, D. Gołaś, A.B. Lcgocki, A. Marciniak, A. Wójtowicz, OWN PAN, Poznań 2000, s. 287–289.
3. „Ojciec i Syn”, *Gazeta Zachodnia*, Nr 293, z 27.12.1978 r.
Ponadto, opublikowane zostały na łamach prasy liczne wypowiedzi prof. M. Wiewiórowskiego na tematy związane z nauką, a także następujące opracowania poświęcone Jego działalności:
4. Jerzy Boryski, „Jubilusz 80-łccia profesora Macieja Wiewiórowskiego”, *Orbital*, 1998 (5), s. 262–263.
5. Ryszard W. Adamiak, „Professor Maciej Wiewiórowski”, *Acta Biochimica Polonica*, 45 (4), 1998.
6. Wiesław Z. Antkowiak, „Profesor Maciej Wiewiórowski jako współtwórca nowoczesnych badań chemicznych w Polsce”, *Wiadomości Chemiczne*, 54, 2000, 939–947.

PROFESOR MACIEJ WIEWIÓROWSKI DANE BIOGRAFICZNE

Data i miejsce urodzenia:

24 sierpnia 1918 w Bagatelce, pow. Września, woj. poznańskie.

Rodzina:

Ojciec Władysław – nadleśniczy, poległ w 1919 r w Powstaniu Wielkopolskim, będąc jednym z jego organizatorów;

Matka Emilia z d. Średzińska zmarła w 1944 r.

Rodzeństwo: Andrzej (1914–1984), Józef (1916–1966).

Żona: Krystyna (z d. Kujawska); druga żona Maria (z d. Bratck), prof. dr hab. nauk chemicznych

Dzicci: Małgorzata ur. 1945 r., dr nauk technicznych (pracownik naukowy); Hanna ur. 1946 r., dr nauk technicznych (pracownik naukowy); Katarzyna ur. 1950 r., mgr inż. budownictwa lądowego.

Szkola średnia:

Gimnazjum Humanistyczne im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, w latach 1929–1936.

Studia wyższe:

1936–1939 i 1945–1946 Uniwersytet Poznański, Wydział Rolniczo-Leśny (1 rok), następnie Wydział Matematyczno-Przyrodniczy, sekcja chemii.

Kierownik pracy magisterskiej: prof. dr Jerzy Suszko.

Działalność w okresie II-giej Wojny Światowej:

- | | |
|---------------------|---|
| wrzesień 1939 | - ochotnik w kampanii wrześniowej, |
| 1940 (01) | - ucieczka do tzw. Generalnego Gubernatorstwa i praca na terenie Częstochowy, Wąchocka i Starachowic, |
| 1941 (02)–1942 (11) | - więzienie śledcze w Radomiu (aresztowany przez SD pod zarzutem sabotażu), |
| 1942 (11)–1944 (03) | - praca konspiracyjna (AK), ps. „Wacław” Częstochowa, |
| 1944 (03)–1944 (05) | - poszukiwany przez SD ukrywa się na terenie Krakowa i Bochni, |
| 1944 (05)–1945 (01) | - oddział partyzancki AK działający na terenie powiatów Nowy Sącz, Nowy Targ, Limanowa. |

Stopnie i tytuły naukowe:

magister filozofii w zakresie chemii – 1946 (12)

doktor nauk matematyczno-przyrodniczych w zakresie chemii 1950 (12) „Badania nad pochodnymi tzw. *alfa*-izomerią w grupie kociny”, promotor prof. J. Suszko,

docent – 1954 (10) Za badania dotyczące metodyki chromatografii bibulowej, a w szczególności jej zastosowania do rozdziału i identyfikacji alkaloidów lubinowych,

profesor nadzwyczajny – 1959 (02),

profesor zwyczajny – 1969.

Staż naukowe zagraniczne i współpraca z zagranicą:

- | | |
|-----------|---|
| 1956 | - Austria, półroczny staż na Uniwersytecie Wiedeńskim, |
| 1959 | - Kanada, staż roczny w National Research Council, Ottawa, stypendysta Rockefellera, |
| 1966 | - Kanada, <i>visiting professor</i> w National Research Council, Ottawa, 1 rok, |
| 1980–1983 | - wspólny projekt badawczy pt. „Struktura i funkcja tRNA z roślin” z prof. dr D. Söllern, Yale University, New Haven, USA, w ramach współpracy z National Science Foundation, |
| 1984–2000 | - współpraca z prof. dr F. Cramerem z Max Planck Institut für Experimentelle Medizin, Göttingen, RFN. |

Specjalność naukowa:

chemia organiczna

- chemia produktów naturalnych;
- chemia alkaloidów i amin biogennych,
- chemia kwasów nukleinowych,
- kataliza wewnątrzcząsteczkowa, wiązania wodorowe, oddziaływanie międzycząsteczkowe,

chemia bioorganiczna

- synteza, struktura i funkcja tRNA,
- wpływ kationów (organicznych i kationów metali) na dynamiczną konformację kwasów nukleinowych i ich kompleksy z białkami,
- wpływ przeciwanionów na dynamiczne konformacje protonowanych nukleozydów,
- inżynieria krystaliczna nukleozydów,
- kod genetyczny i rola jonowych par zasad w strukturze i funkcji DNA i RNA.

Publikacje:

207 prac prezentujących wyniki badań eksperymentalnych.

Aktywny udział w międzynarodowych konferencjach naukowych:

w latach 1972–1980 uczestniczył 23 razy w tym 21 w zagranicznych (brak danych z pozostałych lat).

Zajmowane stanowiska zawodowe i organizacyjne w szkolnictwie wyższym:

- 1946–1947 – Katedra Mineralogii i Petrografii UP, asystent; pod koniec Pracownia Biochemii Zakładu Chemii Organicznej UP, adiunkt;
- 1948–1950 – Katedra Towaroznawstwa WSE, Poznań, asystent, adiunkt;
- 1950–1959 – Katedra Chemii Ogólnej WSE, Poznań, organizator, z-ca prof., docent, kierownik;
- 1950–1954 – Wydział Handlowo-Towaroznawczy WSE, Poznań, prodzickan i dzickan;
- 1959–1980 – Zespół Katedr Chemii, później Instytut Chemii UAM;
- 1967–1980 – Zakład Stereochemii i Spektrochemii Organicznej, później Zakład Stereochemii, kierownik;
- 1969–1973 – Instytut Chemii UAM, dyrektor;
- 1968–1972 – UAM, prorektor;
- 1988 – nadal – emerytowany profesor UAM;
- 1973–1979 – przewodniczący Centralnej Komisji Kwalifikacyjnej Kadr Naukowych.

Zajmowane stanowiska zawodowe i organizacyjne w Polskiej Akademii Nauk:

- 1955–1960 – Laboratorium Biochemiczne Zakładu Hodowli Roślin PAN, kierownik;
- 1960–1969 – Pracownia Biochemii i Struktury Alkaloidów IBB PAN, kierownik;
- 1969–1980 – Zakład Stereochemii Produktów Naturalnych, Instytut Chemii Organicznej PAN, Poznań, kierownik;
- 1980–1988 – Zakład Chemii Bioorganicznej PAN, Poznań, kierownik;
- 1988–nadal – Instytut Chemii Bioorganicznej PAN, Poznań, dyrektor 6 lutego–31 lipca 1988, potem emerytowany profesor zatrudniony w wymiarze 1/3 etatu w Pracowni Badań Strukturalnych i Amin Biogenych.

Udział w organizacjach naukowych i społecznych:

Polska Akademia Nauk:
 członek korespondent, 1965–1977,
 członek rzeczywisty, 1977–nadal,
 członek Prezydium, 1969–1983,
 Wiceprezes, 1981–1983,
 sekretarz naukowy Oddziału w Poznaniu, 1972–1980,
 członek Komitetu Nauk Chemicznych, 1960–nadal,
 członek Komitetu Biochemii i Biofizyki, 1960–nadal.

Polskie Towarzystwo Chemiczne: członek od 1953,
 Wiceprezes Zarządu Głównego, 1962–1964,
 Prezes, 1985–1988.

Polskie Towarzystwo Biochemiczne: członek, od 1963,
 Wiceprezes Zarządu Głównego, 1963–1965.

Poznańskie Towarzystwo Przyjaciół Nauk: członek od 1962.

Towarzystwo Naukowe Warszawskie: członek zwyczajny od 1983.

Związek Nauczycielstwa Polskiego: członek od 1946–1980,
 NSZZ Solidarność – 1981.

Związek Uczestników Walki Zbrojnej o Niepodległość i Demokrację: członek od X. 1946 do VIII. 1949.

Światowy Związek Żołnierzy Armii Krajowej, ŚZŻAK od 1990 nadal.

Członkostwo w Radach Naukowych:

Instytut Chemii Organicznej PAN, 1965 – członek, 1972–1975 z-ca przewodniczącego, 1975 – przewodniczący Rady,

Instytut Biochemii i Biofizyki PAN, 1961,

Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi, 1972, 1972–1974, przewodniczący,

Instytut Dendrologii PAN,

Instytut Genetyki Roślin PAN w Poznaniu, 1972,

Instytut Podstawowych Problemów Chemii UW,

Członkostwo w Zespołach Koordynacyjnych Problemów Badawczych:

1971–1975 był przewodniczącym zespołu problemowego „Fizykochemiczne podstawy funkcji kwasów nukleinowych” problem węzłowy 09.3.1. W latach 1971–1990 był członkiem 7 Zespołów Koordynacyjnych problemów węzłowych, międzyresortowych i resortowych.

Organizacja międzynarodowych konferencji naukowych:

a/ konferencja „Recent Developments in Oligonucleotide Synthesis and Chemistry of Minor Bases of tRNA”, Poznań - Kickrz, 13–14.09.1974, przewodniczący komitetu organizacyjnego;

b/ konferencja „Synthesis, Structure and Chemistry of Transfer Ribonucleic Acids and Their Components”, Dymaczewo, 13–17.09.1976, przewodniczący komitetu organizacyjnego,

c/ XIV Międzynarodowe Sympozjum Chemii Produktów Naturalnych IUPAC, Poznań, 9–14.07.1984, przewodniczący komitetu organizacyjnego.

d/ Dwustronne spotkanie warsztatowe z grupą prof. Wittmanna nt. struktury rybosomów i RNA, Będlewo, 16–19.06.1988, przewodniczący komitetu organizacyjnego

e/ Międzynarodowa Konferencja „Transferowe Kwasy Nukleowe”, Rydzyna, 3–9.05.1991, współprzewodniczący komitetu organizacyjnego.

Członkostwo w Komitetach Redakcyjnych:

Current Contents – Life Sciences & Chemical Sciences, Filadelfia, USA,

European Journal of Biochemistry, Liege, Belgia,

Biuletyn PAN – seria nauk chemicznych,

Wiadomości Chemiczne.

Nagrody Naukowe:

nagroda naukowa Sekretarza Naukowego PAN – 1974,

nagroda naukowa Sekretarza Naukowego PAN – 1977,

nagroda Ministra Szkolnictwa Wyższego, Nauki i Techniki I stopnia – 1976,

nagroda miasta Poznania – 1971,

nagroda Państwowa I stopnia, indywidualna – 1980,

nagroda Fundacji A. Jurzykowskiego USA – 1991.

Odznaczenia:

Srebrny Krzyż Zasługi z Mieczami – 1945,

Krzyż Walcznych – 1944,

Krzyż Partyzancki – 1947,

Krzyż Kawalerski Orderu Odrodzenia Polski – 1969,

Order Sztandaru Pracy II i I kl. 1976, 1979,

Medal im. J. Śniadeckiego, PTCI – 1979,

Odznaka honorowa m. Poznania – 1978,

Medal Zasłużonego Nauczyciela PRL – 1985,

Doktor *honoris causa* AE w Poznaniu – 1986,

Medal im. Mikołaja Kopernika – 1998,
 Medal im. Marii Skłodowskiej-Curie – 1998,
 Krzyż Komandorski z Gwiazdą Orderu Odrodzenia Polski – 2000.

Wypromowani doktorzy:

1. Maria Danuta BRATEK (1958), „Z badań nad alkaloidami łubinowymi”
2. Witold MEISSNER (1959), „O kwasie lupaninowym i przemianach lupaniny w roztworach wodnych”
3. Jacek AUGUSTYNIAK (1961), „Badania nad budową konglutyny *beta*”
4. Przemysław BARANOWSKI (1962), „Badania nad budową i własnościami aminotlenków sparteiny, lupaniny i ich izomerów”
5. Jerzy SKOLIK (1962), „Korelacja pomiędzy zasadowością alkaloidów grupy sparteiny a budową ich cząsteczek”
6. Halina AUGUSTYNIAK (1963), „Badania nad strukturą i występowaniem kwaśnych peptydów w nasionach łubinu”
7. Halina PODKOWIŃSKA (1964), „Określenie składu i budowy alkaloidów występujących w częściach wegetatywnych *Lupinus luteus*”
8. Waleria WYSOCKA (1964), „Określenie budowy i konfiguracji składników frakcji wysokowrzącej alkaloidów z *Lupinus albus*”
9. Janina WOLIŃSKA-MOCYDLARZ (1964), „Określenie budowy i konfiguracji składników frakcji niskowrzącej alkaloidów z *Lupinus albus*”
10. Maria KUHN-ORZECZOWSKA (1964), „Alkaloidy części wegetatywnych *Lupinus luteus* ze szczególnym uwzględnieniem własności i struktury produktów utleniania lupidyny”
11. Ludmiła LOMPA-KRZYMIENI (1968), „Badania nad subtelną strukturą niektórych pochodnych chinolizydyny”
12. Jan KUMIDER (1969), „Badania nad składem chemicznym mieszaniny fenoli wyizolowanych z frakcji smoły węgla brunatnego nie destylującej do temperatury 280°C (ciśnienie normalne)”
13. Władysław BOCZOŃ (1970), „Z badań nad stereochemią alkaloidów łubinowych. I. Reakcja lupidyny z fenylolitem. II. Działanie czynników utleniających na cząsteczkę sparteiny i jej pochodne”
14. Kazimierz JĘDRZEJCZAK (1972), „Charakterystyka fizykochemiczna tRNA z nasion łubinu żółtego (*Lupinus luteus*) i ustalenie sekwencji niektórych oligonukleotydów po trawieniu T₁RNAzą”
15. Krzysztof SZYFTER (1972), „Badania nad izolacją i budową łubinowych tRNA. Wstępne ustalenia strukturalne dotyczące izolacyjnego tRNA”
16. Ryszard W. ADAMIAK (1974), „Synteza, struktura i właściwości N-(nuclearnylo-6-karbamilo)-L-treony, rzadkiego nukleozydu transferowych kwasów rybonukleinowych”
17. Wojciech T. MARKIEWICZ (1974), „Studia nad reakcją alkilowania nukleozydów”
18. Antoni RAFALSKI (1974), „Studia nad izolacją i własnościami specyficznych transferowych kwasów nukleinowych. Fenylalaninowy tRNA z *Lupinus luteus*. Izolacja, własności i struktura zasady typu „Y”
19. Jacek STAWIŃSKI (1974), „Badania nad syntezą trójnukleozydodwufosforanu adenylo(3'-5')urydylo(3'-5')guanozyny”
20. Jan BARCISZEWSKI (1974), „Studia nad izolacją i właściwościami specyficznych transferowych kwasów rybonukleinowych. Fenylalaninowy tRNA z *Lupinus luteus*. Izolacja, własności i struktura zasady typu Y.”
21. Krystyna ŁANGOWSKA (1975), „Badania nad syntezą, strukturą i właściwościami aminotlenków sparteiny”
22. Adam KRASZEWSKI (1977), „Studia metodyczne nad syntezą dwunukleotydu inozylo(3'-5')adenozylu 3'-fosforanu”
23. Ewa BIAŁA (1977), „Studia metodyczne nad syntezą oligorybonukleozydów”
24. Ryszard KIERZEK (1978), „Synteza i właściwości chemiczne cytydynowych 3'-(2,2,2-trójchloro-2-cyjanocylo)fosforanów, substratów w syntezie oligorybonukleotydu metodą trójestrową”
25. Andrzej JOACHIMIĄK (1979), „Izolacja i własności aminoacylo-tRNA ligaz u nasion łubinu żółtego”
26. Genowefa PIECZONKA (1979), „Synteza, struktura i właściwości epimerycznych 17-metylo-pochodnych lupidyny i sparteiny. Wpływ stereoselektywnie wprowadzonych grup metylowych do szkieletu sparteiny na wewnątrzcząsteczkowe oddziaływanie odległych grup funkcyjnych”

27. Piotr GÓRNICKI (1980), „Metody selektywnej i chemicznej modyfikacji *N*-(*N*-treonylokarbonylo)adnozoyny w transfcrowych kwasach rybonukleinowych”
28. Anna PERKOWSKA (1980), „Struktura i właściwości soli aminolaktamów bis-chinolizydynowych grupy sparteciny”
29. Maria MARKIEWICZ (1980), „Studia porównawcze nad strukturą i chemią izomerycznych aminotlenków laktamów sparteciny”
30. Urszula MAJCHRZAK-KUCZYŃSKA (1981), „Synteza, struktura i właściwości czwartorzędowych soli amoniowych niektórych układów bis-chinolizydynowych”
31. Hanna SIERZPUTOWSKA-GRACZ (1981), „Studia porównawcze nad strukturą i własnościami spektroskopowymi ctenoadenozyiny, ctenocytydyny i ich zasad macierzystych”
32. Jacek BIERNAT (1981), „Badania kinetyki, mechanizmu i selektywności reakcji aldehydu chlorooctowego ze składnikami kwasów nukleinowych (oraz zastosowanie reagenta do modyfikacji tRNA)”
33. Jerzy CIESIOŁKA (1983), „Chemiczna modyfikacja fragmentów adeninowych i cytozynowych w cząsteczkach niektórych specyficznych tRNA, przy pomocy aldehydu chlorooctowego”
34. Katarzyna KULIŃSKA (1983), „Studia porównawcze nad dynamiczną konformacją epimerycznych 1-hydroksymetylocholinolizydyn i ich prostych pochodnych”
35. Tadeusz ZWIERZYŃSKI (1984), „Sekwencjonowanie kwasów rybonukleinowych. Studia metodyczne i określenie struktury pierwszorzędowych tRNA_{1^{Met}}, tRNA_{2^{Met}} i 5s tRNA z łubinu żółtego (*Lupinus luteus*)”
36. Danuta MICKIEWICZ-WICHLACZ (1989), „Chemia i struktura pochodnych i analogów *N,N*-dimetyleno-bispiperydyny (1,2-dwupiperydylo-ctanu) w aspekcie oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych”
37. Anna BARTOSZUK-ŻEBROWSKA (1989), „Synteza, struktura i własności chemiczne nukleozydu X, jego soli i prostych pochodnych”
38. Marek FIGLEROWICZ (1991), „Struktura i właściwości wybranych fosforanów magnezowych nukleozydowych i poliaminowych w aspekcie ich funkcji biologicznych”

SPIS PUBLIKACJI PROFESORA MACIEJA WIEWIÓROWSKIEGO

1. Jerzy Suszko, Maciej Wiewiórowski
„Badania nad tak zwaną „alfaizomerią” podstawnych kodeciny”
Roczniki Chemii, 25, 53-68 (1951)
2. Maciej Wiewiórowski, Maria Danuta Bratek
„Chromatographic Separation and Identification of Alkaloids Present in lupine”
Bull. Acad. Polon. Sci. Cl. II, 4, 3-6 (1956)
3. Maciej Wiewiórowski, Maria Danuta Bratek
„Die qualitative Zusammensetzung der Lupininalkaloide im lichte chromatographischer Untersuchungen” *Abhandlungen der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, - Biochemie und Physiologie der Alkaloids - Klasse für Chemie*, Jahrgang 1956, 7, 79-87 (1956)
4. Maciej Wiewiórowski, Jacek Augustyniak
„Elektroforeza bibulowa białek nasion łubinu”
Acta Biochim. Polon., III, 3, 345-353 (1956)
5. Maciej Wiewiórowski, Maria Danuta Bratek
„Die qualitative Alkaloidzusammensetzung der Lupine im Lichte chromatographischer Untersuchungen”
Acta. Soc. Bot. Polon., 26, 129-156 (1957)
6. Maciej Wiewiórowski, Ferdinand Galinovsky, Maria Danuta Bratek
„Über ein neues Lupines Alkaloid mit vierzehn Kohlenstoffatomen”
Mh. Chem., 88, 4, 663-669 (1957)

7. Maciej Wiewiórowski, Maria Danuta Bratck, E. Drzewiecka
„Nowa mikrometoda oznaczania sumy alkaloidów w nasionach łubinu pastewnego – nadająca się do oznaczeń seryjnych”
Roczniki Nauk Rolniczych, 79 A-2, 531-539 (1958)
8. Maciej Wiewiórowski, Jacek Augustyniak, Halina Skrzypińska
„Z badań nad białkiem łubinowym. II. Poziom niektórych form azotu w nasionach łubinu białego, żółtego i wąskolistnego”
Roczniki Nauk Rolniczych, 79 A-1, 19-31 (1958)
9. J. Przybylska, Zdzisław Kociałkowski, Maciej Wiewiórowski
„Przyczynk do metodyki chromatograficznego oznaczania aminokwasów na bibulc”
Roczniki Nauk Rolniczych, 79 A-1, 1-17 (1958)
10. Maciej Wiewiórowski, J. Przybylska, Zdzisław Kociałkowski
„Analiza czynników wpływających na ilościowe oznaczanie aminokwasów przy pomocy ninhydryny”
Roczniki Nauk Rolniczych, 79 A-2, 453-465 (1958)
11. Maciej Wiewiórowski, Witold Meissner
„Hydrolyza łupaniny i jej wpływ na ilościowe oznaczanie alkaloidów łubinowych”
Zeszyty Problemowe Postępów Nauk Rolniczych, 20, 223-226 (1958)
12. Maciej Wiewiórowski, Maria Danuta Bratck
„Skład naturalnych micszanin alkaloidowych łubinu wąskolistnego, żółtego i białego”
Zeszyty Problemowe Postępów Nauk Rolniczych, 20, 245-250 (1958)
13. J. Suszko, J. Bartz, Maciej Wiewiórowski
„Badania nad własnościami hydroksylupaniny”
Chemia Analit. Zesz. Spec., 1959, 261
14. J. Suszko, J. Bartz, M. D. Bratck, Maciej Wiewiórowski
„Nowe sposoby wyodrębniania alkaloidów z nasion łubinowych”
Chemia Analit. Zesz. Spec., 1959, 261
15. J. Suszko, Maciej Wiewiórowski, W. Meissner
„Badania nad układem łupanina-kwas łupaninowy”
Chemia Analit. Zesz. Spec., 1959, 267
16. Maciej Wiewiórowski, Maria Danuta Bratck
„Skład naturalnych micszanin alkaloidowych łubinu wąskolistnego, żółtego i białego”
Zeszyty Problemowe Postępu Nauk Rolniczych, 20, 245-250 (1959)
17. Maciej Wiewiórowski, Jerzy Skolik
„Photometrische Mikrobestimung der Lupinus-Alkaloide”
Roczniki Chemii, 33, 461-469 (1959)
18. Maciej Wiewiórowski, Jacek Augustyniak, H. Skrzypińska, J. Przybylska, Zdzisław Kociałkowski
„Z badań nad białkiem łubinowym. III. Przyczynk do poznania syntezy białek w nasionach łubinu”
Acta Biochim. Polon., 6, 143-163 (1959)
19. Jerzy Suszko, Maciej Wiewiórowski, Witold Meissner
„Alkaloidy łubinowe. V. O kwasie łupininowym i o przemianach łupaniny w wodnych roztworach”
Roczniki Chemii, 33, 1015-1025 (1959)

20. Maria Danuta Bratek, Maciej Wicwiórowski
„Alkaloidy łubinowe. VI. Uboczne alkaloidy *Lupinus angustifolius*”
Roczniki Chemii, 33, 1187-1193 (1959)
21. Maciej Wicwiórowski
„Alkaloidy łubinowe. VII. O niskowrzącej frakcji alkaloidowej *Lupinus albus*”
Roczniki Chemii, 33, 1195-1200 (1959)
22. Jerzy Suszko, Maciej Wicwiórowski, Witold Meissner
„Lupanic Acid and Transformations of Lupanine in Aqueous Solutions”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 7, 87-89 (1959)
23. Jerzy Suszko, Jan Bartz, Maciej Wicwiórowski
„Investigations on the Properties of Hydroxylupanine”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 8, 41-44 (1960)
24. Jerzy Suszko, Jan Bartz, Maria Danuta Bratek, Maciej Wicwiórowski
„New methods of isolation of alkaloids from Lupin seeds”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 8, 45-47 (1960)
25. Maciej Wicwiórowski, Halina Augustyniakowa
„Acids peptides from lupin seeds”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. biol., Cl. II, 8, 555-556 (1960)
26. Maciej Wicwiórowski, Jacek Augustyniak
„N-terminal amino acids of conglutin-*beta*”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. biol., Cl. II, 8, 557-558 (1960)
27. Leo Marion, Maciej Wicwiórowski, Maria Danuta Bratek
„The structure of Angustifoline”
Tetrahedron Letters, 19, 1-5 (1960)
28. Zdzisław Kociałkowski, Maciej Wicwiórowski
„Prosta metoda ilościowego oznaczania aminokwasów”
Roczniki WSR Poznań, 9, 247-254 (1960)
29. Maciej Wicwiórowski, Jacek Augustyniak
„Z badań nad białkiem łubinowym. IV. N-Końcowe aminokwasy w konglutynie *beta*”
Acta Biochim. Polon., 8, 55-64 (1961)
30. Maria Danuta Bratek, Maciej Wicwiórowski
„Lupin alkaloids. Structure of the alkaloid „w-95” from *Lupinus angustifolius* and cyclization of angustifoline to 13-Epi-methoxy-lupanine”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 9, 705-708 (1961)
31. Maciej Wicwiórowski, Janina Wolińska-Moeydlarz
„Lupin alkaloids. Structure of alkaloids „b-109”, and „n-4/5” separated from *Lupinus albus*. Chemistry of D²-L-dihydro-4-keto-sparticine”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 9, 709-714 (1961)
32. Maciej Wicwiórowski, Jan Bartz, Waleria Wysocka
„Lupin alkaloids. On the composition of the high-boiling fraction of *Lupinus albus* alkaloids”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 9, 715-719 (1961)

33. Maciej Wicwiórowski, Witold Meissner, Jan Bartz
„Lupin alkaloids. On the structure of Beckel's cotoxylupanine”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 9, 721-724 (1961)
34. Maciej Wicwiórowski, Ignacy Reifer
„Biogenesis of Lupin Alkaloids. I. New Aspects Regarding the Biosynthetic Chain in *Lupinus angustifolius* and *Lupinus albus*”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. biol., Cl. II., 9, 441-445 (1961)
35. Maciej Wicwiórowski, Jerzy Skolik
„New observations on C₁₅-lupin alkaloid absorption in the 2900-2500 cm⁻¹ Region”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 10, 1-8 (1962)
36. Ignacy Reifer, Maciej Wicwiórowski, S. Niziołek, D. Stawicka, M.D. Bratck
„Biogenesis of alkaloids. II. The interconversion of exogenous alkaloids in *Lupinus angustifolius*. Some experimental data on the hydrocylupanine esters fraction”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. biol., Cl. II., 10, 161-166 (1962)
37. Maciej Wicwiórowski, Maria Danuta Bratck
„Studies on the structure of a new group of Lupin alkaloids”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. biol., Cl. II., 10, 349-355 (1962)
38. Maciej Wicwiórowski, Halina Podkowińska
„Biogenesis of lupin alkaloids. Occurrence of gramine in *Lupinus luteus*”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. biol., Cl. II., 10, 357-359 (1962)
39. Maciej Wicwiórowski, Jacck Augustyniak
„Studies on lupin proteins. V. C-Terminal amino acids in conglutin *beta*”
Acta Biochim. Polon., 9, 262-270 (1960)
40. Maciej Wicwiórowski, Halina Augustyniakowa
„Occurrence of g-L-glutamyl-tyrosine and - g-L-glutamyl-L-phenylalanine in seeds of *Lupinus angustifolius* and *Lupinus albus*”
Acta Biochim. Polon., 9, 399-409 (1962)
41. Maciej Wicwiórowski, Przemysław Baranowski
„Amine oxides of Lupin alkaloids. I. The structure of the N-oxides of N₁- and N₁₆-sparteine, α-isosparteine and lupanine”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 10, 537-542 (1962)
42. Maciej Wicwiórowski, Przemysław Baranowski
„Amine oxides of lupin alkaloids. II. Mechanism of pyrolysis”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 10, 543-548 (1962)
43. Maciej Wicwiórowski, Przemysław Baranowski
„Amine oxides of lupin alkaloids. III. Mechanism of action of sulphur dioxide on tertiary amine oxides”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 10, 549-553 (1962)
44. Witold Meissner, Maciej Wicwiórowski
„Studies on acid and basic hydrolysis of lupanine”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 10, 591-593 (1962)
45. Maciej Wicwiórowski, Halina Augustyniakowa
„Glutamyl peptides from Lupine seeds”
Life sciences, 11, 577-581 (1962)

46. Maciej Wiewiórowski, Andrzej B. Legocki
„New observations on the dehydrogenating action of mercuric acetate on the lupanine molecule”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., **11**, 5-10 (1963)
47. Maciej Wiewiórowski, Jerzy Skolik
„Über die Korrelation zwischen Basizität und Molekülstruktur bei einigen Lupinus-Alkaloiden und ihren Derivaten”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., **11**, 69-75 (1963)
48. Maciej Wiewiórowski
„Die Struktur und die sterischen Verhältnisse in Molekül des Angustifolins und des Alkaloids „W-102”.
Abhandlungen der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin Klasse für Chemie, Geologie und Biologie, Jahrgang 1963, **4**, 145-148 (1963)
49. Maria Danuta Bratek-Wiewiórowska, Maciej Wiewiórowski, Ignacy Reifer
„Lupin alkaloids. Structure of five new natural acyloxy-lupanines”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., **11**, 629-636 (1963)
50. Krzysztof Golankiewicz, Maciej Wiewiórowski
„Chemical equilibrium between ornithine and its lactam. I. Synthesis of α -aminopiperidon and preliminary information about its behaviour in aqueous solutions”
Acta Biochim. Polon., **10**, 443-44 (1963)
51. Osman Achmatowicz, Selim Achmatowicz, Jerzy Skolik, Maciej Wiewiórowski
„The alkaloids of *Strychnos nux vomica*. VIII. Basicity and infrared spectra of des-base D and related compounds. Effect of transannular interaction”.
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., **12**, 9-14 (1964)
52. Maciej Wiewiórowski, Janina Wolińska-Mocydlarz
„Lupine alkaloids. The structure of *N*-methyl albine”.
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., **12**, 213-215 (1964)
53. Maciej Wiewiórowski, Janina Wolińska-Mocydlarz
„Structure of the New Lupine alkaloid, dehydro albine”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., **12**, 217-222 (1964)
54. Maciej Wiewiórowski, Maria Danuta Bratek-Wiewiórowska, Ignacy Reifer
„The role of hydramine esters in the biosynthesis of Lupin alkaloids”
VIth International Congress of Biochemistry, New York, USA, abstracts (1964)
55. Przemysław Baranowski, Jerzy Skolik, Maciej Wiewiórowski
„Spektroskopische Untersuchungen der Kationenstruktur einiger Diamin-Oxyde von Anonul starker Basizität. Neue Beispiele Sehr starker und symmetrischer Wasserstoffbindungen”
Tetrahedron, **20**, 2383-2397 (1964)
56. Przemysław Baranowski, Maciej Wiewiórowski
„Amine oxides of Lupin alkaloids. IV. Discrimination between *cis*- and *trans*-quinolizidine systems by means of sulphur dioxide”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., **12**, 761-768 (1964)
57. Władysław Kuczyński, Ludmiła Lompa-Krzymiech, Maciej Wiewiórowski
„Skład chemiczny smoly wytłocznej z węgla humusowych. III. Badania frakcji smoly węgla brunatnego niedestylującej do temp. 280° pod ciśnieniem atmosferycznym”
Przemysł Chemiczny, **44**, 19-24 (1965)

58. Halina Podkowińska, Maciej Wiewiórowski
„ ω -Ferroxyloxylupinan, a new lupin alkaloid”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. biol., **13**, 623-627 (1965)
59. Maciej Wiewiórowski, Ludmiła Lompa-Krzymieć, Krzysztof Golankiewicz
„Catalytic isomerization of sparteine to α -isosparteine”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., **13**, 757-758 (1965)
60. Maria Bratek-Wiewiórowska, Maciej Wiewiórowski, Ignacy Reifer, Krzysztof Golankiewicz, Edmund Nowacki, Władysław Boczoń, Maria Dezor
„Synthesis and degradation of alkaloids in Lupin ontogenesis – *Lupinus angustifolius*”
Acta Biochim. Polon., **12**, 395-412 (1965)
61. Maciej Wiewiórowski, Halina Podkowińska, Maria Bratek-Wiewiórowska, Maria Kuhn-Orzechowska, Władysław Boczoń
„Über die Biosynthese der Lupinalkaloide. Die Akkumulation der Alkaloide in der Ontogenese von *Lupinus angustifolius*, *L. albus*, *L. luteus*”
Abhandlungen der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin-Klasse für Chemie, Geologie und Biologie, Jahrgang 1966, **3**, 215-233 (1966)
62. Krzysztof Golankiewicz, Maria Dezor, Maciej Wiewiórowski
„The behaviour of ornithine and β -aminopiperidone in aqueous solution and some spectral data on β -aminopiperidone and its salts”
Acta Biochim. Polon., **13**, 1-10 (1966)
63. Wicłęczysław Kuczyński, Maciej Wiewiórowski, Krzysztof Golankiewicz, Jan Kumider, Halina Urbanik
„Skład chemiczny smoły wylewnej z węgla humusowych. IV. Badanie frakcji fenolowej części smoły węgla brunatnego nie destylującej do temp. 280° pod ciśnieniem atmosferycznym”
Przemysł Chemiczny, **45**, 204-208 (1966)
64. Przemysław Baranowski, Maciej Wiewiórowski, Ludmiła Lompa-Krzymieć
„Aminotlenki alkaloidów łubinowych. V. Reakcja aminotlenku lupaniny z bezwodnikiem kwasu octowego – nowa droga izomeryzacji lupaniny do α -izolupaniny”
Roczniki Chemii, **40**, 73-81 (1966)
65. Maciej Wiewiórowski, Oliver O. Edwards, Maria Danuta Bratek-Wiewiórowska
„Conformation of the C₁₅-lupine alkaloids”
Can. J. Chem., **45**, 1447-1457 (1967)
66. Maciej Wiewiórowski, Andrzej B. Legocki, Maria Bratek-Wiewiórowska
„Synthesis and structure of a new sparteine lactam. Mechanism of dhydrogenation of tertiary cyclic amines by the Hg^{II}/EDTA complex”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., **15**, 385-391 (1967)
67. Halina Podkowińska, Maciej Wiewiórowski
„Synthesis of ω -feroxyloxylupinen from the 1,5-*endo*-methylenequinolizidinium ion”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., **15**, 467-472 (1967)
68. George I. Birnbaum, K.K. Chung, Maciej Wiewiórowski, Maria Danuta Bratek-Wiewiórowska
„Structure and chemistry of the perchlorate of anhydro-*N*-hydroxy-methyldeoxy-angustifolic”
J. Chem. Soc., Sec. B., 1368-1374 (1967)

69. Jerzy Skolik, Patcr J. Krueger, Maciej Wiewiórowski
„Correlation between the stereochemistry of quinolizidine alkaloids and their infrared spectra from 2840-2600 cm⁻¹”
Tetrahedron, **24**, 5439-5456 (1968)
70. Włodzimierz Trzobiowski, Jan Michalski, Bogusława Jeżowska-Trzebiatowska, Maciej Wiewiórowski, Lucjan Sobczyk
„Stan i prognozy rozwojowe nauk chemicznych w Polsce”
Nauka Polska, **XVI**, **3**, 1-24 (1968)
71. Maciej Wiewiórowski, Ludmiła Lompa-Krzymieñ
„Badanie subtelnj struktury niektórych pochodnych sparteiny na podstawie wiązania wodorowego z deuterowanym chloroformem I. Badanie związków o znanej strukturze”
Roczniki Chemii, **43**, 845-854 (1969)
72. Jerzy Skolik, Maciej Wiewiórowski, Kazimierz Jędrzejczak
„Configuration and conformation of β -isosparteine”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., **17**, 201-207 (1969)
73. Maciej Wiewiórowski
„Profesor Doktor Jerzy Suszko”
Roczniki Chemii, **43**, 649-652 (1969)
74. Maciej Wiewiórowski, Ludmiła Lompa-Krzymieñ
„Studies on fine structure some sparteine derivative on the basis of hydrogen bond with deuterated chloroform. II. Studies on compounds of uncertain or unknown conformation”
Roczniki Chemii, **44**, 1219-1235 (1970)
75. Jerzy Skolik, Maciej Wiewiórowski, Peter J. Krueger
„Structural studies of monocations of sparteine and its stereoisomers by infrared spectroscopy”
J. Mol. Structure, **5**, 461-476 (1970)
76. Maria Dunuta Bratek-Wiewiórowska, Maciej Wiewiórowski
„Further studies on the structure and chemistry of angustifoline and its derivatives I The spectral and chemical properties of anhydro-N-hydroxymethyl-deoxyangustifoline perchlorate”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., **18**, 639-646 (1970)
77. Maria Danuta Bratek-Wiewiórowska, Maciej Wiewiórowski
„Further investigations on chemistry and structure of angustifoline and its derivatives II Structure and synthesis of 13-epi-hydroxy-15-(5'-hydroxymethylfuryl-2')-lupanine a new alkaloid isolated from old extracts of *Lupinus angustifolius* seeds”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., **19**, 295-303 (1971)
78. Antoni Rafalski, Jan Barciszewski, Maciej Wiewiórowski
„Calculation of lanthanide NMR shift dependence of proton distance an analytical approach”
Tetrahedron Lett., **30**, 2829-2832 (1971)
79. Jan Barciszewski, Antoni J. Rafalski, Maciej Wiewiórowski
„Europium shifts in the NMR spectra of lactams. I. Stereochemical assignment of lupanine”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., **19**, 545-548 (1971)
80. Jerzy Skolik, Jan Barciszewski, Antoni J. Rafalski, Maciej Wiewiórowski
„Europium shifts in the lactam series. II. Infrared spectroscopic study of shift reagent influence on substrate conformation”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., **19**, 599-602 (1971)

81. Zygmunt Kałuski, A. I. Gusiew, Ju. T. Struczko, Jerzy Skolik, Przemysław Baranowski, Maciej Wiewiórowski
„Further studies on the chemistry and structure of *N*-oxides of sparteine and its derivatives. I. Structure of lupanine-*N*-oxide perchlorate”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 20, 1-14 (1972)
82. Jerzy Skolik, Maciej Wiewiórowski, Kazimierz Jędrzejczak
„Configuration and conformation of β -isosparteine”
Abhandlungen der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Jahrgang 1971, 469-475 (1972)
83. Jerzy Skolik, Krystyna Łangowska, Maciej Wiewiórowski
„Further studies on the chemistry and structure of *N*-oxides of sparteine and its derivatives. II. Synthesis, structure and properties of sparteine-*N*/16/-oxide sesquiperchlorate containing one lithium bond”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 20, 383-390 (1972)
84. Maria Danuta Bratek Wiewiórowska, Maciej Wiewiórowski
„Further studies on the structure and chemistry of angustifoline and its derivatives. III. Synthesis and structure of some derivatives of the perchlorate and anhydro-*N*-hydroxymethylangustifoline”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 21, 23-28 (1973)
85. Waleria Wysocka, Maciej Wiewiórowski
„Studies on oxidation of 13-hydroxylupanine (I) and the mechanism of isomerization of 13-ketolupanine (V) to 13-keto- isolupanine (II)”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 21, 29-36 (1973)
86. William Klync, P. Molly Scopes, R. Nigel Thomas, Jerzy Skolik, Jacek Gawroński, Maciej Wiewiórowski
„Chiroptical studies, LXXXVII. Circular dichroism of some sparteine alkaloids”
J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 2565-2570 (1974)
87. Józef Grabarczyk, Zygmunt Kałuski, Maria Danuta Bratek-Wiewiórowska, Jerzy Skolik, Maciej Wiewiórowski
„Further investigations on the structure and chemistry of angustifoline and its derivatives. IV. Molecular and crystal structure of 13-epihydroxy-15(15'-hydroxymethylfuryl-2'-)-lupanine hydrobromide and the mechanism of its formation”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 22, 651-664 (1974)
88. Waleria Wysocka, Maciej Wiewiórowski
„Stereochemistry of reduction of some quinolizidone-2 derivatives”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 22, 831-834 (1974)
89. A.M. Feinberg, Koji Nakanishi, Jan Barciszewski, Antoni Rafalski, Halina Augustyniak, Maciej Wiewiórowski
„Isolation and characterization of p-oxo-Y base from phenyl-alanine transfer ribonucleic acid of the plant, *Lupinus luteus*”
J. Am. Chem. Soc., 96, 7797-7800 (1974)
90. Maria Danuta Bratek-Wiewiórowska, Jerzy Skolik, Krystyna Łangowska, Maciej Wiewiórowski
„Further studies on the chemistry and structure of *N*-oxides of sparteine and its derivatives. IV. Synthesis and structure of a new sparteine-*N*₁₆-oxide. Conformation of sparteine-*N*₁-oxide”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 22, 12, 1025-1036 (1974)

91. Maciej Wicwiórowski
„O wyższy poziom kadr naukowych”
Nauka Polska, XXII, 2, 35-43 (1974)
92. Jerzy Skolik, Krystyna Łangowska, Maciej Wicwiórowski
„Further studies on the chemistry and structure of *N*-oxides of sparteine and its derivatives. III. New information on the structure of sparteine-*N*₍₁₆₎-oxide sesquiperchlorate, containing onclithium cation”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 23, 215-222 (1975)
93. Ryszard W. Adamiak, Maciej Wicwiórowski
„The modified nucleosides of tRNA's. Synthesis and spectra of some natural ureidonucleosides”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 23, 241-253 (1975)
94. Wojciech T. Markiewicz, Maciej Wicwiórowski
„The modified nucleosides of t-RNA's. II. Synthesis of 2'-*O*-methylcytidyl-(3'-5')-cytidine”
Nucleic Acids Res., 2, 951-960 (1975)
95. Kazimierz Grześkowiak, Jacek Stawiński, Maciej Wicwiórowski
„A new example of the protected triester nucleotide as a key intermediate for synthesis of oligoribonucleotides”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 23, 495-501 (1975)
96. Wiesław Z. Antkowiak, Ewa Biła, Piotr Dembek, Ryszard Kierzek, Kazimierz Grześkowiak, Adam Kraszewski, Maciej Wicwiórowski
„Further studies on synthesis and properties of the protected triester nucleotides as a new key intermediate for the synthesis of oligoribonucleotides”
Nucleic Acids Res. Spec. Pub., No 1, 133-136 (1975)
97. Janina Wolińska-Mocydlarz, Maciej Wicwiórowski
„On the structure of albinc a new C-14 lupin alkaloid erroneously called „dehydroalbine”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 24, 613-617 (1976)
98. Ryszard W. Adamiak, Mirosława Z. Barciszewska, Ewa Biła, Kazimierz Grześkowiak, Ryszard Kierzek, Adam Kraszewski, Wojciech T. Markiewicz, Maciej Wicwiórowski
„Nucleoside 3'-phosphotriesters as a key intermediates for oligoribonucleotide synthesis. III. Improved preparation of nucleotide 3'-phosphoesters, their ¹H NMR characterization and new conditions for removal of 2-cyanoethyl group”
Nucleic Acids Research, 3, 3397-3408 (1976)
99. Maciej Wicwiórowski
„Studies on the nucleotide sequences of some plant tRNAs and the chemical synthesis of their fragments”
Proceedings of the international conference. „Synthesis structure and chemistry of transfer ribonucleic acids and their components” Dymaczewo/Poznań 479-488 (1976)
100. Maciej Wicwiórowski, Genowefa Pieczonka, Jerzy Skolik
„Further studies on the stereochemistry of sparteine, its isomers and derivatives. I Synthesis, structure and properties, of 16,17-*endo*methylene-lupaninium perchlorate, 17-*beta*-methyllyupanine and 17-*beta*-methylsparteine”.
J. Molec. Structure, 40, 233-246 (1977)

101. Zygmunt Kałuski, Józef Grabarczyk, A. I. Gusiev, Ju. T. Struczkov, Jerzy Skolik, Maciej Wicwiórowski
„Further studies on the stereochemistry of sparteine, its isomers and derivatives. II. Molecular and crystal structure of 13-*alpha*-hydroxylupanine”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 25, 347-357 (1977)
102. Władysław Boczoń, Genowefa Piczonka, Maciej Wicwiórowski
„Further studies on the chemistry and structure of *N*-oxides of sparteine and its derivatives. V. Synthesis and structure of 2-phenylsparteine-*N*/16/-oxide, a new case of „spongy” proton”
Tetrahedron, 33, 2565-2570 (1977)
103. Maria Danuta Bratek-Wicwiórowska, Jerzy Skolik, Maciej Wicwiórowski
„Further studies on the chemistry and structure of *N*-oxides of sparteine and its derivatives. VI. Synthesis and structure of sparteine-di-*N*-oxide and salts of sparteine-*epi-N*/16/-oxide”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 25, 595-603 (1977)
104. Krystyna Łangowska, Maciej Wicwiórowski
„Further studies on the chemistry and structure of *N*-oxides of sparteine and its derivatives. VIII. The thermolysis of *N*-oxides of sparteine catalyzed by chloride ions – as a new way of synthesis of immonium cations of sparteine”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 25, 757-763 (1977)
105. Janina Wolińska-Mocydlarz, Maciej Wicwiórowski
„Reinvestigation of catalytic hydrogenation of multiflorine. Unexpected formation of dehydromultiflorine”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 25, 679-687 (1977)
106. Krystyna Łangowska, Jerzy Skolik, Maciej Wicwiórowski
„Further studies on the stereochemistry of sparteine and its derivatives. III. Comparative studies on the structure of the *N*/16/-methylsparteinium cation in quaternary iodide-, bromide- and perchlorate salts”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 25, 837-844 (1977)
107. Ryszard W. Adamiak, Ewa Biała, Kazimierz Grzeńkowiak, Ryszard Kierczek, Adam Kraszewski, Wojciech T. Markiewicz, Jacek Stawiński, Maciej Wicwiórowski
„Nucleoside 3'-phosphotriesters as key intermediates for the oligoribonucleotide synthesis. IV. New method for removal of 2,2,2-trichloroethyl group and ³¹P NMR, as a new tool for analysis of deblocking of internucleotide phosphate protecting groups”
Nucleic Acids Res., 4, 2321-2329 (1977)
108. Maciej Wicwiórowski
„New observations on the influence of intramolecular factors on the stereochemistry of sparteine derivatives”
Proceedings of the 11th IUPAC International Symposium on Chemistry of Natural Products – Golden Sands / Varna/Bulgaria/. Symposium Papers, vol. 4, part 2, 236-250 (1978)
109. Władysław Boczoń, Jerzy Skolik, Genowefa Piczonka, Maria Danuta Bratek-Wicwiórowska, Maciej Wicwiórowski
„The geometry and the strength of hydrogen bonds in protonated sparteine derivatives”
Proceedings of the 11th IUPAC International Symposium on Chemistry of Natural Products – Golden Sands / Varna/Bulgaria/. Symposium Papers, vol. 2, 243-246 (1978)
110. Jerzy Skolik, Urszula Majchrzak-Kuczyńska, Maciej Wicwiórowski
„Structural investigations on complexes of sparteine isomers and derivatives with lithium salts”
Proceedings of the 11th IUPAC International Symposium on Chemistry of Natural Products – Golden Sands / Varna/Bulgaria/. Symposium Papers, vol. 2, 25-27 (1978)

111. Halina Podkowińska, Jerzy Skolik, Maciej Wiewiórowski
„Comparative study on hydrogen bonding in lupinine and epilupinine”
Proceedings of the 11th IUPAC International Symposium on Chemistry of Natural Products - Golden Sands / Varna/Bulgaria/. Symposium Papers, vol. 2, 28-31 (1978)
112. Zygmunt Kałuski, Jerzy Skolik, Maciej Wiewiórowski
„Crystal and molecular structure of bis-quinolizidine alkaloids and their salts”
Proceedings of the pre-congress symposium on organic-crystal chemistry Poznań-Dynaczewo, 30.7-2.8.1978, UAM 1979, 321-343 (1978)
113. Jacek Biernat, Jerzy Ciesiołka, Piotr Górnicki, Ryszard W. Adamiak, Włodzimierz J. Krzyżosiak, Maciej Wiewiórowski
„New observations concerning the chloroacetaldehyde reaction with some t-RNA constituents. Stable intermediates, kinetics and selectivity of the reaction”
Nucleic Acids Res., 5, 789-804 (1978)
114. A. Jonchimiak, J. Barciszewski, M. Barciszewska, T. Twardowski, M. Wiewiórowski
„Purification and properties of Met tRNA synthetase from yellow lupine seeds”
FEBS Letters, 93, 51-54 (1978)
115. R.W. Adamiak, E. Białą, K. Grześkowiak, R. Kierzek, A. Kraszewski, W. F. Markiewicz, J. Okupniak, J. Stawiński, M. Wiewiórowski
„The chemical synthesis of the anticodon loop of an eucaryotic initiator tRNA containing the hypermodified nucleoside *N*⁶-(*N*-threonyl-carbonyl) adenosine (t6A)”
Nucleic Acids Res., 5, 1889-1905 (1978)
116. R.W. Adamiak, P. Górnicki, M. Wiewiórowski
„Chemical modification of *N*⁶-(*N*-threonylcarbonyl)-adenosine. Part I. Reaction on nucleoside level with some alkylating agents”
Nucleic Acids Res. Spec. Publ., No 4, 215 (1978)
117. W.T. Markiewicz, M. Wiewiórowski
„A new type of silyl protecting groups in nucleoside chemistry”
Nucleic Acids Res. Spec. Publ. No 4, s. 185 (1978)
118. J. Biernat, J. Ciesiołka, P. Górnicki, W. J. Krzyżosiak, M. Wiewiórowski
„Further studies on the reaction of adenosine, cytosine and corresponding nucleosides with chloroacetaldehyde”
Nucleic Acids Res. Spec. Publ., No 4, s. 203 (1978)
119. Jerzy Skolik, Urszula Majchrzak-Kuczyńska, Maciej Wiewiórowski
„Further Studies on the Stereochemistry of Sparteine, its Isomers and Derivatives. IV. The Structure of Sparteine and α -Isosparteine Complexes with Lithium Salts”
Bull. Ac. Pol.:Chem., 26, 10, 741-752 (1978)
120. Władysław Boczoń, Maria Bratek-Wiewiórowska, Zygmunt Kałuski, Jerzy Skolik, Maciej Wiewiórowski
„Investigation on the hydrogen bonding in protonated quinolizidine derivatives”
Heterocycles, 9, 10, 1518-1519 (1978)
121. M. Jaskólski, Z. Kosturkiewicz, D. Mickiewicz-Wichłacz, M. Wiewiórowski
„Synthesis and crystal and molecular structure of 1,2-di/*N*-piperidyl/ethane-bis-*N*-oxide tetrahydrate”
J. Mol. Struct., 58, 77-94 (1979)

122. Anna Perkowska, Genowefa Pieczonka, Maciej Wiewiórowski
„Further Studies on the Stereochemistry of Sparteine, its Isomers and Derivatives. V. Studies of Mono and Dications of α -Isolupanine, Lupanine and Thier 17 β -Methyl Derivatives”
Bull. Ac. Pol.: Chem., **27**, 9, 637-654 (1979)
123. M.D. Bratek-Wiewiórowska, U. Rychlewska, M. Wiewiórowski
„Further investigations on the chemistry and structure of angustifoline and its derivatives. VI. New evidences of factor responsible for basicity of alphacyanoamines. Crystal and molecular structure of *N*-cyanomethylangustifoline”
J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 1469 (1979)
124. W.J. Krzyżosiak, J. Biernat, J. Ciesiołka, P. Górnicki, M. Wiewiórowski
„Further studies on adenosine and cytidine reactions with chloroacetaldehyde. A new support for the cyclic carbinolamine structure of the stable reaction intermediate and its relevance to the reaction mechanism and tRNA modification”
Polish J. Chem., **53**, 243 (1979)
125. W.J. Krzyżosiak, J. Biernat, J. Ciesiołka, P. Górnicki, M. Wiewiórowski
„The reactions of thioracils and thiouridines with chloroacetaldehyde”
Tetrahedron Lett., **28**, 2647 (1979)
126. W.J. Krzyżosiak, J. Biernat, J. Ciesiołka, P. Górnicki, M. Wiewiórowski
„Chemical modification of *N*6/*N*-thronylcarbonyl-adenosine. II. Condensation of the carbonyl group with amines”
Nucleic Acids Res., **7**, 1663 (1979)
127. J. Barciszewski, A. Joachimiak, A. Rafalski, M. Barciszewska, T. Twardowski, M. Wiewiórowski
„Conservation of the structure of plant transfer ribonucleic acids and aminoacyl-tRNA synthetases”
FEBS Letters, **102**, 194-197 (1979)
128. A. Joachimiak, M. Barciszewska, J. Barciszewski and M. Wiewiórowski
„Application of spermine-sepharose column chromatography to separation of plant specific transfer ribonucleic acids and aminoacyl-tRNA synthetases”
J. Chromatography, **180**, 157-162 (1979)
129. M.D. Bratek-Wiewiórowska, U. Rychlewska, M. Wiewiórowski
„Further investigations on the chemistry and structure of angustifoline and its derivatives. VI. New evidence of factors responsible for basicity of alphacyanoamines. Crystal and molecular structure of *N*-cyanomethylangustifoline”
J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 1469 (1979)
130. Maria Markiewicz, Maciej Wiewiórowski
„Further Studies on the Chemistry and Structure of *N*-Oxides of Sparteine and its Derivatives. X. Comparative Studies on the Structure and Chemistry of *N*-Oxides of Sparteine Lactams. Part A. Synthesis and Properties of *N*-oxides of: Lupanine, α -Isolupanine, 15-Oxosparteine and 17-Oxosparteine”
Bull. Ac. Pol.: Chem., **XXVII**, **6**, 435-446 (1979)
131. M. Wiewiórowski, A. Perkowska
„Further Studies on the Stereochemistry of Sparteine, its Isomers and Derivatives. IX. Synthesis and Structure of 17 β -Methyl- α -isolupanine and 17 β -Methyl- α -isoparteine. Influence of Methyl Substituents on the Conformation of cis and trans Quinolizidine Fragments”
Bull. Acad. Pol.: Chem., **28**, 7/8, 499-510 (1980)

132. A. Perkowska, M. Wicwiórowski
„Further studies on the stereochemistry of sparteine, its isomers and derivatives. VIII. Sites of protonation and conformation of the cations of 10-oxo, 15-oxo- and 17-oxo sparteines”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., **28**, 249-261 (1980)
133. A. Kraszewski, J. Stawiński, M. Wicwiórowski
„The case of sulfonation in the chemical synthesis of oligonucleotides”
Nucleic Acids Res., **8**, 2301-2305 (1980)
134. K. Grześkowiak, R.W. Adamiak, M. Wicwiórowski
„Chromatography on sephadex LH 20 as an efficient purification step after removal of internucleotide 2,2,2-trichloroethyl protective group from oligoribonucleotide phosphotriesters”
Nucleic Acids Res., **8**, 1097-1105 (1980)
135. W.T. Markiewicz, E. Biała, R.W. Adamiak, K. Grześkowiak, R. Kierzek, A. Kraszewski, J. Stawiński, M. Wicwiórowski
„Further studies on oligoribonucleotide synthesis”
Nucleic Acids Res., Symp. Series, **8**, 115-126 (1980)
136. R.W. Adamiak, E. Biała, K. Grześkowiak, R. Kierzek, A. Kraszewski, W.T. Markiewicz, J. Okupniak, J. Stawiński, M. Wicwiórowski
„Studies on polynucleotide synthesis”
In: „**Phosphorus Chemistry Directed Towards Biology**”, Ed. W.J. Stec, Pergamon Press, Oxford-New York, 9-12 (1980)
137. Maria Markiewicz, Maciej Wicwiórowski
„Further Studies on the Chemistry and Structure of *N*-Oxides of Sparteine and its Derivatives. X. Comparative Studies on the Structure and Chemistry of *N*-Oxides of Sparteine Lactams. Part B. Synthesis and Properties of *N*-Oxides of: Aphylline, α -Isoaphylline, 17 β -Methylpupanine and 17 β -Methyl- α -isolupanine”
Bull. Ac. Pol.: Chem., **XXIX**, 399-406 (1981)
138. Maria Markiewicz, Maciej Wicwiórowski
„Further Studies on the Chemistry and Structure of *N*-Oxides of Sparteine and its Derivatives. X. Comparative Studies on the Structure and Chemistry of *N*-Oxides of Sparteine Lactams. C. Chemical Reactivity of *N*-Oxides of Sparteine Lactams”
Bull. Ac. Polon. Chem., **XXIX**, 407-421 (1981)
139. M. Barciszewska, M. Kaminok, J. Barciszewski and M. Wicwiórowski
„Lack of cytokinin activity of Y-type bases isolated from phenylalanine specific tRNAs”
Plant Sci. Lett., **20**, 387-392 (1981)
140. M. Jaskólski, W. Krzyżosiak, H. Sierżputowska-Grac, M. Wicwiórowski
„Comparative structural analysis of cytidine, ethanocytidine and their protonated salts. I. Crystal and molecular structure of ethanocytidine”
„**Nucleic Acids Res.**, **9**, 5423 (1981)
141. W.J. Krzyżosiak, J. Biernat, J. Ciesiolka, K. Gulewicz, M. Wicwiórowski
„The reactions of adenine and cytosine residues in tRNA with chloroacetaldehyde”
Nucleic Acids Res., **9**, 2841 (1981)
142. M. Wicwiórowski, A. Perkowska, M.D. Bratek-Wicwiórowska
„A new concept of application of torsional angles in the conformational analysis of bis-quinolizidine derivative”
Proceedings of III Symposium on Organic Crystal Chemistry, Poznań-Kickrz 4-7, 9, 1980. Inst. Chem. UAM 1981, 77-110

143. J. Okupniak, R. W. Adamiak and M. Wiewiórowski
„New conditions for a selective introduction of trityl type protective group into adenosine and cytidine 3'-phosphates”
Pol. J. Chem., **55**, 679 (1981)
144. T. Twardowski, J. Pulikowska, M. Wiewiórowski
„Inhibitory effect of selected quinolizidine alkaloids and their derivatives and analogues on the Phc-tRNA binding to ribosome”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci.chim., **29**, 129 (1981)
145. M. Wiewiórowski, M. Jaskólski, H. Sierzputowska-Gracz, W.J. Krzyżosiak
„The comparative studies on the structure of neutral and cationic forms of ethenocytidine and its parent nucleoside”
Proceedings of the 4th International Round Table „Nucleosides, nucleotides and their biological applications”, Antwerp. 4-6, 2 (1981)
146. M.D. Bratek-Wiewiórowska, A. Perkowska, M. Alajska, M. Wiewiórowski
„Comparative studies on the dynamic conformation of polyamine salts in the aspect of their interactions with nucleic acids. The nets of hydrogen bonds in the light of x-ray data and crystal structures of spermine, spermidine salts with HCl and H₃PO₄”
Proceedings Fourth Symposium on Crystal Chemistry, A. Mickiewicz University Poznań, p. 9-59 (1982)
147. W.T. Markiewicz, M. Wiewiórowski
„The general method of oligonucleotide synthesis based on the application of tetraisopropylidisiloxane-1,3-diethyl group”
Nucleic Acids Res., **11**, 21 (1982)
148. W.J. Krzyżosiak, M. Jaskólski, H. Sierzputowska-Gracz, M. Wiewiórowski
„Comparative structural analysis of cytidine, ethenocytidine and their protonated salts. II. IR spectral studies”
Nucleic Acids Res., **10**, 2741 (1982)
149. A.J. Rafalski, M. Wiewiórowski, D. Söll
„Organization and nucleotide sequence of nuclear 5 S rRNA genes in yellow lupine (*Lupinus luteus*)”
Nucleic Acids Res., **10**, 7633 (1982)
150. A.J. Rafalski, M. Wiewiórowski, D. Söll
„Organization of ribosomal DNA in yellow lupine (*Lupinus luteus*) and sequence of the 5.8S RNA gene”
FEBS Letters, **152**, 241 (1983)
151. A. Perkowska, M. Wiewiórowski, E. Skrzypczak-Jankun, Z. Kałuski
„Some new examples of very strong hydrogen bonds at inversion point. Molecular and crystal structure of hydrochlorides of *N*-methylpipridine-2-one and quinolizidine-4-one”
J. Mol. Struct., **101**, 147-166 (1983)
152. M. Barciszewska, J. Barciszewski, M. Wiewiórowski, G. Dirheimer and G. Koith.
„Conservation of plant cytoplasmic tRNA structure. Nucleotide sequence of rape tRNA^{Phe}”
Biochimie, **66**, 483-486 (1984)
153. L. Kozczski, H. Sierzputowska-Gracz, W.J. Krzyżosiak, M.D. Bratek-Wiewiórowska, M. Jaskólski, M. Wiewiórowski
„Comparative structural analysis of cytidine, ethenocytidine and their protonated salts. III. ¹H, ¹³C and ¹⁵N NMR studies of natural isotope abundance.”
Nucl. Acids Res., **12**, 2205-2223 (1984)

154. H. Sierżputowska-Gracze, M. Wiewiórowski, I. Kozerski, W. von Philipborn
„Proton-coupled ^{15}N NMR spectra of neutral and protonated ethenoadenosine and ethenocytidine”
Nucl. Acids Res., **12**, 6247 (1984)
155. M.D. Bratek-Wiewiórowska, A. Perkowska, M. Alejska, M. Wiewiórowski
„Comparative studies on the dynamic conformation of polyamine salts in the aspect of their interactions with nucleic acids. I. The nets of hydrogen bonds in the light of X-ray data and crystal structures of spermine and spermidine salts with HCl and H_2PO_4^- ”
Fourth Symposium on Organic Crystal Chemistry, Poznań-Kiekrz, 6-9.9.82. Proceedings, wyd. UAM, 9-54 (1984)
156. W.J. Krzyżosiak, J. Biernat J. Ciesiołka, P. Górnicki, M. Wiewiórowski
Comparative studies on reactions of adenosine and cytidine with chloroacetaldehyde, α -bromo-propionaldehyde and chloroacetone. Synthesis of 1, N^6 -ethenoadenosine and 3, N^6 -ethenocytidine derivatives methylated at the etheno bridge”
Polish J. Chem., **57**, 779 (1984)
157. Urszula Majchrzak-Kuczyńska, Anna E. Kozioł, Krystyna Fangowska, Maciej Wiewiórowski
„Further Studies on the Stereochemistry of Sparteine, its Isomers and Derivatives. X. The Molecular and Crystal Studies of $N(16)$ -Methiodide and $N(16)$ -Methperchlorate of Sparteine. Reinvestigation”
Bull. Ac. Pol. Chem., **32**, 233-253 (1984)
158. M. Wiewiórowski, M. Markiewicz, W. Boczoń
„The mechanism of stereoselective reduction of immonium cations of sparteine derivatives”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. chim., **34**, 199-203 (1985)
159. M.D. Bratek-Wiewiórowska, M. Jaskólski, M. Alejska, A. Perkowska, M. Wiewiórowski
„Comparative structural analysis of selected salts of putrescine (Pu), spermidine (Spd) and spermine (Sp) in the aspect of their stereochemical interactions with nucleic acids”
Progress in Bioorganic Chemistry and Molecular Biology (ed. Yu. A. Ovchinnikov), Elsevier Sci. Publ. B. V., pp. 403-410 (1985)
160. M. Wiewiórowski, M.D. Bratek-Wiewiórowska, M. Alejska, A. Perkowska, W. Krzyżosiak, M. Jaskólski, U. Rychlewska
„The influence of counter anions on the conformations and molecular interactions of protonated nucleosides”
Chimica Scripta, **26**, 229-240 (1986)
161. M.D. Bratek-Wiewiórowska, M. Alejska, A. Perkowska, M. Wiewiórowski, M. Jaskólski, F. Cramer
„Comparative structural analysis of the salts of putrescine (Pu), spermidine (Spd) and spermine (Sp) in the aspect of their interactions with nucleic acids. III. Hydrogen bonding systems in single crystals of hydrochlorides and hydrated phosphates of Put, Spd and Spm”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., **34**, 229-249 (1986)
162. W.J. Krzyżosiak, M. Wiewiórowski, M. Jaskólski
„Chemical modification of adenine and cytosine residues with chloroacetaldehyde at the nucleoside and the tRNA level: the structural effect of chloroacetaldehyde modification”
In: „**The role of cyclic nucleic acid adducts in carcinogenesis and mutagenesis**” (eds. B. Singer, H. Bartsch) Lyon, pp. 75-81 (1986)
163. T. Brukwicki, M. Wiewiórowski
„Stereochemistry of bispidine (3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane) and its derivatives. I. 2-Benzyl-7-methylbispidine”
Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., **34**, 205-218 (1986)

164. M. Jaskólski, M. Alejska, M. Wiewiórowski
„Crystal and molecular structure of putrescinium hydrogen phosphate dihydrate”
J. Crystall. Spectrosc. Res., **16**, 31-39 (1986)
165. A. Kraszewski, J. Stawiński, J. Jankowska, B. Stuczyńska, M. Wiewiórowski, M. Nagięć, M. Skrzy-
pck, A. Sołtyńska, P. Węgleński
„A further example of chemical synthesis and cloning of human insulin genes”
Chimica Scripta, **26**, 97-101 (1986)
166. W.T. Markiewicz, M. Wiewiórowski
„3',5'-O-(tetraisopropylidisiloxane-1,3-diyl)ribonucleosides. Simultaneous protection of 3'- and
5'-hydroxyl groups of nucleosides”
Nucl. Acid Chem.: Improved and New Synthetic Procedures, Methods and Techniques
(eds L.B. Townsend and R.S. Tipson), J. Wiley New York, 1986, 229
167. K. Grzeškowiak, M. Wiewiórowski
„2-Cyanoethyl 2,2,2-trichloroethyl phosphorochloridate. A reagent for the phosphorylation of
nucleosides”
Nucl. Acid Chem.: Improved and New Synthetic Procedures, Methods and Techniques.
(eds L.B. Townsend and R.S. Tipson), J. Wiley New York, 1986, 303
168. Z. Mielke, H. Ratajczak, M. Wiewiórowski, A.J. Barnes, S.J. Mitson
„Infrared matrix isolation studies of the *N*-methylpiperidin-2-one hydrogen chloride and dimethyl-
formamide-hydrogen chloride complexes”
Spectrochimica Acta, **42A**, 63-68 (1986)
169. M. Wiewiórowski, M. Markiewicz, W. Boczoń
„The Mechanism of stereoselective Reduction of Immonium Cations of Sparteine Derivatives”
Bull. Ac. Pol.: Chem., **34**, 199-203 (1986)
170. M.D. Bratek-Wiewiórowska, M. Alejska, M. Figlerowicz, J. Barciszewski, M. Wiewiórowski,
M. Jaskólski, W. Zielenkiewicz, A. Zielenkiewicz, M. Kamiński
Interaction of polyamines, their protonated salts and metal complexes with nucleic acid fragments”
Pure and App. Chem., **59**, 407-414 (1987)
171. K. Kulińska and M. Wiewiórowski
„A comparative study on the dynamics of epimeric 1-hydroxymethylquinolizidines: I. Conformatio-
nal analysis of monomers and spectroscopic data for solid state, liquid, and dilute solutions”
Can. J. Chem., **65**, 205-212 (1987)
172. J. Ciesiołka, T. Marciniec, P. Dziędzic, W. Krzyżosiak, M. Wiewiórowski
„Metal ion catalysed hydrolysis of phosphodiester bonds in some tRNA molecules”
Biophosphates and their Analogues – Synthesis, Structure, Metabolism and Activity,
eds K.S. Bruzik, W.J. Stec, Elsevier Sci. Publ. 409 (1987)
173. M.D. Bratek-Wiewiórowska, M. Alejska, K. Figlerowicz, J. Barciszewski, M. Wiewiórowski,
W. Zielenkiewicz, A. Zielenkiewicz, M. Kamiński
„Interaction of polyamines, their protonated salts and metal complexes with nucleic acid fragments”
Biophosphates and their Analogues – Synthesis, Structure, Metabolism and Activity,
eds K.S. Bruzik, W.J. Stec, Elsevier Sci. Publ., 407 (1987)
174. U. Majchrzak-Kuczyńska, A.E. Koziół, M. Wiewiórowski
„The stereochemistry of quaternary *N*-methyl sparteinium cations, their derivatives, stereoisomers
and analogues. II. Molecular and crystal structure, and IR spectra of methiodide and methperchlorate
of 2-oxo-sparteine”
J. Mol. Struct., **160**, 189-208 (1987)

175. M.D. Bratek-Wiewiórska, A. Perkowska, M. Alejska, M. Figlerowicz, K. Langowska, M. Jaskólski, M. Wiewiórowski, W. Zielenkiewicz, A. Zielenkiewicz, M. Kamiński
„Variety of molecular interactions of phosphates and their biological significance”
Biophosphates and their Analogues – Synthesis, Structure, Metabolism and Activity, eds K.S. Bruzik, W.J. Stec, Elsevier Sci. Publ., 525-545 (1987)
176. M. Jaskólski, M. Wiewiórowski
„Structure of 3-methylcytidinium nitrate”
Acta Cryst. C43, 89-92 (1987)
177. M. Jaskólski, M. Wiewiórowski
„Structural investigation of biogenic polyamines salts: molecular and crystal structure of putrescine and sperminium nitrates”
Proc. Of the 6th Symposium of Organic Crystal Chemistry (Ed. Z. Kaluski), UAM, (1987)
178. K. Kulińska and M. Wiewiórowski
„A comparative study on the dynamics of epimeric 1-hydroxymethylquinoxalidines. II. The solvent and concentration dependence of the association properties”
Can. J. Chem., **66**, 2166 (1988)
179. J. Barciszewski, M. Bratek-Wiewiórska, P. Górnicki, M. Naskręt-Barciszewska, M. Wiewiórowski, A. Zielenkiewicz and W. Zielenkiewicz
„Comparative calorimetric studies on the dynamic conformation of plant 5S rRNA. I. Thermal unfolding pattern of lupin seeds and wheat germ 5S rRNAs, also in the presence of magnesium and sperminium cations”
Nucleic Acids Res., **16**, 685-701 (1988)
180. P. Górnicki, F. Baudin, P. Romby, M. Wiewiórowski, W. Krzyżosiek, J.P. Ibel, C. Pharesmann, B. Ehresmann
„Use of lead (II) to probe the structure of large RNAs. Conformation of the 3' terminal domain of E.coli 16S rRNA and its involvement in building the tRNA binding sites”
J. Biomolec. Struct. Dynam., **6**, 971-984 (1989)
181. T. Marciniak, J. Ciesiołka, J. Wrześniński, M. Wiewiórowski, W.J. Krzyżosiek
„Specificity and mechanism of the cleavages induced in yeast tRNA-Phe by magnesium ions”
Acta Biochim. Pol., **36**, 183-194 (1989)
182. M.D. Bratek-Wiewiórska, M. Popena, N. Malinowska, M. Wiewiórowski
„The nature of drastic differences in the recognition of protonated cytidinium and deoxycytidinium cations by their parent nucleosides within dihydrogenphosphate salts in the light of the computer-simulated crystal structure of dCyd hemiphosphate (dCyd)₂H₂H₂P₄”
J. Mol. Structure, **237**, 123-137 (1990)
183. K. Kulińska, J. Sarzyńska, M. Wiewiórowski
„Differences in the association abilities in aqueous solutions of cytidine, 2'-deoxycytidine and their phosphate salts studied by Fourier transform infrared spectroscopy”
Vibrational Spectroscopy, **1**, 277-286 (1991)
184. T. Kuliński, M.D. Bratek-Wiewiórska, M. Wiewiórowski, A. Zielenkiewicz, M. Żółkiewski, W. Zielenkiewicz
„Comparative calorimetric studies on the dynamic conformation of plant 5S rRNA. II. Structural interpretations of the thermal unfolding patterns for lupin seeds and wheat germ.”
Nucl. Acids Res., **19**, 2449-2455 (1991)

185. M. Wiewiórowski, A. Zielenkiewicz, W. Zielenkiewicz, M. Żółkiewski
„The conformational changes of 5S rRNA of plant origin in presence of magnesium cations by adiabatic scanning differential calorimetry”
Thermochimica Acta, **182**, 143-152 (1991)
186. M. Wiewiórowski, A. Zielenkiewicz, W. Zielenkiewicz, M. Żółkiewski
„The conformational changes of 5S rRNA of plant origin in presence of sperminium and spermidinium cations by adiabatic scanning differential calorimetry”
Thermochimica Acta, **182**, 153-164 (1991)
187. A. Zielenkiewicz, M. Żółkiewski, W. Zielenkiewicz, M. Wiewiórowski
„The conformational changes of 5S rRNA of plant origin in presence of anions PO_4^{3-} , NO_3^- , ClO_4^- , Cl^- of tetra-protonated spermine and magnesium salts by adiabatic scanning differential calorimetry”
Thermochimica Acta, **182**, 165-174 (1991)
188. M.D. Bratck-Wiewiórowska, M. Alejska, N. Malinowska, J. Sarzyńska, M. Figlerowicz, E. Utzig, W. Zielenkiewicz, M. Jaskólski, M. Wiewiórowski
„Crystal engineering of cytidine and deoxycytidine sulphates. I. Preparation and unusual properties”
Tetrahedron, **48**, 4893-4904 (1992)
189. M.D. Bratck-Wiewiórowska, M. Alejska, J. Sarzyńska, K. Surma, M. Figlerowicz, M. Wiewiórowski
„A new outlook on the nature of short intramolecular non-bonded contacts between 6C-H...O5' in the crystals of pyrimidine nucleosides and their salts”
J. Mol. Struct., **275**, 167-181 (1992)
190. M. Jaskólski, M. Wiewiórowski
„Isomorphism, solid state transformations, and disorder in the crystal structures in the crystal structures of cytidinium and 2'-deoxycytidinium salts”
Correlations, transformations, and interactions in organic crystal chemistry, ed. D.W. Jones, A. Katrusiak. Oxford Univ. Press, 203-217 (1994)
191. D. Adamiak, K. Surma, M. Wiewiórowski, E. Chevrier, D. Moras, M. Gawron
„X-ray structure of bis (tetraaqua magnesium dimethylarsinate) tetraaqua magnesium tetrachloride monohydrate and tetrahydrate”
Polish J. Chem., **68**, 47 (1994)
192. M.D. Bratck-Wiewiórowska, M. Alejska, M. Popena, E. Utzig, M. Wiewiórowski
„The crystal engineering of cytidine Cyd, 2'-deoxycytidine dCyd and their salts. Part 2. The mechanistic analysis of easy transformation of two dCyd phosphate salts, mono hemi dihydrogenphosphate, when in a crystal state, in the light of thermochemical data, computer experiments and FTIR-PAS spectra”
J. Mol. Struct., **327**, 327-336 (1994)
193. M. Figlerowicz, E. Utzig, M. Alejska, M.D. Bratck-Wiewiórowska, M. Wiewiórowski
„Comparative study of the hydration systems formed during interactions of the phosphate dianions with putrescine, nor-putrescine and magnesium cations”
J. Mol. Struct., **416**, 197-208 (1997)
194. M. Wiewiórowski, M. Alejska, N. Malinowska, M.D. Bratck-Wiewiórowska
„Monomorphism of cytidine (Cyd) versus polymorphism of 2'-deoxycytidine (dCyd)”
J. Mol. Struct., **436-437**, 627-635 (1997)
195. M.D. Bratck-Wiewiórowska, M. Alejska, M. Wiewiórowski
„Multiforms and behavior of crystalline 2'-deoxycytidine”
J. Mol. Struct., **448**, 177-183 (1998)

196. M.D. Bratek-Wiewiórowska, M. Wiewiórowski, M. Alejska, A. Olszewska, K. Woźniak
„Cytidinium H-phosphonate monohydrate, bis 2'-deoxycytidinium H-phosphonate and 2'-deoxycytidinium H-phosphonate structures and properties”
Nucleosides & Nucleotides, **18**, 1825-1843 (1999)
197. M. Gilski, M.D. Bratek-Wiewiórowska, J. Sarzyńska, M. Wiewiórowski
„Form A of 2'-deoxycytidinium sulfate. Structure and behaviour” International Conference: „**Nucleic Acids and Their Constituents. Chemical Evolution Underlying Biological Evolution**”.
Sci. Publ. OWN, Poznań, 10-13.05.1998, Abstr. S. 67.
198. M. Gawron, M.D. Bratek-Wiewiórowska, J. Sarzyńska, M. Wiewiórowski
„Structure and properties of cytidinium hydrofluoride” International Conference: „**Nucleic Acids and Their Constituents. Chemical Evolution Underlying Biological Evolution**” Sci. Publ. OWN, Poznań, 10-13.05.1998, Abstr. S. 65
199. A. Perkowska, H. Maluszyńska, M.D. Bratek-Wiewiórowska, M. Wiewiórowski
„Metalation of biogenic amines investigated in solid state by FT-IR and X-ray” International Conference: „**Nucleic Acids and Their Constituents. Chemical Evolution Underlying Biological Evolution**” Sci. Publ. OWN, Poznań, 10-13.05.1998, Abstr. S. 61
200. M. Figlerowicz, M. Alejska, M.D. Bratek-Wiewiórowska, M. Wiewiórowski
„The different patterns of interactions of hydrogenphosphate anions with protonated biogenic diamines putrescine and its nor-homologue” International Conference: „**Nucleic Acids and Their Constituents. Chemical Evolution Underlying Biological Evolution**” Sci. Publ. OWN, Poznań, 10-13.05.1998, Abstr. S. 62
201. M. Figlerowicz, E. Utzig, M. Alejska, M.D. Bratek-Wiewiórowska, M. Wiewiórowski
„The involvement of water molecules in interactions between phosphate diamons and other biogenic diamine or magnesium cations” International Conference: „**Nucleic Acid and Their Constituents. Chemical Evolution Underlying Biological Evolution**” Sci. Publ. OWN, Poznań, 10-13.05.1998, Abstr. S. 63
202. M. Alejska, M.D. Bratek-Wiewiórowska, M. Wiewiórowski
„Polymorphism of 2'-deoxycytidine versus monomorphism of cytidine” International Conference: „**Nucleic Acids and Their Constituents. Chemical Evolution Underlying Biological Evolution**” Sci. Publ. OWN, Poznań, 10-13.05.1998, Abstr. S. 66
203. M. Alejska, N. Malinowska, M.D. Bratek-Wiewiórowska, M. Wiewiórowski
„Badania strukturalne 2'-deoksytydyny i cytydyny” **Kryształy Organiczne: Seminarium z okazji 70-lecia urodzin prof. dr. hab. Z. Kosturkiewicz**, 10-11.09.1998, Poznań, Abstr. P24
204. M.D. Bratek-Wiewiórowska, M. Alejska, M. Wiewiórowski
„Comparative studies on the conformational dynamism of 2'-deoxycytidine and cytidine” **ISMRI-Xth International Symposium on Molecular Recognition and Inclusion**, 20-25.06.1998, Warszawa
205. E. Bartoszek-Adamska, M. Figlerowicz, M. Wiewiórowski, T. Gustafsson, I. Olovsson, M. Jaskólski
„Structural Studies of a Model Polyamine... Phosphate System” International Conference: „**Nucleic Acids and Their Constituents. Chemical Evolution Underlying Biological Evolution**” Evolution Sci. Publ. OWN, Poznań, 10-13.05.1998, Abstr. S. 64
206. M.D. Bratek-Wiewiórowska, M. Wiewiórowski, M. Alejska, A. Olszewska, K. Woźniak
„Cytidinium H-phosphonate monohydrate, bis 2'-deoxycytidinium H-phosphonate and 2'-deoxycytidinium H-phosphonate – structures and properties”
Nucleosides & Nucleotides **18**, 1825-43 (1999)

-
207. E. Bartoszak-Adamska, M. Figlerowicz, M. Wiewiórowski, T. Gustafsson, I. Olovson, M. Jaskólski
„The influence of (O, N)-deuteration on the crystal and molecular structure, thermal stability and spectroscopic properties of 1,3-propanediammonium hydrogenphosphate monohydrate”
Polish J. Chem., **74**, 393-408 (2000)

Praca wpłynęła do Redakcji 17 listopada 2003

DONORY TLENKU AZOTU
CZEŚĆ I
DONORS OF NITROGEN OXIDE
PART I

Lucyna Korzycka

*Zakład Chemii Farmaceutycznej i Analizy Leków,
Katedra Chemii Farmaceutycznej i Biochemii, Uniwersytet Medyczny
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź
korzycka@pharm.am.lodz.pl*

Abstract

Wstęp

1. *O*-nitro- i *O*-nitrozozwiązki
Organiczne azotany
Organiczne azotyny
 2. *S*-nitro- i *S*-nitrozozwiązki
Tioazotany
Tioazotyny
 3. *N*-nitro- i *N*-nitrozozwiązki
Nitroaminy
N-nitrozoaminy
N-hydroksy-*N*-nitrozoaminy
N-nitrozoamidy i *N*-nitrozoguanidyny
N-nitrozohydrazyny
N-nitrozoiminy
Diazeniodiole
Proleki diazeniodioli
Piśmiennictwo cytowane
-

Dr nauk farmaceutycznych Lucyna Korzycka jest absolwentką Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Łodzi i nauczycielem akademickim w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej i Analizy Leków Katedry Chemii Farmaceutycznej i Biochemii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Jej praca doktorska oraz zainteresowania naukowe dotyczą syntezy, badań strukturalnych i analizy związków o aktywności skierowanej na układ krążenia oraz ośrodkowy układ nerwowy.

Prowadzone w ostatnich latach prace badawcze związane są z otrzymywaniem, badaniem chemicznym, analitycznym i farmakologicznym nowych związków o budowie organicznych azotanów, jako potencjalnych, selektywnych donorów tlenu azotu.

ABSTRACT

Nitric oxide (NO) is a gas substance which plays the role of a carrier of signals in human organism. Molecules of the gas are produced by a single cell and transmitted via cellular membranes into another cell where they regulate its function. This is an entirely new mechanism of signal transmission in biological systems.

Recently, it has been demonstrated that the production of nitric oxide from L-arginine is a common biochemical pathway controlling the activity of guanyl cyclase. Isomorphous forms of nitric oxide synthase play a role in the regulation of blood vessels tone, blood flow, activity of platelets, gastrointestinal tract motor activity and reactivity of the respiratory tract. Nitric oxide produced by inducible form of synthase plays a significant role in immunological response and pathophysiological changes present in inflammatory reactions and shock. Nitric oxide is also produced in neurones of the central and peripheral nervous system.

Currently drugs which could activate or inhibit biochemical reactions concerning the release of nitric oxide are being investigated. With these drugs, the role of the system arginine-nitric oxide in physiological and pathological conditions could be explained. We are looking for donors of nitric oxide in various classes of chemical compounds. The research concentrates mainly on the following: *O*-nitro- and *O*-nitrosocompounds, *S*-nitro- and *S*-nitrosocompounds and *N*-nitro- and *N*-nitrosocompounds, *C*-nitro- and *C*-nitrosocompounds, oximes, heterocyclic NO donor compounds, nitroxyl (HNO/NO-) generating compounds, hydroxylamine, *N*-hydroxyguanidines, inorganic NO donors and transition metal nitrosyls.

The tested groups of compounds affect the production of exogenous nitrous oxide or stimulate its endogenous production to various degrees. In the course of conducted studies new applications for well-known drugs appear, and numerous new compounds await registration. One may expect many novel therapeutic options based on nitric oxide.

This study has been based on *Methods in nitric oxide research* [1] and current bibliography. In this part of study we present NO donors from the groups: *O*-nitro- and *O*-nitrosocompounds, *S*-nitro- and *S*-nitrosocompounds and *N*-nitro- and *N*-nitrosocompounds.

WSTĘP

W 1980 roku R. F. Furchgott i J.V. Zawadzki opublikowali w „Nature” [2] pracę pt. „The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine”, w której przedstawili dowody na obecność w śródbłonku naczyniowym substancji powodującej rozszerzenie naczyń krwionośnych. Substancję tę nazwali śródbłonkowym czynnikiem zwiotczającym (EDRF). W 1988 roku S. Moncada i jego współpracownicy ustalili, że EDRF jest identyczny z tlenkiem azotu [3].

Tlenek azotu (NO) jest syntetyzowany endogennie, enzymatycznie przez komórki ustroju [4]. Odgrywa także rolę nośnika informacji pomiędzy komórkami zarówno w przestrzeni wewnątrz- jak i zewnątrzkomórkowej [5, 6]. Substratem do produkcji tlenku azotu jest L-arginina [6-9]. Przemiana L-argininy do L-cytruliny, w czasie której powstaje tlenek azotu, jest katalizowana przez enzym syntetazę tlenku azotu (NOS). Enzym ten należy do grupy dioksygenaz i w obecności tlenu i NADPH powoduje przyłączenie dwóch atomów tlenu do cząsteczki L-argininy [3, 10]. Istnieją trzy izoformy syntetazy tlenku azotu. Dwie z nich są obecne zawsze w komórkach i nazywane są konstytutywnymi (NOS-I, NOS-III). Trzecią izoformą jest NOS-II, tzw. syntetaza indukowalna [9, 11, 12]. Powstały NO ulega w organizmie różnokierunkowym przemianom prowadząc do: aktywacji cykazy guanylowej, nitrozowania siarki grup tiolowych białek, tworzenia kompleksów z metalami (głównie jonami żelaza) w reakcji nitrozylowania, aktywacji cytozolowej rybozylotransferazy ADP oraz tworzenia jonu nadtlenoazotynowego (ONOO⁻).

Tlenek azotu w układach biologicznych ulega szybkim przemianom do azotynów i azotanów; reakcja ta jest katalizowana przez jony metali przejściowych. Hemoglobina inaktywuje NO tworząc nitrozohemoglobinę wskutek wiązania się tlenku azotu z hemem oraz aktywuje jego degradację do azotynów i azotanów [13, 14].

Mechanizm działania tlenku azotu oparty jest na złożonych przemianach biochemicznych. NO łączy się z grupą hemową rozpuszczalnej cykazy guanylowej aktywując ten enzym. Cyklaza guanylowa katalizuje powstanie cyklicznego 3',5'-guanozynomonofosforanu (cGMP) z trójfosforanu guanozyny (GTP). Wzrost stężenia cGMP prowadzi do zmian czynnościowych komórek, często na skutek zmiany wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia. Rezultatem tych przemian w układzie krążenia jest relaksacja mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych oraz spadek ciśnienia tętniczego krwi [14].

Tlenek azotu wytwarzany endogennie w sposób ciągły przez komórki śródbłonka naczyniowego utrzymuje układ sercowo-naczyniowy w stanie aktywnej wazodylatacji. Hamuje agregację płytek krwi i zmniejsza adhezję płytek i leukocytów do ściany naczynia. Wpływa na fazę spoczynkową mięśnia sercowego w czasie rozkurczu i przypuszczalnie wywiera na serce działanie inotropowo ujemne [15]. Odgrywa także istotną rolę w reakcji zapalnej organizmu. Fakt rozszerzania naczyń tłumaczy się aktywacją śródbłonkowej syntetazy NO przez przekazy zapalne lub indukacją izoenzymu makroflagowego w komórkach śródbłonka mięśni gładkich na-

czyń i komórkach zapalnych znajdujących się w ścianie naczynia [16]. Tlenek azotu spełnia ważną funkcję w układzie odpornościowym. Posiada zdolność zabijania drobnoustrojów patogennych, w tym niektórych grzybów, pierwotniaków i prątków gruźlicy. Dodatkowo jest toksyczny w stosunku do komórek nowotworowych. Ponadto, jest mu przypisywana zasadnicza rola w ośrodkowym układzie nerwowym. Pełni funkcję mediatora w podstawowych mechanizmach pamięci, dzięki którym neurony „zapamiętują” poprzednio otrzymane sygnały [17]; uczestniczy w krótkotrwałej aktywacji elektrycznej kory mózgowej (odpowiedzi zwiększającej czujność) odgrywającej istotną rolę w kontroli wzbudzenia kory mózgowej [18]; oraz jest modulatorem odczuwania bólu [19].

Wielokierunkowość działań tlenku azotu spowodowała intensywne poszukiwania leków, które mogłyby aktywować lub hamować przemiany biochemiczne związane z jego uwalnianiem lub też dostarczać dodatkowych porcji egzogenego tlenku azotu [14]. Szczególną uwagę skierowano na związki, których struktury chemiczne potencjalnie umożliwiają wytworzenie aktywnego mediatora – tlenku azotu. Związki te nazwano donorami tlenku azotu.

Wszystkie donory NO charakteryzują wspólne właściwości: po wprowadzeniu ich do systemu biologicznego uwalniają NO i wywołują specyficzną odpowiedź organizmu poprzez naśladowanie aktywności endogenego tlenku azotu. Mechanizm powstawania NO jest różny dla poszczególnych klas związków i związany jest z ich chemiczną aktywnością; niektóre wymagają enzymatycznej katalizy, inne produkują NO na drodze nieenzymatycznej. Istnieją związki, dla których konieczna jest reakcja z tiolami, ale są też takie, które generują NO spontanicznie. Niektóre związki w celu uwolnienia tlenku azotu, muszą ulec redukcji lub utlenieniu.

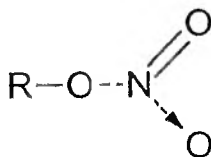
Ze względu na zróżnicowane struktury chemiczne donorów NO zaproponowano następującą klasyfikację tych związków :

1. *O*-nitro- i *O*-nitrozozwiązki
2. Hydroksyloaminy
3. *S*-nitro- i *S*-nitrozozwiązki
4. *N*-nitro- i *N*-nitrozozwiązki
5. Oksymy
6. Heterocykliczne donory NO
7. Hydroksyguanidyny
9. Nieorganiczne donory NO
10. Nitrozylove związki metali
11. Związki dostarczające jon nitroksylowy

W przedstawionej pracy opisane zostały trzy pierwsze grupy donorów NO: *O*-nitro- i *O*-nitrozozwiązki, *S*-nitro- i *S*-nitrozozwiązki oraz *N*-nitro- i *N*-nitrozozwiązki.

1. O-NITRO- I O-NITROZOZWIĄZKI

ORGANICZNE AZOTANY

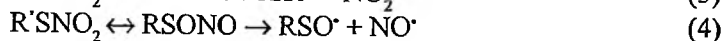
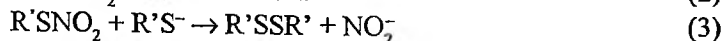


Organiczne azotany są estrami kwasu azotowego i jedno- lub wielowodorotlenowych alifatycznych lub aromatycznych alkoholi. Do stosowanych w lecznictwie przedstawicieli tej grupy związków należą: trójazotan glicerolu (Nitrogliceryna), monoazotan izosorbidu (Mononit), diazotan izosorbidu (Sorbonit), tetraazotan pentaerytrytolu (Pentaerythritol).

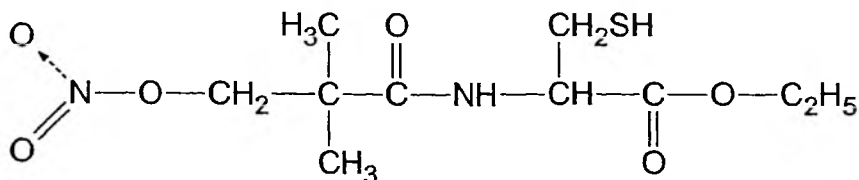
Dokładny mechanizm działania azotanów nie został do końca poznany. Większość ich efektów biologicznych wynika z możliwości ulegania trójelektronowej redukcji do tlenku azotu. Jak wynika z wykonanych doświadczeń, do powstania tlenku azotu z organicznych azotanów niezbędna jest ich enzymatyczna lub nieenzymatyczna bioaktywacja. Tworzenie NO na drodze nieenzymatycznej wymaga interakcji z grupami tiolowymi endogennych tioaminokwasów lub peptydów (RSII). W przebiegu tej reakcji tiole są utleniane do odpowiednich dwusiarczków, a głównym metabolitem są jony NO_2^- . Zaobserwowano, że utworzone azotyny pozostają w zależności liniowej zarówno w stosunku do stężenia estru jak i tiolu [20], natomiast tworzenie się NO nie wykazuje liniowej zależności od stężenia tiolu. Stwierdzono ponadto, że wydajność reakcji pomiędzy azotanami i związkami tiolowymi jest większa w pH zasadowym.

Praktycznie wszystkie związki sulfhydrylowe rozkładają organiczne azotany do azotynów, ale tylko nieliczne np. L-cysteina, N-acetylcysteina, kwas tiosalicylowy, stymulują jednakowo korzystnie uwalnianie NO [21–23]. Interesującym jest fakt, że stosunek NO_2^- do NO tworzących się w reakcji z tiolami jest stały, bez względu na strukturę organicznego azotanu. Można to wytłumaczyć tworzeniem takiego samego produktu pośredniego z którego powstają oba metabolity. Głównym metabolitem pośrednim w reakcjach biotransformacji organicznych azotanów przy udziale tioli są S-nitrozotiole RSNOs. Reakcja zachodzi na skutek transestryfikacji pomiędzy estrem a tiolem po ataku nukleofilowym na azot w azotanie przez anion RS [24]. Niemniej jednak powstawanie tioazotanu (RSNO₂) nie zostało udowodnione.

Strukturalnym warunkiem jaki musi spełniać tiol jest jego wewnątrzcząsteczkowe przegrupowanie do azotynu sulfinyłu RSONO – produktu utworzonego przez migrację tlenu od azotu do atomu siarki. RSONO może dostarczać tlenku azotu spontanicznie, na skutek homolitycznego uwalniania, lub na drodze reakcji z nadmiarem tiolu; powstaje wówczas RSNO; (równania 1–5).



Przedstawiciele nowej klasy organicznych azotanów, tj. SPM-3672 i odpowiedni prolek, SPM-5185 wytwarzają NO spontanicznie, bez konieczności enzymatycznej bioaktywacji i są znacząco mniej podatne na tolerancję *in vivo* i *in vitro* od pozostałych leczniczych azotanów [25, 26].



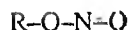
SPM-3672

Wykazano, że podawanie L-cysteiny znacznie wzmacnia naczyniorozszerzające działanie nitrogliceryny w naczyniach wieńcowych. Tłumaczy się to funkcją L-cysteiny jako prekursora syntezy wewnątrzkomórkowego glutationu. Obecnie większość badaczy uważa, że glutation bierze udział w wewnątrzkomórkowej, enzymatycznej bioaktywacji nitrogliceryny do NO [27]. Natomiast aktywność S-transferazy glutationowej może stanowić szlak inaktywacji organicznych azotanów w układzie naczyniowym (równania 1 i 3) [28]. Według nowych danych bioaktywacja organicznych azotanów może wynikać z współdziałania flawoprotein i tioli [29]. W pierwszym etapie pod wpływem flawoproteiny następuje redukcja azotanu do azotynu, następnie w reakcji katalizowanej przez S-transferazę glutationową azotyny są przekształcane w S-nitrozotiole, z których w kolejnych reakcjach enzymatycznych i nicenzymatycznych uwalniany jest NO [30].

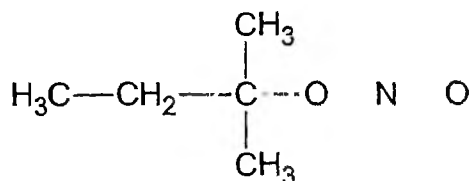
Z punktu widzenia farmakologicznego, problemem podczas przewlekłego stosowania leczniczych azotanów jest powstawanie zjawiska tolerancji, które oznacza osłabienie lub brak efektu terapeutycznego stosowanej dawki leku. Stwarza to konieczność ciągłego zwiększenia dawki dla uzyskania prawidłowego działania. Przyczynę tego zjawiska upatrywano w niedoborze grup sulfhydrylowych w ścianie naczyń, które są niezbędne w metabolizmie azotanów do tlenku azotu. Jednak pomiary poziomu tioli w osoczu i naczyniach nie potwierdziły tej hipotezy. Sugerowano następnie, że czynniki neurohumoralne (wzrost poziomu katecholamin oraz wzrost aktywności reninowej osocza), a także zwiększenie objętości krwi krążącej mogą odgrywać rolę w rozwoju zjawiska tolerancji [31]. Obecnie próbuje się tłumaczyć zjawisko tolerancji wzmocnionym wytwarzaniem w komórkach śródbłonna

anionorodnika ponadtlenkowego ($O_2^{\cdot-}$). Wzrost stężenia tego jonu prowadzi do reakcji z NO czego skutkiem jest biologiczna biodegradacja tlenku azotu. Straty w stężeniu NO powstają nie tylko w warunkach stresu oksydacyjnego ale także mogą wynikać z reakcji NO z produktami peroksydacji komórkowych lipidów [32]. Problem powstawania tolerancji powoduje ograniczenia w terapii lekami o budowie organicznych azotanów, stymuluje to ciągle poszukiwania nowych klas donorów NO [33–35]. Rezultatem tych poszukiwań jest otrzymanie nowej klasy donorów NO w grupie niesteroidowych leków przeciwzapalnych [36].

ORGANICZNE AZOTYNY



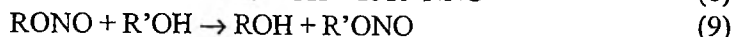
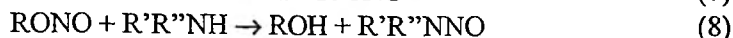
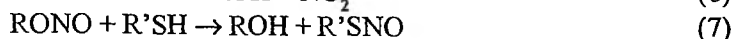
Są to estry kwasu azotawego i alifatycznych, rzadziej aromatycznych alkoholi. Najlepiej dotychczas poznany i przebadany klinicznie jest azotyn amylu (azotyn izopentylu).



azotyn amylu

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że związki należące do tej grupy, podobnie jak sam NO, mogą być podawane drogą wziewną. Należy podkreślić, że działanie naczyniorozszerzające azotynów jest silniejsze niż działanie odpowiednich estrów azotanowych, są one także bardziej podatne na hydrolizę zasadową [37]. Jednakże w buforach wodnych o pH 7,4 hydroliza przebiega stosunkowo wolno i prowadzi do utworzenia jonu NO_2^- i odpowiedniego alkoholu (równanie 6).

Transformacja NO_2^- do NO wymaga jednoelektronowej redukcji. Uwalnianie NO z organicznych azotynów może przebiegać na drodze reakcji z grupami sulfhydrylowymi. Aktywnymi związkami pośrednimi tego procesu są *S*-nitrozotiole. Doświadczalnie wykazano, że szybkość uwalniania NO jest funkcją szybkości tworzenia się i metabolizmu uczestniczących w procesie *S*-nitrozotiole [38, 39]. W odróżnieniu od organicznych azotanów, generowanie NO nie zależy od rodzaju tiolu. Odzwierciedla to łatwość, z jaką azotyny alkilowe wywołują reakcję nitrozowania w fizjologicznym pH. W reakcji z nukleofilami takimi jak tiole i aminy zachodzi ilościowe tworzenie się *S*-nitrozotiole i *N*-nitrozoamin (równanie 7 i 8), a w reakcji z alkoholami powstają nowe estry azotynowe (równanie 9) [40].



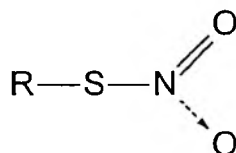
In vivo azotyny alkilowe ulegają głównie nieenzymatycznej hydrolizie. Prawdopodobnie ulegają również rozkładowi enzymatycznemu. Ich okres półtrwania we krwi wynosi kilka sekund. We frakcjach fragmentów komórek mięśniówki gładkiej tętnic wieńcowych większość aktywności enzymatycznej organicznych azotynów odbywa się w cytoplazmie [41]. To różni je od organicznych azotanów, które w tym samym preparacie tkankowym metabolizowane są przez system enzymatyczny związany z błoną komórkową [42]. Aktywność azotynów w bezpośrednim działaniu naczyniorozszerzającym jest nadal badana i wyjaśniana (43).

Większość azotynów alkilowych wykazuje działanie rakotwórcze. Przyczyną tego jest możliwość przemiany tych związków w nitrozoaminy.

2. S-NITRO- I S-NITROZOZWIĄZKI

TIOAZOTANY

Tioazotany (azotany sulfenylu, RSNO_2) charakteryzują się mniejszą stabilnością chemiczną niż ich analogi tlenowe.



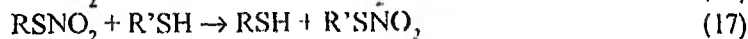
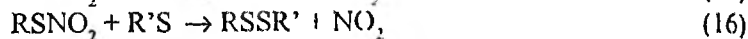
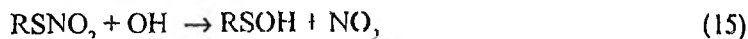
Stosunkowo mało jest danych o efektach biologicznych tioazotanów, chociaż przypuszcza się, że są one związkami pośrednimi w sulfhydrylowo zależnej przemianie organicznych azotanów do NO [24, 28].

Z piśmiennictwa wiadomo, że tioazotan pozostaje w dynamicznej równowadze z azotynem sulfenylu (równanie 10) [44, 45]. Z tego więc względu tioazotany mogą posłużyć jako donory NO, NO_2 , NO^+ oraz NO_2^+ (równania 11–14).



Stwierdzono ponadto, że *t*-butylotioazotan uwalnia tlenek azotu podczas redukcji w obecności jonów żelazowych (Fe^{3+}) [46]. Otrzymano także inne tioazotany będące donorami NO [47].

W roztworze wodnym o fizjologicznym pH następuje hydroliza tioazotanów do odpowiedniego kwasu sulfenyowego (RSOH) i jonów azotynowych. W dalszym procesie hydrolitycznym, pod wpływem tlenu cząsteczkowego kwas sulfenyowy zostaje utleniony do kwasu sulfinowego (RSO_2H). W obecności nadmiaru tiolu hydroliza zasadowa współzawodniczy z nukleofilowym atakiem anionów (RS^-). Powstaje wtedy mieszanina dwusiarczku i kwasu sulfinowego (równania 15–17) [48].



W podobny sposób można tłumaczyć reakcje tioazotanów związane z przeniesieniem grupy nitrowej na grupy sulfhydrylowe białek w układach biologicznych, co w konsekwencji prowadzi do zablokowania i hamowania odpowiednich enzymów.

TIOAZOTYNY (*S*-NITROZOTIOLE)

R S N O

S-nitrozotiole (azotyny sulfenykowe, estry kwasu tioazotawego) otrzymuje się w wyniku *S*-nitrozowania pierwszo-, drugo- lub trzeciorzędowych tioli.

W płynach biologicznych wykryto zarówno *S*-nitrozylowane niskocząsteczkowe tiole (np. *S*-nitrozoglutation) jak i tiole białkowe (w szczególności *S* nitrosoalbuminy), które były wynikiem metabolizmu zarówno endo- jak i egzogennego tlenu azotu podawanego w inhalacjach podczas terapii [49]. Ugrupowania *S* nitrosotiolowe białek biorą udział w metabolizmie NO i w regulacji funkcji komórkowych związanych z transportem cząsteczek NO, z rozpoznawaniem specyficznych miejsc efektorowych, tioregulacyjnych, w różnych strukturach enzymów i białkach sygnałowych [50].

Ostatnio zidentyfikowane wewnątrzkomórkowe *S*-nitrozoproteiny potwierdzają udział *S*-nitrozylacji w transdukcji sygnału związanego z NO. Pośrednie produkty RSNO biorą udział w relaksacji mięśniówki gładkiej przez lecznicze azotany oraz posiadają własności antyoksydacyjne i przeciwbakteryjne [51].

Od dawna znany jest fakt korelacji pomiędzy budową chemiczną a właściwościami chemicznymi, fizycznymi oraz farmakologicznymi związków organicznych. Na tej podstawie powstał projekt wyodrębnienia pochodnych obdarzonych dwoma mechanizmami działania. Do struktur znanych leków działających na układ krążę-

nia wprowadzono ugrupowanie o aktywności donora NO [52]. W ten sposób powstał *S*-nitrozokaptopril – analog kaptoprilu inhibitora konwertazy angiotensynowej oraz *S*-nitrozylowany analog tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA), środka fibrynolitycznego [53].

W buforach fizjologicznych w temperaturze pokojowej większość *S*-nitrozotiole ulega względnie szybkiemu rozkładowi dostarczając odpowiedniego dwusiarczku i tlenu azotu. W procesie tym, następuje homolityczne rozszczepienie wiązania S–N (równanie 18 i 19).



Przypuszcza się, że związek pośredni, rodnik RS^\bullet jest odpowiedzialny za działanie mutagenne *S*-nitrozotiole w teście Ames [54]. Trwałość RSNO w roztworach zależy od temperatury, pH, ciśnienia, obecności tlenu, metali oraz związków o właściwościach utleniająco-redukujących. Obniżanie pH generalnie sprzyja trwałości tioazotynów [55], w przeciwieństwie do odpowiednich *O*-nitrozozwiązków (tj. azotynów alkilowych). Ostatnio zostało udowodnione, że homolityczny rozkład *S*-nitrozotiole katalizowany jest głównie przez jony miedzi (Cu^+) a także żelaza (Fe^{2+}) [56, 57].

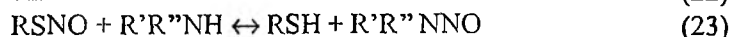
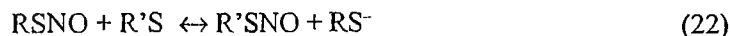
Zupełnie inaczej natomiast przedstawia się rozkład heterolityczny *S*-nitrozotiole. Dowodem są powstające w tym procesie produkty: NO^+ lub NO^- (równania 20 i 21) [58].



W świetle tych danych można przyjąć, że w zależności od warunków reakcji redoks nitrozotiole zachowują się jak donory NO , NO^- lub NO^+ .

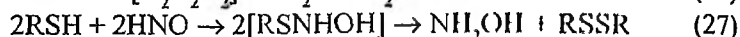
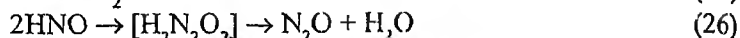
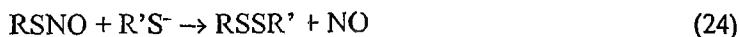
W omawianiu procesów chemicznych tioazotynów nie można pominąć reakcji transnitrozowania (tj. wymiany tiol-*S*-nitrozotiol), zachodzącej w wyniku ataku anionu RS^- na nitrozotiol (równanie 22) [59, 60].

W obecności tlenu, transnitrozowanie pomiędzy RSNO i aminami może prowadzić do utworzenia rakotwórczych *N*-nitrozoamin (równanie 23) [61].



Wpływ tioli na rozkład RSNO jest złożony. Z jednej strony nadmiar *L*-cysteiny wydłuża okres polowicznego rozpadu różnych *S*-nitrozotiole, z drugiej natomiast może znacznie przyspieszać tempo tworzenia NO . Istnieje przekonanie, że pierwszy z efektów jest następstwem kompleksowania metali przejściowych [62], drugi zaś związany jest bardziej z funkcją redox tiolu, aniżeli z reakcją transnitrozowania.

Ponadto, nadmiar tiolu (lub obecność tej grupy w białkach) [63]) może prowadzić do powstania mieszanego dwusiarczku oraz pewnych ilości podtlenku azotu (N_2O) i hydroksyloaminy (NH_2OH) (równania 24–27) [64, 65].

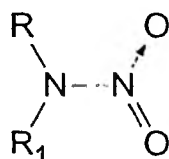


Przypuszczać można, że *in vivo* S-nitrozotiole ulegają szybkiej reakcji transnitrozowania z tiolami tkanek i plazmy. Co więcej, ustala się stan równowagi pomiędzy RSH i RSNO [66].

S-nitrozotiole mogą ulegać reakcjom fotochemicznym. W szczególności naświetlanie promieniowaniem UV prowadzi do wydzielenia tlenku azotu [67].

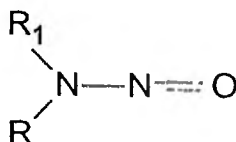
3. N-NITRO- I N-NITROZOZWIĄZKI

NITROAMINY



Większość autorów jest zdania, że nitroaminy nie ulegają metabolizmowi do tlenku azotu. Przyjęta hipoteza wydaje się być w pełni uzasadniona wielokrotnie podejmowanymi próbami, w których nie stwierdzano u nitroamin aktywności jaką mają azotany i azotyny. Nawet w silnie redukujących warunkach nie obserwowano tworzenia z nitroamin NO [48].

N-NITROZOAMINY

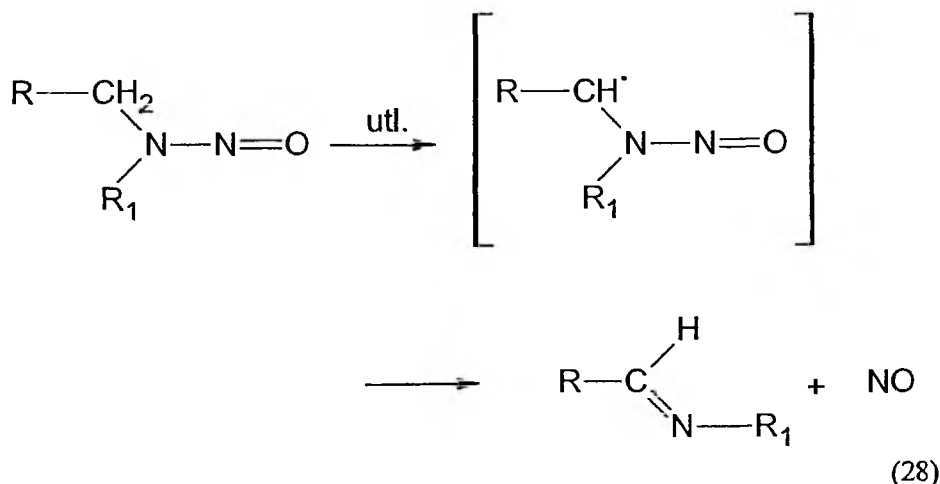


Ta grupa związków powstaje w wyniku reakcji N-nitrozowania dialkilo-, alkioloarylo- i diaryloamin lub cyklicznych amin drugorzędowych. Większość z nich

wykazuje działanie rakotwórcze i mutagenne. Obecnie uważa się, że *N*-nitrozoaminy mogą być dostarczane do organizmu z żywnością lub tworzyć się endogennie przez nitrozowanie składników pożywienia i leków. Zwrócono uwagę na fakt, że *N*-nitrozoaminy posiadają zdolność pobudzania rozpuszczalnej cykazy guanylowej. Efektem jest rozszerzenie naczyń krwionośnych. W świetle tych spostrzeżeń podjęto badania nad uwalnianiem NO z tej klasy związków. Niemniej jednak pozostają one nadal niekompletne [68, 69].

Dla uwolnienia tlenu azotu a także do wystąpienia działania rakotwórczego, *N*-nitrozoaminy wymagają aktywacji metabolicznej. Z danych doświadczalnych (otrzymanych w większości w badaniach z *N*-nitrozodimetyloaminą, NDMA) wynika, że obydwa procesy: aktywacja i inaktywacja, przeprowadzane są z udziałem tego samego enzymu związanego z cytochromem P-450. Czynnikiem warunkującym działanie rakotwórcze jest reakcja dezalkilacji. Denitrozowanie natomiast, z jednej strony, odpowiedzialne jest za drogę inaktywacji, z drugiej zaś, stanowi częściowe wyjaśnienie całkowitego metabolizmu NDMA. Schemat mechanizmu przedstawia się następująco: początkowy etap jest wspólny i zachodzi w nim jednoelektronowe utlenianie atomu węgla α prowadzące do utworzenia nietrwałego rodnika α -nitrozoaminowego. Jednym z kierunków reakcji może być tworzenie się azotyenu i NO (równanie 28).

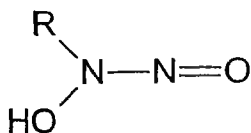
Na przykładzie alifatycznych *N*-nitrozoamin, pochodnych heptanu badane są elementy strukturalne tych związków, ułatwiające rozerwanie wiązania N–NO i tworzenie się tlenu azotu [70].



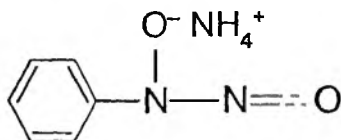
N-nitrozozwiązki generujące tlenek azotu wykazują działanie cytotoksyczne i przeciwrakowe [71, 72]. Nową, badaną grupą donorów NO są sole amoniowe *N'*-nitrozo-*N*-oksybenzaminy [73].

Pomimo ogromnej liczby danych otrzymanych z badań, nadal nie ma pewności jak przedstawia się zależność struktura-aktywność w grupie *N*-nitrozo związków.

N-HYDROKSY-*N*-NITROZOAMINY

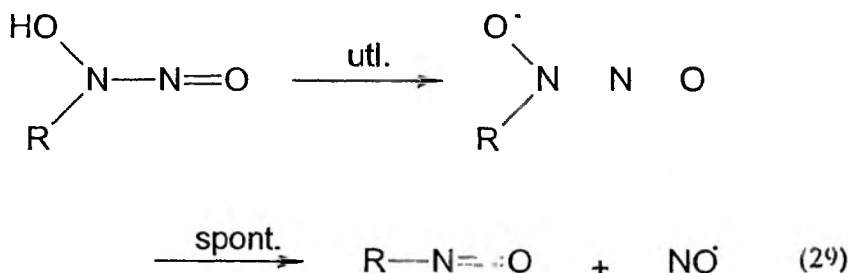


Przedstawicielem tej grupy związków jest kupferon, czyli sól amonowa *N*-nitrozo-*N*-fenylohydroksyloaminy.



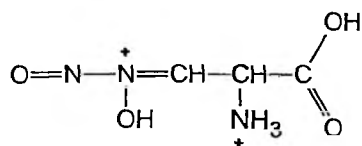
kupferon

Wnikliwie przeprowadzone badania dowiodły, że związek ten jest substratem dla peroksydazy chrzanowej [74]. Podczas jednoelektronowego utleniania, kupferon jest metabolizowany do nietrwałego oksyrodnika, który następnie spontanicznie ulega rozkładowi do nitrobenzenu i tlenku azotu (równanie 29) [75]. W warunkach beztlenowych te dwa związki mogą ponownie ulec połączeniu tworząc kupferon. W nowej grupie *O*-alkilowych pochodnych *N*-nitrozo-*N*-fenylohydroksyloaminy stwierdzono uwalnianie tlenku azotu na skutek reakcji fotochemicznej [76]. Badany jest także mechanizm powstawania NO z *N*-podstawionych pochodnych *N*-nitrozo-*N*-fenylohydroksyloamin [77].

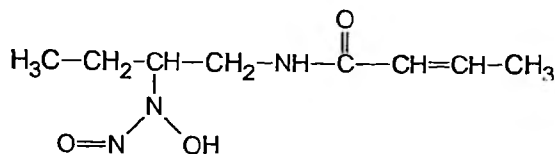


W poszukiwaniu związków metabolizowanych do NO zwrócono szczególną uwagę na aminokwas alanozyncę będącą lekiem przeciwnowotworowym oraz na sto-

sowany w nadciśnieniu Dopastin. Przypuszcza się, że enzymatyczne utlenienie alanozyny do odpowiedniego 2-oksokwasu i późniejszy rozkład do NO przyczynia się do cytotoksycznej aktywności tego antybiotyku [78].



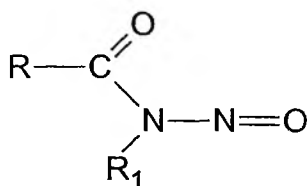
alanozyna



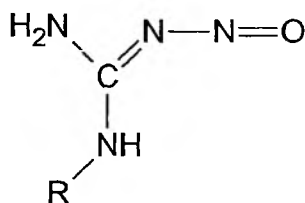
Dopastin

Pomimo podejmowanych badań, nie potwierdzono udziału innych niż peroksydazy enzymów w jednoelektronowym utlenianiu hydroksynitroamin *in vivo*.

N-NITROZOAMIDY I N-NITROZOGUANIDYNY



N-nitrozoamidy



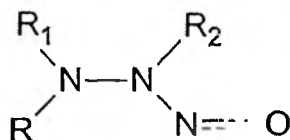
N-nitrozoguanidyny

N-nitrozoamidy są N-acylo podstawionymi pochodnymi N-alkilomocznika, N-alkilokarbaminianu i prostych N-alkiloamidów. Z danych doświadczalnych wynika, że N-nitrozoamidy są nietrwałe w fizjologicznym pH, w którym mogą ulegać nicenzymatycznemu rozkładowi z utworzeniem elektronofilnych związków pośrednich.

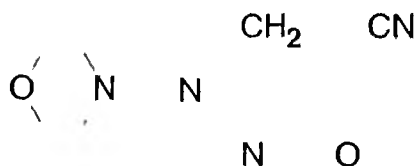
Stosunkowo liczne są przykłady dotyczące uwalniania tlenu azotu z pochodnych N-nitrozoguanidyny i N-nitrozomocznika [79–82]. Na szczególną uwagę zasługuje 1-metylo-3-nitro-1-nitrozoguanidyna (MNNG). Aktywuje ona rozpuszczalną cyklazę guanylową w sposób niezależny od tlenu. [69, 83]. MNNG i pokrewne nitrozoguanidyny są środkami rozszerzającymi naczynia *in vitro* i obniżającymi ciśnienie krwi *in vivo* [68]. Interakcje N-nitrozoguanidyn z tiolami mogą odbywać się na dwa sposoby: pierwszy polega na rozkładzie N-nitrozoguanidyn z jednoczesną utratą aktywności, drugi zaś na uwolnieniu tlenu azotu, prawdopodobnie poprzez pośredni etap tworzenia S-nitrozotiole [80, 84, 85]. Obecnie uważa się, że cytotoksyczne działanie MNNG jest uwarunkowane metaboliczną aktywacją do GSNO, katalizowaną przez S-transferazę glutationową [86].

Istotnym postępowaniem było odkrycie, że znaczna część nitrozoamin i *N*-nitrozoamidów produkuje NO na drodze fotochemicznego rozkładu [87–89]. Można to przedstawić na przykładzie streptozocyny (STZ), która w roztworze buforu o pH 7,4 uwalnia NO po ekspozycji na promienie UV, niezależnie od obecności tlenu. Natomiast w roztworach kwaśnych rozkład STZ do NO następuje w ciemności [90, 91]. Streptozocyna jest występującą naturalnie 2-deoksy-D-glukozą pochodną *N*-metylo-*N*-nitrozomocznika, produkowaną przez *Streptomyces achromogenes*. Jest używana do wywoływania cukrzycy u zwierząt doświadczalnych. W oparciu o wyniki badań nad aktywnością streptozocyny (kumulacja azotynów, bezpośrednie działanie naczyniorozszerzające w tkance aorty [92] i stymulacja rozpuszczalnej cyklicznej guanylowej [93]) można przypuszczać, że efekt diabetogenny streptozocyny związany jest z miejscowym uwalnianiem NO [94–97].

N-NITROZOHYDRAZYNY



N-nitrozohydrazyny, takie jak SIN-1A, wykazują charakterystyczną dla *N*-nitrozozwiązków wrażliwość na światło i rozkład oksydacyjny.

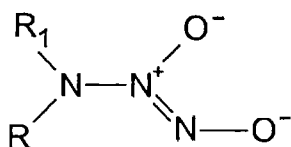


SIN-1A

W celu zwiększenia trwałości związku te poddawane są reakcji kompleksowania z cyklodekstrynami [98]. Po umieszczeniu kompleksu w roztworze wodnym następuje szybkie, (w dającej się przewidzieć ilości) wydzielanie tlenu azotu. Proces uwalniania NO przebiega ze stałą szybkością przez długi okres czasu. Zwiększenie ilości powstającego tlenu azotu zapewnia obecność tlenu i metali grup przejściowych (głównie miedzi) oraz niskie pH. Najbardziej korzystny jest jednak wpływ środowiska zawierającego związki tiolowe.

N-NITROZOIMINY

Tworzenie *N*-nitrozoimin następuje w reakcji *N*-nitrozowania odpowiednich imin, np.: tiazolo-2-imin i sydnono-5-imin. Właściwością *N*-nitrozosydnonoimin jest to, że jedna ich gramocząsteczka może uwalniać aż dwa mole tlenku azotu; jeden mol z nitrozoiminy a drugi z odpowiedniej sydnonoiminy. Ta grupa związków może uwalniać zarówno NO jak i N₂O; przy czym ten ostatni prawdopodobnie na drodze pośredniego tworzenia nitroksylu (HNO). Udowodniono także, że związki te pobudzają rozpuszczalną cyklazę guanylową. Badania pozwoliły stwierdzić, że w obecności tioli następuje wzrost produkcji N₂O kosztem tworzenia NO. W związku z powyższym wydaje się uzasadniona hipoteza, że uwalnianie NO aktywują mechanizmy utleniające.

DIAZENIODIOLE

W poszukiwaniu środków uwalniających tlenek azotu zwrócono szczególną uwagę na diazeniodiole. Wprawdzie ta klasa donorów NO została zsyntetyzowana i częściowo chemicznie scharakteryzowana ponad 30 lat temu [99, 100], ale ich właściwości biologiczne do niedawna były jeszcze nieznane [101].

Diazeniodiole są związkami addytywnymi, zawierającymi ugrupowanie NO i nukleofil (X⁻). Dimer tlenku azotu jest związany z resztą nukleofilową przez atom azotu tworząc grupę funkcyjną o strukturze: X-[N(O)NO]⁻.

Podstawową właściwością wszystkich diazeniodioli jest relaksacja tkanki naczyniowej w sposób śródbłonkowo niezależny. Podkreśla się również ich hamujący wpływ na agregację płytek krwi i proliferację komórek *in vitro* [102-104]. Wykazano także, że aktywność naczyniorozszerzająca tych związków *in vitro* jest ściśle skorelowana z ilością uwalnianego tlenku azotu. Uzyskane na tej drodze informacje pozwoliły zastosować diazeniodiole w warunkach *in vivo*. Stwierdzono, że podnoszą one poziom cGMP w tkankach.

Dotychczas przypuszcza się, że diazeniodiole wytwarzają tlenek azotu spontanicznie. Jest to bardzo ważny powód, który czyni te związki wartościowymi w badaniu tlenku azotu. Wykazano, że wysokie stężenia tiolu może znacznie obniżyć uwalnianie NO, a nawet zmniejszyć jego enzymatyczny metabolizm *in vivo*. Na proces uwalniania tlenku azotu z diazeniodioli wpływają: ich szkielet nukleofilowy, pH, temperatura oraz właściwości roztworu do ich inkubacji.

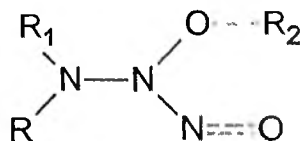
Synteza diazeniodioli stanowi jeden z nielicznych przykładów, w których NO jest akceptorem pary elektronowej. Nukleofilem zwykle jest amina (pierwszo-, drugorzędowa lub poliamina). W przypadku gdy nukleofilem jest poliamina reakcja przebiega z utworzeniem soli wewnątrzcząsteczkowej, powstaje jon obojnaczy. Tłumaczyć to można protonowaniem jednej z grup diaminowych, stanowiącej kation soli [105].

Z danych doświadczalnych wynika, że w roztworze wodnym diazeniodiole ulegają samorzutnej dysocjacji; następuje regeneracja tlenu azotu i wolnego związku nukleofilowego (równanie 30).



Na rozkład diazeniodioli szczególnie istotny wpływ ma pH. W badaniach porównawczych zaobserwowano, że przy wartościach pH > 9 proces zachodzi powoli, przy pH obojętnym z umiarkowaną szybkością i niemal natychmiast przy pH < 5. Na tej podstawie można stwierdzić, że dla uwolnienia tlenu azotu wymagana jest reakcja protonowania do odpowiedniej pochodnej o budowie: X [N(O)NO]H. Reakcja zachodzi zgodnie z równaniem kinetycznym pierwszego rzędu dostarczając 2 mole NO z 1 mola diazeniodiolu (zwykle przy pH mniejszym od 7,4) [104, 106].

PROLEKI DIAZENIODIOLI



O-alkilowany diazeniodiol

Z punktu widzenia działania farmakologicznego spontaniczny, pierwszorzędowy rozkład diazeniodioli może być niekorzystny. Dlatego też szczególną uwagę poświęcono prolekom, których działanie ujawnia się dopiero po ich zmetabolizowaniu przez enzym w tkance docelowej. Współpraca badawcza doprowadziła do istotnych wyników praktycznych. Stwierdzono, że *O*-alkilowanie drugorzędowych amin diazeniodioli pozwala na uzyskanie pochodnych o znacznie większej trwałości [107]. Skłoniło to do przebadania alkilo podstawionych halogenków, estrów siarczanowych i cyklicznych eterów (epoksydów). Wyniki badań wykazały, że powstające produkty są wybitnie odporne na hydrolizę. Równocześnie stwierdzono, że *O*-alkilowanie diazeniodioli zawierających fotolabilne ugrupowanie (np. *O*-nitrobenzyl) może prowadzić do ich rozkładu pod wpływem promieni UV. Istnieje wówczas konieczność modyfikacji reszty nitrobenzylowej. Takie postępowanie może mieć duże znaczenie praktyczne dla syntezy donorów NO aktywowanych fotoli-

tycznie z łatwością do przewidzenia przenikalnością komórkową. W wyniku fotolizy diazeniodiole wydzielają tlenek azotu. Ilość uwolnionego NO pozostaje w ścisłym związku z energią i czasem trwania naświetlania (kwantowa wydajność ~2–3%). Ugrupowanie oksymowe może absorbować NO ze środowiska organicznego i oddawać go ilościowo w fizjologicznych warunkach pH i temperatury [108]. Na różnych modelach strukturalnych badany jest mechanizm fotolitycznego uwalniania NO z tych związków. Eksperymentalnie potwierdzono, że podstawowym produktem fotochemicznego rozpadu diazeniodioli są nitrozoaminy [109]. Fotoreaktywność diazeniodioli znacznie zwiększa ich potencjał farmakologiczny. Dlatego poszukiwania nowych donatorów NO w tej grupie związków są szczególnie szerokie i aktualne. Diazeniodiole, których aktywność oparta jest na dostarczaniu egzogenego tlenu azotu wykazują działanie hipotensyjne i obniżają ciśnienie krwi w płucach [110–112] hamują agregację i adhezję płytek krwi do ścian naczyń oraz działają trombolitycznie [113, 114].

Niektóre diazeniodiole wykazują działanie przeciwnowotworowe i ten kierunek badań jest obecnie intensywnie rozwijany [115, 116].

Pochodne diazeniodioli są wielokierunkowo badane w celu uzyskania nowych, aktywnych farmakologicznie związków, donatorów tlenu azotu [117–121].

Mechanizmy chemiczne i biochemiczne uwalniania tlenu azotu z pozostałych grup donatorów NO wymienionych we wstępie, podane zostaną w drugiej części pracy.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M. Feelisch, J.S. Stamler, *Methods in nitric oxide research*, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England, 1996.
- [2] R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki, *Nature*, 1980, **288**, 373.
- [3] S. Moncada, R.M.J. Palmer, F. A. Higgs, *Pharmacol. Rev.*, 1991, **43**, 109.
- [4] F. Becquet, Y. Courtois, O. Goureau, *Surv. Ophthalmol.*, 1997, **42**, 71.
- [5] D.S. Brecht, *J. Biol. Chem.*, 1992, **267**, 10976.
- [6] C.J. Lowenstein, *Ann. Inter. Med.*, 1994, **120**, 227.
- [7] J. Loscalzo, G. Welch, *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1995, **38**, 87.
- [8] A. Zembowicz, *Folia Med. Cracov.*, 1992, **33**, 103.
- [9] J.S. Stamler, D. Singel D, J. Loscalzo, *Science*, 1992, **258**, 1898.
- [10] M.A. Marletta, *J. Biol. Chem.*, 1993, **268**, 12231.
- [11] R.C. Blantz, *Blood Purif.*, 1994, **12**, 30.
- [12] R. Busse, I. Mulsch, 42 Colloquium Mosbach 1991, *Molecular Aspects of Inflammation*. 1991, 189.
- [13] S. Archer, *FASEB J.*, 1993, **7**, 349.
- [14] P. Vallance, J. Collier, *Brit. Med. J.*, 1994, **309**, 45.
- [15] A.H. Henderson, M.J. Lewis, A.M. Shah, J.A. Smith, *Cardiovasc. Res.*, 1992, **26**, 305.
- [16] P. Vallance, S. Moncada, *New Horizons*, 1993, **1**, 77.
- [17] T.J. O Dell, R.D. Hawkins, E.R. Kandel, O. Arancio, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 1991, **88**, 11285.
- [18] G. Bagetta, M.Iannone, C. Del Duca, G. Nistico, *Br. J. Pharmacol.*, 1993, **108**, 858.

- [19] P.K. Moore, R. C. Babbedge, P. Wallace, Z. A. Gaffen, S. L. Hart, *Br. J. Pharmacol.*, 1993, **108**, 269.
- [20] L.A. Heppel, R.J. Hilmoe, *J. Biol. Chem.*, 1950, **183**, 129.
- [21] M. Feelisch, E.A. Noack, *Eur. J. Pharmacol.*, 1987, **139**, 19.
- [22] M. Feelisch, E.A. Noack, H. Schröder, *Eur. Heart J.*, 1988, **9** (Suppl. A), 57.
- [23] S. Chong, H.L. Fung, *Biochem. Pharmacol.*, 1991, **42**, 1433.
- [24] L.J. Ignarro, H. Lipton, J.C. Edwards, W.H. Baricos, A. L. Hyman, P.J. Kadowitz, C.A. Gruetter, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1981, **218**, 739.
- [25] G. Kojda, E.A. Noack, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1993, **22**, 103.
- [26] J. Zanzinger, M. Feelisch, E. Bassenge, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1994, **23**, 772.
- [27] P. Agvald, L.C. Adding, A. Artlich, M.G. Persson, L.E. Gustafsson, *Br. J. Pharmacol.*, 2002, **2**, 373.
- [28] J.H. Keen, W.H. Habig, W.B. Jakoby, *J. Biol. Chem.*, 1976, **251**, 6183.
- [29] P.S. Wong, J.M. Fukuto, *Drug Metab. Dispos.*, 1999, **27**, 502.
- [30] H. Al-Sa'doni, A. Ferro, *Clin. Sci.*, 2000, **98**, 507.
- [31] S. Boesgaard, J. Aldershvile, H.E. Poulsen, *Circ. Res.*, 1994, **74**, 115.
- [32] M.D.-Ischia, A. Palumb, E. Buzzo, *Nitric Oxide*, 2000, **4**, 4.
- [33] Y.C. Hou, A. J. Janczuk, P. G. Wang, *Curr. Pharm. Des.*, 1999, **5**, 417.
- [34] I.L. Megson, D. J. Webb, *Expert. Opin. Investig. Drugs*, 2002, **11**, 587.
- [35] P.G. Wang, M. Xian, X. Tang, X. Wu, Z. Wen, T. Cai, A. J. Janczuk, *Chem. Rev.*, 2002, **102**, 1091.
- [36] J.L. Burgaud, E. Ongini, P. Del Soldato, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2002, **962**, 360.
- [37] T. Zimmermann, M. Leitold, R.A. Yeates, *Eur. J. Pharmacol.*, 1991, **192**, 181.
- [38] M. Feelisch, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1991, **17**, 25.
- [39] M.N. Hughes, *Biochim. Biophys. Acta*, 1999, **1411**, 263.
- [40] M.P. Doyle, J.W. Terpstra, R.A. Pickering, D.M. LePoir, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 3379.
- [41] E.A. Kowaluk, H.L. Fung, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1991, **259**, 519.
- [42] S.J. Chung, H.L. Fung, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1990, **253**, 614.
- [43] E.A. Demoncheaux, T.W. Higginbottom, P.J. Foster, C.D. Borland, A.P. Smith, H.M. Marriott, D. Bee, S. Akamine, M.B. Davies, *Clin. Sci. (London)*, 2002, **1**, 77.
- [44] S. Oae, K. Shinhama, *Org. Prep. Proc. Int.*, 1983, **15**, 165.
- [45] S. Oae, K. Shinhama, K. Fujimori, Y.H. Kim, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1980, **53**, 775.
- [46] C.L. Walters, R.J. Hart, S. Persc, *Z. Lebensm. Unters. Forsch.*, 1978, **167**, 315.
- [47] S.I. Zavorin, J. D. Artz, A. Dumitrascu, A. Nicolescu, D. Scutaru, S. V. Smith, G. R. Thatcher, *Org. Lett.*, 2001, **8**, 1113.
- [48] M. Sokolovsky, D. Harell, J.F. Riordan, *Biochemistry*, 1969, **8**, 4740.
- [49] J.S. Stamler, O. Jaraki, J. Osborne, D.I. Simon, J. Keancy, J. Vita, D. Singel, C.R. Valeri, J. Loscalzo, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, **89**, 7674.
- [50] J.S. Stamler, *Curr. Topics Microbiol. Immunol.*, 1995, **196**, 19.
- [51] J. Kanner, J. Juven, *J. Food Sci.*, 1980, **45**, 1105.
- [52] J. Loscalzo, D. Smick, N. Andon, J. Cooke, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1989, **249**, 726.
- [53] L. Jia, X. Young, W. Guo, *J. Pharm. Sci.*, 1999, **88**, 981.
- [54] M.H. Carter, P.D. Josephy, *Biochem. Pharmacol.*, 1986, **35**, 3847.
- [55] B. Roy, A. du Moulinet d'Hardemare, M. Fontecave, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 7019.
- [56] J. McAninly, D.L.H. Williams, S.C. Askew, A.R. Butler, C. Russell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1993, 1758.
- [57] M.P. Gordge, D.J. Meyer, J. Hothersall, G.H. Neild, N.N. Payne, A. Noronha-Dutra, *Br. J. Pharmacol.*, 1995, **114**, 1083.
- [58] D.R. Arnelle, J.S. Stamler, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1995, **318**, 279.

- [59] D.J. Barnett, J. McAninly, D.L.H. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1994, 1131.
- [60] D.J. Meyer, H. Kramer, N. Özer, B. Coles, B. Ketterer, *FEBS Lett.*, 1994, **345**, 177.
- [61] S.C. Askew, D.J. Barnett, J. McAninly, D.L.H. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1995, **11**, 741.
- [62] M. Feelisch, M. te Poel, R. Zamora, A. Deussen, S. Moncada, *Nature*, 1994, **368**, 62.
- [63] E. Salas, M.A. Moro, S. Askew, H.F. Hodson, A.R. Butler, M.W. Radomski, S. Moncada, *Br. J. Pharmacol.*, 1994, **112**, 1071.
- [64] J.W. Park, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1988, **152**, 916.
- [65] H.S. Tasker, H.Q. Jones, *J. Chem. Soc.*, 1909, **95**, 1910.
- [66] D.L. Simon, J.S. Stamler, O. Jaraki, J. Loscalzo, *Arter. Thromb.*, 1993, **13**, 791.
- [67] L.V. Andreassen, I.M. Lorkovic, G.B. Richter-Addo, P.C. Ford, *Nitric Oxide*, 2002, **2**, 228.
- [68] H.L. Lipton, C.A. Gruetter, L.J. Ignarro, R.L. Meyer, P.J. Kadowitz, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1982, **60**, 68.
- [69] F.R. De Rubertis, P.A. Craven, *Science*, 1976, **193**, 897.
- [70] T. Ohwada, M. Miura, H. Tanaka, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, H. Ikeda, S. Inagaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 10164.
- [71] M. Tanno, S. Suciyoishi, N. Miyata, K. Umchara, *Chem. Pharm. Bull.*, 1997, **45**, 595.
- [72] K. Rehse, U. Brummer, E. Unsold, *Pharmazie*, 1998, **53**, 820.
- [73] A.D. McGill, W. Zhang, J. Wittbrodt, J. Wang, H.B. Schlegel, P.G. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, **8**, 405.
- [74] T.A. Alston, D.J.T. Porter, H.J. Bright, *J. Biol. Chem.*, 1995, **260**, 4069.
- [75] D.W. Shoeman, H.T. Nagasawa, *Nitric Oxide*, 1998, **2**, 66.
- [76] Y. Hou, W. Xie, A.J. Janczuk, P.G. Wang, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 4333.
- [77] M. Shiino, Y. Watanabe, K. Umeczawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, **9**, 1233.
- [78] T.A. Alston, H.J. Bright, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1982, **105**, 560.
- [79] D.W. Potter, D.J. Reed, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1982, **216**, 158.
- [80] U. Schulz, D.R. McCalla, *Can. J. Chem.*, 1969, **47**, 2021.
- [81] M. Xian, X. Li, X. Tang, X. Chen, Z. Zheng, J.J. Galligan, D. L. Kreulen, P.G. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, **11**, 2377.
- [82] S. Dijols, C. Perollier, D. Lefevre-Groboillot, S. Pethe, R. Attias, J.L. Boucher, D.J. Stuehr, D. Mansuy, *J. Med. Chem.*, 2001, **44**, 3199.
- [83] F.R. De Rubertis, P.A. Craven, *Biochem. Biophys. Acta*, 1977, **499**, 337.
- [84] L.J. Ignarro, J.C. Edwards, D.Y. Gruetter, B. K. Barry, C. A. Gruetter, *FEBS Lett.*, 1980, **110**, 275.
- [85] D.E. Jensen, R.L. MacKay, *Cancer Res.*, 1990, **50**, 1440.
- [86] H. Niknahad, P.J. O'Brien, *Xenobiotica*, 1995, **25**, 91.
- [87] D.E.G. Shuker, S.R. Tannenbaum, *Anal. Chem.*, 1983, **55**, 2152.
- [88] T.A. Grover, J.A. Ramseyer, L.H. Piette, *Free Rad. Biol. Med.*, 1987, **3**, 27.
- [89] D.G. Musson, L.A. Sternson, *J. Pharm. Sci.*, 1979, **68**, 1159.
- [90] N.S. Kwon, S.H. Lee, C.S. Choi, T. Kho, H. S. Lee, *FASEB J.*, 1994, **8**, 529.
- [91] S.K. O'Neill, S. Dutta, C.R. Triggle, *Proc. West Pharmacol. Soc.*, 1993, **36**, 203.
- [92] G. Thomas, P.W. Ramwell, *Eur. J. Pharmacol.*, 1989, **161**, 279.
- [93] D.L. Vesely, L.E. Rovere, G.S. Levey, *Cancer Res.*, 1977, **37**, 28.
- [94] J. Turk, J.A. Corbett, S. Ramanadham, A. Bohrer, M. L. McDaniel, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, **197**, 1458.
- [95] B. van Dam, C. Demirci, H.J. Reitsma, A.A. van Lambalgen, G.C. van den Bos, G.J. Tangelder, C.D. Stehouwer, *Eur. J. Pharmacol.*, 2002, **455**, 43.
- [96] Z. Bagi, A. Koller, *J. Vasc. Res.*, 2003, **40**, 47.
- [97] L.E. Granstam, S.O. Granstam, *Physiol. Res.* 2003, **52**, 159.

- [98] R.J. Singh, N. Hogg, J. Joseph, E. Konorev, B. Kafyanaraman, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1999, **361**, 331.
- [99] R.S. Drago, F.E. Paulik, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 96.
- [100] R. Longhi, R.O. Ragsdale, R.S. Drago, *Inorg. Chem.*, 1962, **1**, 768.
- [101] D. Morley, L.K. Keefer, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1993, **22** (Suppl. 7), S3.
- [102] D. Morley, C.M. Maragos, X.Y. Zhang, M. Boignon, D.A. Wink, L.K. Keefer, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1993, **21**, 670.
- [103] C.M. Maragos, J.M. Wang, J.A. Hrabie, J.J. Oppenheim, L.K. Keefer *Cancer Res.*, 1993, **53**, 564.
- [104] D.L. Mooradian, T.C. Hutsell, L.K. Keefer, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1995, **25**, 674.
- [105] J.A. Hrabie, J.R. Klose, D.A. Wink, L.K. Keefer, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 1472.
- [106] C.M. Maragos, D. Morley, D.A. Wink, T.M. Dunams, J.E. Saavedra, A. Hoffman, A.A. Bove, L. Isaac, J.A. Hrabie, L.K. Keefer, *J. Med. Chem.*, 1991, **34**, 3242.
- [107] J.E. Saavedra, T.M. Dunams, J.L. Flippen-Anderson, L.K. Keefer, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 6134.
- [108] E.V. Arnold, M.L. Citro, J. E. Saavedra, K.M. Davies, L.K. Keefer, J.A. Hrabie, *Nitric Oxide*, 2002, **7**, 103.
- [109] A. Srinivasan, N. Kebede, J.E. Saavedra, A.V. Nikolaitchik, D.A. Brady, E. Yourd, K.M. Davies, L.K. Keefer, J.P. Toscano, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 5465.
- [110] L.K. Keefer, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2003, **43**, 585.
- [111] B.J. De Witt, J.R. Marrone, A.D. Kaye, L.K. Keefer, P.J. Kadowitz, *Eur. J. Pharmacol.*, 2001, **430**, 311.
- [112] C.F. Lam, S. Sviri, K.F. Ilett, P.V. van Heerden, *Expert. Opin. Investig. Drugs*, 2002, **11**, 897.
- [113] R. Rauli, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1998, **50**, 75.
- [114] J.E. Saavedra, D.L. Mooradian, K.A. Mowery, M.H. Schoenfisch, M.L. Citro, K.M. Davies, M.E. Meyerhoff, L. K. Keefer, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, **10**, 751.
- [115] J.E. Saavedra, P.J. Shami, L.Y. Wang, K.M. Davies, M.N. Booth, M.L. Citro, L. K. Keefer, *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 261.
- [116] P.J. Shami, J.E. Saavedra, L.Y. Wang, C.L. Bonifant, B.A. Diwan, S.V. Singh, Y. Gu, S. D. Fox, G.S. Buzard, M.L. Citro, D.J. Waterhouse, K.M. Davies, X. Ji, L.K. Keefer, *Mol. Cancer Ther.*, 2003, **2**, 409.
- [117] P.H. Ruane, K. M. Bushan, C. M. Pavlos, R. A. D'Sa, J. P. Toscano, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 9806.
- [118] J.A. Hrabie, L.K. Keefer, *Chem. Rev.*, 2002, **102**, 1135.
- [119] P.G. Parzuchowski, M.C. Frost, M.E. Meyerhoff, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 12182.
- [120] A. Horstmann, L. Mzel, R. Gabler, A. Jentsch, W. Urban, J. Lehmann, *Nitric Oxide*, 2002, **6**, 135.
- [121] K.M. Bushan, H. Xu, P.H. Ruane, R.A. D'Sa, C. M. Pavlos, J.A. Smith, T.C. Cechus, J.P. Toscano, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 12640.

Praca wpłynęła do Redakcji 3 stycznia 2003

**NARZĘDZIA CHEMII KOMBINATORYCZNEJ. CZ 2.
ŁĄCZNIKI STOSOWANE W SYNTEZIE
ORGANICZNEJ NA FAZIE STAŁEJ**

**TOOLS FOR COMBINATORIAL CHEMISTRY. PART 2.
LINKERS USED IN SOLID-PHASE ORGANIC
SYNTHESIS**

Ryszard Łażny, Michał Michalak

*Instytut Chemii, Uniwersytet w Białymstoku
Al. J. Piłsudskiego 11/4, 15-443 Białystok*

Abstract

Spis skrótów i akronimów

Wstęp

1. Rola łącznika w syntezie na fazie stałej
2. Wybór łącznika do kotwiczenia substratów
3. Rodzaje łączników
 - 3.1. Łączniki rozszczepialne pod wpływem kwasów
 - 3.2. Łączniki rozszczepialne pod wpływem zasad i nukleofili
 - 3.3. Łączniki fotolabilne
 - 3.4. Łączniki rozszczepialne po aktywacji (*safety catch linkers*)
 - 3.5. Łączniki bezśladowe (*traceless linkers*)
 - 3.6. Łączniki rozszczepialne przez cyklizację (*cyclative cleavage linkers*)

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Dr Ryszard Łąźny jest absolwentem Filii Uniwersytetu Warszawskiego w Białymstoku. Studia doktoranckie w University of Saskatchewan w Kanadzie ukończył w 1996 roku pod kierunkiem prof. M. Majewskiego. Odbył staże naukowe w Kanadzie (prof. D.E. Ward) i w Niemczech w Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule (RWTH-Aachen) w zespole prof. D. Enderesa. Obecnie jest adiunktem w Instytucie Chemii w Białymstoku.

Jego główne zainteresowania naukowe to: synteza związków enancjomerycznie czystych, metodologia syntezy organicznej na fazie stałej i zastosowanie związków azotu (chiralnych amin, hydrazonów, triazenów) w syntezie organicznej.



Mgr Michał Michałak jest absolwentem Uniwersytetu w Białymstoku. Jego praca magisterska dotyczyła syntezy i zastosowań nowych nośników z łącznikami hydrazonowymi służącymi do immobilizacji i alkilowania ketonów na fazie stałej. Obecnie jest doktorantem w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie.

ABSTRACT

Linkers constitute fundamental tools of polymer supported synthesis and combinatorial chemistry. Synthesis of any compound on solid support requires an efficient method for binding substrate molecules to solid phase and methods for cleavage of product molecules from the support after completion of the synthetic sequence. This review article presents role of linkers in solid-phase synthesis, analogy between linkers and protecting groups, and properties of linkers that need to be considered when planning synthesis of a particular compound on solid support. Basic concepts of linker methodology are presented and illustrated with selected examples. In addition the role of the linker as protection or activation of functional group of the substrate and an element controlling regio- or chemoselectivity is mentioned. The selected, representative examples of classical and recently elaborated linkers are classified according to the conditions of cleavage. These include acid sensitive, base or nucleophile sensitive, photolabile, safety catch linkers, traceless linkers and cyclative cleavage linkers.

SPIS SKRÓTÓW I AKRONIMÓW

| | |
|-----------------------|---|
| AcOH | kwasy octowe |
| CAN | azotan(V) amonowocrocy (IV) |
| CCL | łącznik rozszczepialny w procesie cyklizacji (ang. <i>cyclative cleavage linker</i>) |
| DCM | dichlorometan |
| DDQ | 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon |
| DIEA | diizopropylodetyloamina |
| DMF | dimetyloformamid |
| DMSO | dimetylosulfotlenek |
| Fmoc | grupa 9-fluorenylometoksykarbonylowa |
| LAH | wodorek glinowolityowy |
| LDA | diizopropylodamidek litu |
| łącznik ANP | łącznik 3-amino-3-(2-nitrofenylo)-propionylowy |
| łącznik BAL | ang. <i>backbone amide linker</i> |
| łącznik BHA | łącznik benzhydroloaminowy |
| łącznik BOBA | łącznik <i>para</i> -benzylodksybenzylodaminowy |
| łącznik BuPhc | łącznik 4-hydroksy-3- <i>tert</i> -butodksyfenylowy |
| łącznik HAL | ang. <i>hypersensitive acid-unloaded linker</i> |
| łącznik MAMP | łącznik α -metoksybenzhydroloowy (<i>Merrifield alpha-methoxy phenyl</i>) |
| łącznik MBHA | łącznik metylobenzhydroloaminowy |
| łącznik ONB | łącznik <i>ortho</i> -nitrobenzylowy |
| łącznik PAL | ang. <i>peptide acid-unloaded linker</i> |
| łącznik SASRIN | ang. <i>super acid-sensitive resin linker</i> |
| łącznik Wanga | łącznik 4-(hydroksymetylo)fenoksyloowy |
| PhI(Tfa) ₂ | bis(trifluoroacetoksy)iodobenzen |
| PS-DVB | polistyren-diwinylobenzen |
| PS-PEG | polistyren-poliglikol etylenowy |
| SCAL | łącznik rozszczepialny po aktywacji (ang. <i>safety catch linker</i>) |
| SPOS | synteza organiczna na fazie stałej (ang. <i>Solid Phase Organic Synthesis</i>) |
| TFA | kwasy trifluoroctowe |
| TFE | trifluoroctanol |
| TfOH | kwasy trifluorometanosulfonowe |
| TfOMe | triflan metylu |
| THF | tetrahydrofuran |
| TMSOTf | triflan trimetylosililowy |
| żel Wanga | kopolimer polistyren-diwinylobenzen z łącznikiem 4-(hydroksymetylo)fenoksyloowym |
| żel Merrifielda | chlorometylowany kopolimer polistyren-diwinylobenzen |

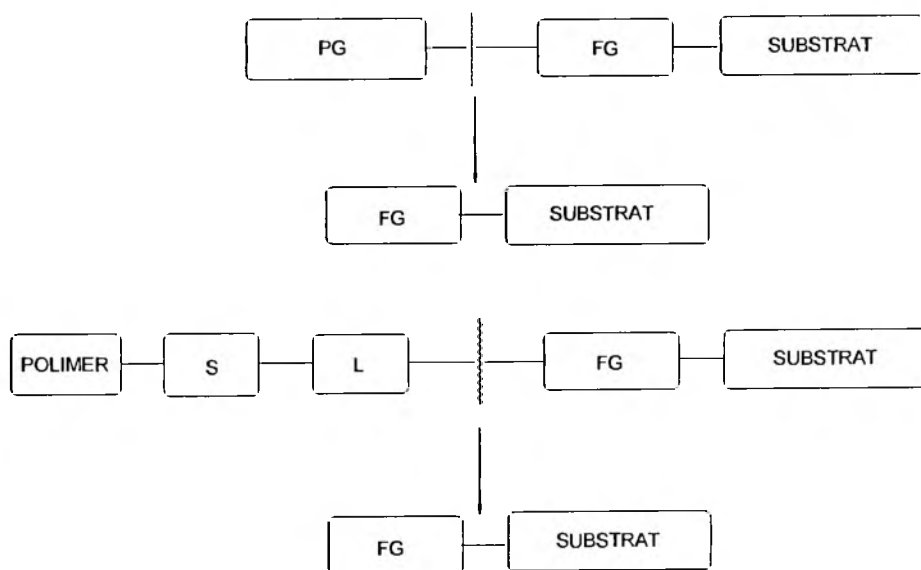
WSTĘP

Główną metodą otrzymywania bibliotek związków organicznych w chemii kombinatorycznej jest synteza na nośniku stałym [1, 2]. Synteza na nośniku jest również jedną z nowoczesnych metod stosowanych do otrzymywania pojedynczych związków takich jak oligopeptydy, oligonukleotydy i oligosacharydy oraz innych, których otrzymanie metoda tradycyjną jest bardziej kłopotliwe [3]. Każda synteza na nośniku stałym, którym jest zazwyczaj odpowiednio przygotowany polimer [4] wymaga przyłączenia substratu do nośnika w taki sposób, aby możliwe było przeprowadzenie na substracie reakcji, a następnie odłączenie produktu. Takie kowalencyjne połączenie molekuły substratu z nośnikiem realizowane jest za pomocą specjalnej struktury, określanej jako łącznik (ang. *linker*). Według przyjętej definicji łącznik jest to dwufunkcyjny fragment struktury łączący syntetyzowaną molekułę z nośnikiem stałym lub rozpuszczalnym, który może być rozerwany w celu odłączenia syntetyzowanego związku od podłoża [5–7]. Chemia łączników do syntezy na nośniku stałym (często określanej syntezą na fazie stałej, w skrócie SPOS) stała się obszerna dziedziną, której poświęcono całe rozdziały w książkach i obszernie, dość regularnie ukazujące się artykuły przeglądowe [8–10]. Obecny przegląd ma na celu przedstawienie wybranych, reprezentatywnych przykładów klasycznych łączników oraz kilku interesujących, ostatnio opracowanych łączników wraz z niektórymi ich zastosowaniami. Przedstawiony zostanie podział łączników, a także pewne ich właściwości, które mogą być pomocne w wyborze określonego typu przez potencjalnego użytkownika. Ze względu na obszerność dziedziny nie będzie możliwe i celowe wyczerpujące omówienie tematu, jednakże zaprezentowanie podstawowych pojęć, pewnej systematyzacji i wybranych przykładów z chemii łączników powinno dać podstawy osobom zainteresowanym tą fascynującą dziedziną syntezy organicznej.

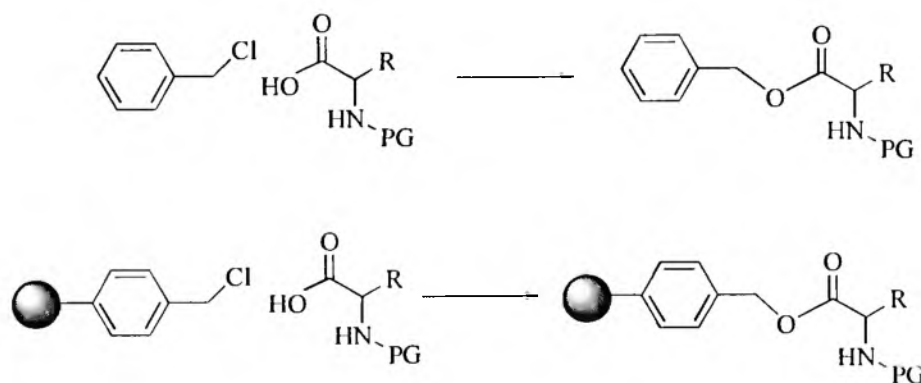
1. ROLA ŁĄCZNIKA W SYNTEZIE NA FAZIE STAŁEJ

Krytycznym momentem strategicznego planowania syntezy na fazie stałej jest decyzja o zastosowaniu określonego łącznika. Decydujące znaczenie ma rola, jaką łącznik będzie odgrywał. W dobrze zaplanowanej syntezie łącznik nie tylko spełnia funkcje kowalencyjnego połączenia substratu z nośnikiem, lecz może również odgrywać inne role. Z punktu widzenia strategii syntezy, jedynie w najprostszym przypadku polifunkcyjnego substratu o wyraźnie zróżnicowanej reaktywności grup funkcyjnych, lub w przypadku nośników bezśladowych (patrz poniżej), łącznik ma za zadanie przyłączenie molekuły do fazy stałej i uwolnienie jej po dokonaniu transformacji syntetycznych. W większości przypadków łączniki spełniają również rolę grupy ochronnej, aktywującej, lub jeszcze inaczej wpływają na kontrolę selektywności (zazwyczaj chemo- lub regioselektywności, rzadko stereoselektywności) prowadzonych na immobilizowanym substracie reakcji. Niektóre łączniki w odpowiednich warunkach rozszczepiania pozwalają na jednoczesne przekształcenie grupy

funkcyjnej odłączanego produktu (np. przyłączanym substratem jest kwas a odłączany jest amid) lub na cyklizację (CCL, patrz poniżej). Łączniki stanowiące polimerowe analogi znanych grup ochronnych stanowią największą grupę stosowanych łączników (Rys 1).



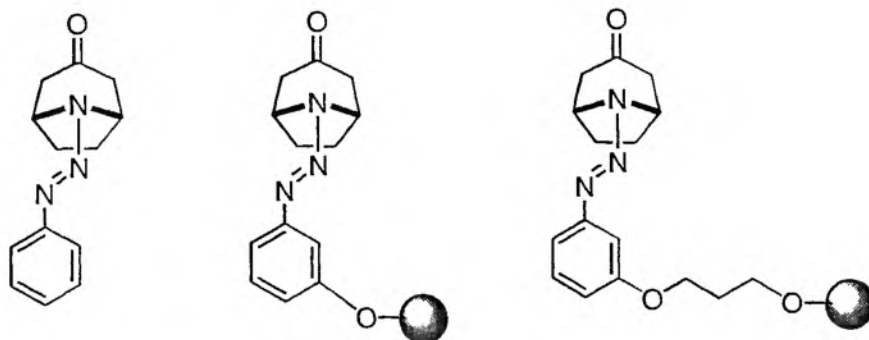
Rysunek 1. Analogia pomiędzy grupą ochronną (PG) a łącznikiem (L).
FG – grupa funkcyjna, S – wysięgnik (ang. *spacer*)



Schemat 1. Analogia pomiędzy ochroną grupy karboksylowej aminokwasu a przyłączeniem do żelu Merrifielda najprostszym łącznikiem – wiązaniem estru benzylowego

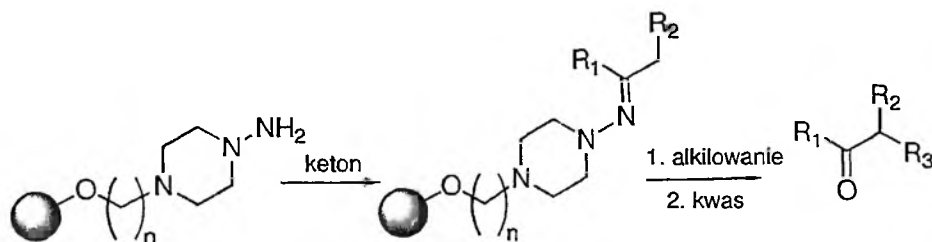
Ilustruje to dobrze zarówno przykład łącznika w pierwszej syntezie peptydów na fazie stałej [11] (synteza Merrifielda, Schemat 1) oraz przykład jednej z najnow-

szych grup łączników, łączników triazenowych [12, 13], które zostały opracowane równoległe z zastosowaniem triazenów do ochrony (blokowania) amin (Schemat 2) [14].



Schemat 2. Przykład nowej, triazenowej grupy ochronnej oraz triazenowych łączników T2 i *meta*-C₃-T2 kotwiczących nortropinon

W podanym przykładzie użyto ugrupowania triazenowego jako grupy ochronnej, blokującej grupę aminową w aminoketonie (nortropinonie) oraz jako analogicznych łączników do kotwiczenia amin na nośniku polimerycznym tzw. łącznika T2 [12] i modyfikowanego wysięgnikiem (ang. *spacer*) trójwęglowym łącznika *meta*-C₃-T2 [15]. Przykładem łącznika modyfikującego reaktywność ketonu i pozwalającego na łatwą rozbudowę szkieletu węglowego przez alkilowanie na fazie stałej są łączniki hydrazonowe (Schemat 3) [16, 17].



Schemat 3. Przykłady łączników hydrazonowych modyfikujących reaktywność zakotwiczonego ketonu w celu jego alkilowania

2. WYBÓR ŁĄCZNIKA DO KOTWICZENIA SUBSTRATÓW

Wybór łącznika do syntezy określonego związku lub klasy związków zależy od rodzaju produktu, jego grup funkcyjnych, od typu i warunków reakcji, które doprowadzą do syntezy produktu i w końcu od rodzaju substratu i miejsca, w któ-

rym molekula substratu będzie przyłączona do nośnika. Liczba możliwych struktur łączników jest praktycznie nieograniczona, ponieważ łącznikiem może być każda bifunkcyjna grupa, z jednej strony przyłączona do molekuly wiązaniem labilnym w warunkach rozszczepienia (np. silylowym wiązaniem eterowym, wiązaniem estrowym), z drugiej zaś związana z fazą stałą wiązaniem bardziej stabilnym (np. alkilowym eterem, wiązaniem amidowym). Z praktycznego punktu widzenia wszystkie łączniki można podzielić w zależności od ich trzech istotnych właściwości; (a) jaki substrat mogą kotwiczyć, (b) jakie produkty i w jakich warunkach są odkottwiczone, (c) w jakich warunkach następuje rozszczepienie łącznika, a w jakich jest on stabilny. Właściwy do danej syntezy łącznik musi uwalniać pożądany produkt w warunkach rozszczepienia na tyle łagodnych, aby nie zniszczyć samego produktu i musi być na tyle stabilny w warunkach prowadzonych reakcji, aby nie doprowadzić do utraty produktów pośrednich przez ich przedwczesne uwolnienie.

3. RODZAJE ŁĄCZNIKÓW

W ostatnich latach pojawiło się wiele różnorodnych łączników, co wynika z dynamicznego rozwoju syntezy na fazie stałej. Ich klasyfikację najczęściej opiera się na podstawie czynnika uwalniającego molekułę docelową lub na podstawie rodzaju grupy funkcyjnej molekuly docelowej, powstałej po odłączeniu. Biorąc pod uwagę czynnik rozszczepiający, łączniki można podzielić na rozszczepialne pod wpływem kwasu, nukleofila/zasady, światła, odczynnika utleniającego czy redukującego oraz jonów metalu. Natomiast rozpatrując rodzaj powstającej grupy funkcyjnej po odłączeniu molekuly można wyróżnić łączniki dające w wyniku procesu rozszczepienia alkohole, kwasy karboksylowe, aminy, węglowodory (bezsładowe) itd.

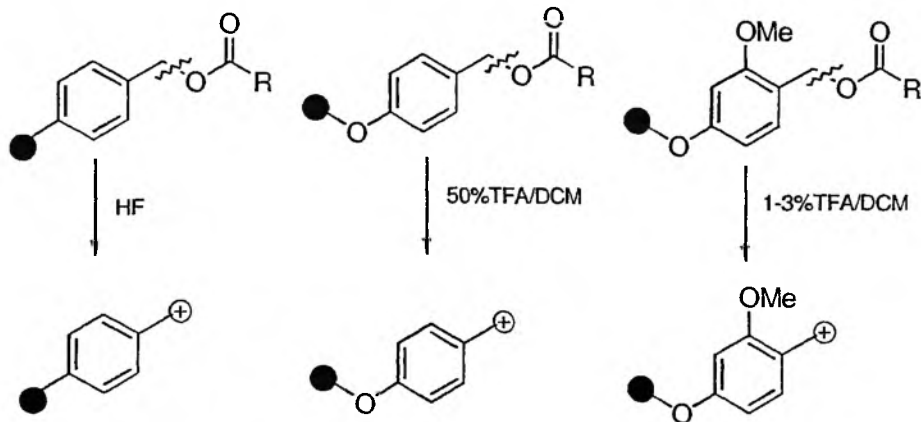
3.1. ŁĄCZNIKI ROZSZCZEPIALNE POD WPLYWEM KWASÓW

Silne kwasy są jednym z najbardziej rozpowszechnionych reagentów, używanych do odłączania syntetyzowanych produktów. Odpowiednie kwasy tj. bezwodny kwas fluorowodorowy (HF) czy powszechniej stosowany kwas trifluorooctowy (TFA), mogą być łatwo usunięte przez odparowanie. Labilność łącznika rozszczepialnego w warunkach kwasowych zależy od względnej stabilności jego formy protonowanej i jonów powstałych w wyniku rozpadu łącznika. Im bardziej stabilny kation tworzy się podczas rozszczepienia, tym łącznik jest bardziej podatny na rozszczepienie. Zjawisko to można prześledzić na przykładzie łączników estrowych pochodnych alkoholu benzyłowego (Schemat 4). Stabilność powstających w wyniku rozszczepienia karbokationów wzrasta wraz ze wzrostem liczby grup elektronodonorowych, pozwalając odłączać syntetyzowaną molekułę w coraz łagodniejszych warunkach.

hydroksymetylopolistyrenowy

Wanga*

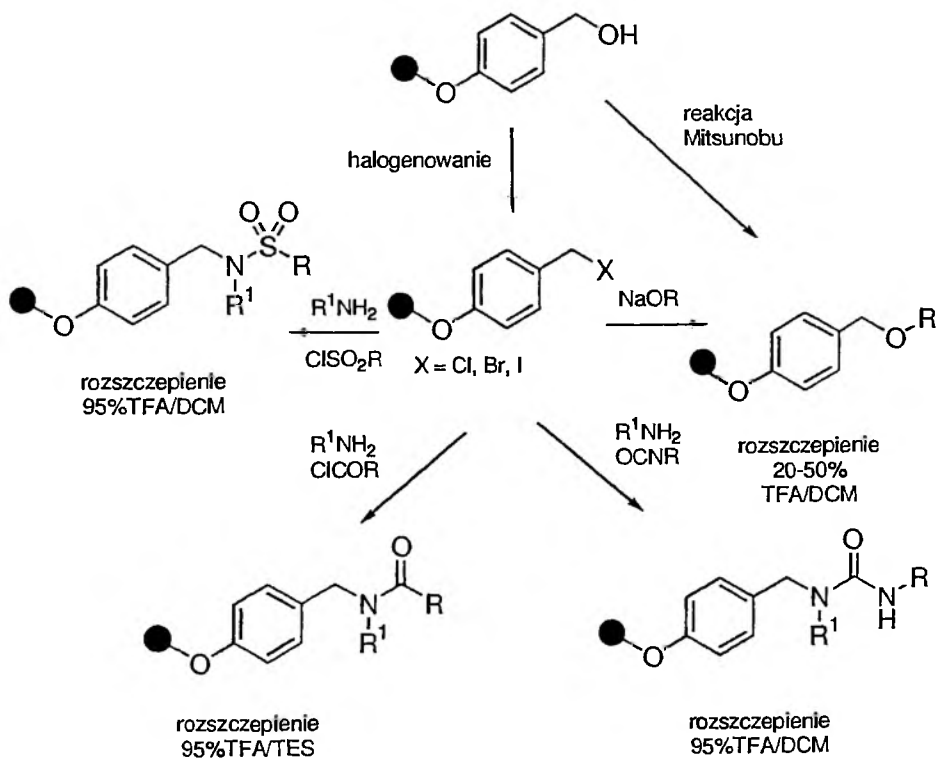
SASRIN**



Schemat 4. Przykłady łączników labilnych w warunkach kwasowych oraz kwasów używanych do ich rozszczepiania.

* łącznik Wanga – łącznik 4-(hydroksymetylo)fenoksylo

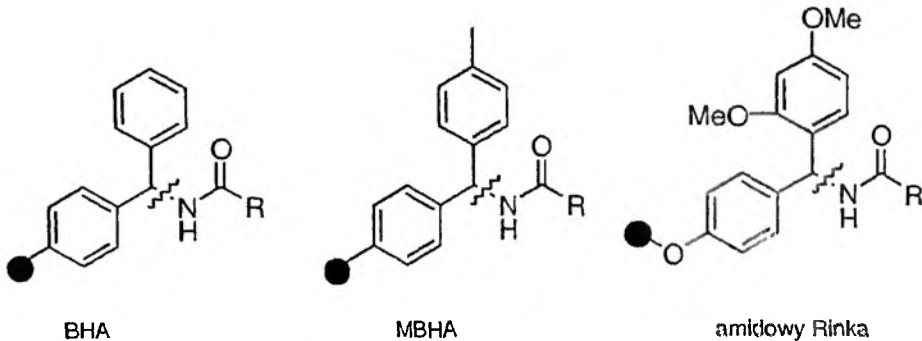
** łącznik SASRIN – *super acid sensitive resin linker*



Schemat 5. Modyfikacje łącznika Wanga

Łączniki przedstawione powyżej nie służą jedynie do kotwiczenia kwasów karboksylowych. Mogą być przeprowadzone różne modyfikacje chemiczne, które pozwalają na zakotwiczenie związków o różnych grupach funkcyjnych np. żel Wang'a (żel 4-(hydroksymetylo)fenoksyłowy, Schemat 5) może kotwiczyć amidy, uretany, moczniki, sulfonamidy lub alkohole.

Pośród łączników rozszczepialnych w środowisku kwaśnym należy wymienić łączniki amidowe: łącznik amidowy Rinka, benzhydryłowy (BHA) i metylobenzhydryłowy (MBHA).



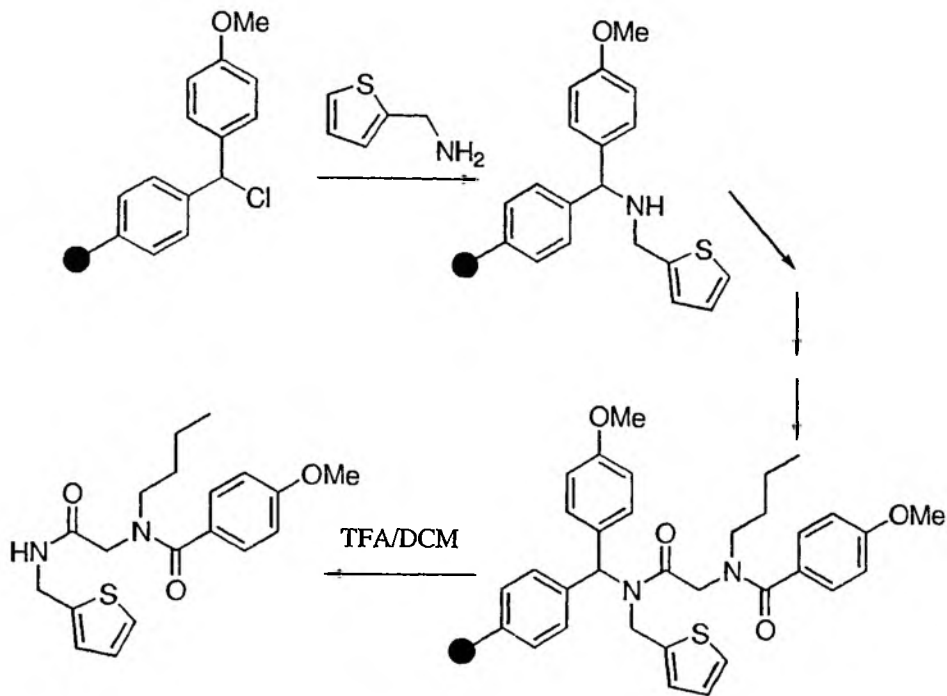
Schemat 6. Struktura łącznika benzhydryłowego (BHA), metylobenzhydryłowego (MBHA) i amidowego łącznika Rinka

Podobnie jak w przypadku łączników estrowych, stabilizacja kationu spowodowana obecnością grup elektronodonorowych w pierścieniu aromatycznym pozwala odłączać amidy w coraz bardziej łagodnych warunkach (łącznik amidowy Rinka jest najbardziej czuły na działanie kwasów spośród przedstawionych łączników amidowych).

Bazując na budowie łącznika MBHA wprowadzono do SPOS łącznik MAMP [18] (*Merrifield alpha-methoxy phenyl*), wykorzystany w syntezie drugorzędowych amidów. Zastosowanie MBHA do otrzymywania amidów polega na kotwiczeniu kwasów karboksylowych, ich modyfikacji i odłączeniu. Natomiast podczas stosowania łącznika MAMP do otrzymywania amidów drugorzędowych kotwiczone są aminy pierwszorzędowe. Dalsza manipulacja przyłączonej aminy, polegająca na acylowaniu atomu azotu kotwiczącej grupy aminowej, pozwala uzyskać po odłączeniu amid drugorzędowy (Schemat 7). Jediną pozostałością po łączniku jest atom wodoru w otrzymanym amidzie drugorzędowym. Zastosowanie łącznika MAMP ma na celu ominięcie trudności związanych z zastosowaniem łączników, takich jak łącznik Rinka i łącznik PAL (Schemat 10), wykorzystywanych do otrzymywania amidów pierwszorzędowych [18]:

- obecności potencjalnie niestabilnego eteru benzyłowego (np. łącznik Rinka),
- obecności reaktywnego drugorzędowego amidu jako elementu strukturalnego łącznika (np. łącznik PAL),

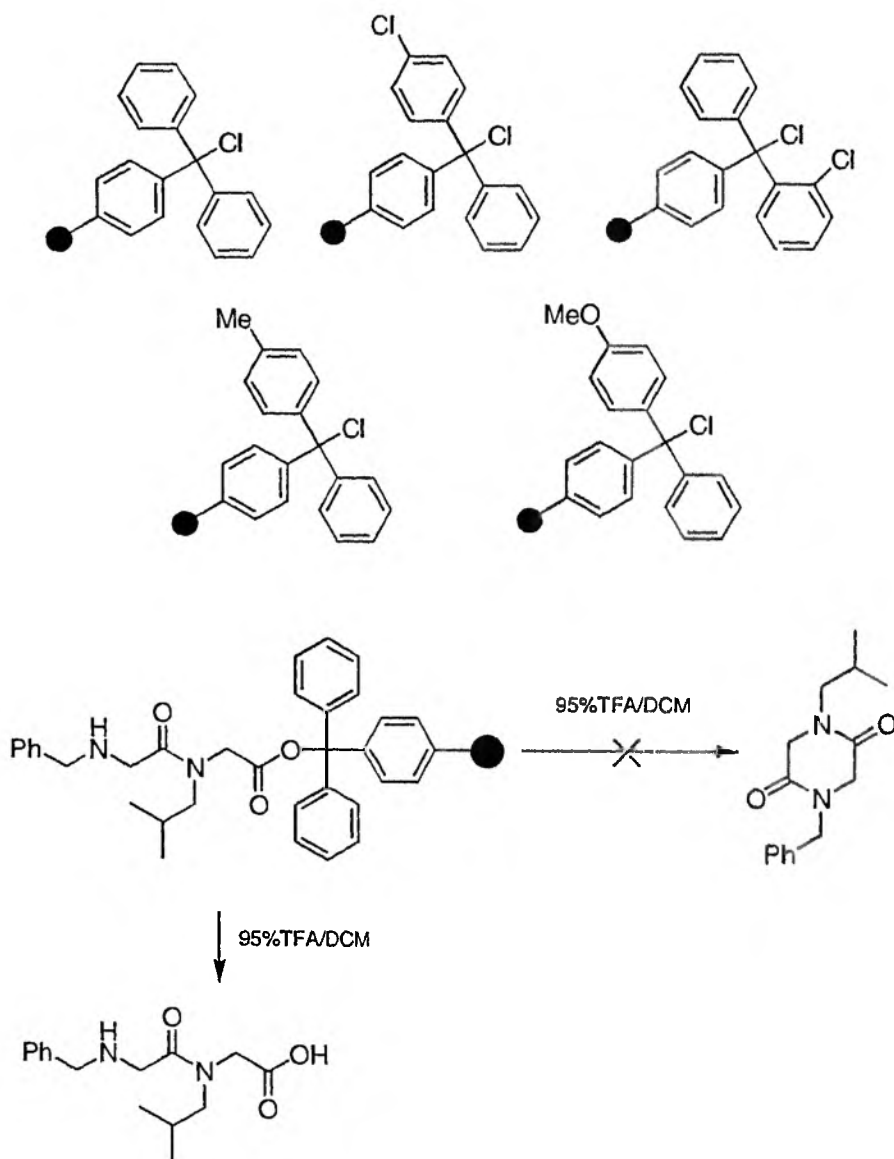
- trudnej syntezy prekursora łącznika (np. łącznik PAL),
- wprowadzania łącznika o dużej masie cząsteczkowej, odpowiedzialnego za uzyskanie żelu o mniejszym teoretycznym stopniu funkcjonalizacji.



Schemat 7. Zastosowanie łącznika MAMP do syntezy amidów drugorzędowych

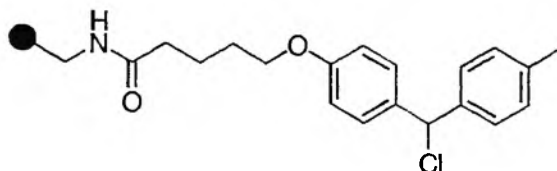
Kolejną bardzo ważną grupą są łączniki tritylowe. Ich zaletą w porównaniu z w/w jest odporność na działanie czynników nukleofilowych (w przeciwieństwie do łącznika Wanga czy łącznika SASRIN). Wynika to z przestrzennego zatłoczenia grup fenylowych, które zapobiegają atakowi nukleofila na wiązanie estrowe. Kation powstający podczas rozszczepienia łącznika jest słabym nukleofilem i nie ulega reakcjom ubocznym np. alkilowaniu. Wszystkie niżej wymienione (Schemat 8) łączniki tritylowe posłużyły do kotwiczenia aminokwasów [7]. W zależności od podstawników w łączniku tritylowym, zmienia się czułość wiązania estrowego na działanie kwasów. Łącznik 2-chlorotrytylowy wymaga do rozszczepienia TFA w DCM (1–50% z dodatkiem 5% triizopropylsilanu) lub heksafluoro-2-propanolu w DCM (30%), czyli umiarkowanie silnych kwasów. Czułość na działanie kwasów wzrasta w szeregu 2-chlorotrytyl, 4-chlorotrytyl i trytyl, 4-metylotrytyl, 4-metoksytrytyl. Cztery ostatnie łączniki mogą ulec rozszczepieniu nawet pod wpływem słabych kwasów (np. 1-hydroksybenzotriazolu używanego podczas tworzenia wiązania peptydowego). Do rozszczepiania wszystkich łączników tritylowych wystarcza mie-

szanina kwasu octowego (AcOH), trifluoroetanolu (TFE) i dichlorometanu (DCM) (AcOH:TFE:DCM = 1:1:8). Łączniki tritylowe wykorzystano do kotwiczenia symetrycznych molekuł [7]: dioli, diamin, bisfenoli, a także alkoholi, amin i aminokwasów. Ich zastosowanie w syntezie *N*-alkilopeptoidów eliminuje problem racemizacji podczas kotwiczenia pierwszego aminokwasu na nośniku, a zawada przestrzena zapobiega powstawaniu diketopiperazyny (Schemat 8) [19].



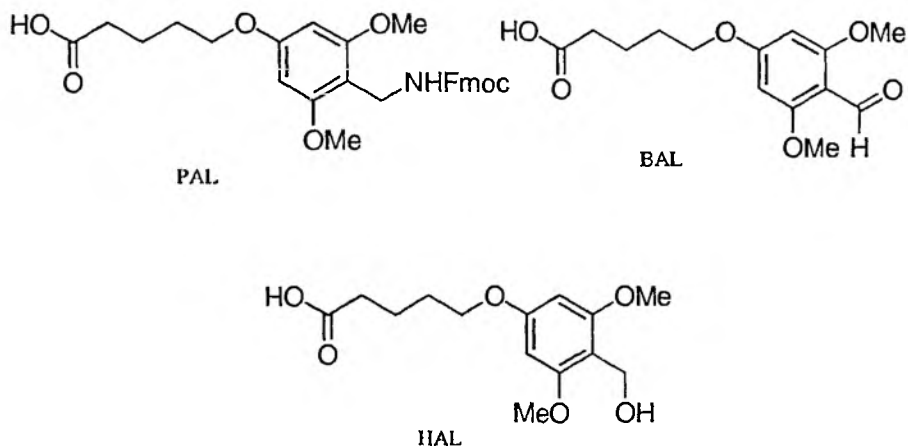
Schemat 8. Struktura łączników tritylowych i przykład ich zastosowanie do otrzymywania *N*-alkilopeptoidów

W przypadku otrzymywania peptydów i pseudopeptydów zastosowano żel 5-[4-(4-metylofenylo(chloro)metylofenoksy)]-pentanoilaminometylowy [21] (Schemat 9), który zawiera łącznik będący kombinacją wysięgnika i zmodyfikowanego łącznika benzhydrylowego.



Schemat 9. Struktura łącznika 5-[4-(4-metylofenylo(chloro)metylofenoksy)]-pentanoilaminometylowego

Obecność grupy metylowej oraz atomu tlenu przy pierścieniach aromatycznym pozwala na kotwiczenie kwasów karboksylowych, alkoholi i aminokwasów z wysokimi wydajnościami (72–100%) [21]. Natomiast do syntezy cyklicznych i modyfikowanych na C-końcu peptydów posłużyły łączniki PAL (*peptide unloaded-amide linker*) [22], BAL (*backbone amide linker*) [23] i HAL (*hypersensitive acid-unloaded linker*) [24] (Schemat 10).

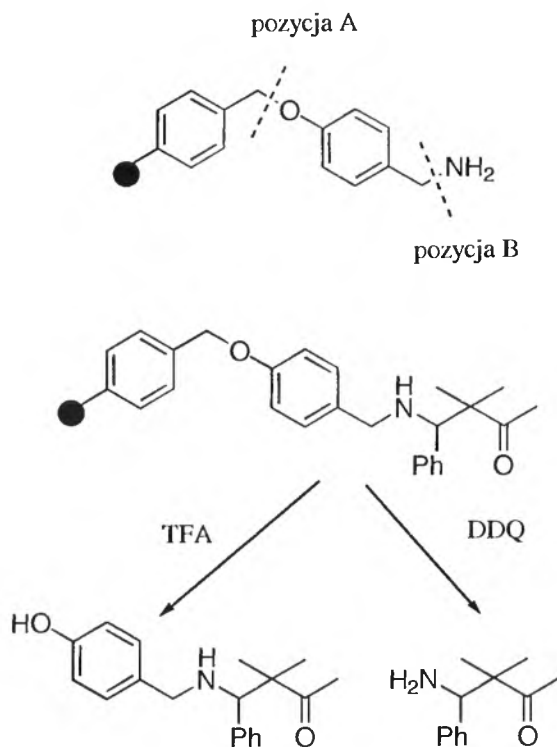


Schemat 10. Struktura prekursorów łączników PAL, BAL i HAL

Łączniki rodzaju PAL, BAL i HAL posiadają dwie grupy metoksylowe w pozycji *orto*, dodatkowo stabilizujące karbokation benzylowy, w porównaniu do łącznika Wang'a. W łączniku PAL grupa hydroksylowa jest wymieniona na aminową i zabezpieczona grupą 9-fluorenylometoksykarbonylową (Fmoc). Zakotwiczenie prekursora PAL (kwas 5-[4-(9-fluorenylometoksykarbonyloaminometylo)-3,5-dimetoksyfenoksy]walcryanowy) na żelu aminometylowym lub aminoacylowym z wyko-

rzystaniem łącznika MBHA, a następnie zdjęcie grupy ochronnej grupy aminowej, umożliwia kotwiczenie aminokwasów i ich dalszą modyfikację. PAL zakotwiczony na łączniku MBHA posłużył do otrzymywania ludzkiego hormonu gastryny [22] i C-terminalnych peptydów amidowych o długości łańcucha 4–58 aminokwasów. Zsyntetyzowane peptydy były odłączane za pomocą mieszaniny kwasu trifluorooctowego (TFA), dichlorometanu (DCM) i dimetylosulfotlenku (TFA:DCM:DMSO = 15:5:1).

Łącznik BAL został wykorzystany do kotwiczenia amin za pomocą reduktywnego aminowania i otrzymywania z zakotwiczonych amin amidów poprzez aktywację acylowaniem i odłączenie w warunkach kwaśnych [23]. Natomiast łącznik HAL posłużył do otrzymywania peptydów [24], przy czym główna korzyść, wynikająca ze stosowania tego łącznika polega na dużej czułości na działanie kwasów (0,05–0,1% TFA/DCM odłącza od nośnika syntetyzowane peptydy).



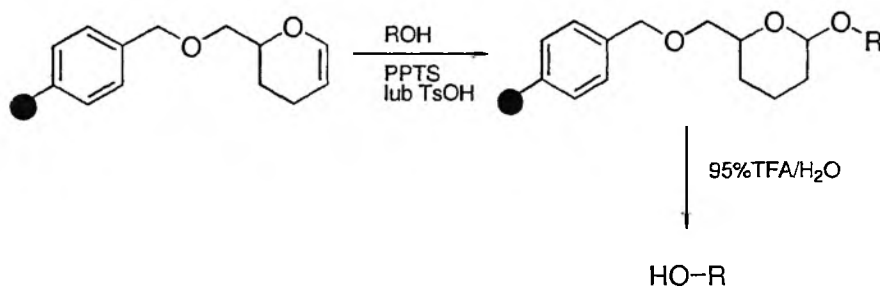
Schemat 11. Struktura i zastosowanie łącznika BOBA w SPOS

Specyficznym przykładem łącznika posiadającego dwie labilne pozycje w zależności od warunków odłączania jest łącznik *para*-benzyloksybenzyloaminowy (łącznik BOBA, Schemat 11). Zastosowanie łącznika Rinka czy Siebera jako łącznika do kotwiczenia amin wiąże się z dużą liczbą etapów podczas otrzymywania

tego łącznika i konieczność stosowania silnych kwasów podczas rozszczepienia. Wykorzystanie łącznika BOBA (benzyloksybenzyloaminowy) [25] miało na celu ominięcie tych problemów, oraz umożliwienie odłączenia w dwu różnych pozycjach, w zależności od warunków odłączenia. Pozycja A, widoczna na schemacie 11, jest rozszczepiana pod wpływem kwasu trifluoroctowego (TFA), kwasu trifluorometanosulfonowego (TfOH) czy triflanu trimetylosililowego (TMSOTf). Natomiast pozycja B jest rozszczepiana pod wpływem utleniacza, 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinonu (DDQ). W obu przypadkach otrzymano aminoestry bądź aminoketony [25]. Wydajność procesu odłączania zależy od rozpuszczalnika. Podczas odłączania za pomocą kwasu największą wydajność uzyskano stosując mieszaninę dichlorometanu i acetonitrylu, podczas gdy rozszczepienie oksydacyjne przebiegało najefektywniej w benzenie.

Łączniki do kotwiczenia alkoholi

Interesującym przykładem są również łączniki tetrahydropirany (THP) (Schemat 12) oraz inne łączniki ketalowce. Łącznik THP posłużył do kotwiczenia przestrzennie zatłoczonych alkoholi drugorzędowych. Jest to znakomity przykład przeniesienia reakcji z roztworu na fazę stałą, gdyż etery THP są popularną grupą ochronną stosowaną do zabezpieczania alkoholi [26].

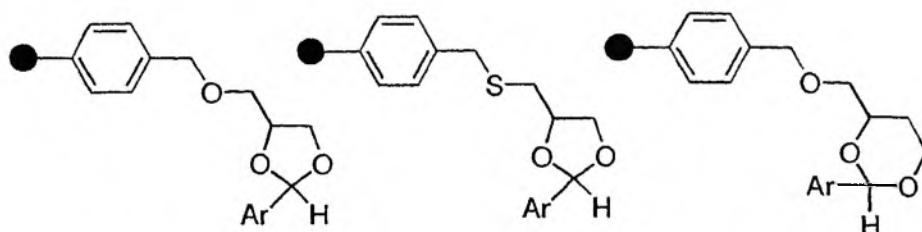


Schemat 12. Struktura i zastosowanie łącznika THP

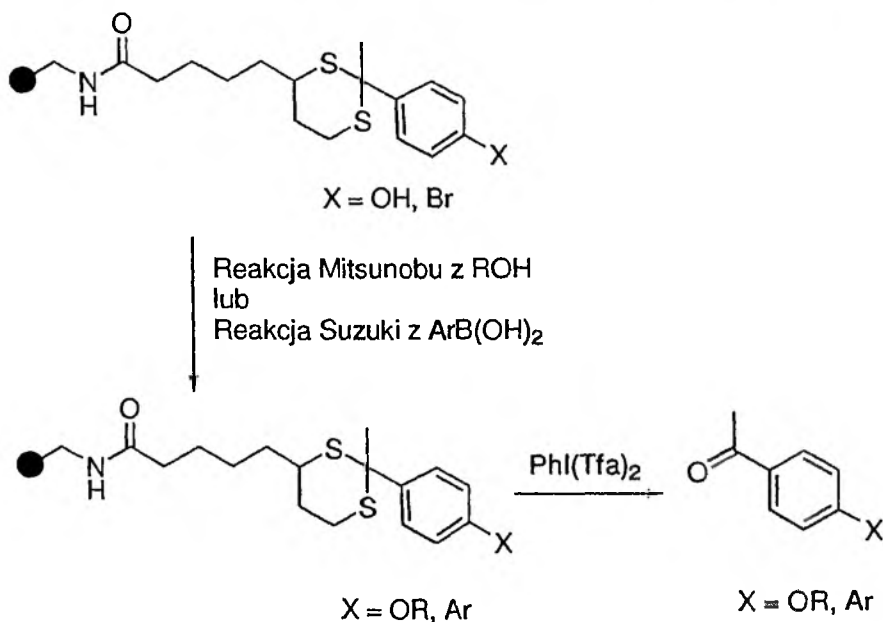
Łączniki do kotwiczenia związków karbonylowych

Łączniki służące do kotwiczenia grupy karbonylowej aldehydów i ketonów zostały wprowadzone do syntezy na fazie stałej w latach 70. przez Lechnoffa [27, 28]. Pierwszy z łączników, przedstawionych na schemacie 13, posłużył do kotwiczenia symetrycznych aldehydów, np. 1,4- i 1,3-benzenodikarboaldehydu. Żel z zakotwiczonym dialdehydem wykorzystano jako substrat do reakcji otrzymywania oksymu, kondensacji aldolowej, reakcji Wittiga oraz redukcji za pomocą wo-

dorku metalu (wodorku bis(2-metoksy)glinosodowego). Drugi z przedstawionych łączników, łącznik 1,2-diolowy, związany z podłożem wiązaniem sulfidowym, posłużył także do kotwiczenia dialdehydów aromatycznych, przy czym *ortho*-benzenodikarboaldehyd, posiadający dużą zawadę przestrzenną, został zakotwiczony z wyższą wydajnością niż w przypadku zastosowania analogicznego łącznika 1,2-diolowego, zakotwiczzonego na żelu za pomocą mostka tlenowego [27, 28].



Schemat 13. Łączniki acetalowe, służące do kotwiczenia aromatycznych dialdehydów

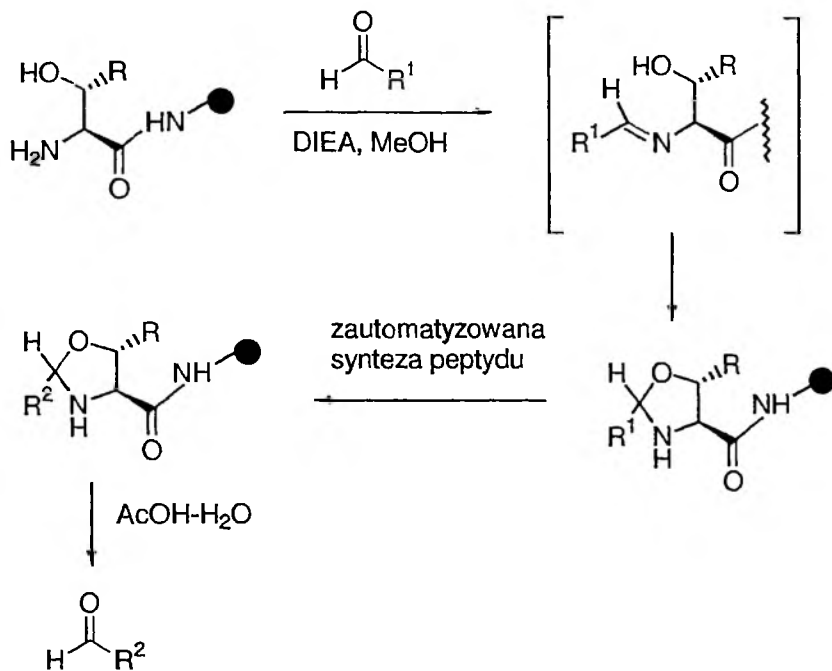


Schemat 14. Wykorzystanie łączników ketalowych i tioketalowych do kotwiczenia aldehydów i ketonów

Trzeci z przedstawionych łączników pozwalał na kotwiczenie aldehydów aromatycznych, a także alifatycznych dialdehydów, symetrycznych diketonów i steroidów. Zastosowanie tego łącznika pozwala na uzyskanie wyższego stopnia funkcjonalizacji (0,65–1,37 mmol/g) niż w przypadku dwu wcześniejszych łączników diolowych (0,3–0,4 mmol/g). Został on również wykorzystany do izolacji aldehydów

i ketonów z mieszaniny reakcyjnej przez przesączenie przez zmodyfikowany żel, na którym kotwiczy się związek karbonylowy (tzw. *resin-capture approach*) [29]. Łączniki 1,2- i 1,3-diolowe wykorzystano do kotwiczenia ketonów steroidowych [30] (np. metoksyestronu) z wykorzystaniem reakcji wymiany acetału. Do kotwiczenia aldehydów i ketonów posłużył również łącznik tioketalowy, który umożliwia ich funkcjonalizację za pomocą reakcji Suzuki i Mitsunobu (Schemat 14) [31]. Najlepsze wyniki dało oksydacyjne odłączenie ketonu za pomocą bis(trifluoroacetyloksy)jodobenzenu ($\text{PhI}(\text{Tfa})_2$).

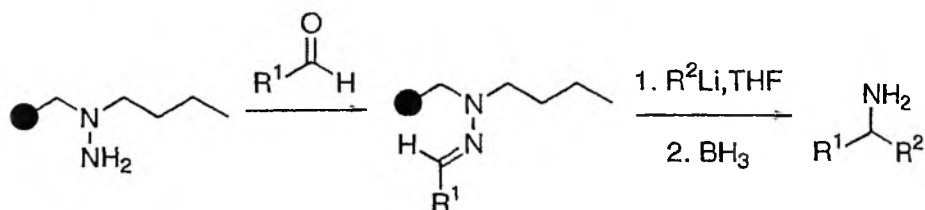
Aldehydy można również kotwiczyć na fazie stałej w wyniku tworzenia łącznika w postaci oksazolidyny (Schemat 15) [32]. Oksazolidyna jest odporna na warunki zautomatyzowanej syntezy peptydów z wykorzystaniem Fmoc-aminokwasów, ale ulega hydrolizie w środowisku wodnego roztworu kwasu octowego (5% AcOH, 60°C, 30 min.). Łącznik oksazolidynowy wykorzystano do syntezy analogu peptydu z C-kończącą grupą aldehydową (Ac-Tyr-Ala-Phe-Val-H).



Schemat 15. Kotwiczenie aldehydu z wykorzystaniem łącznika oksazolidynowego wykorzystane do syntezy peptydów z C-kończącą grupą aldehydową (R^2 – łańcuch peptydowy)

Hydrazony są od dawna używane jako związki pośrednie w syntezie organicznej pozwalające na tworzenie nowych wiązań C–C. Jednak przykłady wykorzystania hydrazonów w SPOS do rozbudowy szkieletu ketonów [16, 17] i zastosowana łącznika hydrazonowego do otrzymywania pierwszorzędowych amin z aldehydów

[33] oraz alkilowanych ketonów [17] pojawiły się dopiero w ostatnim czasie. Kotwiczenie aldehydów z utworzeniem hydrazonu, a następnie addycja 1,2 do wiązania podwójnego C=N i rozerwanie wiązania N-N za pomocą roztworu boranu w THF (kompleks BH_3 -THF) pozwala uzyskać aminy z wydajnością 30–80% [33] (Schemat 16).

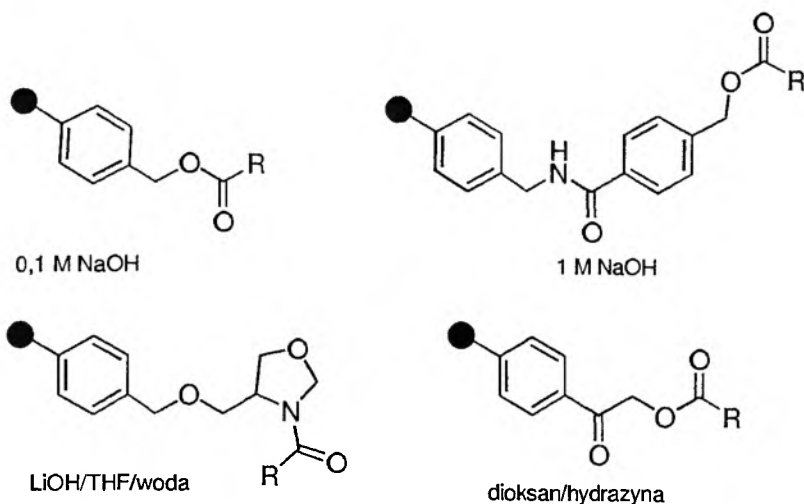


Schemat 16. Zastosowanie łącznika hydrazonowego do otrzymywania pierwszorzędowych amin

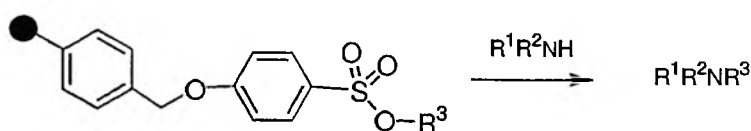
Polimeryczne sulfonylohydrazyny reagują łatwo z aldehydami i ketonami tworząc sulfonylohydrazony, z których uzyskuje się alkeny, alkany i nityle. Sulfonylowe hydrazydy są handlowo dostępne i stosowane jako zmiataacze (ang. *scavengers*) aldehydów [34]. Łączniki semikarbazydowe wykorzystano do syntezy aldehydów peptydowych i trifluorometyloketonów peptydowych, które znalazły zastosowanie jako inhibitory enzymów [35]. Łączniki hydrazonowe posłużyły również do kotwiczenia α -haloketonów i ich dalszej modyfikacji w celu otrzymania inhibitora proteazy cysteinowej [36].

3.2. ŁĄCZNIKI ROZSZCZEPIALNE POD WPLYWEM ZASAD I NUKLEOFILI

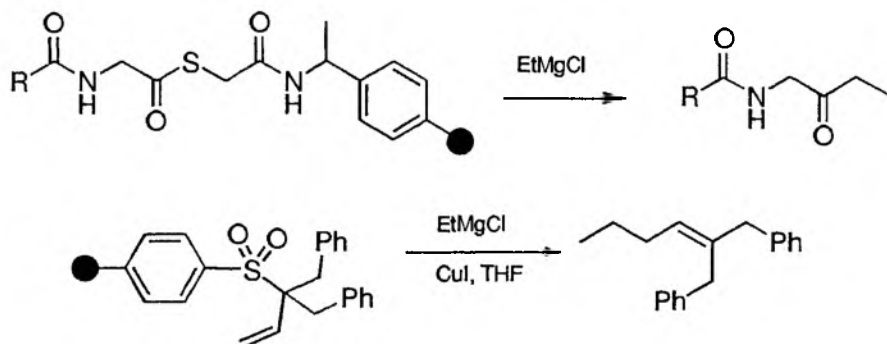
Łączniki labilne w środowisku zasadowym można podzielić na dwa zasadnicze typy. Pierwszy typ, bardziej rozpowszechniony, to łączniki rozszczepialne pod wpływem zasad na drodze addycji/eliminacji. Drugi typ łączników to łączniki labilne w reakcjach katalizowanych przez zasady, jak np. eliminacja czy cyklizacja. W pierwszym typie najbardziej popularne są łączniki estrowe (Schemat 17), rozszczepiane pod wpływem zasad do soli kwasów lub rozszczepiane w drodze transestryfikacji do estrów, bądź amonolizy – do amidów. Czułe na działanie zasad są również połączenia arylosulfonowe, które pod wpływem amin (drugorzędowych lub pierwszorzędowych) dają odpowiednio alkilowane związki (Schemat 18) [7]. Proces rozszczepienia może przebiegać pod wpływem nukleofilów węglowych, halogenowych i tiolowych. Często wykorzystywane w tym celu są związki Grignarda [37]. Pierwszy z łączników, przedstawiony na schemacie 19, pozwala na odłączanie ketonów z wydajnością 50–60% przy 5–6-krotnym nadmiarze związku Grignarda. Zastosowanie drugiego z poniższych łączników pozwala na otrzymanie alkenów, przy czym podczas procesu rozszczepienia zachodzi przegrupowanie allilowe.



Schemat 17. Przykłady łączników labilnych w środowisku zasadowym i warunki ich rozszczepienia



Schemat 18. Rozszczepianie łącznika arylosulfonowego

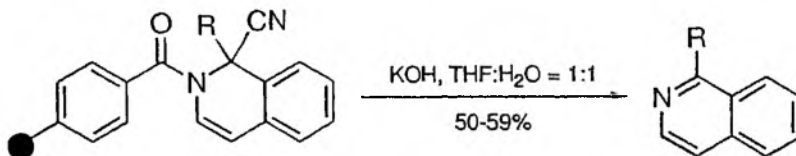


Schemat 19. Zastosowanie związku Grignarda jako czynnika rozszczepiającego

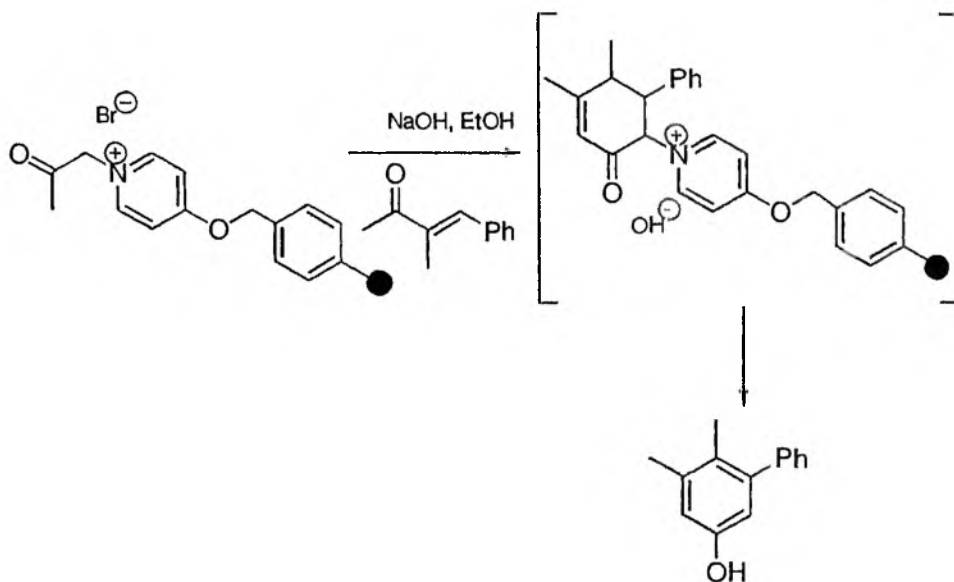
Pośród reakcji katalizowanych przez zasady należy wymienić reakcję Reisserta [38], aromatyzację [39], reakcję Wittiga [40], Wittiga-Hornera [41] czy β -eliminację [42].

Reakcja Reisserta (Schemat 20) umożliwia funkcjonalizację pierścienia pirydyny lub izochinoliny w wyniku alkilowania pozycji *orto* w stosunku do atomu

azotu. Izochinolina jest aktywowana w dwu etapach: *N*-acylowania, a następnie addycji cyjanku do iminy. Powstały po alkirowaniu amid jest rozszczepiany pod wpływem wodorotlenku potasu w mieszaninie tetrahydrofuranu i wody. Podobnie, podczas aromatyzacji, (Schemat 21) obecność wodorotlenku sodu powoduje cyklizację α,β -nienasyconego ketonu i grupy karbonylowej ketonu, zakotwiczonego na „pirydynowym” żelu. Aromatyzację przebiegającą w ten sposób można traktować jako kaskadę reakcji: addycję Michaela, annulację, eliminację i przegrupowanie do fenolanu, który jest wymywany z fazy stałej.



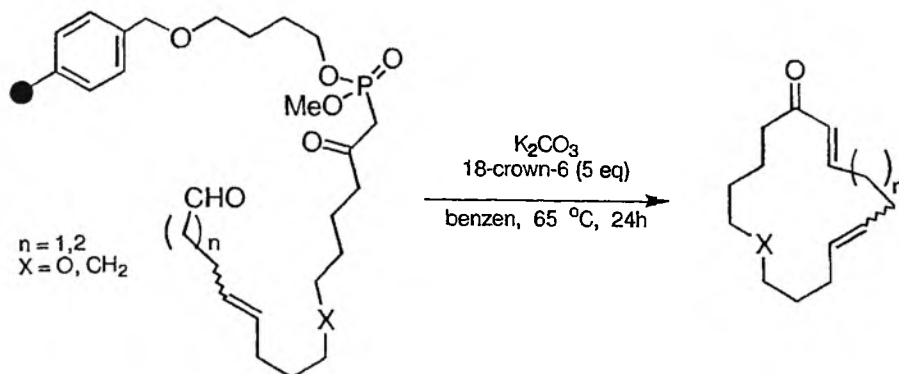
Schemat 20. Zastosowanie reakcji Reisserta do odczyszczenia



Schemat 21. Zastosowanie reakcji aromatyzacji w SPOS

Reakcja Wittiga-Hornera przebiega z wytworzeniem alkenu (Schemat 22), przy czym jako substrat jest wykorzystywany fosfonian zamiast fosfiny, stosowanej w reakcji Wittiga. Dalsza reakcja przebiega pod wpływem zasady z wytworzeniem jonów fosfoniowych jako produktu ubocznego i alkenu. W syntezie na fazie stałej, produkt uboczny pozostaje zakotwiczony na nośniku, a pod wpływem zasady (np. węgla potasu) powstaje alken. Immobilizowany fosfonian jako łącznik uwalnia

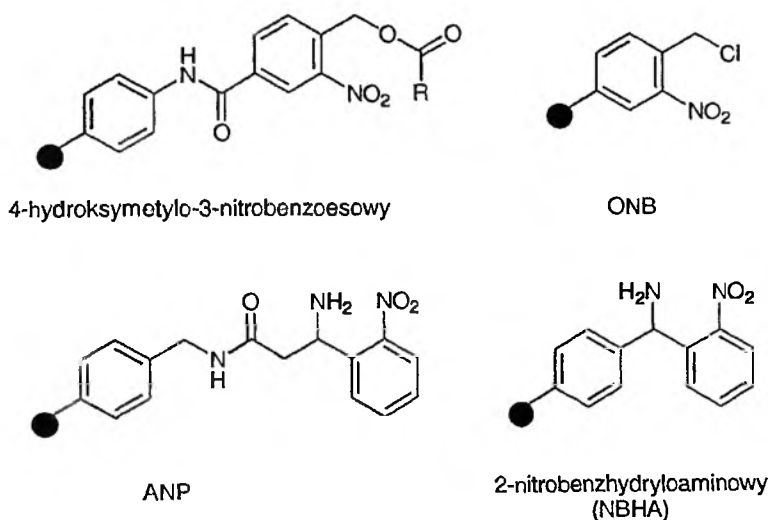
produkt w wyniku działania zasady. Łącznik ten, ze względu na towarzyszącą cyklizację i powstawanie wiązania C–C bez grupy funkcyjnej, mógłby być jednak klasyfikowany również jako łącznik wywołujący cyklizację lub łącznik bezśladowy. Przykład ten dobrze ilustruje trudność jednoznacznego podziału łączników.



Schemat 22. Wykorzystanie reakcji Wittiga-Hornera do jednoczesnego procesu cyklizacji i odszczepiania zsyntetyzowanej molekuly

3.3. ŁĄCZNIKI FOTOLABILNE

Grupa łączników fotolabilnych nie jest tak duża jak dwie poprzednie, ale znacznie została rozwinęła w ostatnich latach. Budowa większości łączników fotolabilnych jest oparta na strukturze *orto*-nitrobenzylu (ONB, Schemat 23).

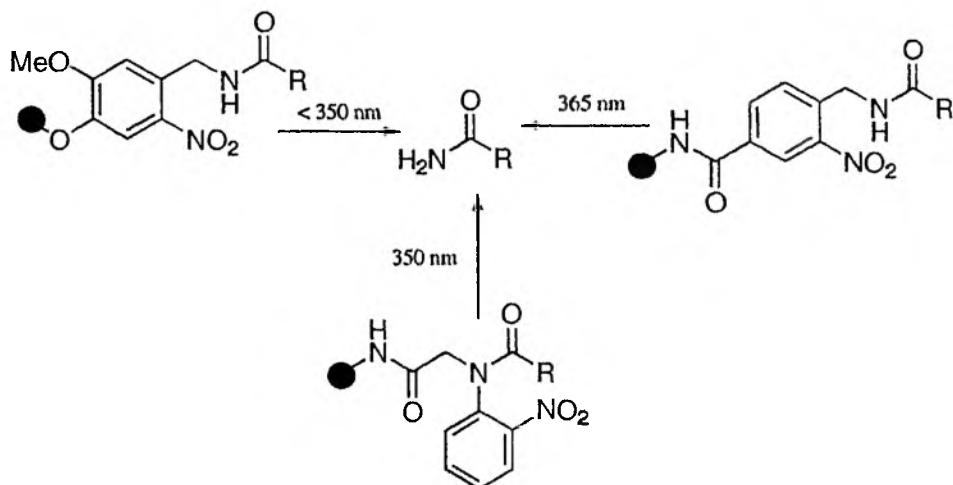


Schemat 23. Przykłady łączników fotolabilnych

Łącznik 4-hydroksymetylo-3-nitrobenzoesowy (zmodyfikowany ONB) odłącza Boc-chronione peptydy w wyniku działania światła o długości fali 350 nm [7].

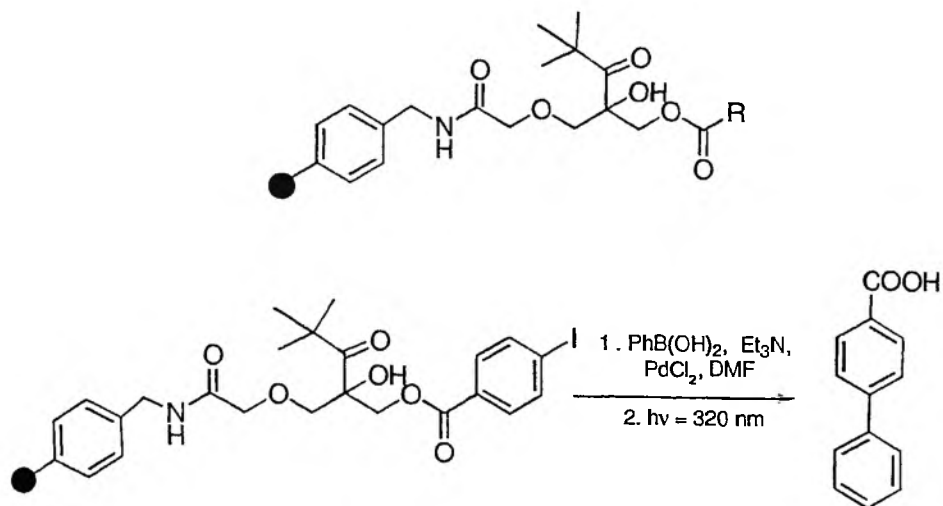
Wzrost znaczenia reakcji fotorozszczepienia spowodował rozwój kolejnej grupy łączników: α -podstawionych ONB. Pozwalały one na przeprowadzanie reakcji fotochemicznych z większymi wydajnościami np. łącznik ANP (łącznik 3-amino-3-(2-nitrofenylo)-propionylowy) pozwala otrzymać peptydy amidowe z wydajnością 80% (metanol-woda 1:4, 365 nm, 20 h) tj. dwukrotnie większą niż ONB. Dalsze modyfikacje fotolabilnych łączników polegały na wprowadzeniu grup alkoksylowych (elektronodonorowych), co wpłynęło na wzrost wydajności i szybkości procesu rozszczepienia.

Proces rozszczepienia łączników fotolabilnych może przebiegać pod wpływem światła o różnej długości fali (Schemat 24). Wprowadzenie grupy metoksyowej oraz zmiana wzajemnego położenia kotwiczącej grupy aminowej i nitrowej wpływa na długość fali światła powodującego rozszczepienie.



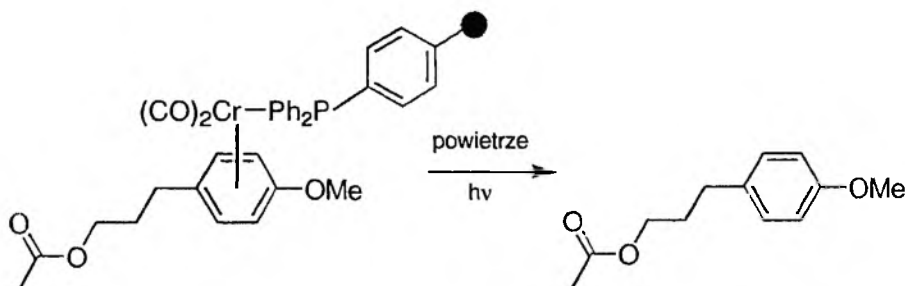
Schemat 24. Wpływ położenia różnych grup funkcyjnych na długość fali światła powodującego rozszczepienie

W syntezie peptydów oraz w reakcji Suzuki i Stille wykorzystano łączniki fotolabilne, oparte na bazie łącznika piwaloilglikolowego [43]. Pod wpływem światła o długości fali 320 nm dochodzi do usunięcia grupy *tert*-butylowej i odłączenia syntetyzowanej molekuly. Proces rozszczepienia nie zależy od rodzaju rozpuszczalnika. Zastosowanie łącznika piwaloilglikolowego pozwala syntetyzować peptydy i aromatyczne kwasy karboksylowe (Schemat 25) z wydajnością 65–93%. W porównaniu z łącznikami ONB, zastosowanie tego łącznika kilkakrotnie skraca czas reakcji fotorozszczepienia. Jedynymi produktami ubocznymi rozszczepienia są izobutan i izobuten, łatwe do usunięcia z mieszaniny reakcyjnej.



Schemat 25. Struktura i wykorzystanie łącznika piwaloiloglikolowego w reakcji Suzuki

Bardzo ciekawym przykładem łączników fotolabilnych są arenowe kompleksy chromu z trifenylfosfinami (Schemat 26), które stanowią jednocześnie przykład łączników bezszladowych [44].

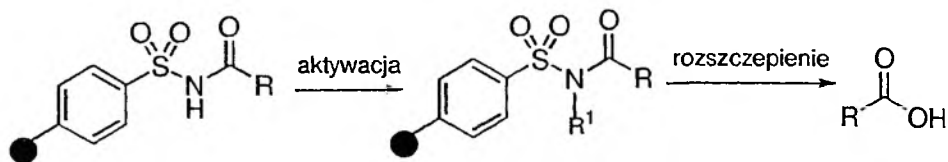


Schemat 26. Działanie kompleksu arenowego jako łącznika fotolabilnego

3.4. ŁĄCZNIKI ROZSZCZEPIALNE PO AKTYWACJI (SAFETY CATCH LINKERS – SCAL)

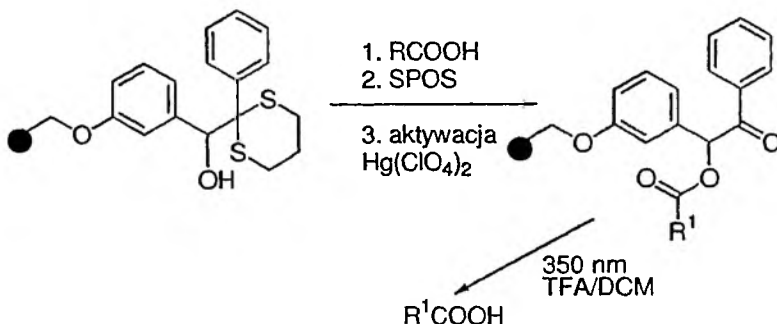
Łączniki *safety catch* są rozszczepialne w dwuetapowym procesie. Pierwszy etap polega na aktywacji łącznika, a drugi to właściwy proces rozszczepienia (Schemat 27). Bez aktywacji proces rozszczepienia nie przebiega w łagodnych warunkach. Nieaktywowane łączniki są stabilne w różnych warunkach, niezbędnych do przeprowadzenia określonych reakcji. Proces rozszczepienia przebiega najczęściej z udziałem łagodnych reagentów, natomiast proces aktywacji wymaga dość ostrych

warunków. Główną zaletą tej grupy łączników jest to, że odłączenie syntetyzowanej molekuly przebiega w tych samych warunkach, co jej synteza, lecz łącznik przed aktywacją jest stabilny. Należy jednak brać pod uwagę fakt, iż syntetyzowana molekula musi być również stabilna w warunkach procesu aktywacji i rozszczepienia.



Schemat 27. Zasada działania łącznika SCAL na przykładzie łącznika Kennera

Łącznik Kennera [7, 49] jest stabilny zarówno w warunkach kwasowych, jak i zasadowych. Po aktywacji, polegającej na alkilowaniu atomu azotu za pomocą diazometanu lub jodoacetonitrylu, powstały *N*-metyloacylosulfonamid ulega rozszczepieniu w wyniku działania odczynników nukleofilowych, np. amoniaku w dioksanie, hydrazyny w metanolu lub w wodorotlenku sodu, dając amidy, hydrazydy bądź kwasy karboksylowe.

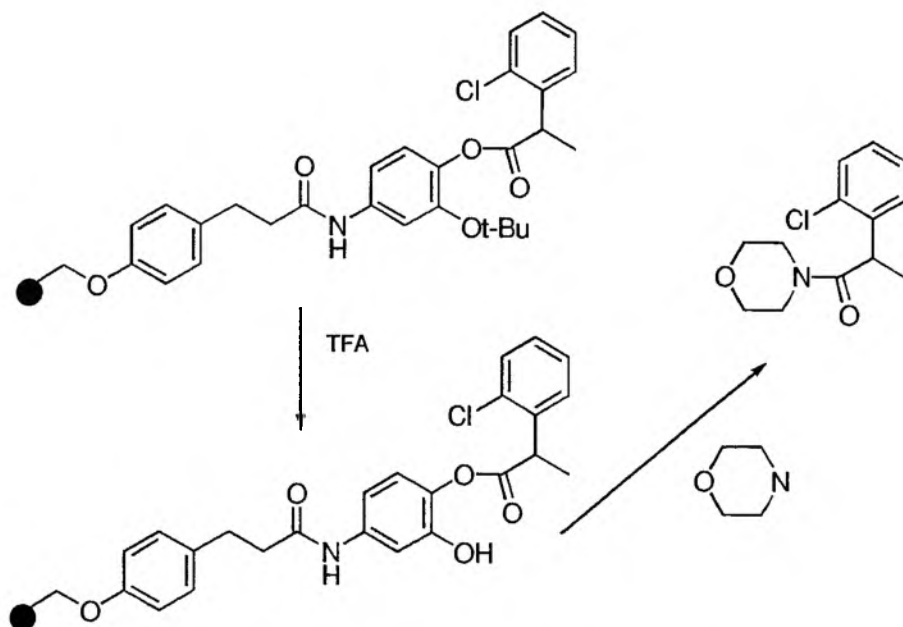


Schemat 28. Zastosowanie tioketalowego łącznika safety catch do immobilizacji i funkcjonalizacji kwasów karboksylowych

Innym ciekawym przykładem jest łącznik tioketalowy z hydroksylową grupą kotwiczącą, przedstawiony na schemacie 28. Posłużył on do kotwiczenia kwasów karboksylowych. Łącznik przed rozszczepieniem jest aktywowany przez desulfuryzację w obecności chloranu(VII) rtęci(II), a następnie poddawany działaniu światła o długości fali 350 nm, w celu odłączenia sfunekjonalizowanego kwasu karboksylowego.

Aktywacja przedstawionych powyżej łączników (Schemat 27, 28) zachodzi pod wpływem czynnika alkilującego lub hydrolizy w obecności soli rtęci. Specyficznym przykładem łącznika *safety catch* jest łącznik 4-hydroksi-3-*tert*-butoksyfenylowy (BuPhe, Schemat 29), którego aktywacja polega na działaniu kwasem triflu-

oroctowym [45]. Usunięcie ugrupowania *tert*-butylowego umożliwia odłączenie zakotwiczonych kwasów karboksylowych pod wpływem amin, dające amidy.

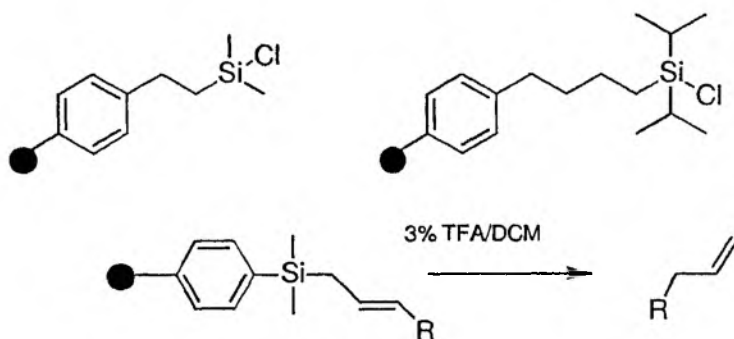


Schemat 29. Struktura i działanie łącznika BuPhe

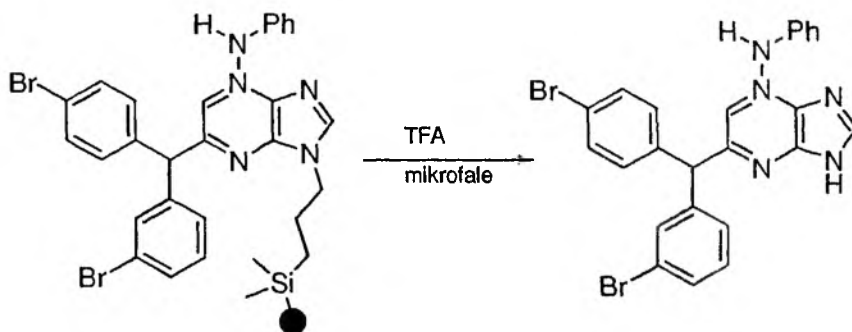
3.5. ŁĄCZNIKI BEZŚLADOWE (*TRACELESS LINKERS*)

Większość łączników wprowadza do syntetyzowanej molekuly „pozostałość” w postaci grupy funkcyjnej. Jest ona używana w celu przyłączenia molekuly do łącznika np. poprzez grupę karboksylową, amidową czy grupę hydroksylową. Jednakże nie jest to wskazane, szczególnie, gdy tworzona jest biblioteka różnych klas związków. Z tego względu wprowadzono do SPOS łączniki nie pozostawiające żadnej grupy funkcyjnej w miejscu przyłączenia w odłączanej molekułe. Są to tzw. łączniki bezśladowe, które po rozszczepieniu tworzą wiązanie C–H lub C–C od strony odłączanej molekuly [5]. Największą grupę łączników bezśladowych stanowią łączniki siliłowe (Schemat 30). Są one bardzo czułe na działanie kwasów, pod wpływem których ulegają odłączeniu zsintetyzowanej molekuly. Dodatkową ich zaletą jest, podobnie jak w przypadku siliłowych grup ochronnych, możliwość selektywnego rozszczepienia za pomocą jonu fluorkowego (np. działając CsF lub R_4NF). Ciekawą metodą rozszczepiania łącznika siliłowego wykorzystano w przypadku otrzymywania pochodnych puryn [46] (Schemat 31). Działanie promieniowaniem mikrofalowym w obecności kwasu jako odczynnika rozszczepiającego podnosi czystość otrzymanych związków. Naświetlanie promieniowaniem mikrofalowym

wym podniosło czystość otrzymanych związków z 66% do 93% (czystość oznaczono za pomocą HPLC). Łącznik siliłowy w tym przypadku, mimo że przez autorów oryginalnego artykułu został nazwany bezśladowym, nie spełnia wymagań określonych w definicji. Niestety taka praktyka „naciągania” prowadząca do zamieszania w terminologii jest spotykana w literaturze, ale nie jest godna naśladowania.

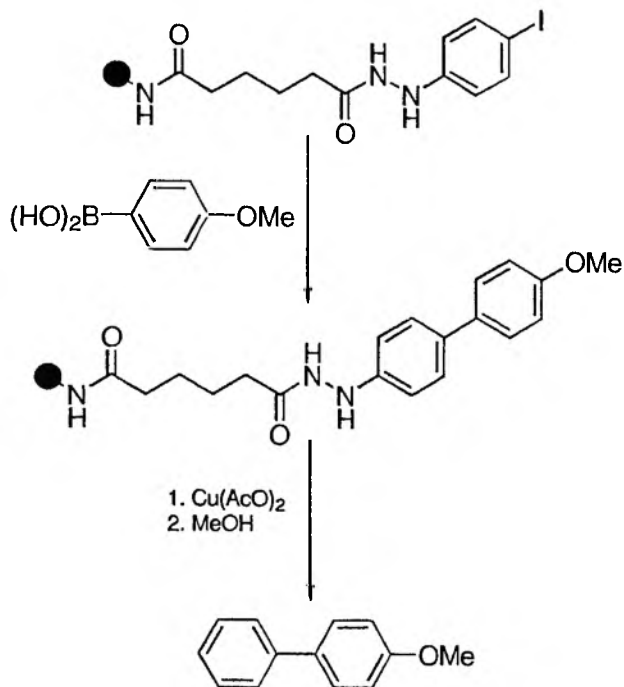


Schemat 30. Przykłady prekursorów łączników siliłowych i przykład ich rozszczepiania



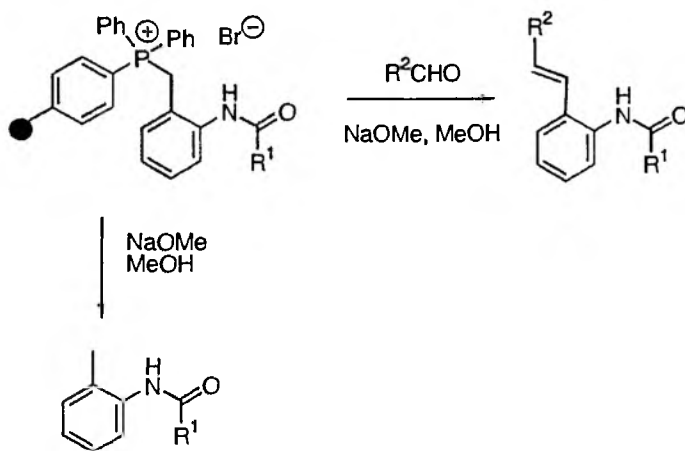
Schemat 31. Przykład łącznika siliłowego, rozszczepialnego pod wpływem TFA i promieniowania mikrofalowego

Czynnikami odłączającymi syntetyzowane molekuly podczas stosowania łączników bezśladowych mogą być również utleniacze [47]. Żel, przedstawiony na schemacie 32 wykorzystywano w reakcji Suzuki, Stille i Hecka do otrzymywania alkenów, alkinów i pochodnych biarylowych. Po przeprowadzeniu reakcji, ugrupowanie hydrazydowe łącznika jest utleniane do ugrupowania diazowego za pomocą octanu miedzi(II) i rozszczepiane w obecności czynnika nukleofilowego – metanolu. Produktem ubocznym, powstającym podczas rozszczepienia jest gazowy azot. W tym przypadku tworzy się nowe wiązanie C–H.



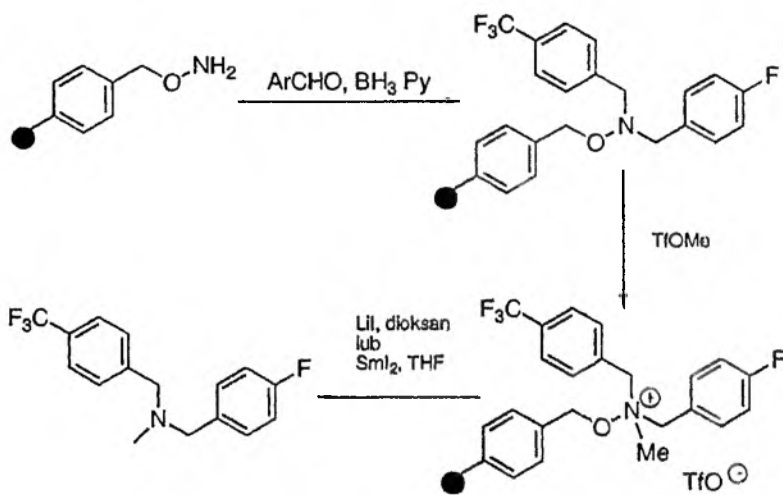
Schemat 32. Wykorzystanie łącznika bezśladowego, rozszczepialnego pod wpływem utleniacza, w syntezie pochodnej bifenylu za pomocą reakcji Suzuki

Innym przykładem łącznika bezśladowego jest łącznik oparty na związku fosforu, otrzymany z handlowo dostępnego żelu trifenylofosfinowego (Schemat 33). W zależności od warunków rozłączenia łącznika powstaje grupa metylowa bądź alken (w warunkach reakcji Wittiga).



Schemat 33. Zastosowanie łącznika bezśladowego na bazie trifenylofosfiny

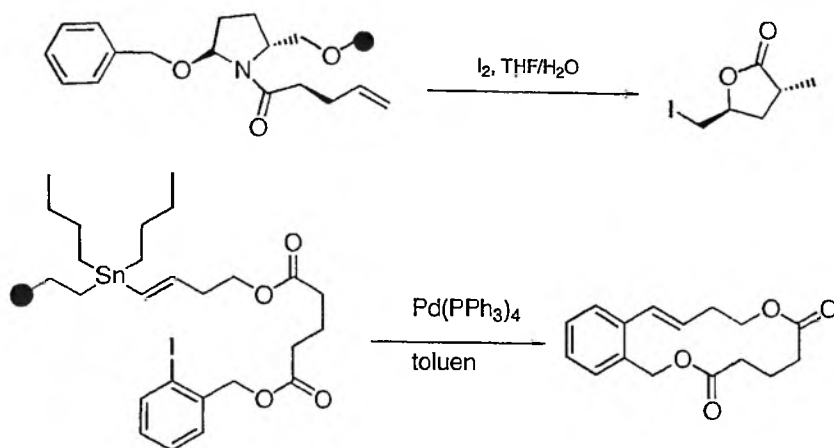
W SPOS stosowane są również łączniki określane przez autorów również mianem bezśladowych, które tworzą, wbrew przytoczonej definicji [5], nowe wiązanie C–N lub N–H od strony odczepianej molekuly. Przykładem jest żel *para*-aminooksymetylopolisterynowy [48], który posłużył do kotwiczenia aldehydów aromatycznych np. *para*-fluorobenzaldehydu (Schemat 34). Powstały oksym zredukowano za pomocą borowodorku w pirydynie i poddano ponownie reduktywnemu alkilowaniu *para*-trifluorometylobenzaldehydem, otrzymując alkoksyaminę. Rozerwanie wiązania N–O uzyskano pod wpływem jodku samaru (SmI_2) lub jodku litu (LiI) po uprzednim *N*-metylowaniu triflanem metylu (TfOMe). W wyniku takiego rozłączenia łącznika w otrzymywanej trzeciorzędowej aminie powstało nowe wiązanie C–N.



Schemat 34. Zastosowanie łącznika „bezśladowego” do tworzenia nowego wiązania C–N w odczepianej molekule

3.6. ŁĄCZNIKI ROZSZCZEPIALNE PRZEZ CYKLIZACJĘ (CYCLATIVE CLEAVAGE LINKERS – CCL)

Jeżeli wiązanie łączące zakotwiczone molekuly rozrywane jest pod wpływem reaktywnego czynnika zawartego w innej części odłączanej molekuly, to istnieje możliwość połączenia procesu rozszczepienia łącznika i cyklizacji w jednym etapie. Łączniki umożliwiające tego typu odłączenie w znaczący sposób ułatwiają „obróbkę” przeprowadzonej reakcji. Tylko zaprojektowana molekula ulega odszczepieniu i cyklizacji, podczas gdy produkty uboczne i przejściowe nie mogą cyklizować, a więc pozostają związane z fazą stałą. Łączniki CCL wykorzystano do otrzymywania laktonów i laktamów (Schemat 35). Możliwe jest również wykorzystanie procesu cyklizacji do otrzymywania laktonów o dużej liczbie członów w pierścieniu [5].



Schemat 35. Otrzymywanie laktonów z wykorzystaniem łączników powodujących proces cyklizacji

PODSUMOWANIE

Z dokonanego przeglądu najnowszej literatury dotyczącej syntetycznej chemii organicznej wynika, że olbrzymią większością łączników wykorzystywanych do immobilizacji związków syntetyzowanych na fazie stałej stanowią łączniki rozszczepiane przez kwasy (ok. 46%) oraz odczynniki nukleofilowe (ok. 26%) [7]. Najczęściej wykorzystywane łączniki – labilne pod działaniem kwasów – to klasyczny łącznik Wanga, Rinka oraz grupa łączników trytylowych. Ponadto, ważną rolę w kotwiczeniu związków aromatycznych spełniają łączniki silylowe. Obecnie, ze względu na preferencję metod umożliwiających syntezę różnorodnych produktów, do metodologii SPOS wprowadzane są coraz częściej nowe łączniki bezśladowe, łączniki modyfikujące reaktywność substratów i pozwalające na rozbudowę szkieletu węglowego przez użycie reagentów metaloorganicznych.

PODZIĘKOWANIE

Autorzy są wdzięczni Panu Prof. J.W. Morzyckiemu za pomocne uwagi w czasie przygotowania artykułu.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] W. Lewgowski, A. Stańczak, *Farmacja Polska*, 2001, 57, 11.
- [2] I.Z. Siemion, *Wiad. Chem.*, 1998, 52, 311.
- [3] F.Z. Dörwald, *Organic Synthesis on Solid Phase*, 2nd ed. Wiley-VCH: Weinheim, 2002
- [4] R. Łaźny, A. Nodzeńska, *Wiad. Chem.*, 2003, 57, 587.

- [5] D. Maclean, J.J. Baldwin, V.T. Ivanov, Y. Kato, A. Shaw, P. Schneider, E.M. Gordon, *Pure Appl. Chem.*, 1999, **71**, 2349.
- [6] I.W. James, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 4855.
- [7] F. Guillier, D. Orain, M. Bradley, *Chem. Rev.*, 2000, **100**, 2091.
- [8] S. Bräse, S. Dahmen, *Linker for Solid-phase Synthesis [w:] Handbook of Combinatorial Chemistry*: K.C. Nicolaou, R. Hanco, W. Hartwig, Eds., Chapter 4, Wiley-VCH, New York, 2002.
- [9] *Combinatorial chemistry: Synthesis and Application*, S.R. Wilson, A.W. Czarnik, Eds Wiley & Sons New York, 1997.
- [10] P. Seneci, *Solid-Phase Synthesis and Combinatorial Technologies*. John Wiley and Sons, New York, 2000.
- [11] R.B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 2149.
- [12] S. Bräse, J. Köbberling, D. Enders, R. Lazny, M. Wang, S. Brandtner, *Tetrahedron Lett.* 1999, **40**, 2105.
- [13] Katalog firmy NovaBiochem, 2000.
- [14] R. Lazny, M. Sienkiewicz, S. Bräse, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 5825.
- [15] R. Lazny, A. Nodzewska, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 2441.
- [16] R. Lazny, M. Michalak, *Synlett*, 2002, 1931.
- [17] R. Lazny, A. Nodzewska, K. Wolosewicz, *Synthesis*, 2003, 2858.
- [18] D.S. Brown, J.M. Reville, R.E. Shute, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 8533.
- [19] C. Ame, M.C. Fournie-Zaluski, B.D. Roques, F. Cornille, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 8973.
- [20] I. Suchecki, M. Perez, P.D. Orvens, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 3274.
- [21] G.E. Atkinson, P.M. Fischer, P.M. Chan, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 5048.
- [22] F. Alberico, N. Kneib-Cordonier, S. Biancalana, L. Gera, R. I. Mosada, D. Hudson, G. Barany, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 3730.
- [23] J.K. Jensen, J. Alsina, M.F. Songster, J. Vägner F. Alberico, G. Barany, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 5441.
- [24] F. Albericio, G. Barany, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 1015.
- [25] S. Kobayashi, Y. Aoki, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 7345.
- [26] L.A. Thompson, J.A. Ellman, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 9333.
- [27] C.C. Leznoff, J.Y. Wong, *Can. J. Chem.*, 1973, **51**, 3756.
- [28] C.C. Leznoff, S. Greenberg, *Can. J. Chem.*, 1976, **54**, 3824.
- [29] R. Hodge, B. Waterhouse, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1983, 2319.
- [30] R. Maltais, M. Bérubé, O. Marion, R. Labrecque, D. Poirier, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 1691.
- [31] C.M. Huwe, H. Künzer, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **40**, 683.
- [32] N. Edge, A.M. Bray, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **40**, 7119.
- [33] J.H. Kirchhoff, S. Bräse, D. Enders, *J. Comb. Chem.*, 2001, **3**, 71.
- [34] Informacja Techniczna firmy Argonaut Technologies: <http://www.agrotech.com>.
- [35] A.M. Murphy, R. Dagnino, P.L. Vallar A.J. Trippie, S.L. Sherman, R.H. Lumpkin, S.Y. Tamura, T.R. Webb, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 3156.
- [36] A. Lee, L. Huong, J.A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **121**, 9907.
- [37] I. Vlattas, J. Dellureficio, R. Dunn, I.I. Stywu, J. Stonton, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 7321.
- [38] B.A. Lorsbach, R.B. Miller, M. Kurth, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 8716.
- [39] A.R. Karitzky, S.A. Belyakow, Y. Fong, J.S. Kicly, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 8501.
- [40] I. Hughes, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 7595.
- [41] K.C. Nicolaou, J. Pastor, N. Winssiger, F. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 5132.
- [42] F. Rabanal, E. Giriat, F. Alberico, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 1449.
- [43] S. Peukert, B. Giese, *J. Org. Chem.*, 1988, **36**, 9045.
- [44] S.E. Gibson, N.J. Hales, M.A. Peplow, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 1417.

-
- [45] C.L. Beech, J.R. Coope, G. Fairley, P.S. Gilbert, B.G. Main, K. Plé, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 2240.
[46] K. Kim, B. Wang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 2001, 2268.
[47] F. Stieber, U. Grether, H. Waldman, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1999, **38**, 1073.
[48] M. Gustafsson, R. Olsson, C.M. Andersson, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 133.
[49] D. Fattori, P. D'Andrea, M. Porcelloni, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 811.

Praca wpłynęła do Redakcji 2 września 2003

**KWASY ŻÓLCIOWE JAKO KOMPONENTY
ARCHITEKTONICZNE W CHEMII
SUPRAMOLEKULARNEJ**

**BILE ACIDS AS ARCHITECTURAL COMPONENTS
IN SUPRAMOLECULAR CHEMISTRY**

Zenon Łotowski

*Instytut Chemii, Uniwersytet w Białymstoku,
Al. J. Piłsudskiego 11/4, 15-443 Białystok*

Abstract

Wprowadzenie

1. Układy cykliczne
 - 1.1. Cyklocholany
 - 1.2. Cholafany
 - 1.3. Inne struktury cykliczne
2. Układy acykliczne
 - 2.1. Struktury typu szczelinowego
 - 2.2. Inne struktury acykliczne
3. Kompleksy inkluzyjne (klatraty)
4. Kwasy żółciowe w chemii kombinatorycznej

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Zenon Łotowski urodził się w 1961 roku w Białymstoku. Ukończył studia na Wydziale Matematyczno-Przyrodniczym Filii Uniwersytetu Warszawskiego w Białymstoku w roku 1985, po czym przez kilka lat pracował w szkole jako nauczyciel chemii. Stopień naukowy doktora uzyskał na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego w roku 1995 za pracę: „Synteza 17-azasteroidów z łańcuchem bocznym na atomie azotu”. Obecnie jest zatrudniony na Uniwersytecie w Białymstoku na stanowisku adiunkta. Zajmuje się chemią produktów naturalnych, w szczególności chemią steroidów.

ABSTRACT

One of the most important fields in modern synthetic chemistry is the preparation of molecules which can recognize and bind others and then catalyze transformations of the bound molecules i.e. „artificial enzymes”, and the construction of systems which can reproduce themselves or otherwise store and process information at the molecular level [5–8]. The above mentioned properties of these novel synthetic structures will result not only from the presence therein of the various required elements, but also from their relative arrangements in space and the three-dimensional shape of the overall assembly. In other words, spatially separated elements combine to achieve an overall effect in these structures. Hence, there will be a requirement for molecules with well-defined geometries in which conformational freedom is kept under close control. This criterion can be met by designs based on rigid frameworks. The steroid nucleus is one of the largest rigid units which is readily available. There are many steroidal compounds which might be chosen as starting materials for more elaborate frameworks. However, bile acids are the most valuable group of these compounds due to their chemically different hydroxyl groups, enantiomeric purity, unique amphiphilicity, availability and low cost.

Bile acids are natural polyhydroxylated steroidal acids existing in bile as sodium salts of *N*-acyl derivatives of glycine and taurine. They are synthesized from cholesterol and can solubilize hydrophobic substances by the formation of micellar aggregates and thus help in the digestion of fat lipids.

In this review applications of bile acids as building blocks in the synthesis of macrocyclic and also open-chained supramolecular hosts are presented.

WPROWADZENIE

Jedną z podstawowych właściwości żywego organizmu jest przeprowadzanie z dużą szybkością złożonych reakcji chemicznych w temperaturze otoczenia. Czynniki, pełniącymi rolę katalizatorów biologicznych, są szczególnego rodzaju białka, zwane enzymami. Spośród szeregu niezwykle interesujących właściwości enzymów należy wymienić przede wszystkim:

- 1) bardzo dużą szybkość katalizowanych nimi reakcji;
- 2) bardzo wysoką selektywność i specyficzność reakcji;
- 3) absolutną swoistość optyczną dla przynajmniej części swoich substratów, wykazywaną przez większość enzymów;
- 4) współdziałanie wielu z nich z molekułami niebiałkowymi koenzymami, modyfikującymi budowę przestrzenną białkowego katalizatora.

Procesy enzymatyczne związane są z jeszcze jedną grupą makrocząsteczek, tzw. receptorów, zdolnych do uaktywnienia enzymu, a tym samym zainicjowania reakcji kontrolowanych enzymatycznie.

Białko enzymu pełni swą funkcję katalityczną z wykorzystaniem ściśle określonych fragmentów, a nie całej cząsteczki. To szczególne miejsce w molekułe, biorące bezpośredni udział w katalizowaniu reakcji, nazywane jest centrum aktywnym. Jest to swego rodzaju zagłębienie lub szczelina na powierzchni enzymu. Podstawowymi warunkami działania enzymu muszą być zatem:

- 1) zachowanie naturalnej konformacji przestrzennej centrum aktywnego;
- 2) obecność tak w cząsteczce substratu, jak i w centrum aktywnym, odpowiednich grup atomów (grup funkcyjnych), zdolnych do reagowania między sobą, a tym samym utworzenia kompleksu enzym-substrat;
- 3) bardzo dobre lub wręcz idealne dopasowanie przestrzenne substratu z enzymem z uwagi na fakt, że ich wzajemne wiązanie odbywa się z udziałem słabych wiązań chemicznych.

Drugim procesem, uznawanym przez biologów za fundamentalny dla powstania i rozwoju życia, jest transport przez błony. Zarówno komórka od otaczającego ją środowiska, jak i poszczególne struktury subkomórkowe od cytoplazmy, są oddzielone błonami o ograniczonej i ściśle sprecyzowanej przepuszczalności. Układ taki pozwala na utrzymanie stałej i regulowanej łączności pomiędzy procesami biochemicznymi, odbywającymi się w poszczególnych strukturach, oraz pomiędzy komórką i środowiskiem. Łączność ta utrzymywana jest przez trzy rodzaje zjawisk: dyfuzję, pinocytozę oraz aktywny transport, czyli katalizowane enzymatycznie przenikanie substancji w kierunku niezgodnym ze spadkiem stężeń, lub też transport („przeciąganie”) substancji o większych cząsteczkach przez pory błony o mniejszej średnicy przy udziale nośników białkowych (tzw. białek transportujących) [1].

Badania zarówno katalizy enzymatycznej, jak i procesów transportu przez błony, są bardzo ważnym elementem poznawania istoty procesów życiowych. Ze względu na wysokie koszty, związane z wykorzystaniem związków, wyizolowanych

z układów biologicznych, syntezuje się i bada chemiczne układy modelowe, posiadające cechy enzymów, takie jak:

- 1) dokładnie zdefiniowana geometria cząsteczki o „zamrożonej”, ściśle określonej przestrzennej konformacji. Kryterium to spełniają struktury, oparte na sztywnym szkielecie, mającym budowę pierścieniową;
- 2) zdolność do szybkiego i łatwego wiązania substratu za pomocą sił niekowalencyjnych, a także regulowania powinowactwa do cząsteczki gościa oraz szybkiej i łatwej dysocjacji po zakończeniu reakcji. Sama reakcja kompleksowania i dekompleksowania substratu powinna przebiegać selektywnie i specyficznie, bez zmiany budowy centrum aktywnego modelu enzymu, gdyż jest to warunkiem dalszej zdolności cząsteczki do katalizowania kolejnych reakcji;
- 3) duża reaktywność modelu, wyrażająca się jak największym stosunkiem ilości substratu, który uległ przemianie, do czasu tej przemiany.

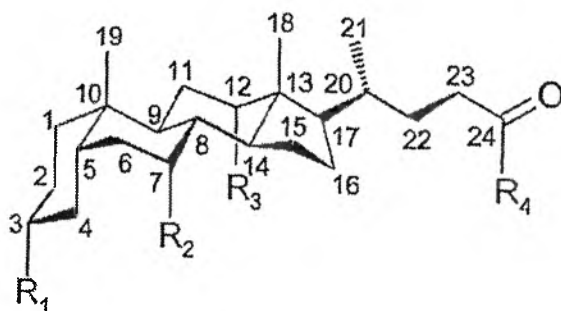
Możliwość dowolnego modyfikowania struktury syntetycznych modeli enzymów pozwala ponadto na analizowanie wpływu różnych jednostek strukturalnych na parametry fizykochemiczne, determinujące zarówno procesy katalizy, jak i transportu [2–9].

Powyższe wymagania najlepiej zdają się spełniać związki steroidowe, co spowodowało ich liczne i szerokie zastosowania w syntezie supramolekularnych gospodarzy [6]. Spośród wielu steroidów, najbardziej wartościową grupę stanowią kwasy żółciowe [10a]. O tak istotnym znaczeniu tej grupy związków zadecydowały przede wszystkim ich unikalne cechy, takie jak:

- 1) duża liczba grup hydroksylowych o zróżnicowanej reaktywności chemicznej;
- 2) czystość enancjomeryczna;
- 3) wyjątkowa amfifilowość, związana z obecnością dwóch stron (ang. *faces*) cząsteczki: węglowodorowej – hydrofobowej, oraz mającą grupy wodorotlenowe i karboksylową – hydrofilowej;
- 4) łatwa dostępność i niskie koszty steroidowych substratów.

Kwasy żółciowe (schemat 1) są steroidowymi polihydrosykwasami, pochodnymi kwasu cholanowego (5 β -cholan-24-owego, **1**), wyodrębnianymi z układu trawiennego kręgowców. Charakterystyczne dla wszystkich kwasów żółciowych jest połączenie *cis* pierścieni A i B oraz pozycja α grup hydroksylowych; łańcuch boczny, złożony zwykle z 5 atomów węgla, zawiera grupę karboksylową.

Synteza supramolekularnych gospodarzy w oparciu o kwasy żółciowe wymaga bardzo często zastosowania selektywnego zabezpieczania określonych grup hydroksylowych w cząsteczce steroidu. Problemowi temu poświęcona jest praca przeglądowa [10b].



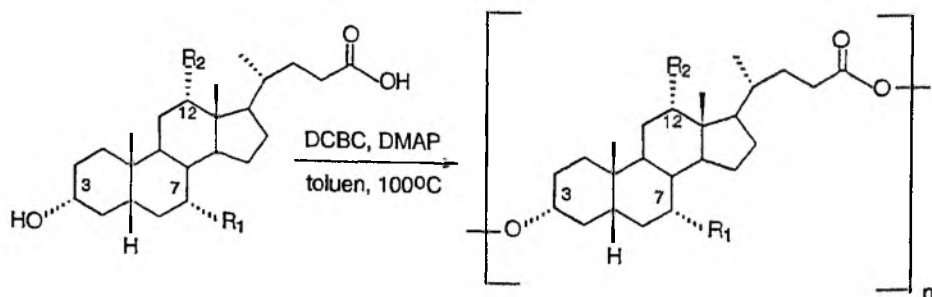
| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | Nazwa kwasu |
|----|----------------|----------------|----------------|---|--------------------|
| 1 | H | H | H | OH | cholanowy |
| 2 | OH | OH | OH | OH | cholowy |
| 3 | OH | OH | H | OH | chenodeoksycholowy |
| 4 | OH | H | OH | OH | deoksycholowy |
| 5a | OH | OH | OH | NHCH ₂ COOH | glikocholowy |
| 5b | OH | OH | OH | NH(CH ₂) ₂ SO ₃ H | taurocholowy |
| 6 | OH | H | H | OH | litocholowy |

Schemat 1

1. UKŁADY CYKLICZNE

1.1. CYKLOCHOLANY

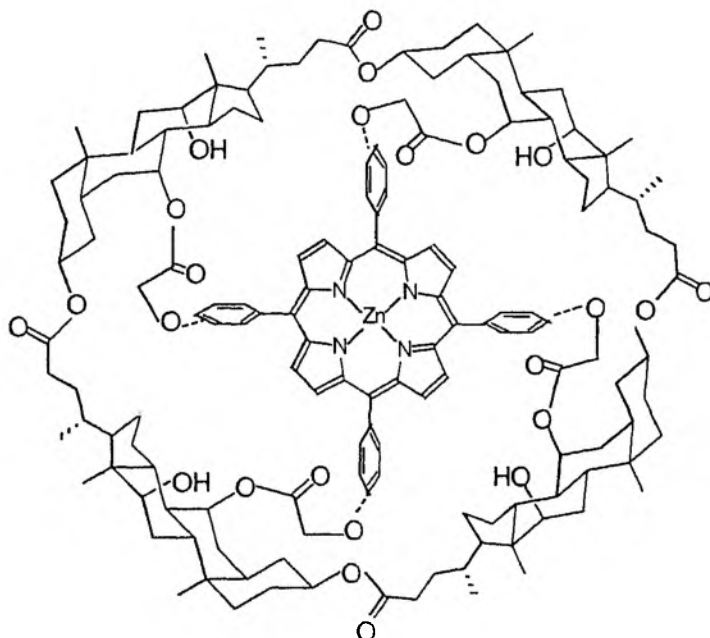
Cyklocholany są makrocyklicznymi poliestrami (makrolaktonami), powstałymi w wyniku cyklizacji typu „głowa do ogona” od dwóch do ośmiu jednostek kwasu żółciowego. Generalna procedura syntezy cyklicznych oligomerów tego typu opiera się na zmodyfikowanej makrolaktonizacji Yamaguchi’ego [11] z zastosowaniem chlorku 2,6-dichlorobenzoiłu (DCBC) oraz 4-*N,N*-dimetyloaminopirydyny (DMAP) jako czynników sprzęgających (schemat 2) [12–20].



Schemat 2

Gao i Dias opisali procedurę makrolaktonizacji kwasu lithocholowego z zastosowaniem dicykloheksylokarbodiimidu (DCC) zamiast DCBC. Z uwagi na to, iż w tych warunkach nie zachodzi konkurencyjna reakcja benzoilowania grupy 3α -hydroksylowej, możliwe było osiągnięcie znacząco wyższych wydajności cyklotrimery w porównaniu z reakcją Yamaguchi'ego dla tego samego substratu [21].

Syntezę oraz zdolności kompleksujące cyklocholanów „okrywających” układ porfiryny (7) badali Bonar-Law i Sanders [22–24].



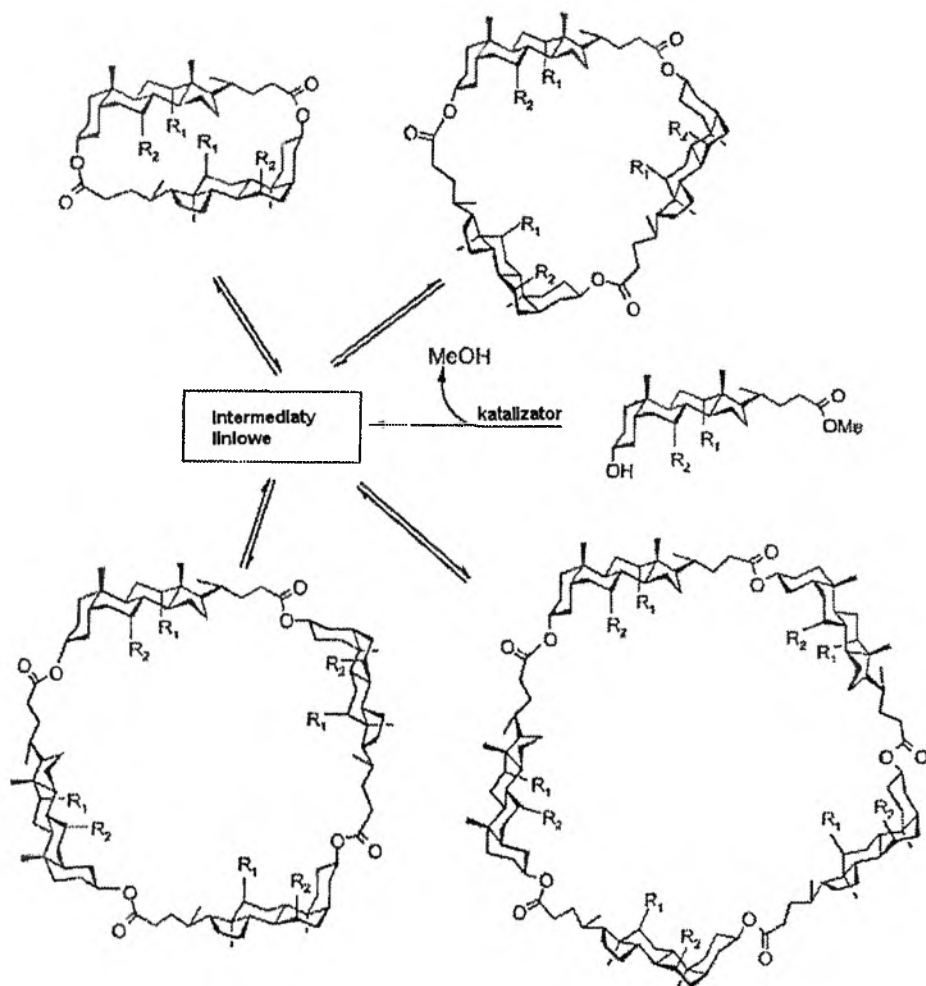
7

Układ ten badano w kierunku rozpoznania i wiązania różnego rodzaju alkaloidów; wykazano, iż „otoczka” (ang. *bowl*) w sposób selektywny kompleksuje cząsteczkę morfiny za pośrednictwem wiązań koordynacyjnych azot alkaloidowy–cynk oraz wiązań wodorowych pomiędzy polarnymi grupami funkcyjnymi ligandu i czterema współbieżnymi grupami hydroksylowymi gospodarza.

Drugą, interesującą grupę makrocyclicznych receptorów, otrzymaną przez tych samych badaczy, stanowią superstruktury pokazane na schemacie 3 [25–28]. Podstawą ich konstrukcji są steroidowe „kołpaki” (ang. *caps*), zbudowane z dwóch cząsteczek kwasu cholowego, makrodilaktonizowanych metodą Yamaguchi'ego i tworzących osłonę układu porfiryny, z którym połączone są za pośrednictwem dwóch mostków estrowych.

katalityczne $Zn(A)$, obserwowane w reakcjach transacylowania, przedstawiono w pracy [26].

Dużych rozmiarów receptor $Zn_2(B)$ okazał się być silnym czynnikiem wiążącym substraty, zdolne do oddziaływania z oboma centrami zawierającymi cynk. Zgodnie z tymi przewidywaniami, szczególnie trwałe kompleksy tworzyły cząsteczki 4,4'-bipirydyny (9) i 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanu (10).



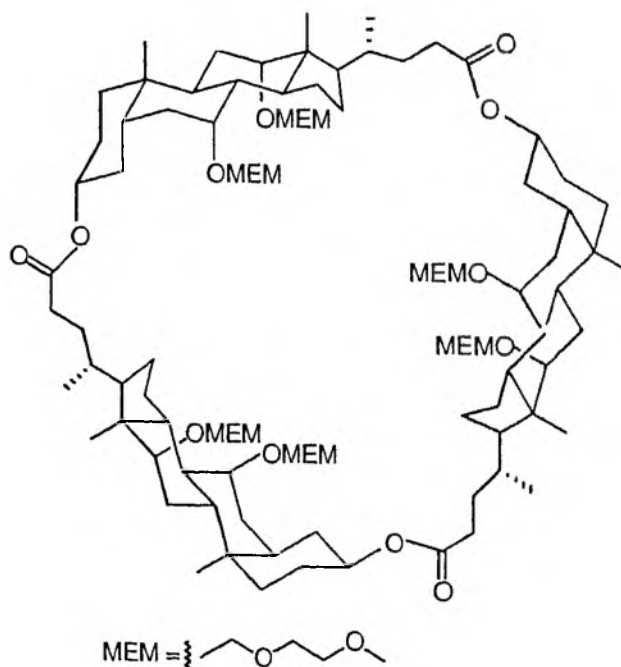
Schemat 4

Z kolei struktury typu C i $Zn(C)$ wykazywały zdolności rozpoznawania i wiązania polioli i węglowodanów [28]. Badania udowodniły, że obecność jonu metalu, mającego właściwości kwasu Lewisa, silnie wpływała na procesy kompleksowania. Jednakże szczelina w receptorze $Zn(C)$ okazała się zbyt duża dla cząsteczek piranozydów, wskutek czego nie dochodziło do optymalnego oddziaływania gościa

zarówno z cynkiem metaloporfiryny, jak i grupami OH „kolpaka”. Wzrost oddziaływań, związanych z kompleksowaniem cukrów prostych, zaobserwowano po dodaniu stechiometrycznych ilości wody lub metanolu, których cząsteczki współuczestniczyły w tworzeniu wiązań wewnątrz szczeliny, powodując w ten sposób wzrost jej geometrycznej komplementarności w stosunku do kształtu molekuly gościa – węglowodanu.

Reakcje cyklizacji, opisane wyżej, zachodziły w warunkach kontroli kinetycznej. Brady i Sanders zaprezentowali efektywną i szybką metodę syntezy cyklocholanów z odpowiednich monomerów poprzez transestryfikację równowagową w toluenie z zastosowaniem metanolanu potasu oraz dicykloheksylo-18-crown-6 jako katalizatorów (schemat 4) [29, 30]. Proces ten, zachodzący w warunkach kontroli termodynamicznej, nazwali „żywą” makrolaktonizacją, gdyż w trakcie jego przebiegu, w stanie równowagi, nieustannie dochodzi do rozpadu jednych i tworzenia nowych wiązań pomiędzy cholanowymi monomerami.

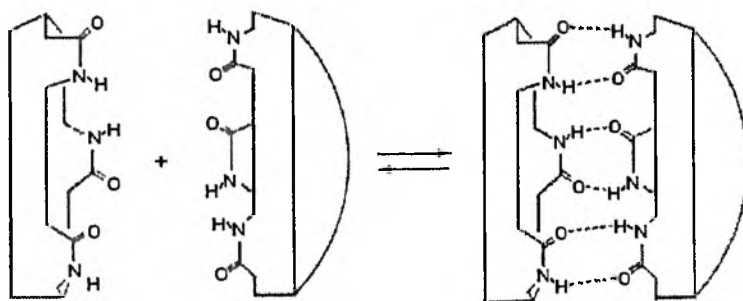
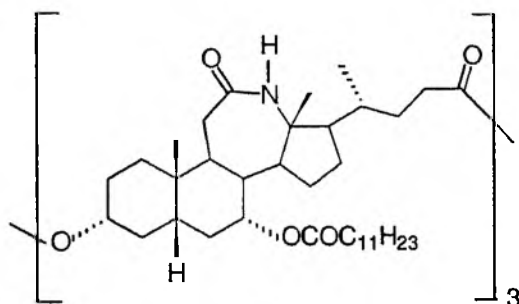
Jednocześnie Brady i Sanders zauważyli, że dodatek jonów metali alkalicznych (Li^+ , Na^+ , K^+ i Cs^+) bezpośrednio przed zastosowaniem katalizatora, wpływał na proporcje produktów w stanie równowagi, a tym samym pozwalał kierować syntezą cyklocholanów o określonych rozmiarach pierścienia. I tak, małe jony generalnie sprzyjały tworzeniu dużych pierścieni, podczas gdy dodatek jodku cezu przesuwał stan równowagi w kierunku tworzenia mniejszych.



Cyklocholany z grupami hydroksylowymi, zmodyfikowanymi w postaci eteru metoksyetoksymetylowego (MEM), wykorzystywano w badaniach nad kompleksowaniem jonów metali alkalicznych w rozpuszczalnikach organicznych [15, 25].

W makrocyklu (**11**), a także większych oligomerach, z grupami OH, zastąpio-nymi eterami MEM lub innymi acyklicznymi oligoeterami, szkielet steroidowy peł-nił rolę częściowo sztywnego „wysięgnika”* (ang. *spacer*) z funkcją podandu. Sta-łe trwałości kompleksów cyklocholanu (**11**) z badanymi jonami nie wskazywały jednak na istnienie silnych oddziaływań wewnątrz powstałych struktur, nie obser-wowano też selektywności kompleksowania konkretnych kationów.

Cyklotrimer (**12**), otrzymany przez Bonar-Lawa i Sandersa, wykazywał nad-zwyczaj wysoką tendencję do dimeryzacji w roztworze CCl_4 [16], co związane jest z tworzeniem międzycząsteczkowych wiązań wodorowych pomiędzy grupami ami-dowymi obu makropierścieni. Tworzący się dimer przypomina kształtem krótki walec (**12a**).

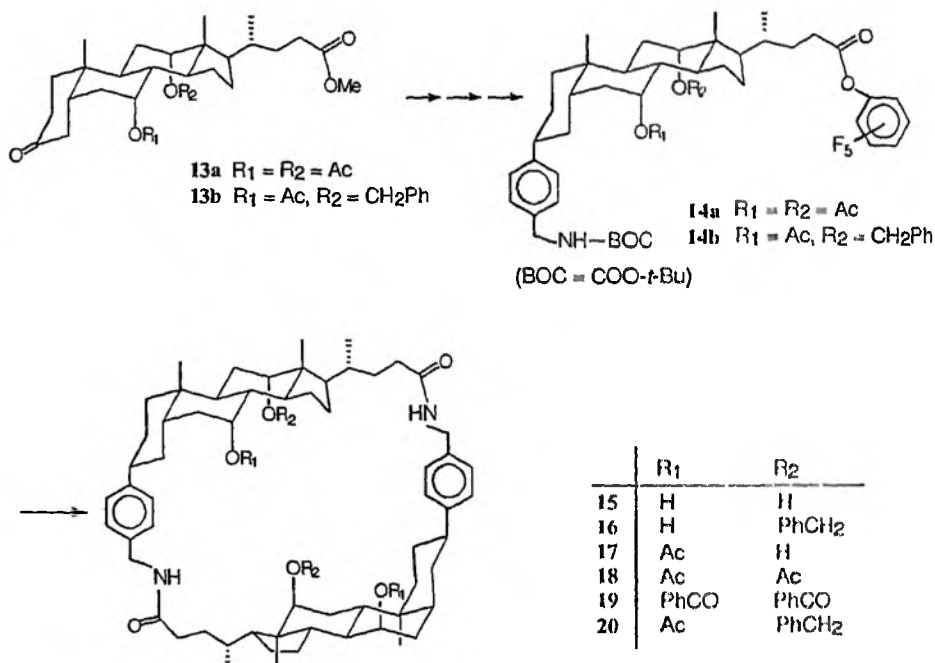


* Tłumaczenie zalecane przez Redakcję „Wiadomości Chemicznych”.

1.2. CHOLAFANY

Cholafany są strukturami makrocyklicznymi, zbudowanymi z dwóch do czterech cząsteczek kwasu żółciowego, połączonych za pośrednictwem różnego rodzaju grup atomów, spełniających rolę wysięgników [2]. Obszerne i wyczerpujące studia nad cholafanami – ich syntezą, właściwościami spektroskopowymi oraz wiązaniem niektórych pochodnych węglowodanów w rozpuszczalnikach organicznych – przeprowadzili Bonar-Law i Davis [8, 31–35].

Generalna procedura syntezy pierwszych cholafanów opierała się na połączeniu dwóch jednostek steroidowych sposobem „głowa do ogona” poprzez, zawierające pierścień benzenowy, wysięgniki (schemat 5) [8, 35a].

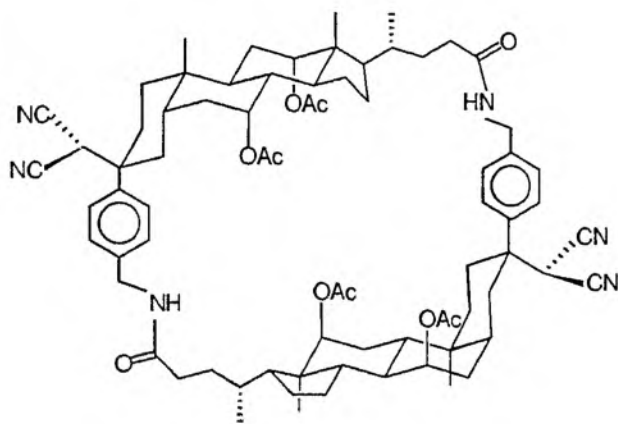


Schemat 5

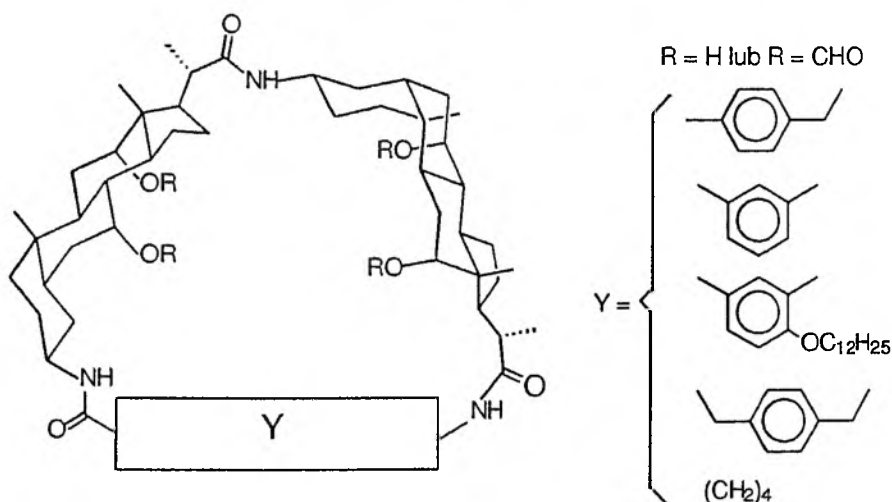
Zbudowany w ten sposób cholafan 15 posiadał unikalne właściwości amfifilowe, związane z obecnością dwóch stron: niepolarniej „strony β ” w zewnętrznej części makrocykla, powodującej łatwą rozpuszczalność cząsteczki w rozpuszczalnikach niepolarnych, oraz wysoce polarnej „strony α ”, z czterema grupami OH, stanowiącymi centra donorowo-akceptorowe w tworzeniu wiązań wodorowych z cząsteczką gościa wewnątrz makrocykla. Otrzymano także struktury z częściowo (16, 17) lub całkowicie (18–20) zabezpieczonymi grupami OH [32, 36]. Niezabezpieczony cholafan 15 okazał się być efektywnym receptorem glikozydów alkilowych w roztworze CDCl_3 . Cząsteczka gościa tworzyła we wnętrzu gospodarza mię-

dzycząsteczkowe wiązania wodorowe pomiędzy własnymi grupami OH, a współbieżnymi grupami hydroksylowymi i aminowymi receptora. Ważną konsekwencją wysokiej preorganizacji chiralnego makrocyklu była znacząca diastereoselektywność (5,5:1 odpowiednio dla β -D i α -D glukozydów) i enancjoselektywność (3:1 dla β -D i α -L anomerów). Z kolei zabezpieczenie grup OH powodowało obniżenie wartości stałych asocjacji: benzylocholan 16 tworzył mniej trwałe kompleksy niż 15.

Davis i Orchard otrzymali makrocykl 21 o odwróconej polarności cząsteczki, co osiągnęli przez dołączenie polarnych grup po zewnętrznej stronie (β) oraz pełne zabezpieczenie grup hydroksylowych po stronie wewnętrznej (α) [37].



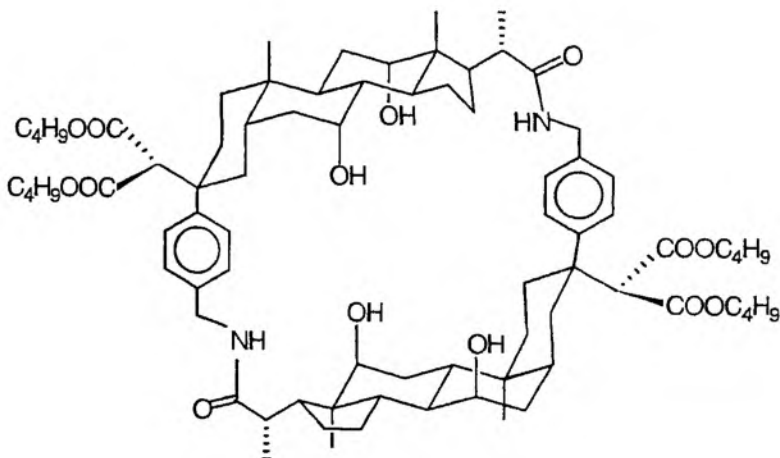
21



Schemat 6

Cząsteczka cholafanu **21**, która okazała się mniej giętka niż struktury **15–20**, tworzyła krystaliczny kompleks z dwiema cząsteczkami tetrahydrofuranu wewnątrz makrocyklu [38]. Kontynuując badania w tym kierunku, Davis i Walsh zsyntezowali serię cyklocholanamidów o regulowanych za pomocą odpowiednich wysięgników rozmiarach szczeliny receptora oraz jego sztywności (schemat 6) [39, 40].

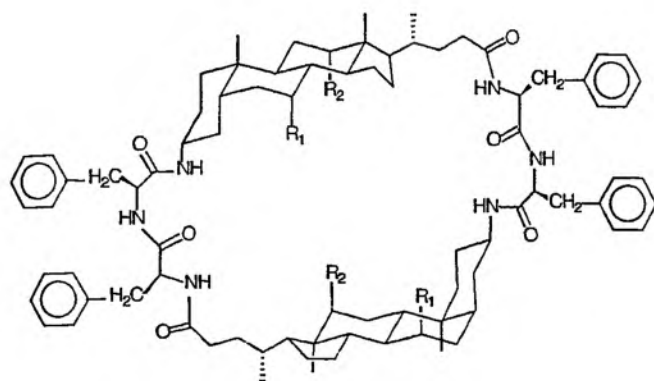
Jednakże, z powodu umiarkowanej sztywności i niewielkiej rozpuszczalności w rozpuszczalnikach organicznych, cholafany tego typu miały ograniczone zdolności wiążące. Niepowodzenie to skłoniło Davisa do opracowania nowej generacji cholafanów, charakteryzujących się posiadaniem dodatkowych łańcuchów alkilowych, zwiększających ich rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych, oraz skróceniem łańcucha bocznego, dzięki czemu wzrosła sztywność molekuł [41]. Wzór **22** przedstawia jeden z tego typu makrocykli, dobrze rozpuszczalny w CDCl_3 i posiadający większą sztywność niż wcześniej opisane struktury.



22

Cholafan ten tworzy 1:1 kompleks z *O*-oktylo- β -D-glukozydem w CDCl_3 z dużą stałą trwałości oraz umożliwia ekstrakcję *O*-metylo- β -D-glukozydu z roztworu wodnego do CHCl_3 .

Albert i Feigel otrzymali serię cyklopeptydów z udziałem związków steroidowych przez przyłączenie dwóch cząsteczek kwasu 3 α -aminochołanowego (lub jego pochodnych acetoksyłowych) do dwóch monomerów [42] bądź dimerów [43] fenyloalaniny (schemat 7).



23a $R_1, R_2 = H$

23b $R_1 = H, R_2 = OAc$

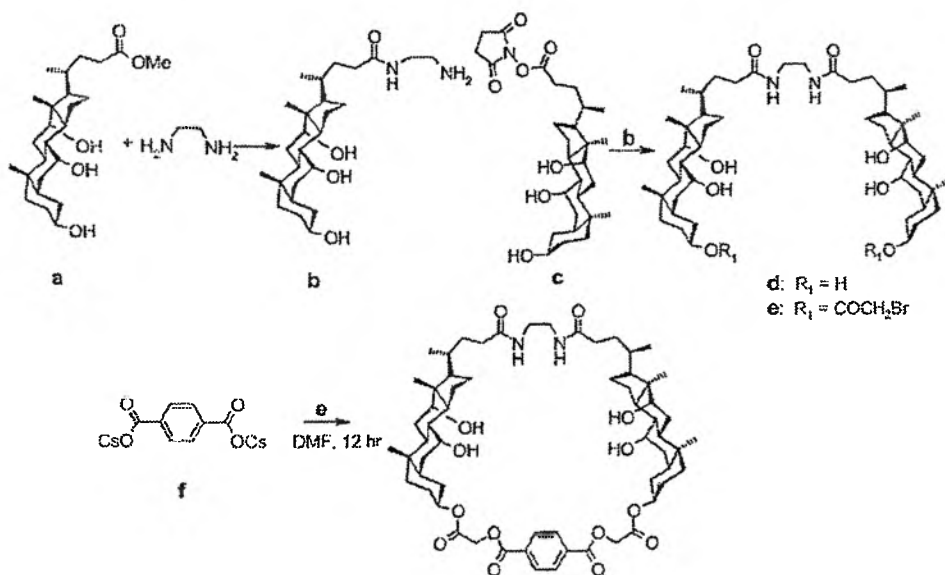
23c $R_1 = OAc, R_2 = OAc$

Schemat 7

Badacze analizowali konformacje części peptydowej tych makrocykli oraz wpływ podstawienia atomów wodoru w pozycjach 7 α i/lub 12 α grupami acetoksyłowymi na konformacje molekuł. Wyznaczyli również strukturę krystalograficzną jednego z cyklopeptydów i wykazali istnienie wewnątrzcząsteczkowych oddziaływań pomiędzy częścią peptydową i steroidową tego makrocyklu [44a].

Syntezę cyklofanów, zawierających cztery jednostki kwasu żółciowego, połączone wysięgnikiem lizynowym, oraz ich właściwości kompleksujące w stosunku do fenylo-2-naftyloketonu w wodzie, zaprezentowali Ariga i wsp. [44b].

Pandey i Singh otrzymali cholafan (24), zawierający etylenodiaminowy „łącznik” (ang. *linker*) pomiędzy łańcuchami bocznymi steroidu (kwasu cholowego) oraz tereftalanowy wysięgnik [45].

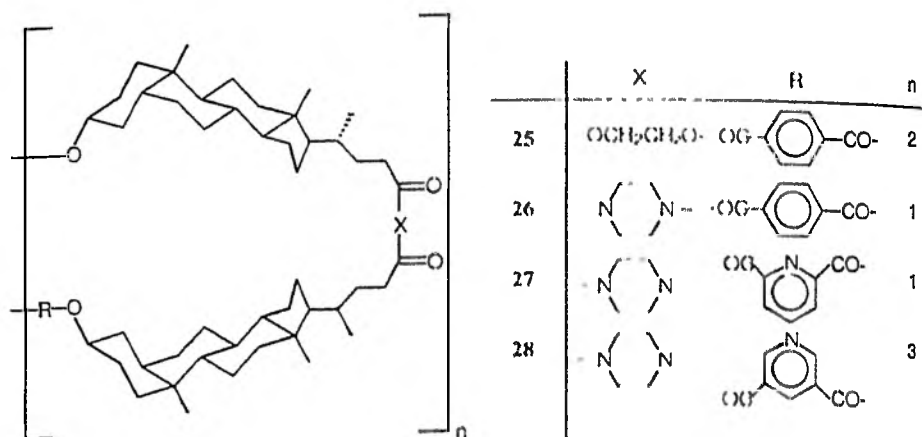


d: $R_1 = H$

e: $R_1 = COCH_2Br$

24

Z kolei Kolehmainen i wsp. dokonali syntezy szeregu nowych cholafanów, wykorzystując kwas litocholowy oraz glikol etylenowy bądź piperazynę jako „mostki”, zaś pierścień zamknięty został resztą kwasu tereftalowego lub izomerycznych kwasów pirydynodikarboksylowych (schemat 8) [46-48].



Schemat 8

Badania spektroskopowe oraz obliczenia metodami półempirycznymi wykazały, że związek 25 ma strukturę tetrameru, 26 i 27 są dimerami, zaś 28 heksamerem.

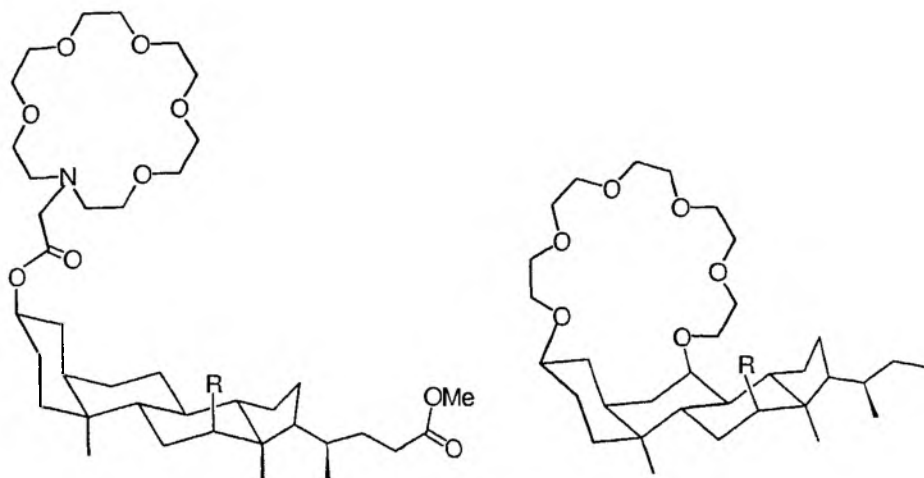
1.3. INNE STRUKTURY CYKLIczne

Serię eterów koronowych (etery azakoronowe 29a i 29b oraz cholakoronowe 30a i 30b, schemat 9) otrzymali Maitra i wsp. [49, 50].

Z względu na szczególnie duże powinowactwo do jonów K^+ i Rb^+ , związki tego typu mogą posłużyć jako potencjalne sensory jonów metali alkalicznych.

Kohmoto i wsp. opisali syntezę pierwszych cyklofanów bicyklicznych [51]. Jeden z nich, 31, o umiarkowanie sztywnej konstrukcji heksaol, zdolny jest do wiązania scieżki różnych organicznych molekuł gości, jak nitrofenole, glikopiranozydy i alaniny.

Irie i wsp. zaprojektowali metodę makrocyklizacji dla cholanu metylu z zastosowaniem $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -tetrametylo-*m*-ksylilendikarbamiianu dimetylu. W wyniku podwójnej transestryfikacji powstały dwa regioizomeryczne cyklofany 32a i 32b, które stanowią pierwszy przykład pary regioizomerycznych struktur tego typu [52].



29a R = 2-naftyl

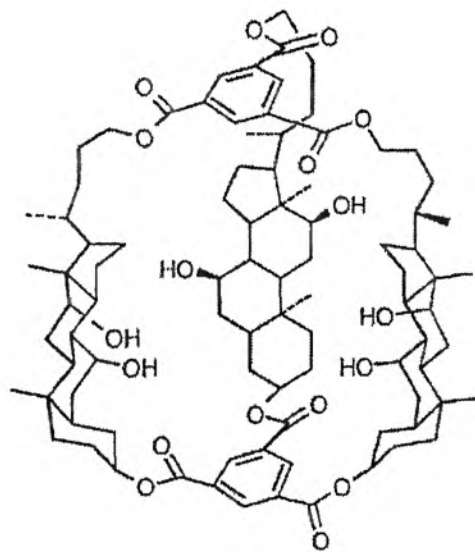
29b R = 1-pirenoil

29c R = OH

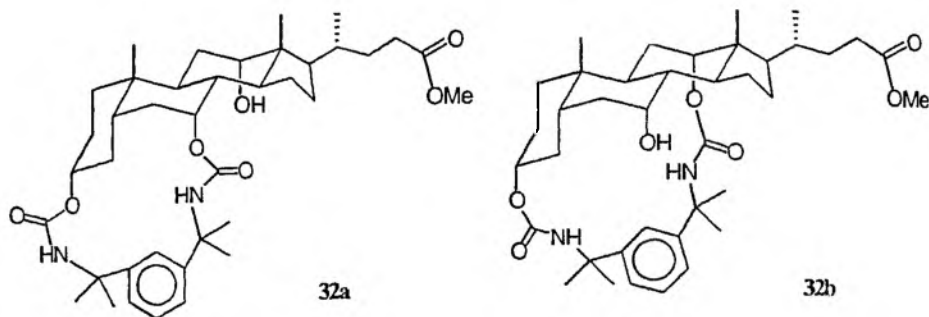
30a R = 1-pirenoil

30b R = OH

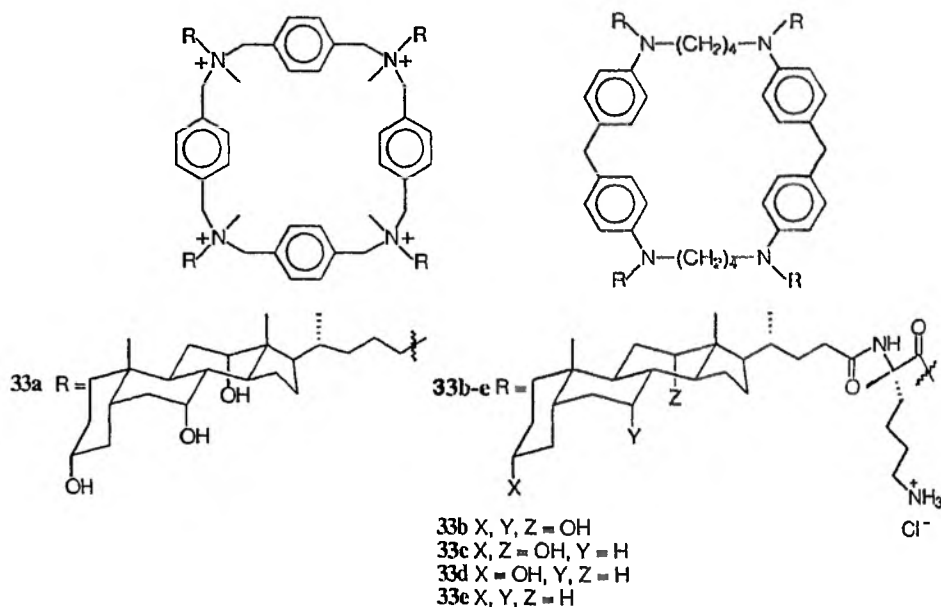
Schmat 9



31



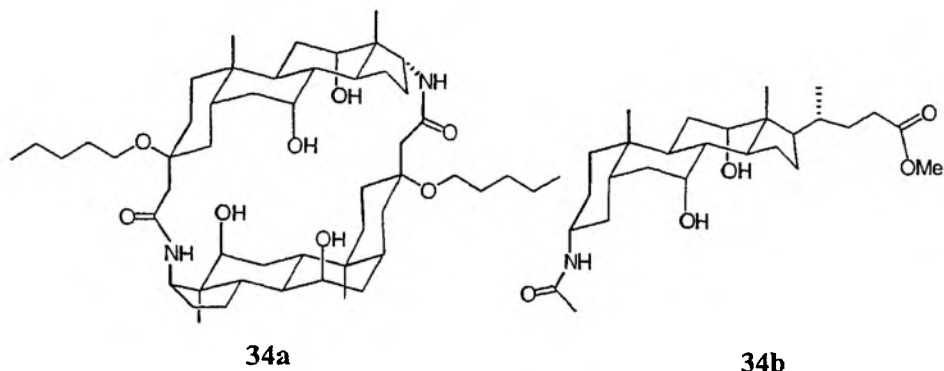
Natomiast Kikuchi i Murakami opracowali i przeprowadzili syntezę sztucznych receptorów membranowych **33a–33e** (schemat 10), składających się z czterech jednostek steroidowych, połączonych kowalencyjnie ze szkieletem tetraazaparycyklofanu. Związki o takiej strukturze wiążą efektywnie wiele pochodnych naftalenu zarówno w dwuwarstwach lipidowych, jak i roztworach wodnych [53].



Schemat 10

Steroidowy kryptand **34a** i jego związek modelowy **34b**, otrzymane przez Davisa i wsp., wykazywały zdolność do kompleksowania anionów halogenkowych w roztworze CDCl_3 . Trwałość kompleksów, tworzonych w stosunku 1:1 przez **34a**, malała w szeregu: $\text{F}^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^-$. Zgodnie z oczekiwaniem, kompleksy, tworzone przez receptor niemakrocykliczny **34b**, były znacznie mniej trwałe w porównaniu z tworzonymi przez układ makrocykliczny. Tworzące się kompleksy były stabilizowane

przede wszystkim poprzez jonowe wiązania wodorowe pomiędzy anionem halogenku i grupą N–H receptora; dodatkowej stabilizacji dostarczały tego samego typu oddziaływania pomiędzy substratem i grupami wodorotlenowymi zarówno **34a**, jak i **34b** [54a, 54b].



Zastosowaniem steroidów, w tym także kwasów żółciowych, w konstruowaniu receptorów anionów poświęcona jest praca przeglądowa [54c].

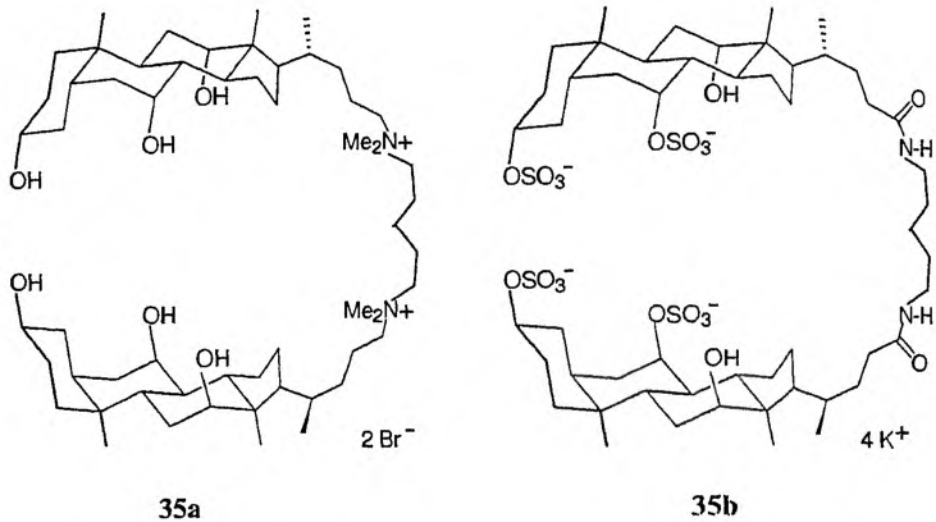
2. UKŁADY ACYKLICZNE

2.1. STRUKTURY TYPU SZCZELINOWEGO

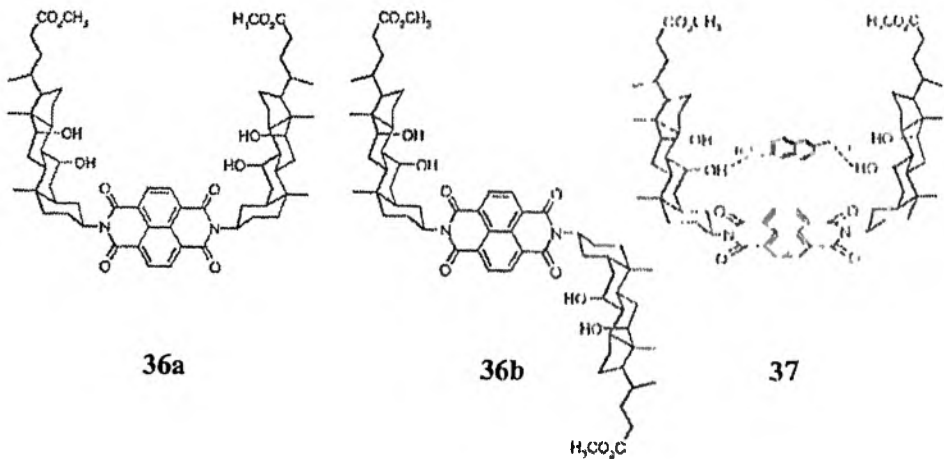
Ważną grupą syntetycznych receptorów acyklicznych są struktury zdolne otoczyć, „owinąć się” wokół cząsteczki substratu, czym przypominają zachowanie naturalnych receptorów enzymatycznych [55]. Konstrukcja molekularnych „szczelin” (ang. *clefts*) opiera się na sztywnym podandzie i odpowiednim wysięgniku, przy czym swobodna rotacja wokół wiązania pojedynczego wysięgnik–podand jest w znacznym stopniu ograniczona [56]. Jako użyteczne wysięgniki stosowane są układy pierścieniowe – alicykliczne (cykloheksanowe), bądź aromatyczne [55].

Pomysł wykorzystania cząsteczek kwasu cholowego w syntezie układów szczelinowych wysunęli McKenna i wsp. [57]. Oni też skonstruowali pierwsze dimeryczne struktury szczelinowe w oparciu o ten substrat (**35a**) i jego pochodne (**35b**).

Kohmoto i wsp. otrzymali cząsteczkę gospodarza typu szczelinowego, zawierającą jako podand jednostkę kwasu cholowego, w wyniku kondensacji podwójnego bezwodnika kwasu 1,4,5,8-naftalenotetrakarboksylowego z estrem metylowym kwasu 3 α -amino-7 α ,12 α -dihydroksy-5 β -cholan-24-owego (schemat 11) [56].

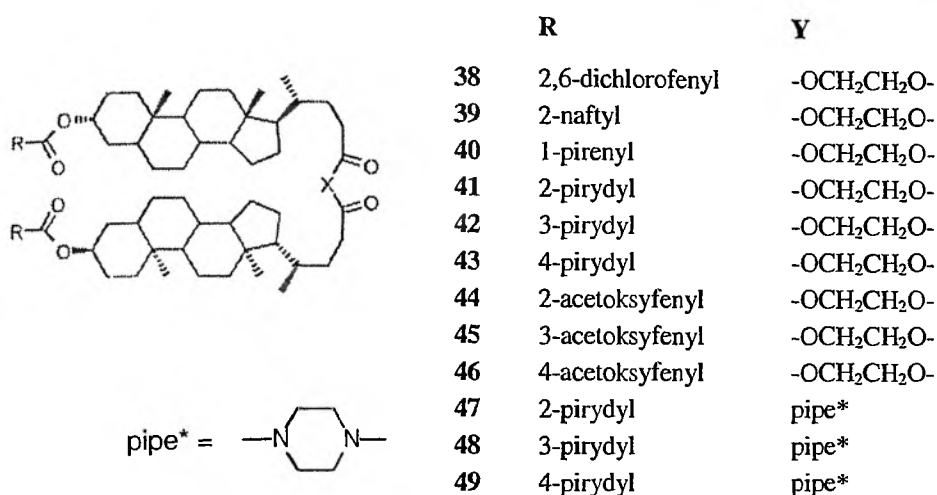


Za pomocą badań spektroskopowych wykazano, że receptor ten silnie asocjuje z cząsteczką 2,6-bis(hydroksymetylo)naftalenu, z którą tworzy kompleks w stosunku 1:1. Z kolei metodami analizy konformacyjnej udowodniono, że w nicobecności gościa cząsteczka gospodarza jest dość elastyczna i w temperaturze 213 K może przyjmować dwie trwałe konformacje **36a** i **36b**, stabilizowane przez wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe. Konformację typu szczelinowego (**37**) cząsteczka gospodarza przyjmuje w wyniku inkluzji gościa, którego molekula asocjuje równoległe do układu diimidowego gospodarza, a siłą napędową jej tworzenia są oddziaływania wodorowe pomiędzy grupami wodorotlenowymi receptora i substratu.



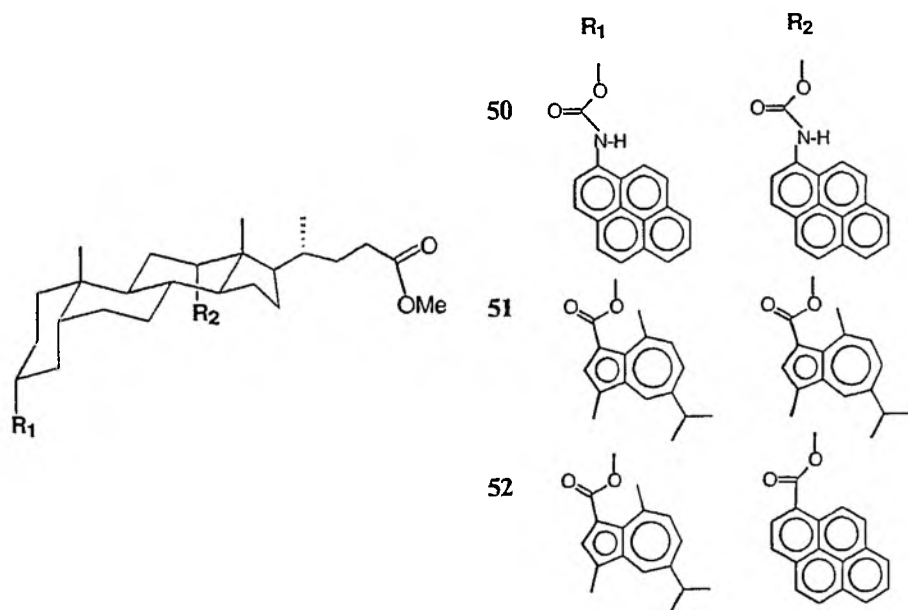
Schemat 11

Serię bis-steroidowych receptorów w oparciu o kwas litocholowy otrzymali Kolehmainen i wsp. (schemat 12) [46, 47, 58–60].



Schemat 12

Autorzy szczegółowo omówili zagadnienia konformacyjne oraz właściwości koordynujące receptorów w stosunku do jonów srebra(I). W przypadku kompleksów pirydylo-*n*-karboksylowych ($n = 2\div 4$) z jonami Ag⁺ wykazali, że zdolności koordynujące gospodarza ściśle zależą od izomerii reszty pirydylo-*n*-karboksylowej [47, 59].



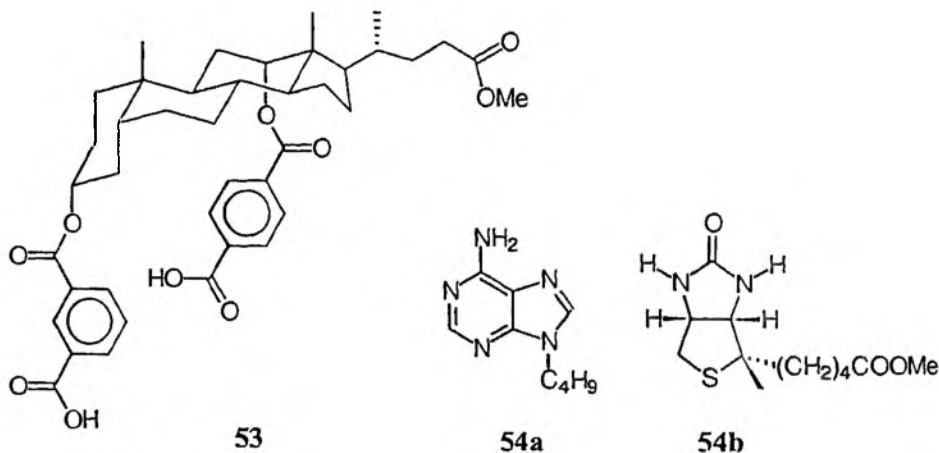
Schemat 13

Szczególnym typem struktur szczelinowych są molekularne „pincety” (ang. *tweezers*), których „chwytaki”, zazwyczaj układy aromatyczne, są tak ustawione przestrzennie, że mogą tworzyć z cząsteczką gościa kompleksy sandwichowe poprzez oddziaływania π -elektronowe i wiązania wodorowe [61].

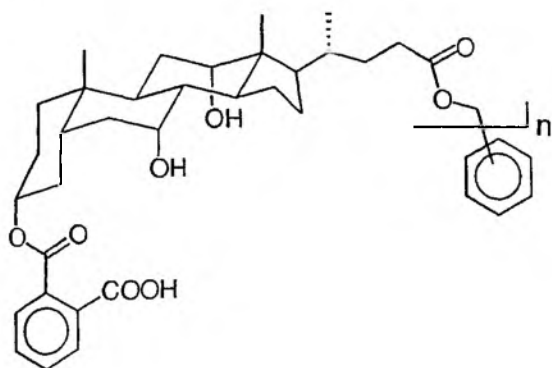
Maitra i wsp., wykorzystując różne kwasy żółciowe, zsyntezowali sery „pincet” z przyłączonymi różnymi jednostkami aromatycznymi w pozycjach 3 α i 12 α (schemat 13) i zbadali ich właściwości wiążące w stosunku do cząsteczek związków polinitroaromatycznych [61–64].

W oparciu o wartości stałych trwałości kompleksów „pincet” z kwasem pikrynowym w różnych rozpuszczalnikach wykazali, że asocjacja pomiędzy cząsteczką gospodarza, bogatą w π -elektrony układu aromatycznego, a wykazującym niedobór elektronów aromatycznym gościem uprzywilejowana jest w mediach o niskiej polarności, np. benzenie czy CCl_4 , w porównaniu z takimi rozpuszczalnikami, jak CHCl_3 czy $\text{Cl}_2\text{CH-CHCl}_2$.

Molekularną „pincetę”, zawierającą parę grup karboksylowych, zaprojektowali i otrzymali Rao i Maitra (53) [65]. Badacze stwierdzili, że bardzo duże stałe asocjacji kompleksów z 9-*N*-butyloadeniną (54a) oraz estrem metylovym biotyny (54b) jednoznacznie wskazują na zahamowaną rotację wokół wiązań C(3)–O i C(12)–O.



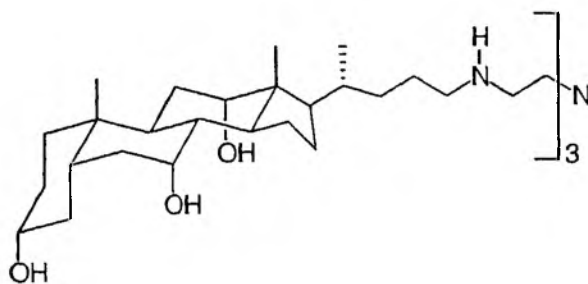
Werner i wsp. [66] badali właściwości kompleksujące nowych struktur szczelinowych 55a–55c w stosunku do barwników fluorescencyjnych (azotowych pochodnych układu styrenowego i dansyloamidowego) w wodzie.



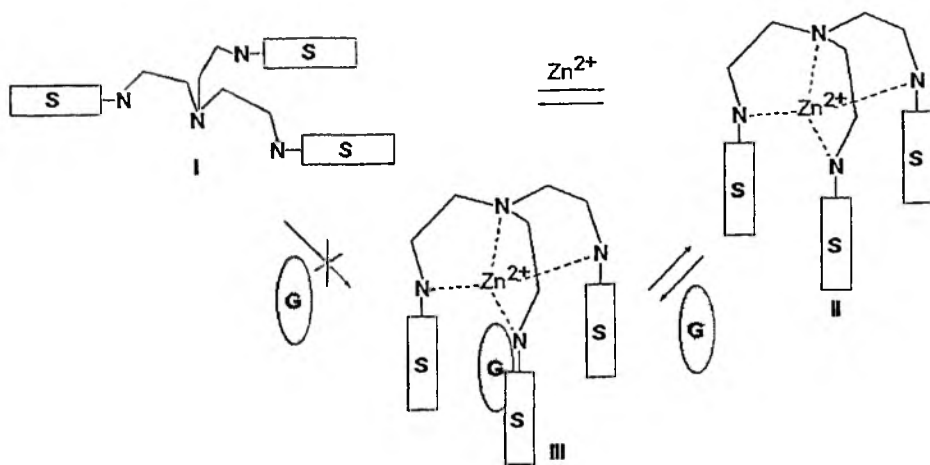
55a $n = 2$, podstawienie 1,4

55b $n = 3$, podstawienie 1,3,5

55c $n = 4$, podstawienie 1,2,4,5



55d



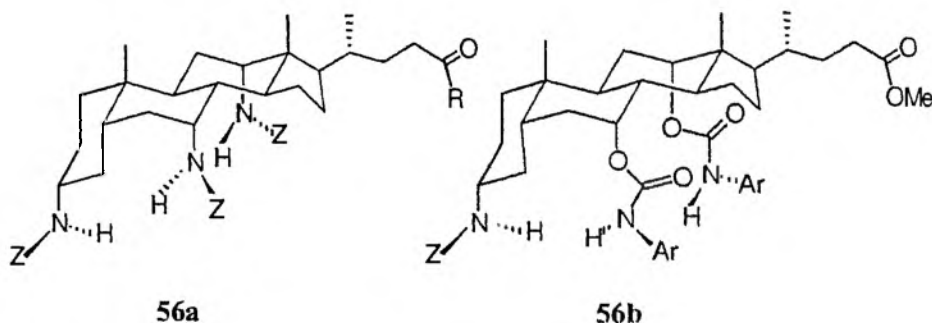
(S – steroid, G – gość)

Schemat 14

Z kolei ligand cholanylowy **55d** (schemat 14), otrzymany w reakcji tris-(2-aminoetylo)aminy z trzema cząsteczkami cholanu metylu i późniejszej redukcji triamidu, posiadał zdolności kompleksujące w stosunku do niektórych aromatycznych barwników fluorescencyjnych jako gości jedyńc po uprzednim dodaniu soli cynku (II). Jak wykazano, jony Zn^{2+} wymuszały na giętkiej strukturze **I**, w wyniku kompleksowania przez 4 atomy azotu, przyjęcie przez gospodarza bardziej sztywnej konformacji „zamkniętego parasola” **II**, ułatwiając tym samym kompleksowanie gościa (struktura **III**).

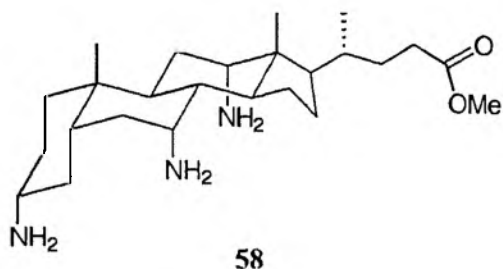
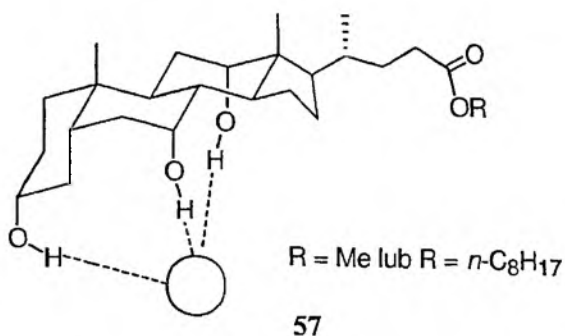
2.2. INNE STRUKTURY ACYKLIKICZNE

Davis i wsp. zaprojektowali oraz otrzymali receptory anionów typu podandu w oparciu o kwas cholowy, w którym grupy 3α -, 7α - i 12α -hydroksylowe zastąpili odpowiednio grupami 3α -, 7α - i 12α -NHZ (Z – grupy *p*-toluenosulfonylowe) (**56a**), bądź 3α -NHZ, 7α - i 12α -karbamoilosulfonamidowymi (**56b**) [67a].

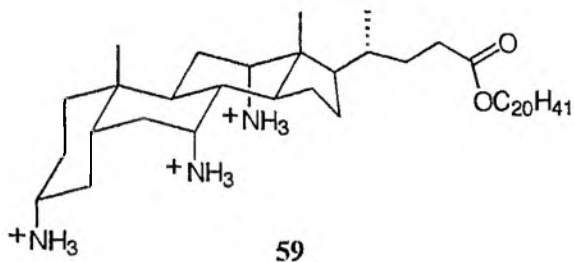


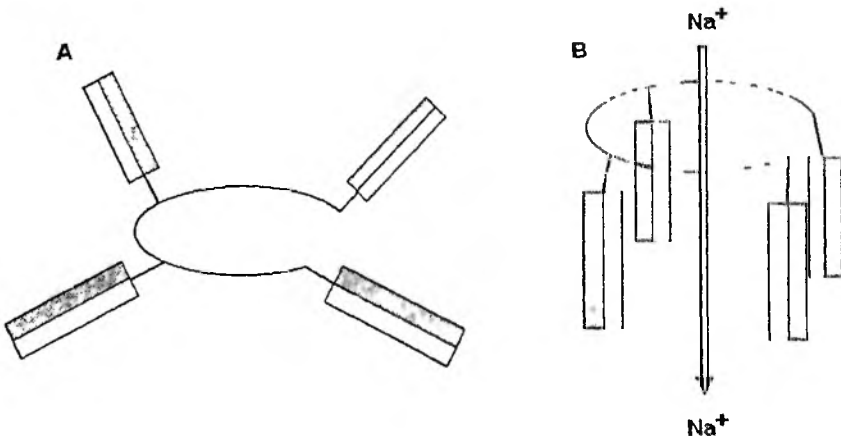
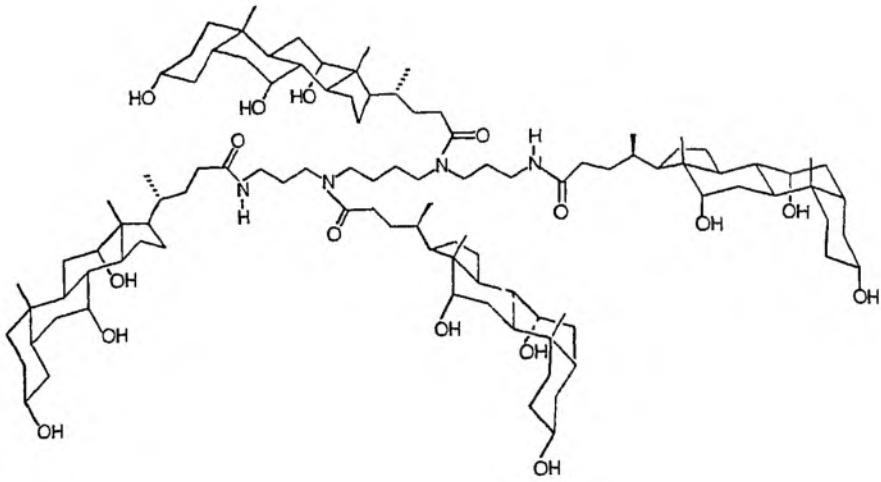
Obydwa receptory wykazywały w badaniach duże powinowactwo do jonów halogenkowych, przy czym **56a** wykazywał szczególną preferencję w stosunku do jonów fluorkowych, zaś **56b** (Ar – 3,5-dimetylofenyl) do jonu chlorkowego. Ci sami badacze wykazali także, iż cholany metylu i *n*-oktylu wiążą niektóre oksoaniony, np. sulfoniany, wykorzystując przy tworzeniu wiązań wodorowych wszystkie trzy grupy OH, obecne w cząsteczce **57** [67b].

Davis i wsp. [68, 69] oraz Li i wsp. [70] zsyntezowali azotowe analogi kwasu cholowego (np. **58**), które – z uwagi na obecność trzech współbieżnych grup aminowych oraz sztywnego szkieletu steroidowego – stanowią mogące być użyteczne substraty w syntezie nowych receptorów w chemii kombinatorycznej, a także – z racji swej amfifilowości – w rozpoznawaniu oraz transporcie (np. leków) w układach dwufazowych, w tym przez błony komórkowe.



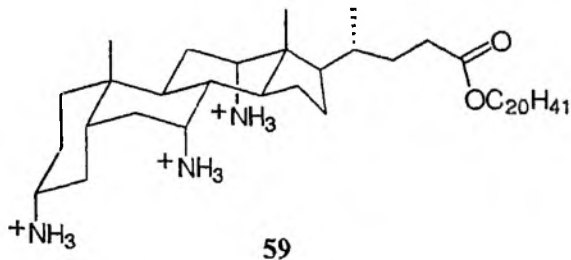
Serię transporterów jonów otrzymali Bandyopadhyay i wsp. [71]. Związki te, zsyntezowane w oparciu o kwasy żółciowe oraz biogenne aminy (sperminę, sarkozynę, putrescynę) i aminokwasy (lizynę, kwas γ -aminomasłowy), wykazywały znaczącą aktywność w przenoszeniu jonów sodowych przez błony fosfolipidowe, otrzymane z 1,2-dimirystoilo-*sn*-glicero-3-fosfocholiny i 1,2-dipalmitoilo-*sn*-glicero-3-fosfocholiny. Schemat 15 przedstawia przykładowy koniugat, otrzymany z kwasu cholowego i sperminy, oraz przyjmowane przez niego konformacje – płaską (A), gdy jest adsorbowany na powierzchni membrany, oraz zamkniętą (B) – wewnątrz błony fosfolipidowej.



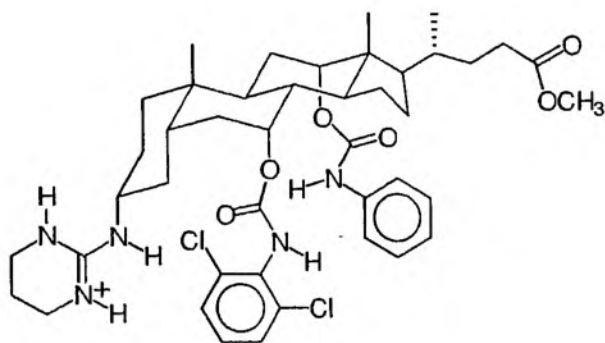


Schemat 15

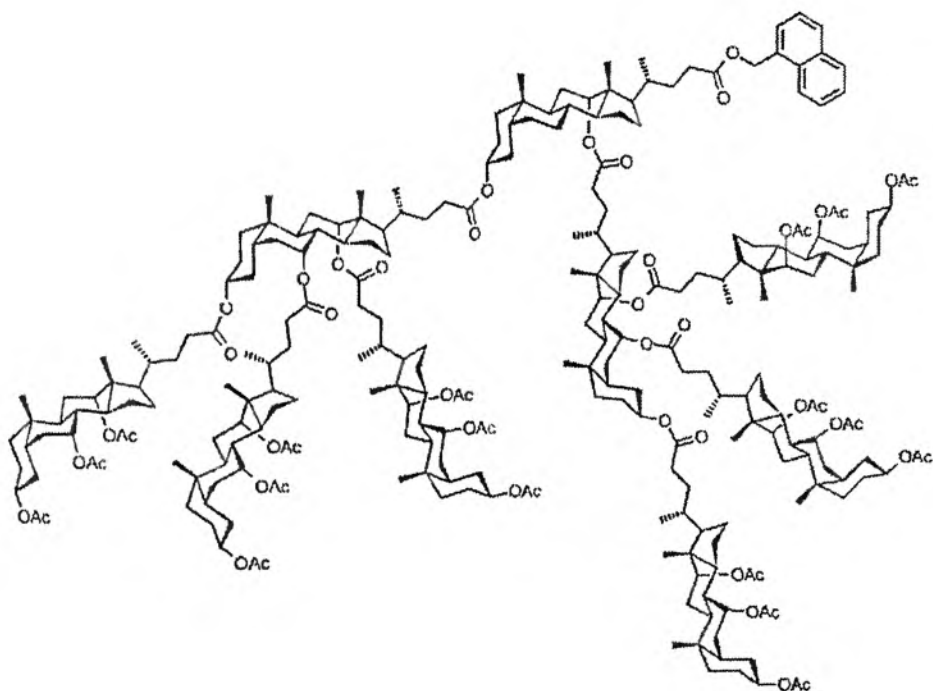
Vandenburg i wsp. zaobserwowali, że kationowy amfifil **59** jest wyjątkowo dobrym promotorem procesu zamykania membran, będącego podstawą wielu fundamentalnych zjawisk, zachodzących w obrębie komórki (np. endo- i egzocytozy, zapłodnienia czy infekcji wirusowych) [72].

**59**

Steroidowe receptory guanidyniowe (np. **60**) otrzymali Davis i wsp. [73]. Wykazują one zdolność przenoszenia *N*-acetylo- α -aminokwasów z roztworu wodnego do CHCl_3 z nadmiarem enancjomerycznym do 80%.

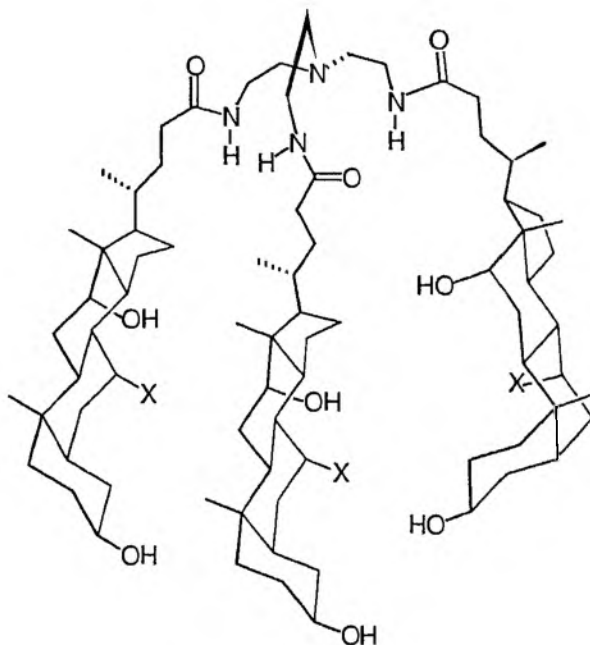
**60**

Maitra i wsp. opisali syntezę pierwszego steroidowego dendronu (**61**) [74].

**61**

Związek ten, jak i później otrzymane inne dendrony [75], są interesujące ze względu na sferyczny kształt molekuł i ich stosunkowo niewielkie rozmiary. Badanie właściwości optycznych otrzymanych oligomerów, jak również modelowanie molekularne wskazują, że jeszcze większe struktury niż **61** powinny posiadać zdefiniowaną strukturę drugorzędową. Również Maitra i wsp. wykazali, że podstawione elektronodonorowymi grupami pirenowymi w pozycji 3 pochodne kwasu cholowego powodują żelowanie, w obecności trinitrofluorenonu, niektórych rozpuszczalników organicznych, np. alkoholi pierwszorzędowych [76]. Właściwość ta jest interesująca i intensywnie badana w ostatnich latach, gdyż, o ile zdolności żelujące polimerów i biopolimerów są dobrze znane, to w odniesieniu do małych molekuł cecha ta jest dopiero poznawana.

Zdolność żelowania wodnych roztworów kwasów wykazując hydrofobowa „kieszka” (ang. *pocket*) **62**, zsyntezowana także przez Maitrę i wsp. [77a].

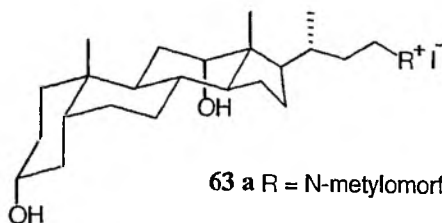


62 a X = OH

62 b X = H

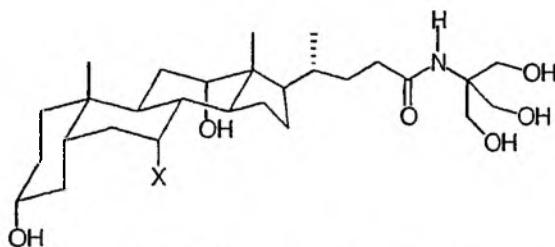
Związek ten okazał się być silnym i efektywnym czynnikiem żelującym, działającym w bardzo niskich stężeniach (rzędu 0,04%), co oznacza, że jedna cząsteczka kieszeni immobilizuje ponad 10^5 cząsteczek wody. W późniejszej pracy Maitra i wsp. [77b] opisali syntezę jeszcze prostszych, monomerycznych analogów kwasów żółciowych (kationowych **63a–63c** i obojętnych **63d–63f**) oraz przedstawili wyniki badań ich właściwości żelujących.

Struktury kationowe tworzyły termoodwracalne żele w wodnych roztworach soli (np. NaCl, Na₂SO₄ czy LiCl), z kolei obojętne – nierozpuszczalne w wodzie – w wodnych roztworach rozpuszczalników organicznych (metanolu, etanolu, dimetylosulfotlenku (DMSO) i *N,N*-dimetyloformamidzie (DMF)).

63 a R = *N*-metylomorfolina

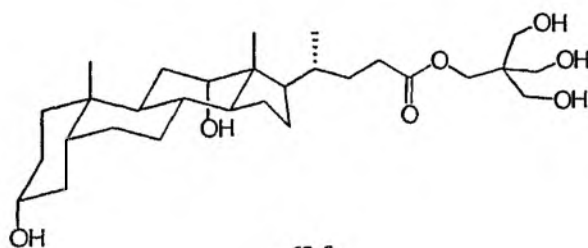
63 b R = pirydyna

63 c R = trietyloamina



63 d X = H

63 e X = OH

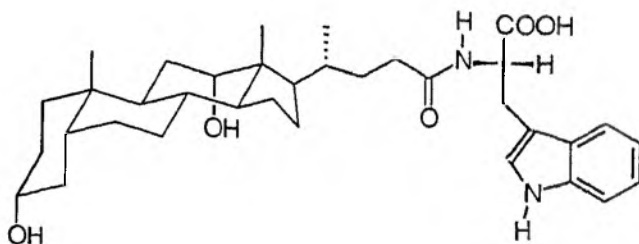
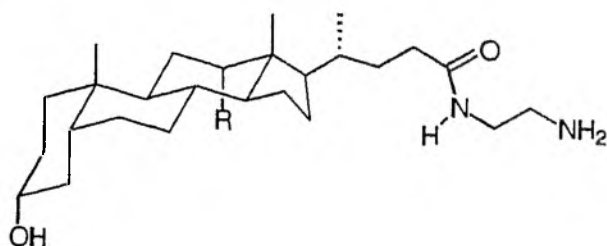
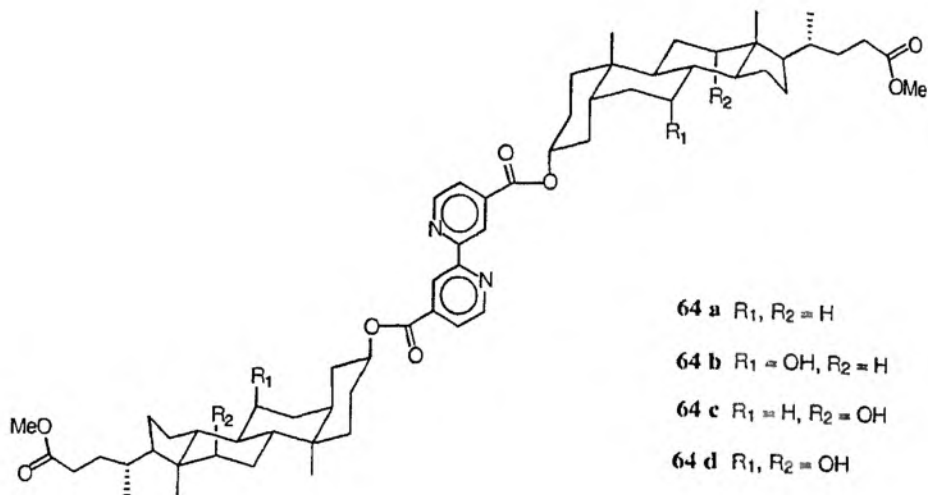


63 f

Serię 2,2'-bipirydylo-4,4'-dikarboksylianów (64a–64d) z odpowiednich estrów metylowych kwasów żółciowych otrzymali Tamminen i wsp. [78]. W odróżnieniu od wcześniej zsyntezowanych dimerów [46, 47, 58–60], najbardziej preferowaną konformacją była struktura otwarta (typu „J”), co najprawdopodobniej związane było z brakiem pierścieni aromatycznych w „głowic” dimeru, stabilizujących strukturę typu szczelinowego.

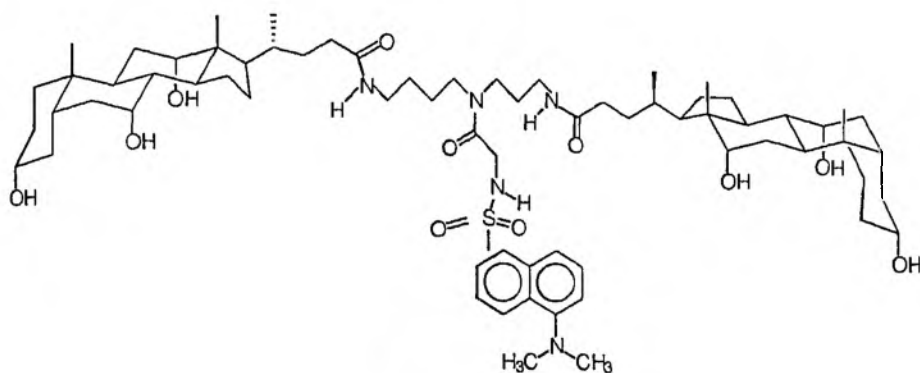
Również Tamminen i wsp. dokonali syntezy oraz badali zdolności kompleksujące w stosunku do jonów Cd²⁺ *N*-(2-aminoetylo)amidów kwasu lithocholowego (65a) i deoksycholowego (65b) [79a].

Koniugat kwasu deoksyholowego i L-tryptofanu, *N*-deoksyholilo-L-tryptofan (**66**), otrzymali Virtanen i wsp. [79b].



Tryptofan, jeden z naturalnych aminokwasów, jest prekursorem serotoniny, będącej neurotransmiterem. Z kolei kwas deoksyholowy znany jest ze zdolności do tworzenia kompleksów inkluzyjnych (rozd. 3). W pracy opisano tworzenie oraz właściwości spektroskopowe adduktu **66** z jonami Cd^{2+} oraz różnymi oksyanionami chloru.

Wyjątkowa amfifilowość kwasu cholowego posłużyła do syntezy „molekularnego parasola” (ang. *umbrella*) **67** przez Janouta i wsp. [80–81].



67

Podstawą konstrukcji tego koniugatu są dwie lub trzy cząsteczki kwasu cholowego, stanowiące „ściany” parasola, spięte szkieletem spermidynowym. W centrum molekuly dołączony jest „agent” cząsteczka, mająca właściwości hydrofilowe lub hydrofobowe i, w zależności od tego, oddziaływująca z odpowiednią stroną „ściany” parasola. Dla przykładu, jeśli „agent” jest hydrofobowy, oddziałuje z hydrofobową stroną cząsteczki kwasu cholowego, a grupy hydroksylowe ustawione są na zewnątrz „parasola”. Po umieszczeniu takiego kompleksu w roztworze wodnym, przyjmie on konformację zamkniętą (schemat 16a), w której maksymalne wartości przyjmą oddziaływania hydrofobowe „agent” – hydrofobowa strona „ściany”, zaś zewnętrzna strona „ściany” hydrofilowa – jest najefektywniej hydratowana. Z kolei w rozpuszczalnikach niepolarnych „parasol” preferuje konformację odwróconą (schemat 16c), w której maksymalne wartości osiągają oddziaływania hydrofobowe rozpuszczalnik – hydrofobowa strona „ściany” oraz rozpuszczalnik – „agent”, natomiast grupy hydroksylowe hydrofilowej strony „ściany” najsilniej oddziałują ze sobą za pomocą wiązań wodorowych.

Takie zachowanie „parasola” w różnych środowiskach wykorzystane zostało do badań nad możliwością transportu hydrofilowych cząsteczek peptydu (glutatio- nu) przez błony fosfolipidowe [82]. Zachęcające rezultaty, osiągnięte w eksperymentach, zapoczątkowały dalsze prace nad pasywnym transportem polarnych, aktywnych biologicznie „agentów”, np. peptydów, oligonukleotydów lub DNA, przez membrany lipidowe.

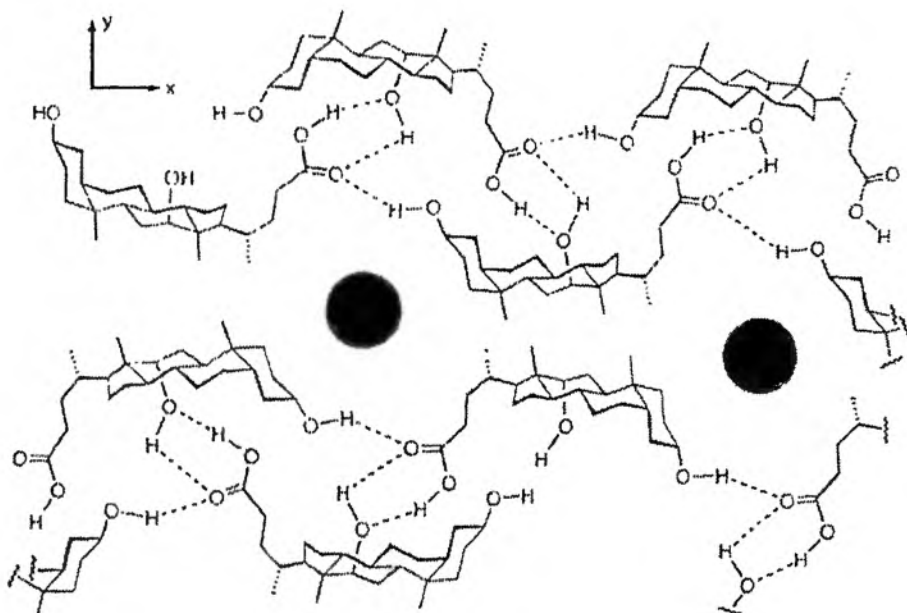
selektywną polimeryzację na atomie tlenu grupy 3 α -hydroksylowej, bez angażowania pozostałych, bardziej zatłoczonych przestrzennie grup 7 α - i 12 α -OH. Masa cząsteczkowa otrzymanych polimerów wahała się w granicach 50000÷60000 u.

Również Zuluaga i wsp. opisali polimeryzację 3-metylenohydroksypochodnych kwasów żółciowych [87]. Przegląd substancji polimerowych, otrzymanych przy udziale kwasów żółciowych, wraz z metodami ich syntezy oraz zastosowaniami, zamieszczono w pracy [88a].

Nowe chiralne fazy stacjonarne do rozdzielania enancjomerów metodą HPLC otrzymali Iuliano i wsp. w wyniku reakcji kwasu cholowego z izocyjanianem 2-naftyłu oraz izocyjanianem 3,5-dinitronaftyłu i związaniu otrzymanych pochodnych z żelzem krzemionkowym [88b, 88c]. Fazy, zawierające trzy grupy 2-naftylokarbaminianowe posłużyły do rozdzielania enancjomerów kwaśnych, zaś zawierające dwie grupy 2-naftylokarbaminianowe i jedną 3,5-dinitrofenylokarbaminianową – do rozdzielania substratów zasadowych.

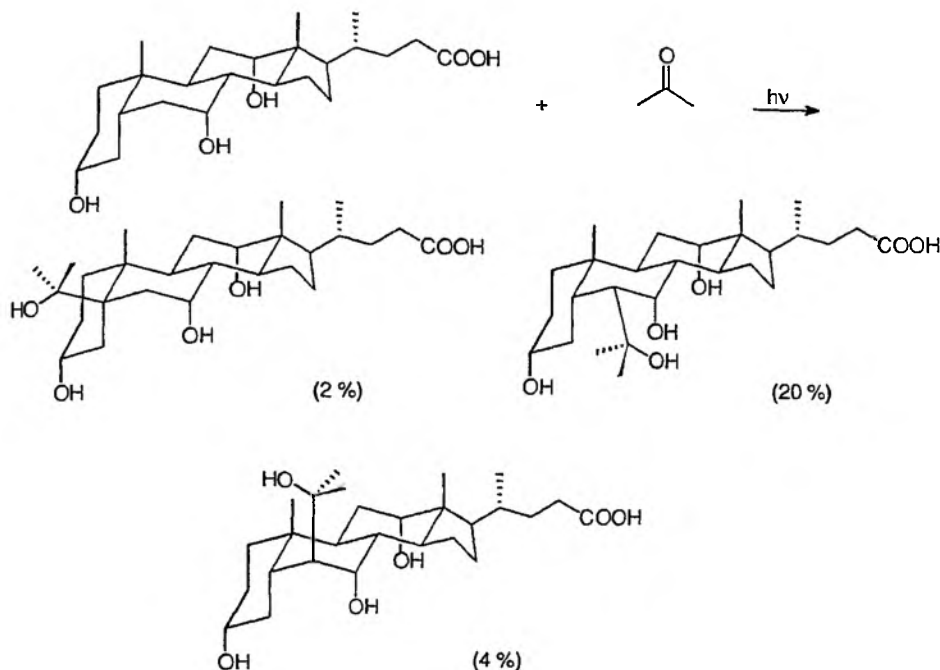
3. KOMPLEKSY INKLUZYJNE (KLATRATY)

Steroidy, wśród nich szczególnie kwas deoksycholowy, zdolne są do tworzenia krystalicznych kompleksów inkluzyjnych (klatratów) [89].



W zależności od rodzaju gościa, tworzą trzy główne typy klatratów: tetragonalne, trygonalne lub rombowe. Wzór 69 przedstawia fragment struktury klatratu, utworzonego przez kwas deoksycholowy (w płaszczyźnie XY). Częsteczki gościa (czarne koła) rozmieszczone są wewnątrz kanałów, rozciągających się wzdłuż osi Z. Kanały te zlokalizowane są pomiędzy antyrównoległymi dwuwarstwami, utworzonymi przez połączone sposobem „głowa do ogona” cząsteczki gospodarza. Dodatkowo liniami przerywanymi zaznaczono wiązania wodorowe pomiędzy cząsteczkami gospodarza w jednej dwuwarstwie, stabilizujące strukturę krystaliczną.

Cząsteczkami gości w sieci, utworzonej przez kwas deoksycholowy, mogą być bardzo różnorodne związki: węglowodory alifatyczne, alicykliczne i aromatyczne, alkohole, ketony, kwasy tłuszczowe, estry, eter, fenole, barwniki azowe, nityle, nadtlenki a nawet ferrocen. Kompleksy tego rodzaju tworzą się często przez powolne odparowanie roztworu etanolowego, zawierającego cząsteczki gospodarza i gościa [89, 90]. Klatraty o zbliżonej strukturze tworzy także kwas apocholowy (kwas $3\alpha, 12\alpha$ -dihydroksychole-8(14)-en-24-owy) [90-92]. Pomimo strukturalnego podobieństwa kwasów: deoksycholowego i cholowego, poznano i opisano stosunkowo niewielką ilość kompleksów inkluzyjnych, tworzonych przez drugi z wymienionych kwasów żółciowych [93]. Zasadniczą różnicą między właściwościami inkluzyjnymi obu kwasów jest ich różna zdolność do tworzenia klatratów z węglowodarami, takimi jak 1,3-butadieny, w trakcie rekrytalizacji z etanolem. Podczas gdy w warunkach tych kwas deoksycholowy tworzy klatrat z węglowodorem, kwas cholowy zdecydowanie preferuje tworzenie kompleksu z alkoholowym rozpuszczalnikiem dienu [93, 94]. Ponieważ klatraty kwasu deoksycholowego znane są od dawna, odkryto wiele ciekawych właściwości tych układów. Sobotka i Goldberg wykazali, że możliwe jest enancjoselektywne klatratowanie cząsteczek gościa przy pomocy kwasu deoksycholowego [95], co pozwoliło na rozdział racematów. Również kwas deoksycholowy z powodzeniem zastosowano do rozpuszczania innych steroidów, jak testosteron czy octan kortyzonu, które są słabo rozpuszczalne w wodzie [96]. Przy wartościach pH odpowiadających sokom trawiennym, kompleksy inkluzyjne z wymienionymi steroidami są stabilne, lecz w środowisku obojętnym lub lekko zasadowym cząsteczki gości są uwalniane [97, 98]. Z kolei Schlenk i wsp. wykazali, że tworzenie klatratów z kwasem deoksycholowym zabezpiecza niektóre substancje, np. kwas linolenowy lub witaminę A, przed utlenianiem [99]. Leiserowitz, Lahav i wsp. badali wysoce specyficzne, topochemiczne reakcje, zachodzące pomiędzy molekułą gościa, zajmującą ściśle określoną pozycję w sieci krystalicznej kompleksu inkluzyjnego, a cząsteczką gospodarza, które naśladują reakcje enzymatyczne [91-93, 101, 102]. Schemat 17 przedstawia topochemicznie kontrolowaną fotoaddycję wewnątrz klatratu, utworzonego przez kwas deoksycholowy i aceton, w wyniku której powstają trzy diastereoizomeryczne produkty z trzema krystalograficznie zróżnicowanymi cząsteczkami acetonu, zainkludowanymi wewnątrz klatratu.



Schemat 17

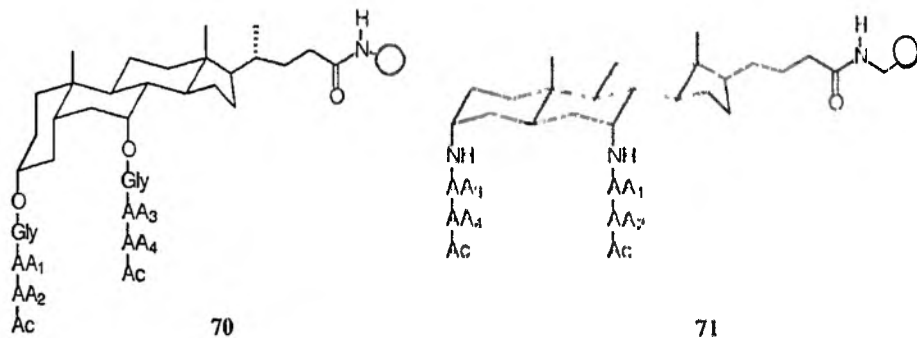
Obok reakcji gospodarz–gość, w kompleksach inkluzyjnych typu kanałowego możliwe są również reakcje gość–gość, np. polimeryzacje [90, 100]. Szczególnie odpowiednimi monomerami w polimeryzacji inkluzyjnej okazały się 1,3-butadien i jego pochodne, np. 2,3-dimetylo-1,3-butadien. Testowano także asymetryczną polimeryzację inkluzyjną, jednakże z niskim nadmiarem enancjomerycznym [90]. Samorzutną polimeryzację diacetyleny w kanałach klatratu kwasu deoksycholowego przeprowadzili Chekhova i wsp. [103].

Kompleksowanie inkluzyjne przez kwasy żółciowe i ich pochodne w szerokim zakresie badali Myata i wsp. [94, 104–109], którzy otrzymali serię wielordzeniowych związków inkluzyjnych z różnymi substancjami organicznymi. Z kolei Gdaniec i wsp. stwierdzili istnienie aktywności optycznej wśród kompleksów inkluzyjnych, otrzymanych z kwasów żółciowych, które zawierały formalnie achiralne cząsteczki gości takich jak np. aromatyczne ketony [110]. Przykłady enancjoselektywnego kompleksowania inkluzyjnego, prowadzącego do rozdzielenia mieszanin racemicznych, przedstawiono w pracach [114a–d].

Doniesienia, dotyczące otrzymywania oraz badań strukturalnych kompleksów inkluzyjnych kwasu cholowego i deoksycholowego z *C*-nitrozobenzunami, zamieszczono w pracy [111], zaś kwasu cholowego z monopodstawionymi benzenami – w [112]. Z kolei w pracy [113] przedstawiono wyniki badań nad wpływem długości łańcucha bocznego kwasów żółciowych na ich zdolności do tworzenia klatratów z różnymi cząsteczkami organicznymi.

4. KWASY ŻÓLCIOWE W CHEMII KOMBINATORYCZNEJ

Omówione dotychczas struktury makromolekularne wykazują cechy syntetycznych receptorów w stosunku do prostych substratów organicznych i biologicznych. Naturalne receptory, np. antyciała, zdolne są do rozpoznawania i wiązania znacznie większych układów oligomerycznych z wysoką selektywnością. Chemia kombinatoryczna otwiera nowe możliwości w syntezie sztucznych receptorów, posiadających podobne właściwości jak naturalne. Wygodnym narzędziem w ustalaniu najbardziej optymalnej struktury receptorów oligopeptydów są tzw. biblioteki kombinatoryczne. Ich konstrukcja oparta jest o sztywny szkielet „rusztowanie”, do którego dołączone są kilkupiętrowe łańcuchy boczne o określonej sekwencji aminokwasów, wzajemnej odległości oraz orientacji przestrzennej. Kwasy żółciowe, ze względu na obecność sztywnego, tetracyklicznego szkieletu oraz współbieżnie ustawionych grup funkcyjnych, wyznaczających przestrzenne ustawienie łańcuchów peptydowych w stosunku do powierzchni proteiny, okazały się być najbardziej odpowiednimi substratami w konstrukcji szkieletu biblioteki [115–119]. Schemat 18 przedstawia dwie przykładowe biblioteki receptorów **70** i **71**, zakotwiczone na nośniku polimerowym (szare kule) za pośrednictwem łańcucha bocznego na C-17, otrzymane przez różną kombinację aminokwasów (AA_n) w dwóch łańcuchach peptydowych w pozycjach C-3 i C-7. Konstrukcja **70** oparta została o cząsteczkę kwasu 5 α -chenodeoksychołowego, a **71** – kwasu 5 α -chenodeoksychołowego. Biblioteki te posłużyły Stillowi i wsp. [115, 116] do znalezienia najbardziej optymalnego receptora dla pochodnych pentapeptydu encefaliny [(L)Tyr-Gly-Gly-(L)Phe-(L)-Leu].



PODSUMOWANIE

Z zaprezentowanego przeglądu jasno wynika, że kombinacja unikalnej budowy oraz niezwykle specyficznych właściwości kwasów żółciowych czyni je niemalże idealnymi elementami budulcowymi w projektowaniu i syntezie molekularnych re-

ceptorów. Fakt ten otwiera drogę do dalszych, intensywnych badań nad wykorzystaniem związków, opartych w swej konstrukcji na tychże substratach, szczególnie w biochemii (aktywne biologicznie układy – receptory i enzymy), a także w medycynie (transportery słabo absorbujących się leków, usuwanie niektórych zbędnych substancji z organizmu). Sztywna konstrukcja, czystość enancjomeryczna oraz łatwa dostępność i stosunkowo niska cena kwasów żółciowych decyduje o dużym znaczeniu tych związków w badaniach chemicznych, a zainteresowanie nimi zwiększa się systematycznie.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] J. Kączkowski, *Podstawy biochemii*, Wyd. Naukowo-Techniczne, Warszawa 1995.
- [2] F.N. Diederich, *Cyclophanes*, Royal Society of Chemistry, Cambridge 1991.
- [3] F. Vögtle, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, New York 1991.
- [4] J.-M. Lehn, J.L. Atwood, J.H.D. Davies, D.D. MacNicol, F. Vögtle, *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Pergamon, Oxford 1996.
- [5] Y. Li, J.R. Dias, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 283.
- [6] P. Wallimann, T. Marti, A. Fürer, F. Diederich, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 1567.
- [7] H.-J. Schneider, F. Eblinger, M. Sirish, *Adv. Supramol. Chem.*, 2000, **6**, 185.
- [8] A.P. Davis, *Chem. Soc. Rev.*, 1993, **22**, 243.
- [9] G. Schroeder, [w:] H. Koroniak, J. Barciszewski, *Na pograniczu biologii i chemii*, Wyd. Naukowe U.A.M. Poznań 1999, 143.
- [10] a) J. Tamminen, E. Kolehmainen, *Molecules*, 2001, **6**, 21; b) H. Gao, J.R. Dias, *Org. Prep. Proced. Int.*, 1999, **31**, 145.
- [11] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1979, **52**, 1989.
- [12] K. Lappalainen, E. Kolehmainen, D. Šaman, *Spectrochim. Acta, Part A*, 1995, **51**, 1543.
- [13] K. Lappalainen, E. Kolehmainen, J. Kotoneva, *Magn. Res. Chem.*, 1996, **34**, 316.
- [14] K. Lappalainen, E. Kolehmainen, *Liebigs Annalen-Reuecil*, 1997, 1965.
- [15] R.P. Bonar-Law, J.K.M. Sanders, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 2071.
- [16] R.P. Bonar-Law, J.K.M. Sanders, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 1677.
- [17] Y. Li, J.R. Dias, *Synthesis*, 1997, 425.
- [18] H. Gao, J.R. Dias, *Synth. Commun.*, 1997, **27**, 757.
- [19] H. Gao, J.R. Dias, *New J. Chem.*, 1998, 579.
- [20] H. Gao, J.R. Dias, *Eur. J. Org. Chem.*, 1998, 719.
- [21] H. Gao, J.R. Dias, *Croatica Chemica Acta*, 1998, **71**, 827.
- [22] R.P. Bonar-Law, I.G. Mackay, J.K.M. Sanders, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1993, 456.
- [23] I.G. Mackay, R.P. Bonar-Law, J.K.M. Sanders, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1993, 1377.
- [24] R.P. Bonar-Law, I.G. Mackay, C.J. Walter, V. Marvaud, J.K.M. Sanders, *Pure Appl. Chem.*, 1994, **66**, 803.
- [25] R.P. Bonar-Law, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 12397.
- [26] R.P. Bonar-Law, J.K.M. Sanders, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1991, 574.
- [27] R.P. Bonar-Law, J.K.M. Sanders, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1995, 3085.
- [28] R.P. Bonar-Law, J.K.M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 259.
- [29] P.A. Brady, R.P. Bonar-Law, S.J. Rowan, C.J. Suckling, J.K.M. Sanders, *Chem. Commun.*, 1996, 319.
- [30] P.A. Brady, J.K.M. Sanders, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1997, 3237.

- [31] A.P. Davis, R.S. Wareham, *Angew. Chem. Int. Edit. Engl.*, 1999, **38**, 2978.
- [32] R.P. Bonar-Law, A.P. Davis, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1050.
- [33] R.P. Bonar-Law, A.P. Davis, B.A. Murray, *Angew. Chem. Int. Edit. Engl.*, 1990, **29**, 1407.
- [34] K.M. Bhattarai, R.P. Bonar-Law, A.P. Davis, B.A. Murray, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 752.
- [35] a) R.P. Bonar-Law, A.P. Davis, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 9829; b) R.P. Bonar-Law, A.P. Davis, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 9845; c) R.P. Bonar-Law, A.P. Davis, B.J. Dorgan, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 9855.
- [36] R.P. Bonar-Law, A.P. Davis, J.K.M. Sanders, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1990, 2245.
- [37] A.P. Davis, M.G. Orchard, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1993, 919.
- [38] A.P. Davis, M.G. Orchard, A.M.Z. Slawin, D.J. Williams, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1991, 612.
- [39] A.P. Davis, J.J. Walsh, *Chem. Commun.*, 1996, 449.
- [40] A.P. Davis, S. Menzer, J.J. Walsh, D.J. Williams, *Chem. Commun.*, 1996, 453.
- [41] K.M. Bhattarai, A.P. Davis, J.J. Perry, C.J. Walter, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 8463.
- [42] D. Albert, M. Feigel, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 565.
- [43] D. Albert, M. Feigel, *Helv. Chim. Acta*, 1997, **80**, 2168.
- [44] a) D. Albert, M. Feigel, J. Benet-Buchholz, R. Boese, *Angew. Chem. Int. Edit. Engl.*, 1998, **37**, 2727; b) K. Ariga, D. Sakai, T. Ogata, J. Kikuchi, *J. Nanoscience Nanotechnology*, 2002, **2**, 41.
- [45] a) P.S. Pandey, R.B. Singh, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 5045; b) P.S. Pandey, R. Rai, R.B. Singh, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2002, 918.
- [46] E. Kolehmainen, J. Tamminen, K. Lappalainen, T. Torkkel, I. Seppälä, *Synthesis*, 1996, 1082.
- [47] J. Tamminen, E. Kolehmainen, M. Haapala, J. Linnanto, *Synthesis*, 2000, 1464.
- [48] M. Haapala, E. Kolehmainen, J. Tamminen, R. Kauppinen, J. Linnanto, E. Virtanen, R. Suontamo, P. Vainiotalo, *Mater. Sci. Eng. C*, 2001, **18**, 21.
- [49] U. Maitra, B.G. Bag, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 6114.
- [50] U. Maitra, L.J. D'Souza, P.V. Kumar, *Supramol. Chem.*, 1998, **10**, 97.
- [51] S. Kohmoto, D. Fukui, T. Nagashima, K. Kishikawa, M. Yamamoto, K. Yamada, *Chem. Commun.*, 1996, 1869.
- [52] S. Irie, M. Yamamoto, K. Kishikawa, S. Kohmoto, K. Yamada, *Synthesis*, 1996, 1135.
- [53] J.-L. Kikuchi, Y. Murakami, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.*, 1998, **32**, 209.
- [54] a) A.P. Davis, J.F. Gilmer, J.J. Perry, *Angew. Chem.*, 1996, **108**, 1410; b) A.P. Davis, J.F. Gilmer, J.J. Perry, *Angew. Chem. Int. Edit. Engl.*, 1996, **35**, 1312; c) A.P. Davis, J.-B. Joos, *Coordination Chem. Revs.*, 2003, **240**, 143.
- [55] A.D. Bell, E.V. Anslyn, [w:] J.L. Atwood, J.F.D. Davies, D.D. MacNicol, F. Vögtle, *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Elsevier, Oxford 1996, **2**, 439.
- [56] S. Kohmoto, K. Sakayori, K. Kishikawa, M. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1999, 833.
- [57] J. McKenna, J.M. McKenna, D.W. Thornthwaite, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1977, 809.
- [58] J. Tamminen, K. Lappalainen, K. Laihia, P. Mänttäre, H. Salo, E. Kolehmainen, *Magn. Res. Chem.*, 1999, **37**, 163.
- [59] a) E. Kolehmainen, J. Tamminen, R. Kauppinen, J. Linnanto, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, 1999, **35**, 75; b) E. Virtanen, J. Koivukorpi, J. Tamminen, P. Mänttäre, E. Kolehmainen, *J. Organometal. Chem.*, 2003, **668**, 43.
- [60] J. Tamminen, E. Kolehmainen, J. Linnanto, H. Salo, P. Mänttäre, *Magn. Res. Chem.*, 2000, **38**, 877.
- [61] U. Maitra, *Curr. Sci.*, 1996, **71**, 617.
- [62] U. Maitra, L.J. D'Souza, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 2793.
- [63] L.J. D'Souza, U. Maitra, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 9494.
- [64] U. Maitra, P. Rao, P.V. Kumar, R. Balasubramanian, L. Mathew, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 3255.
- [65] U. Maitra, P. Rao, *Supramol. Chem.*, 1998, **9**, 325.

- [66] F. Werner, H.-J. Schneider, J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem., 2001, **41**, 37.
- [67] a) A.P. Davis, J.J. Perry, R.P. Williams, J. Am. Chem. Soc., 1997, **119**, 1793; b) A.P. Davis, J.J. Perry, R.P. Williams, Tetrahedron Lett., 1998, **39**, 4569.
- [68] S. Broderick, A.P. Davis, R.P. Williams, Tetrahedron Lett., 1998, **39**, 6083.
- [69] a) A.P. Davis, S. Dresen, L.J. Lawless, Tetrahedron Lett., 1997, **38**, 4305; b) A.P. Davis, M.N. Pérez-Payán, Synlett, 1999, 991.
- [70] C. Li, A. Ur-Rehman, N.K. Dalley, P.B. Savage, Tetrahedron Lett., 1999, **40**, 1861.
- [71] a) P. Bandyopadhyay, V. Janout, L. Zhang, S.L. Regen, J. Am. Chem. Soc., 2001, **123**, 7691; b) P. Bandyopadhyay, P. Bandyopadhyay, S.L. Regen, Bioconjugate Chem., 2002, **13**, 1314.
- [72] Y.R. Vandenburg, B.D. Smith, M.N. Pérez-Payán, A.P. Davis, J. Am. Chem. Soc., 2000, **122**, 3252.
- [73] A.P. Davis, L.J. Lawless, Chem. Commun., 1999, 9.
- [74] R. Balasubramanian, P. Rao, U. Maitra, Chem. Commun., 1999, 2353.
- [75] R. Balasubramanian, U. Maitra, J. Org. Chem., 2001, **66**, 3035.
- [76] U. Maitra, P.V. Kumar, N. Chandra, L.J. D'Souza, M.D. Prasanna, A.R. Raju, Chem. Commun., 1999, 595.
- [77] a) U. Maitra, S. Mukhopadhyay, A. Sarkar, R. Photon, S.S. Indi, Angew. Chem. Int. Edit. Engl., 2001, **40**, 2281; b) N.M. Sangeetha, R. Balasubramanian, U. Maitra, S. Ghosh, A.R. Raju, Langmuir, 2002, **18**, 7154.
- [78] J. Tamminen, E. Kolehmainen, M. Haapala, H. Salo, J. Linnanto, ARKIVOC, 2000, **1**, 90.
- [79] a) J. Tamminen, E. Kolehmainen, J. Linnanto, P. Vainiotalo, S. Vuorikoski, R. Kauppinen, J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem., 2000, **37**, 121; b) E. Virtanen, J. Tamminen, J. Linnanto, P. Mänttääri, P. Vainiotalo, E. Kolehmainen, J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem., 2002, **43**, 319.
- [80] V. Janout, M. Lanier, S.L. Regen, J. Am. Chem. Soc., 1996, **118**, 1573.
- [81] V. Janout, M. Lanier, S.L. Regen, J. Am. Chem. Soc., 1997, **119**, 640.
- [82] V. Janout, C. Di Giorgio, S.L. Regen, J. Am. Chem. Soc., 2000, **122**, 2671.
- [83] G.J. Dutton, *Glucuronidation of Drugs and Other Compounds*, CRC Press, Boca Raton, Florida 1980.
- [84] J. Goto, N. Murao, J. Ohashi, S. Ikegawa, Steroids, 1998, **63**, 180.
- [85] a) Y.H. Zhang, M. Akram, H.Y. Liu, X.X. Zhu, Macromol. Chem. Phys., 1998, **199**, 1399; b) H.Y. Liu, D. Avoce, Z.J. Song, X.X. Zhu, Macromol. Rapid Commun., 2001, **22**, 675; c) D. Avoce, H.Y. Liu, X.X. Zhu, Polymer, 2003, **44**, 1081.
- [86] F. Zuluaga, N.E. Valderruten, K.B. Wagener, Polym. Bull., 1999, **42**, 41.
- [87] F. Zuluaga, M. I arrahondo, K.B. Wagner, Abstr. Papers Am. Chem. Soc., 2002, **223**, 183.
- [88] a) X.X. Zhu, M. Nichifor, Acc. Chem. Res., 2002, **35**, 539; b) A. Iuliano, I. Pieraccini, G. Felix, P. Salvadori, Tetrahedron-Asymm., 2002, **13**, 1265; c) G. Alagona, C. Ghio, A. Iuliano, S. Monti, I. Pieraccini, P. Salvadori, J. Org. Chem., 2003, **68**, 3145.
- [89] E. Giglio, [w:] J.L. Atwood, J.E.D. Davies, D.D. McNicol, *Inclusion Compounds*, Academic Press, London 1984, **2**, 207.
- [90] K. Takemoto, M. Miyata, Adv. Supramol. Chem., 1993, **3**, 37.
- [91] R. Popovitz-Biro, H.C. Chang, C.P. Tang, N.R. Shochet, M. Lahav, L. Leiscowitz, Pure. Appl. Chem., 1980, **52**, 2693.
- [92] R. Popovitz-Biro, H.C. Chang, C.P. Tang, M. Lahav, L. Leiscowitz, [w:] B.S. Green, Y. Ashani, D. Chipman, *Studies in Organic Chemistry: Chemical Approaches to Understanding Enzyme Catalysis: Biomimetic Chemistry and Transition State Analogs*, Elsevier Scientific, Amsterdam 1982, **10**, 88.
- [93] M. Miyata, K. Miki, [w:] Y. Ohashi, *Reactivity in Molecular Crystals*, Kodansha, Verlag Chemie, Tokyo, Weinheim 1993, 153 i 173.

- [94] M. Miyata, M. Shibakami, S. Chirachanchai, K. Takemoto, N. Kasai, K. Miki, *Nature*, 1990, **343**, 446.
- [95] H. Sobotka, A. Goldberg, *Biochem. J.*, 1932, **26**, 905.
- [96] J.L. Lach, W.A. Pauli, *J. Pharm. Sci.*, 1966, **55**, 32.
- [97] K.-H. Frömring, R. Sandmann, *Arch. Pharm.*, 1970, 371.
- [98] K.-H. Frömring, *Chem. Unserer Zeit*, 1973, **2**, 109.
- [99] H. Schlenk, D.M. Sand, J.A. Tillotson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 3587.
- [100] M. Miyata, K. Takemoto, *J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed.*, 1975, **3**, 221.
- [101] H.C. Chang, R. Popovitz-Biro, M. Lahav, L. Leiserowitz, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 3883.
- [102] Y. Weisinger-Lewin, M. Vaida, R. Popowitz-Biro, H.C. Chang, F. Mannig, F. Frolow, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Tetrahedron*, 1987, **43**, 1449.
- [103] G.N. Chekhova, J.H. Krieger, Y.I. Amosov, Y.V. Shubin, T.V. Basova, A.R. Semenov, L.I. Yudanov, *Polymer Sci. Series A*, 2002, **44**, 543.
- [104] M. Miyata, M. Shibakami, W. Goonewardena, K. Takemoto, *Chem. Lett.*, 1987, 605.
- [105] K. Sada, N. Shiomi, M. Miyata, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 10543.
- [106] Y. Hishikava, Y. Aoki, K. Sada, M. Miyata, *Chem. Lett.*, 1998, 1289.
- [107] Y. Hishikava, R. Watanabe, K. Sada, M. Miyata, *Chirality*, 1998, **10**, 600.
- [108] Y. Miyake, J. Hirose, Y. Hasegawa, K. Sada, M. Miyata, *Chem. Commun.*, 1998, 111.
- [109] M. Sugahara, K. Sada, M. Miyata, *Chem. Commun.* 1999, 293.
- [110] a) M. Gdaniec, T. Połośki, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 7353; b) T. Połośki, M. Szyrzyng, M. Gdaniec, E. Nowak, A. Herman, *Tetrahedron-Asymm.*, 2001, **12**, 797.
- [111] M. Gdaniec, T. Bytner, M. Szyrzyng, T. Połośki, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, 2001, **40**, 243.
- [112] K. Nakano, K. Sada, Y. Kurozumi, M. Miyata, *Chem. Eur. J.*, 2001, **7**, 209.
- [113] M. Sugahara, J. Hirose, K. Sada, M. Miyata, *Molecular Cryst. Liquid Cryst.*, 2001, **356**, 155.
- [114] a) M. Gdaniec, M.J. Milewska, T. Połośki, *Angew. Chem. Int. Edit. Engl.*, 1999, **38**, 392; b) T. Olszewska, M.J. Milewska, M. Gdaniec, H. Maluszyńska, T. Połośki, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 501; c) K. Sada, K. Nakano, K. Hirayama, M. Miyata, S. Sasaki, K. Takemoto, N. Kasai, K. Kato, M. Shigesato, K. Miki, *Supramol. Chem.*, 2001, **13**, 35; d) V. Bertolasi, O. Bortolini, M. Fagagnolo, G. Fantin, P. Pedrini, *Tetrahedron-Asymm.*, 2001, **12**, 1479.
- [115] R. Boyce, G. Li, H.P. Nestler, T. Suenaga, W.C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 7955.
- [116] Y. Cheng, T. Suenaga, W.C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 1813.
- [117] G. Wess, K. Bock, H. Kleine, M. Kurz, W. Guba, H. Hemmerle, F. Lopez-Calle, K.-H. Baringhaus, H. Glombik, A. Enhsen, W. Kramer, *Angew. Chem. Int. Edit. Engl.*, 1996, **35**, 2222.
- [118] J.F. Barry, A.P. Davis, M. Nieves Pérez-Payan, M.R.J. Elsegood, R.F.W. Jackson, C. Giennari, U. Piarulli, M. Gude, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 2849.
- [119] H. De Muynck, A. Madder, N. Farcy, P.J. De Clercq, M. Nieves Pérez-Payan, L.M. Öhberg, A.P. Davis, *Angew. Chem. Int. Edit. Engl.*, 2000, **39**, 145.

Praca wpłynęła do Redakcji 13 maja 2003

**ZASTOSOWANIE TRIETYLOAMINY
W SYNTEZIE ORGANICZNEJ**

**APPLICATION OF TRIETHYLAMINE
IN ORGANIC SYNTHESIS**

Piotr Kowalski, Joanna Sikorska-Jarosz

*Institut Chemii i Technologii Organicznej, Politechnika Krakowska
ul. Warszawska 24, 31-155 Kraków*

tel.: (12) 628 27 22, fax: (12) 628 20 37, e-mail: kowapi@usk.pk.edu.pl

Abstract

Wprowadzenie

1. Reakcje utleniania
2. Reakcje eliminacji
3. Reakcje substytucji
4. Reakcje addycji

Piśmiennictwo cytowane

Dr hab. inż. Piotr Kowalski w 1971 roku ukończył Wydział Chemiczny Politechniki Krakowskiej, a w roku 1977 na tej Uczelni uzyskał stopień doktora. W 1996 roku na Uniwersytecie im. A. Mickiewicza w Poznaniu otrzymał stopień doktora habilitowanego. Od 1998 roku jest profesorem Politechniki Krakowskiej. Specjalność – chemia organiczna.

Mgr inż. Joanna Sikorska-Jarosz ukończyła studia na Wydziale Inżynierii i Technologii Chemicznej Politechniki Krakowskiej w roku 2003. Pracę dyplomową na Kierunku Lekka Technologia Organiczna wykonała w Instytucie Chemii i Technologii Chemicznej.

ABSTRACT

This review shows examples of application of Et_3N in oxidations, eliminations, substitutions, and addition reactions.

Triethylamine (Et_3N) appears to be most popular organic amine base in organic synthetic chemistry. The popularity comes from its low price along with easiness of removal by distillation. However, Et_3N is a very dangerous fire hazard when exposed to the heat, flame, or oxidizers. Their salts with inorganic acids are somewhat insoluble in most organic solvents of low polarity and for that reason may be removed from the reaction media by simple filtration.

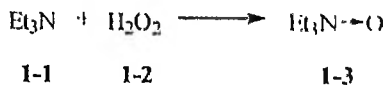
Examples of application of Et_3N in oxidation reactions are shown in ozonolysis of cycloalkene **1-8** [3-5] (figs 1-4-5), and figs 1-6-8 show oxidation of **1-14**, **1-16**, and **1-18** alcohols, employing activated DMSO [6-12]. Various oxidation processes of hydrazones with iodide in the presence of Et_3N are presented in fig. 1-9 [13]. Elimination reactions, concerned mainly with dehydrohalogenations, are described in examples of halogen derivatives of lactone **2-1** [17], ketone **2-3** [18,19], sulfone **2-6** [20], and acids **2-9** and **2-11** [21, 22] (figs 2-1-5). Dehalogenation of **2-13** [23], **2-17** [26-28], and **2-22** [31-37] acid chlorides are presented in figs 2-6-8, while formation of nitrile oxides in figs 2-11-13 [38-42]. Competitive dehydrobromination and dehydrochlorination reaction occurs in the presence of Et_3N in **1,1,1-trichloro-3-bromo-3-phenylpropane (2-35)** is described in fig. 2-15 [44]. Mechanism and examples of transformation of chlorosulfonyl chlorides are presented in figs 2-17-20 [47-51], and dimerization of aldiminium salts [63] in fig. 2-25 as well. Applications of Et_3N in carbon-carbon bond formation in an intramolecular Heck reaction are shown in fig. 3-1 [70-74]. Example of use of Et_3N in enolboronation of carbonyl compounds is described in fig. 3-2 [75-78], and additionally, in synthesis of silyl enol ethers can be found in figs 3-3-6 [89-104]. Application of Et_3N as the base in neutralizing the acids liberated in preparing diazo ketones and mixed anhydrides are indicated in fig. 3-7 [105-107] and fig. 3-8 [108-117] respectively, while in protecting of hydroxy group in figs 3-9-11 [118-126]. Use of Et_3N as the effective catalyst in cyanoethylation reaction of active methyl group in acetylacetone (**4-2**) [130] and alkylpyridine methiodides **4-4**, **4-5**, **4-8**, **4-9** [131] are shown in figs 4-1-3, and in isomerization reaction of pyrazolines **4-14** [133] and cycloaddition of indane-1,3-dione (**4-16**) [134] in figs. 4-5-6.

WPROWADZENIE

Trietyloamina (Et_3N) jest zasadą organiczną powszechnie stosowaną w syntezie chemicznej, na co ma wpływ między innymi jej niska cena oraz łatwość oczyszczania na drodze destylacji. Jest to substancja wysoce łatwopalna. Działa szkodliwie w przypadku narażenia drogą oddechową, kontaktu ze skórą i po spożyciu. Wywołuje poważne oparzenia. Trietyloamina (Et_3N) jest cieczą o temp. wrzenia $89,5^\circ\text{C}$ i temp. topnienia $-114,7^\circ\text{C}$, której rozpuszczalność w wodzie zmniejsza się wraz ze wzrostem temperatury. W temperaturze poniżej 19°C Et_3N rozpuszcza się w wodzie nieograniczenie, w temperaturze 20°C rozpuszczalność wynosi $16,6 \text{ g}/100 \text{ cm}^3$ a w temperaturze 65°C tylko $2 \text{ g}/100 \text{ cm}^3$ wody. Sole Et_3N z chłorowodorem, bromowodorem i innymi kwasami są związkami krystalicznymi, rozpuszczalnymi w wodzie i nierozpuszczalnymi w rozpuszczalnikach organicznych o małej polarności takich jak np. eter dietylowy, i mogą być usuwane z mieszanin reakcyjnych na drodze filtracji. Et_3N znajduje szerokie zastosowanie w reakcjach utleniania, eliminacji, substytucji i addycji. Poniżej przedstawiono przykłady wykorzystania Et_3N w syntezie organicznej.

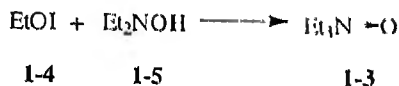
I. REAKCJE UTLENIANIA

Et_3N (**1-1**) w reakcji z nadtlenkiem wodoru (**1-2**) utlenia się do *N*-tlenku trietyloaminy (**1-3**) (rys. 1-1).



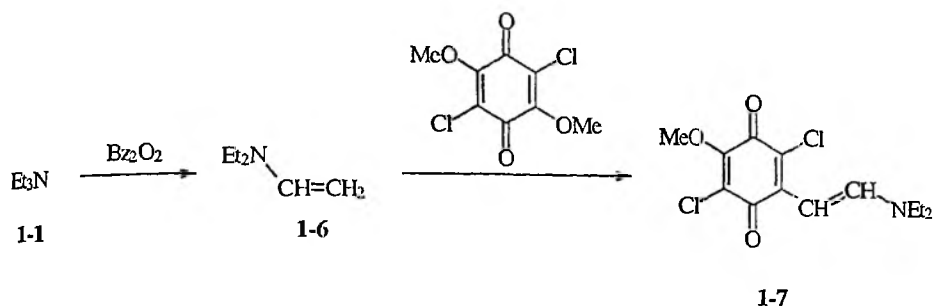
Rysunek 1-1

N-tlenek trietyloaminy (**1-3**) powstaje również w reakcji etoksy jodu (**1-4**) z dietylohydroksyloaminą (**1-5**) (rys. 1-2) [1].



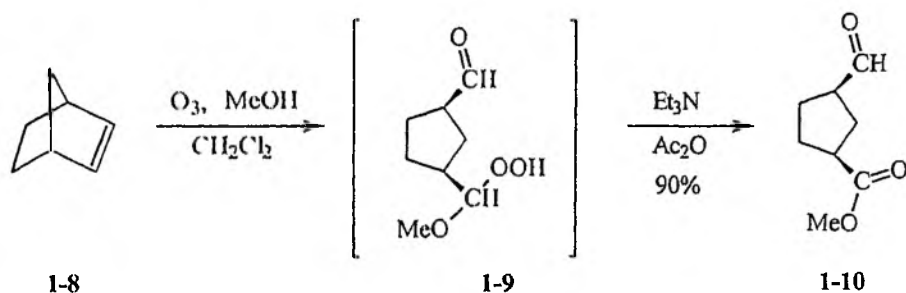
Rysunek 1-2

Et_3N (**1-1**) w obecności nadtlenku benzoilu (Bz_2O_2) ulega utlenieniu do dietylowinyloaminy (enaminy) **1-6**, która w reakcji z dichlorodimtoksy-*p*-benzochinonem wydzielana jest w postaci barwnego adduktu **1-7** (rys. 1-3) [2].



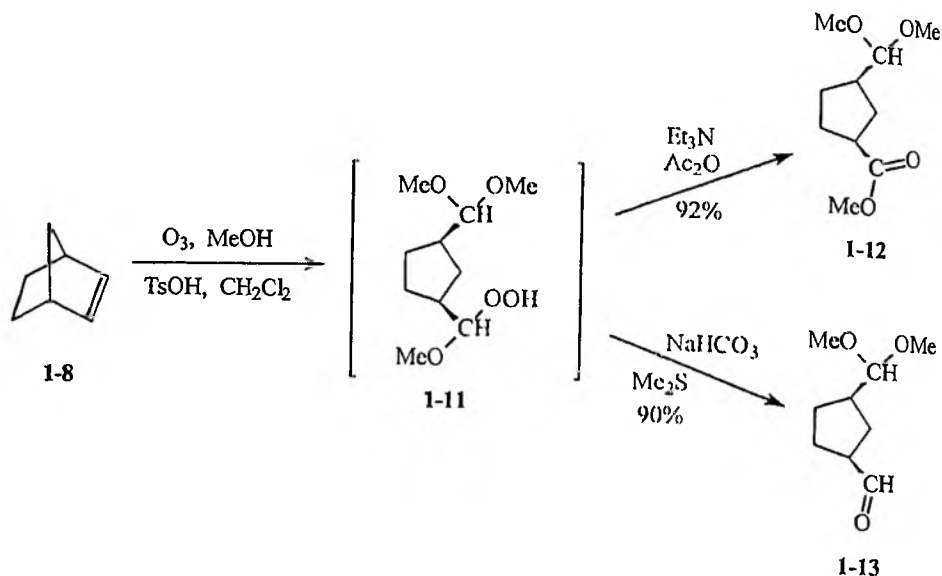
Rysunek 1-3

Ozonoliza cykloalkenów prowadzona w obecności Et_3N i bezwodnika octowego w zależności od środowiska reakcji prowadzi do zróżnicowanych produktów utleniania. W reakcji ozonolizy cykloalkenu **1-8** w metanolu (MeOH) buforowanym wodorowęglanem sodu (NaHCO_3) powstaje α -metoksy wodoronadtlenek aldehydu **1-9**, który w obecności bezwodnika octowego (Ac_2O) i trietyloaminy przekształca się do estru aldehydu **1-10** (rys. 1-4) [3-5].

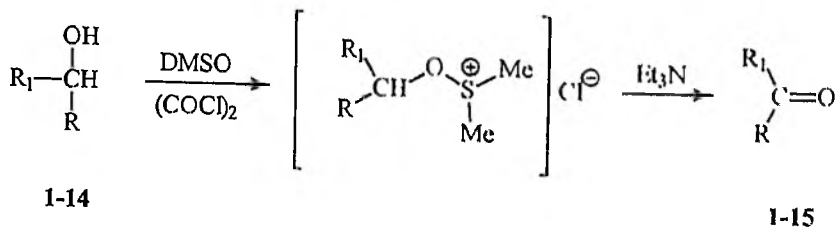


Rysunek 1-4

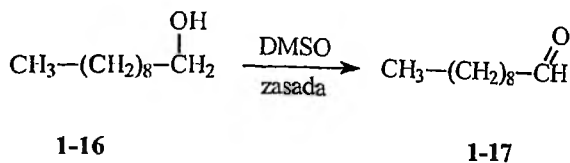
Ozonoliza **1-8** wykonywana w obecności kwasu *p*-toluenosulfonowego (TsOH) prowadzi do peroksyacetalu **1-11**. Podobne jak uprzednio odwodnienie **1-11** za pomocą mieszaniny Et_3N i bezwodnika octowego (Ac_2O) daje estry acetalu **1-12**. W wyniku redukcji **1-11** bez obecności bezwodnika octowego i Et_3N otrzymuje się acetale aldehydów **1-13** (rys. 1-5) [3-5].



W reakcji Swern'a utleniania alkoholi pierwszo- i drugorzędowych **1-14** do aldehydów lub ketonów **1-15** za pomocą dimetylosulfotlenku (DMSO) aktywowanego chlorkiem oksalilu, Et_3N jest zwykle wykorzystywana jako zasada na etapie alkalizacji powstającej przejściowo alkoksylfoniowej soli (rys. 1-6) [6-9].



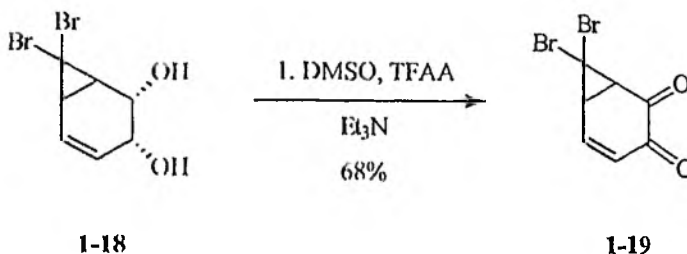
W powyższej reakcji całkowita wydajność utleniania zależy od natury użytej aminy jako zasady. W badaniach reakcji utleniania alkoholu **1-16** gdzie jako utleniacze zastosowano mieszaniny DMSO i bezwodnika kwasu trifluoroctowego [10] lub dimetylosulfotlenku i bezwodnika kwasu metanosulfonowego [11] zaobserwowano, że steryczne właściwości diisopropyletyloaminy (DIPEA) powodują zwiększenie wydajności otrzymywania związków karbonylowych **1-17**, w porównaniu do wydajności uzyskiwanych przy użyciu Et_3N (rys. 1-7) [7].



| zasada | wydajność (%) |
|-------------------|---------------|
| Et ₃ N | 68 |
| DIPEA | 94 |

Rysunek 1-7

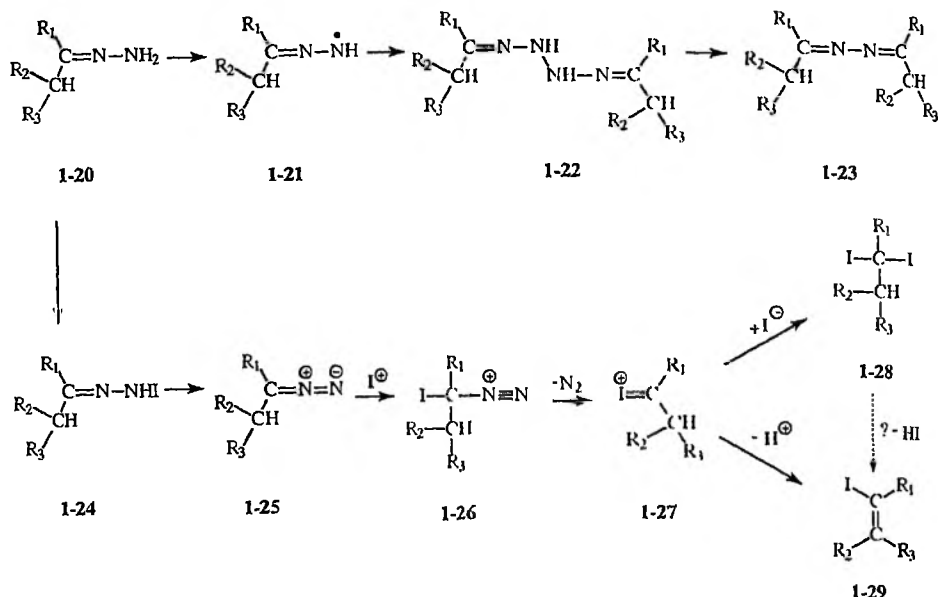
Wicynalne diole **1-18** z nadmiarem mieszaniny DMSO i bezwodnika kwasu trifluorooctowego (TFAA) w obecności Et₃N ulegają utlenieniu z dobrą wydajnością do α-diketonów **1-19** (rys. 1-8) [12].



Rysunek 1-8

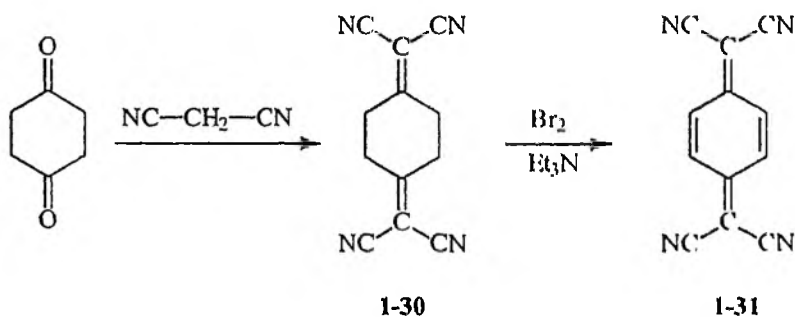
Utlenianie hydrazonów aldehydów lub ketonów **1-20** za pomocą jodu w środowisku obojętnym prowadzi do azyn **1-23**. Natomiast, jeśli reakcję prowadzi się w obecności Et₃N z hydrazonów aldehydów otrzymuje się geminalne diiodopochodne **1-28**, natomiast z hydrazonów ketonów jodowinylo pochodne **1-29** [13]. Proponowane mechanizmy reakcji przedstawiono na rysunku 1-9.

Utlenianie **1-20** za pomocą roztworu jodu daje rodnik **1-21**, dimeryzujący do **1-22**. Dalsze utlenianie **1-22**, związane z wydzieleniem azotu prowadzi do azyn **1-23**. Użycie Et₃N zmienia przebieg reakcji. Katalizowane zasadą jodowanie **1-20** daje jodohydrAZY **1-24**, z których w wyniku eliminacji HI w obecności Et₃N powstają diazopolączenia **1-25**. **1-25** w reakcji z I⁺ tworzą produkty pośrednie **1-26**, które poprzez utratę azotu są przekształcane do **1-27**. Addycja I⁻ do **1-27** prowadzi do geminalnych diiodków **1-28**. W wyniku eliminacji protonu z **1-27** lub mniej prawdopodobnej eliminacji HI z **1-28** powstają jodowinylo pochodne **1-29** (rys. 1-9) [13].



Rysunek 1-9

Utlenianie produktu kondensacji **1-30**, powstającego w reakcji cykloheksano-1,4-dionu z nitylem kwasu malonowego, za pomocą *N*-bromoimidu kwasu bursztynowego lub bromu w obecności Et_3N lub pirydyny prowadzi do 7,7,8,8-tetracyjanochinodimetanu **1-31** (TCNQ) (rys. 1-10) [14, 15].

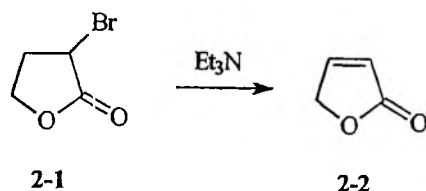


Rysunek 1-10

2. REAKCJE ELIMINACJI

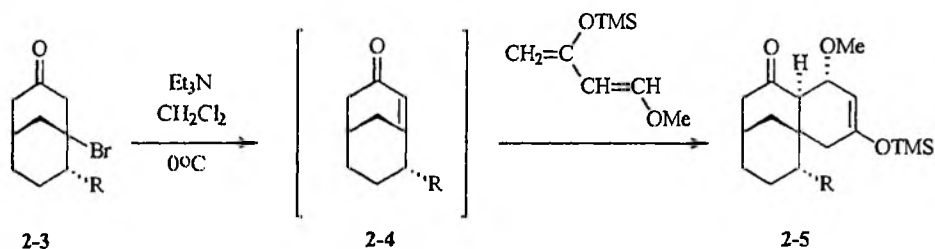
Dehydrohalogenacja halogenoalkanów prowadząca do alkenów jest zwykle wykonywana przy użyciu alkoholowego roztworu wodorotlenku potasu, chociaż nie-

kiedy w tym celu bywa także stosowana Et_3N [16]. Na przykład z α -bromo- γ -butyrolaktonu (**2-1**) w obecności Et_3N otrzymuje się γ -krolakton (**2-2**) (rys. 2-1) [17].



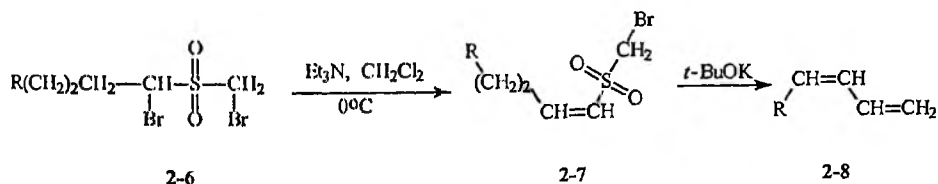
Rysunek 2-1

Podobnie keton **2-3** w obecności dwukrotnego nadmiaru Et_3N w temperaturze 0°C ulega przemianom do niestabilnego enonu **2-4**, który w następstwie pułapkowej reakcji Diels'a-Alder'a tworzy z dienami połączenie **2-5** (rys. 2-2) [18, 19].



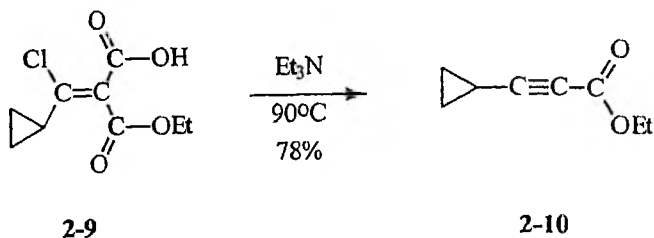
Rysunek 2-2

Et_3N stosowana jest także do dehydrobromowania α,α' -dibromosulfonów **2-6**, z których z dobrą wydajnością otrzymuje się α,β -nienasycone bromometylosulfony **2-7**. Dalsza reakcja sulfonów **2-7** z solą potasową alkoholu *t*-butylowego (*t*-BuOK) wywołuje reakcję podobną do reakcji Ramberga-Backlund'a i prowadzi do otrzymania 1,3-dienów **2-8** z wydajnością od umiarkowanej do dobrej (rys. 2-3) [20].



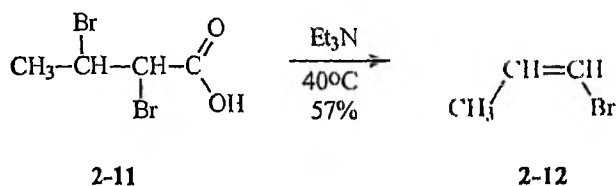
Rysunek 2-3

Chloroalkilidennomalonian **2-9** poprzez traktowanie trietyloaminą w temperaturze 90°C jest przekształcany w dekarboksylacyjno-eliminacyjnej reakcji do estru z wiązaniem potrójnym **2-10** (rys. 2-4) [21].



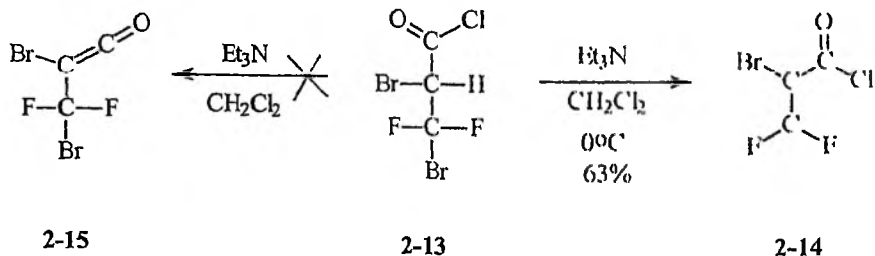
Rysunek 2-4

Podobnie Et_3N jest uprzywilejowaną zasadą stosowaną w konwersji kwasu dibromobutanowego (2-11) do *cis*-1-bromopropenu (2-12) (rys. 2-5). Zastosowanie w powyższej reakcji pirydyny, węglanu sodu (Na_2CO_3) lub wodorowęglanu sodu (NaHCO_3) w dimetyloformamidzie (DMF) powoduje obniżenie wydajności tworzenia bromopropenu 2-12 [22].



Rysunek 2-5

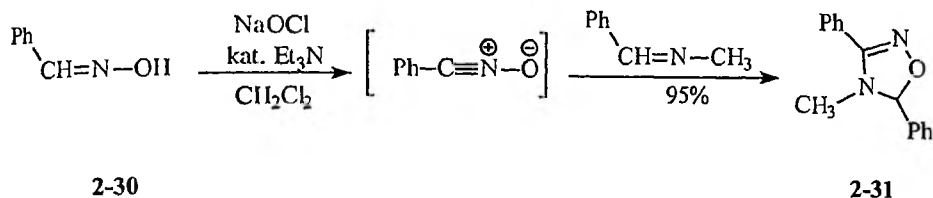
Reakcja chlorku 2,3-dibromo-3,3-difluoropropionilu (2-13) z Et_3N w dichlorometanie (CH_2Cl_2) w temperaturze 0°C wywołuje dehydrobromowanie 2-13 co prowadzi do chlorku 2-bromo-3,3-difluoroakrylowego (2-14) [23]. W warunkach tej reakcji ketenowy produkt 2-15 nie jest obserwowany, pomimo że dehydrohalogenacja chlorków kwasowych w reakcji z trzeciorzędowymi aminami jest typową metodą otrzymywania ketenów (rys. 2-6) [24, 25].



Rysunek 2-6

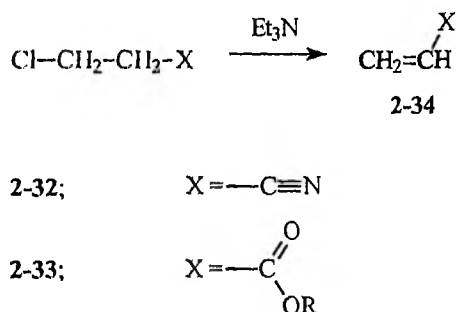
Użycie Et_3N do otrzymywania ketenów znajduje szerokie zastosowanie w syntezie organicznej. Keteny 2-16 uzyskuje się w reakcji chlorków kwasowych 2-17 w obecności Et_3N (rys. 2-7).

Podobnie z oksymu **2-30** w wodnym NaOCl, CH₂Cl₂ i Et₃N otrzymuje się połączenie **2-31** (rys. 2-13) [42].



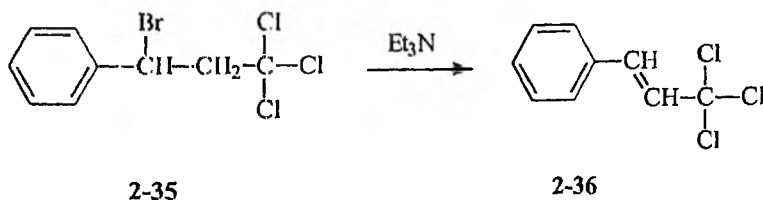
Rysunek 2-13

Henninger opisał zastosowanie Et₃N w reakcjach dehydrochlorowania 3-chloropropionitrylu **2-32** i 3-chloropropionianów **2-33**, w wyniku których powstają pochodne kwasu akrylowego **2-34** (rys. 2-14) [43].



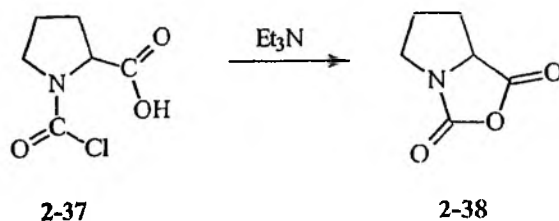
Rysunek 2-14

Dehydrohalogenowanie 1,1,1-trichloro-3-bromo-3-fenylpropanu (**2-35**) zachodzące w obecności Et₃N prowadzi do 1-fenyl-3,3,3-trichloropropenu (**2-36**) (rys. 2-15) [44].



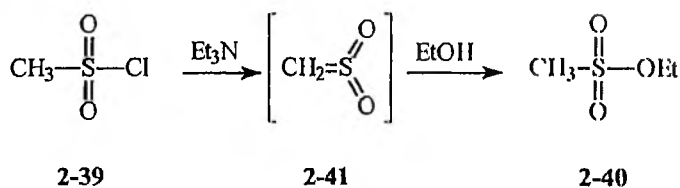
Rysunek 2-15

N-chloroformyloaminokwasy **2-37** w obecności Et₃N ulegają cyklizacji do bezwodników **2-38**. Jeżeli reakcję prowadzi się w acetonie lub dioksanie, wydzielający się chlorowodorek Et₃N jest łatwo wydzielony z mieszaniny reakcyjnej (rys. 2-16) [45, 46].



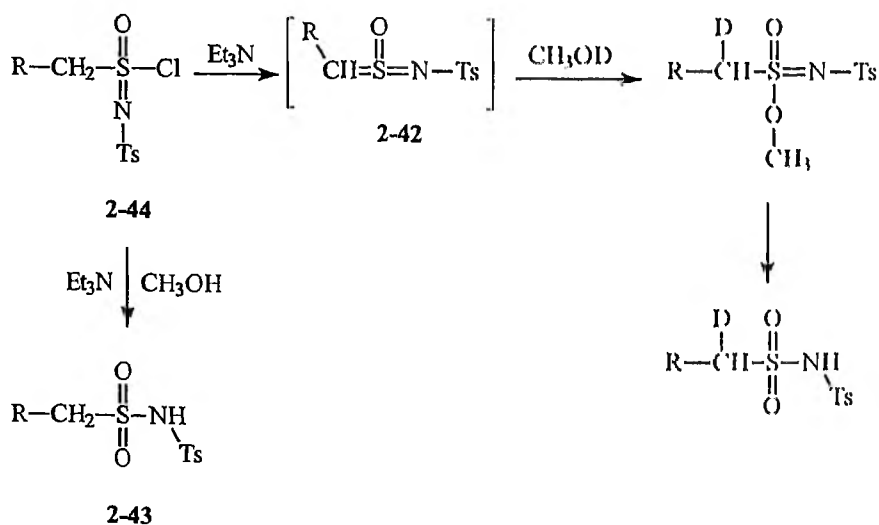
Rysunek 2-16

Wymiana chlorowca w chlorkach kwasów sulfonowych **2-39** jest reakcją powszechnie stosowaną przy otrzymywaniu ich estrów **2-40**. W badaniach nad mechanizmem reakcji stwierdzono, że reakcja przebiega przez bardzo reaktywne związki przejściowe **2-41**, których tworzenie katalizuje Et_3N (rys. 2-17) [47, 48].



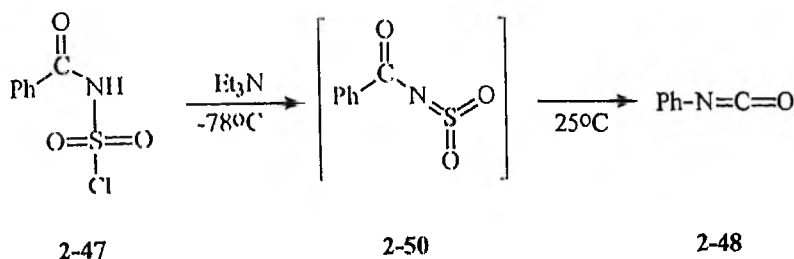
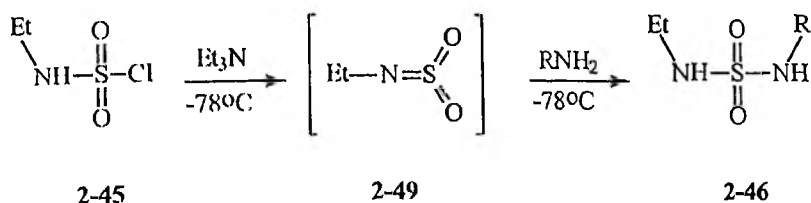
Rysunek 2-17

Podobnie, tworzenie się iminosulfonowych związków przejściowych **2-42** zaproponowano w reakcjach syntezy sulfonamidów **2-43** z chlorków iminosulfonowych **2-44** i alkoholu prowadzonych w obecności Et_3N . Mechanizm tej reakcji, który przedstawiono na rys. 2-18 wyjaśnia udział **2-42** w syntezie sulfonamidów **2-43** [49].



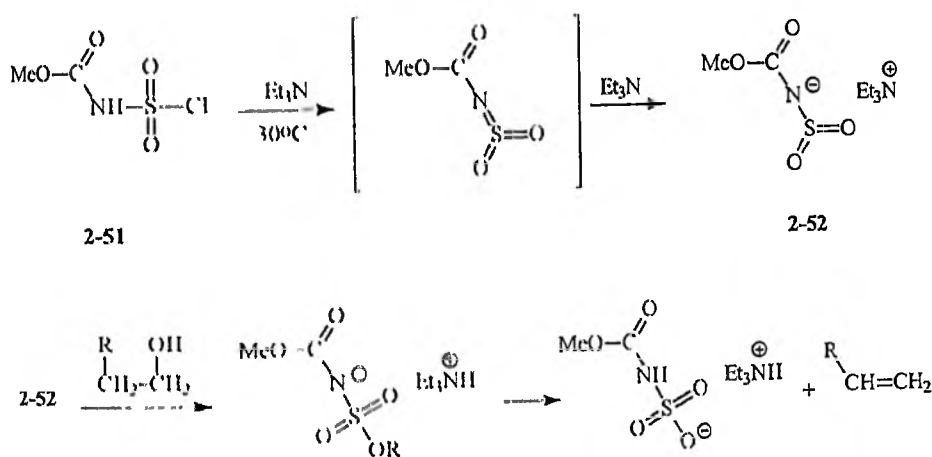
Rysunek 2-18

N-sulfonyloaminy 2-45 w reakcji z aminami w obecności Et₃N tworzą diamidy 2-46, natomiast *N*-sulfonylamidy 2-47 w obecności Et₃N przegrupowują się do izocyjanianów 2-48. Postuluje się, że reakcje przebiegają z tworzeniem się związków pośrednich, odpowiednio 2-49 i 2-50 (rys. 2-19).



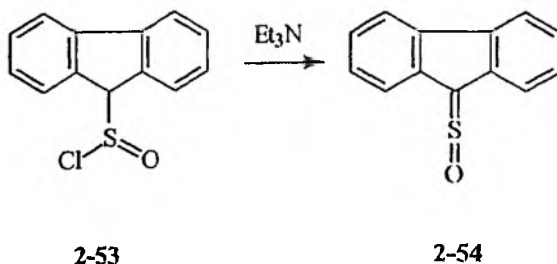
Rysunek 2-19

Z sulfonylopo pochodnych 2-51 w obecności Et₃N powstają sole 2-52, które wykorzystywane są jako łagodne środki dehydratacji alkoholi (rys. 2-20) [50, 51].



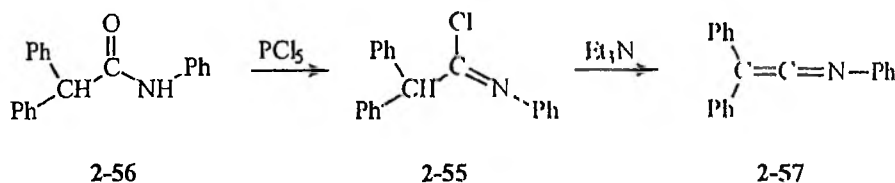
Rysunek 2-20

Et_3N katalizuje reakcję eliminacji HCl z chlorków sulfinylowych 2-53 posiadających wodory w pozycji α co prowadzi do odpowiednich sulfon 2-54 (rys. 2-21) [52–58].



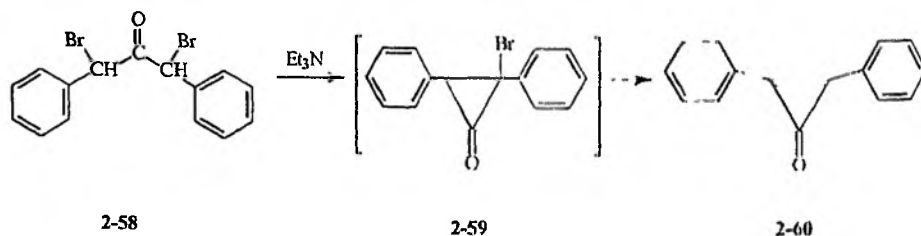
Rysunek 2-21

Zastosowanie Et_3N w dehydrochlorowaniu chlorków 2-55, otrzymywanych w wyniku reakcji amidów 2-56 z PCl_5 , jest dogodną metodą otrzymywania ketenoimin 2-57 (rys. 2-22) [59, 60].



Rysunek 2-22

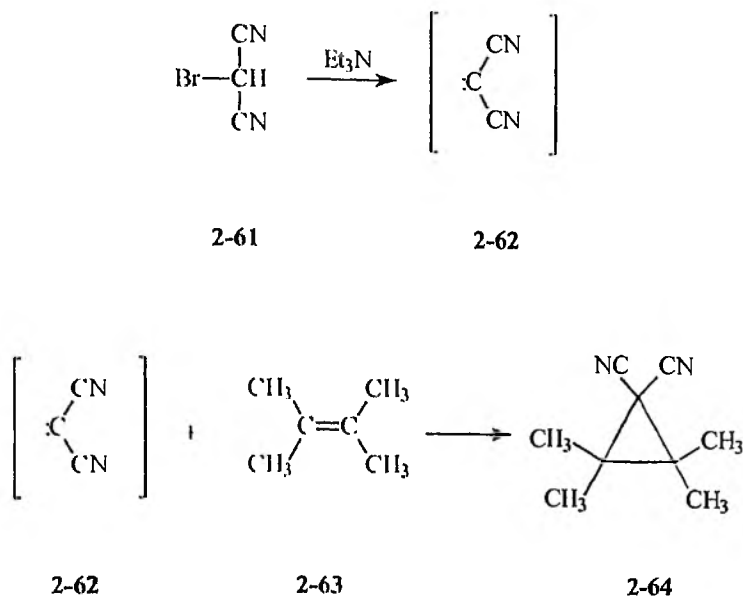
Et_3N uważana jest jako najlepszy środek dehalogenacji α,α' -dibromodibenzylketonu (2-58) w reakcji Faworskiego otrzymywania difenylocyklopropenonu (2-60). Reakcja eliminacji HBr z 2-58 zachodzi dwuetapowo z utworzeniem pośrednio bromocyklopropanonu 2-59 (rys. 2-23) [61].



Rysunek 2-23

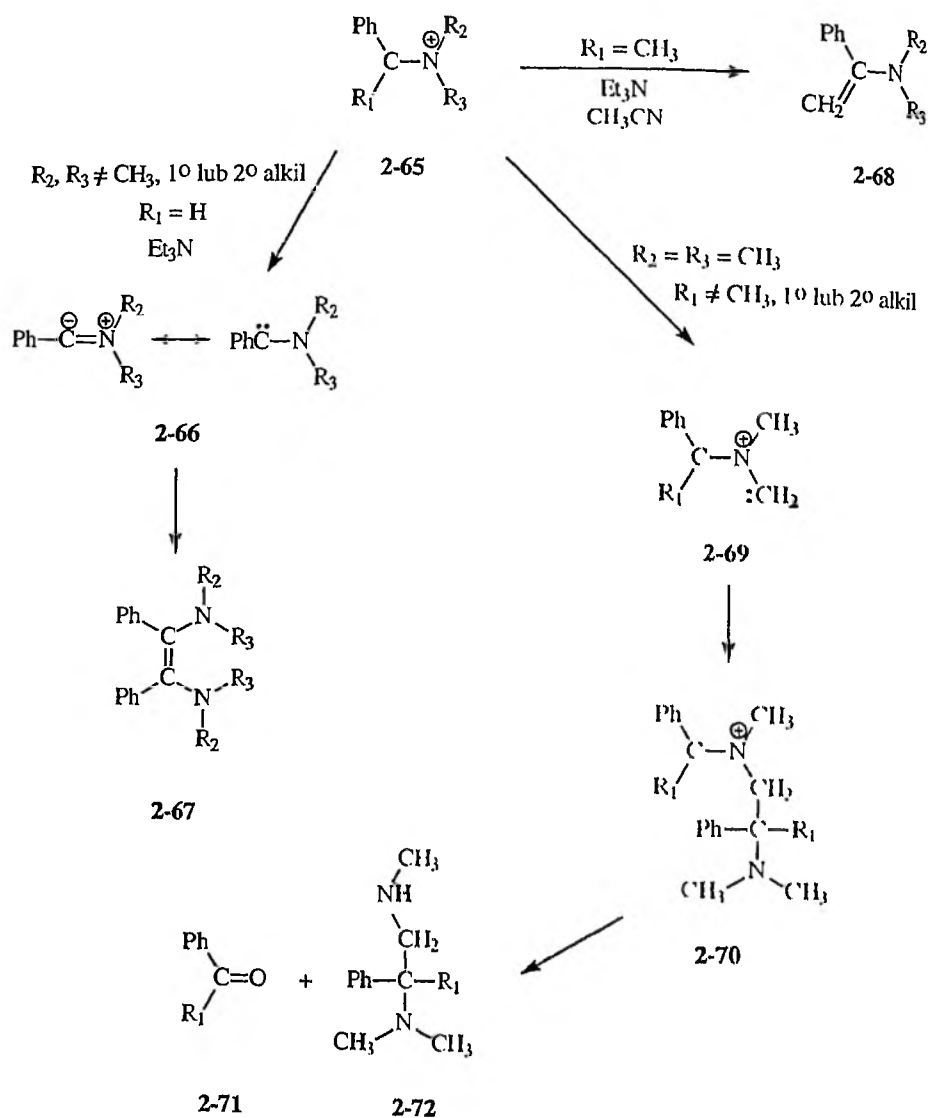
Et_3N stosowana jest także jako czynnik eliminujący HBr z bromomalononitrylu (2-61) co prowadzi do dicyjanokarbenu (2-62). Jeżeli jako rozpuszczalnik reakcji

zastosuje się 2,3-dimetylo-2-buten (tetrametyloctylen) (2-63) wówczas otrzymuje się 1,1-dicyjanotetrametylocyklopropan (2-64) (rys. 2-24) [62].



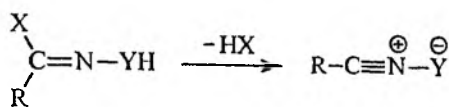
Rysunek 2-24

Et_3N w rozpuszczalnikach takich jak chlorek metylenu czy acetonitryl powoduje przemianę soli aldiminowych 2-65, których produkty zależą od rodzaju podstawników R_1 , R_2 i R_3 [63]. I tak, jeżeli $\text{R}_1 = \text{H}$ a R_2 i R_3 nie są grupą metylową czy pierwszo- lub drugorzędowym podstawnikiem alkilowym to poprzez produkt przejściowy, którym jest aminokarben 2-66, otrzymuje się połączenie 2-67. Sole aldiminowe 2-65 zawierające w pozycji α -C-alkilowej podstawnik z przynajmniej jednym atomem wodoru (np. $\text{R}_1 = \text{Me}$) ulegają przemianie do enamin 2-68. Gdy podstawnik R_1 nie posiada w pozycji α -C atomu wodoru a $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{Me}$ to pod wpływem fenylolitu z 2-65 tworzy się niestabilny ylid 2-69, który w reakcji z substratem 2-65 a następnie hydrolizy tworzy keton 2-71 i 1,2-diaminę 2-72 (rys. 2-25) [63].



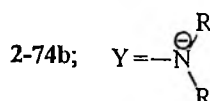
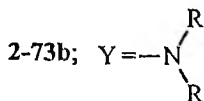
Rysunek 2-25

Et₃N pełni rolę zasady katalizującej dehydrohalogenację łatwo dostępnych pochodnych halogenoazometylenowych 2-73. Z chlorooksymów 2-73a otrzymuje się tlenki nitryli 2-74a, a z chloro- lub bromohydrazydów 2-73b nitryloiminy 2-74b (rys. 2-26) [64-69].



2-73

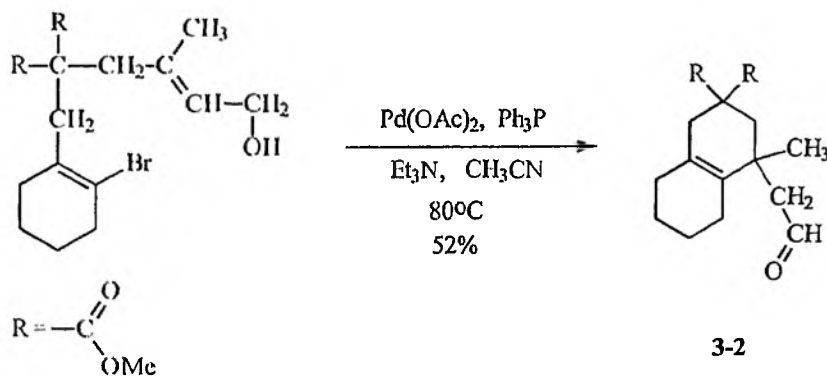
2-74



Rysunek 2-26

3. REAKCJE SUBSTYTUCJI

Et₃N znajduje zastosowanie w katalizowanych palladem reakcjach sprzęgania pochodnych arylowych, alkenowych i allylowych [70,71]. Katalizowane palladem sprzęganie halogenków winylowych z alkenami (reakcja Hecka) jest nieocenioną metodą tworzenia wiązań węgiel-węgiel [72]. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja Hecka alkoholi allylowych z halogenkami winylowymi 3-1 w obecności Et₃N prowadzi do 3-2 z wydajnościami od umiarkowanych do znakomitych (rys. 3-1) [73, 74].



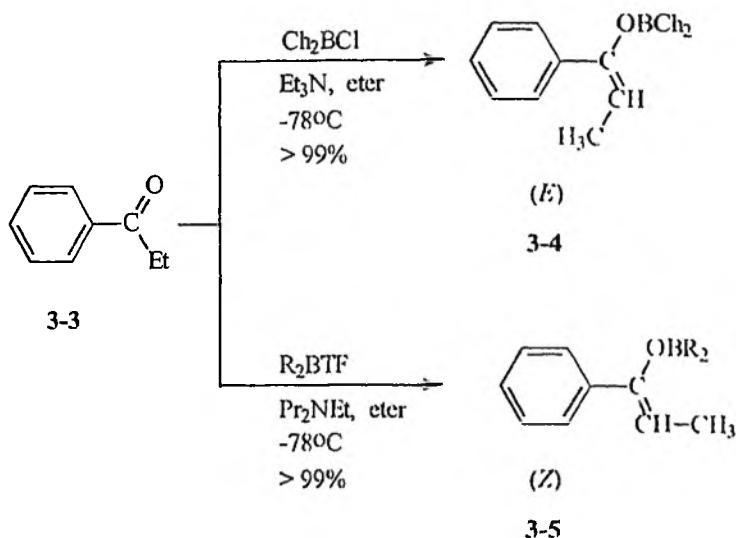
3-1

3-2

Rysunek 3-1

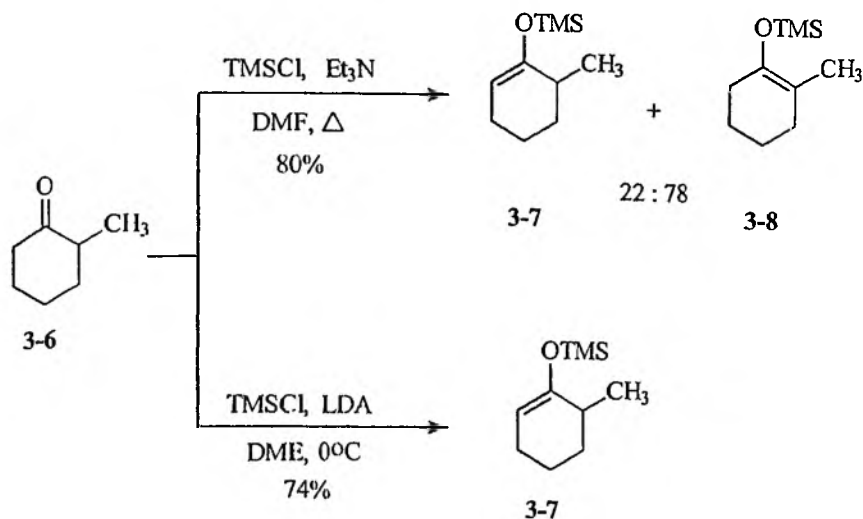
Et₃N znalazła również zastosowanie w syntezie boroenolowych pochodnych różnych związków karbonylowych [75]. Odpowiedni wybór boropochodnej, rozpuszczalnika, temperatury reakcji i trzeciorzędowej aminy jako zasady wpływają

na geometrię powstających boroenolanów ketonów [76–83] i estrów [84–88]. I tak na przykład zastosowanie halogenku dialkylboru takiego jak chlorek dicykloheksyloboru ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{BCl}_2$) w reakcji z etylofenyloketonem (3-3), w obecności Et_3N sprzyja tworzeniu się (*E*)-boroenu 3-4, podczas gdy trifluorometanosulfonian dialkylboru (R_2BTF) w obecności diizopropylaminy ($i\text{-Pr}_2\text{NEt}$) w eterze w temperaturze -78°C sprzyja tworzeniu (*Z*)-boroenu 3-5 (rys. 3-2) [76–78].



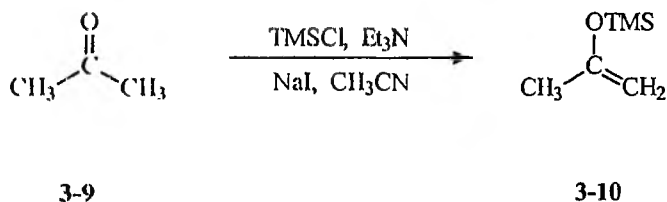
Rysunek 3-2

Synteza silanoenoloesterów wymaga pułapkowania enolowych anionów ketonów i estrów mogącego zachodzić w warunkach kinetycznych lub termodynamicznych [89–94]. Traktowanie niesymetrycznego ketonu 2-metylocykloheksanonu (3-6) trietyloaminą i chlorotrimetylsilanem (TMSCl) w dimetyloformamidzie (DMF) daje mieszaninę kinetyczną i termodynamiczną trimetylosilanoesterów 3-7 i 3-8 w proporcji 22:78. Użycie diizopropylamidolitu (LDA) w 1,2-dimetoksyetanie (DME) pod kinetyczną kontrolą prowadzi do silanoenoloesteru 3-7 z 74% wydajnością (rys. 3-3) [95–99].



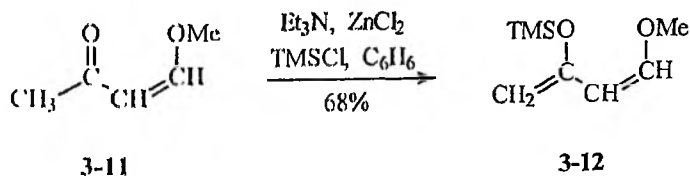
Rysunek 3-3

Aceton (3-9) w reakcji z chlorotrimetylosilanem (TMSCl), Et_3N i bezwodnym NaI w acetonitrylu ulega z dobrą wydajnością przemianie do trimetylosilanoenolotery 3-10 (rys. 3-4) [100, 101].



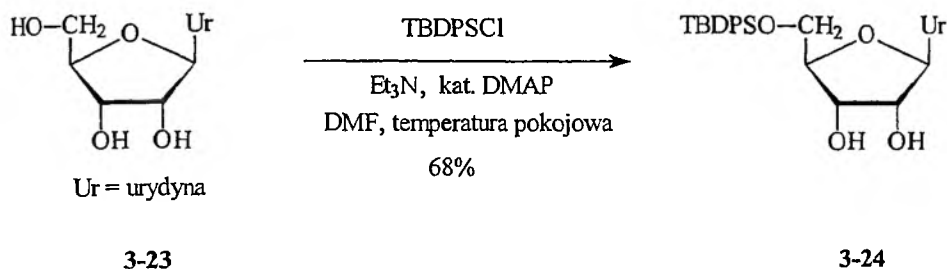
Rysunek 3-4

Mieszanina Et_3N i chlorku cynku skutecznie przekształca α,β -nienasycone ketony i aldehydy w odpowiednie silanoenolotery. Dien Danishefsky'ego-Kitahary 3-12 jest otrzymywany z 68% wydajnością w wyniku reakcji 4-metoksy-3-buten-2-onu (3-11) z nadmiarem Et_3N i chlorotrimetylosilanu (TMSCl) w obecności katalitycznych ilości bezwodnego chlorku cynku (ZnCl_2) (rys. 3-5) [102, 103].



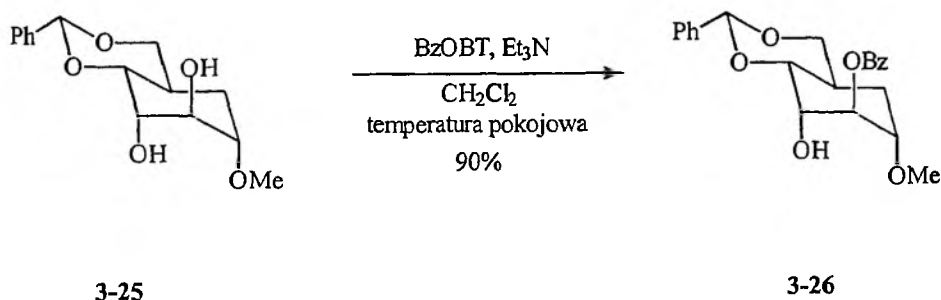
Rysunek 3-5

Et_3N jest szczególnie użyteczna w obszarze reakcji zabezpieczających grupy funkcyjne [118, 119]. Na przykład alkohole są chronione w formie podstawionych metylowych eterów w reakcji z eterem *t*-butylochlorometylowym [120] w obecności Et_3N jako zasady. Pierwszorzędowe alkohole **3-23** w obecności drugo i trzeciorzędowych alkoholi mogą być selektywnie silanowane poprzez użycie *t*-butylo-difenylochlorosilanu (TBDPSCI), Et_3N i katalitycznych ilości 4-dimetylaminopirydyny (DMAP) (rys. 3-9) [121–123].



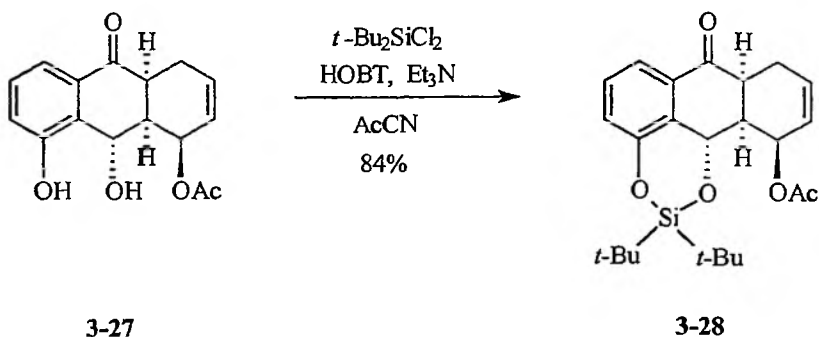
Rysunek 3-9

Selektywne benzoilowanie dioli może być dokonane przy użyciu 1-(benzyloksy)benzotriazolu (BzOBT) i Et_3N w dichlorometanie (CH_2Cl_2) w temperaturze pokojowej. I tak na przykład diol **3-25** w wyżej wymienionych warunkach reakcji ulega przemianom do **3-26** (rys. 3-10) [124, 125].



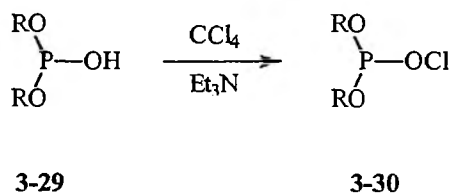
Rysunek 3-10

Diolen, szczególnie 1,2- i 1,3-diole **3-27** reagują z *di-t*-butylo-dichlorosilanem ($t\text{-Bu}_2\text{SiCl}_2$) w obecności Et_3N dając *di-t*-butylosilanowe pochodne **3-28** z dobrą wydajnością (rys. 3-11) [126].



Rysunek 3-11

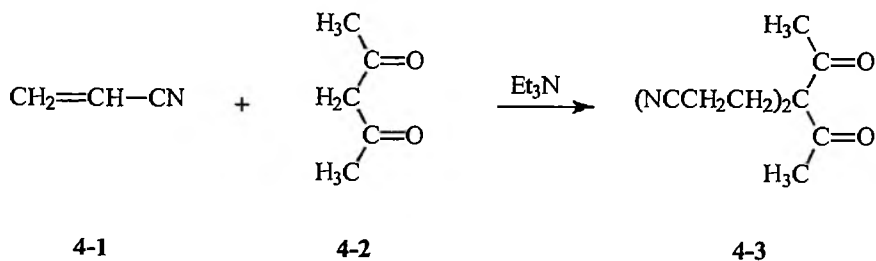
Karbaminiany pod wpływem Et_3N i trichlorosilanów ulegają łatwo przemianie do alkoholi [127], a dialkylfosforany(III) **3-29** w reakcji z CCl_4 i Et_3N tworzą chlorki **3-30** (rys. 3-12) [128].



Rysunek 3-12

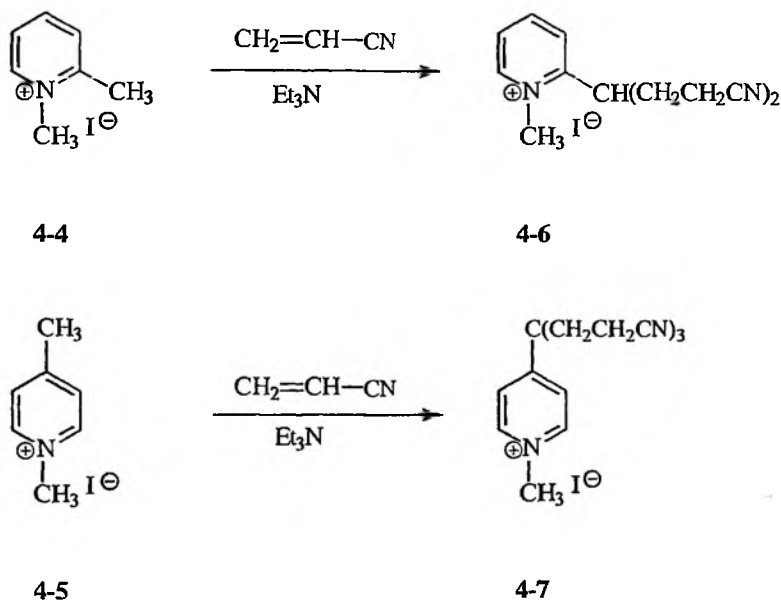
4. REAKCJE ADDYCJI

Et_3N jest efektywnym katalizatorem reakcji cyjanoetylowania [129]. W reakcji akrylonitrylu (**4-1**) z acetyloacetonem (**4-2**) powstaje γ,γ -diacetylopimelinonitryl (**4-3**) (rys. 4-1) [130].



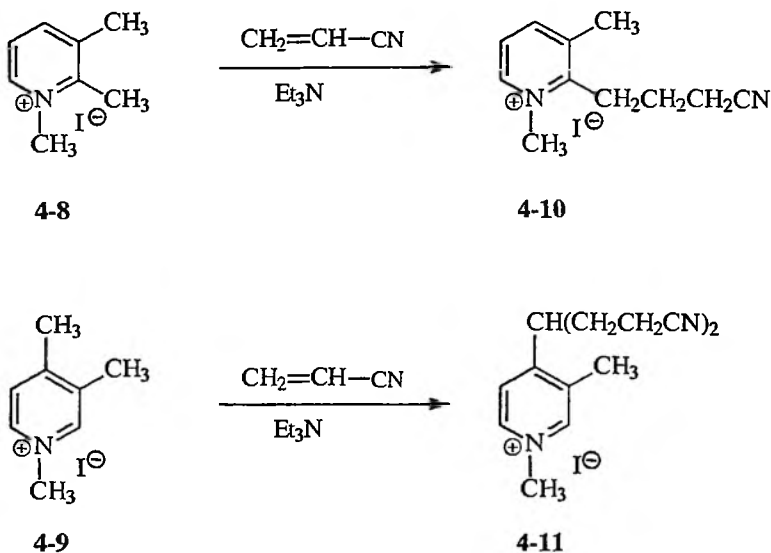
Rysunek 4-1

Podatność wodorów w grupie metylowej soli izomerycznych metylopirydyn 4-4, 4-5, 4-8 i 4-9 na reakcje cyjanoetylowania była badana przez Adamcika i wsp. [131]. Cyjanoetylowanie grupy metylowej w położeniu 2 w 4-4 prowadzi do dicyjanoetylowej pochodnej 4-6, natomiast grupa metylowa w położeniu 4 w 4-5 ulega reakcji tricyjanoetylowania do pochodnej 4-7 (rys. 4-2).



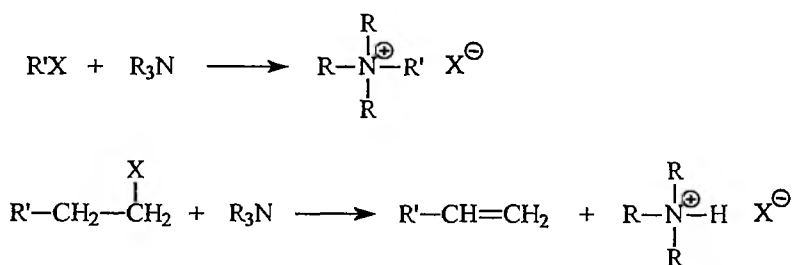
Rysunek 4-2

Cyjanoetylowanie pochodnych 4-8 lub 4-9 zachodzi odpowiednio do związków 4-10 i 4-11, w których grupa metylowa w położeniu 3 pierścienia 1-alkilopirydyniowego nie ulega reakcji cyjanoetylowania z powodu braku jej aktywności. Grupy metylowe w położeniu 2 w 4-8 i w położeniu 4 w 4-9 ulegają odpowiednio reakcjom mono- i dicyjanoetylowania. Taki wynik reakcji cyjanoetylowania aktywnych grup metylowych w 4-8 i 4-9, w porównaniu do wyników uzyskanych w reakcji 4-4 i 4-5, autorzy tłumaczą zawadami sterycznymi występującymi w tych związkach (rys. 4-3) [131].



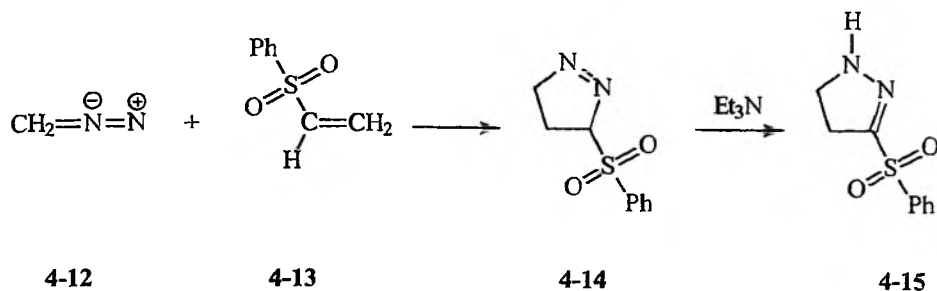
Rysunek 4-3

Et_3N znalazła także zastosowanie w syntezach typowych związków Grignarda otrzymywanych w reakcjach halogenku alkilu lub aryłu z wiórami magnezowymi w rozpuszczalnikach węglowodorowych takich jak benzen czy toluen. Wadą zastosowania w tej reakcji Et_3N jest jej niska temperatura wrzenia, co czyni reakcję trudną do rozpoczęcia, a także fakt, że przy dużym nadmiarze Et_3N tworzą się czwartorzędowe sole amoniowe. Reakcji tej może również towarzyszyć dehydrohalogenacja stosowanych halogenków alkilowych (rys. 4-4) [132].



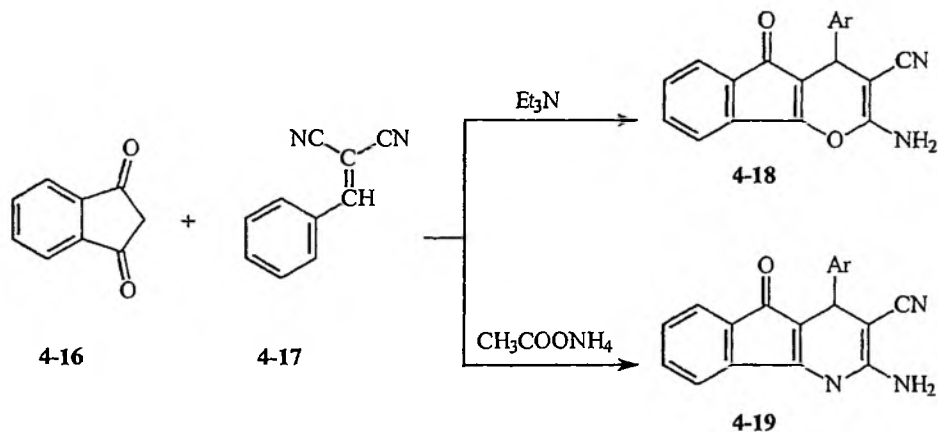
Rysunek 4-4

Diazometan (4-12) i winylosulfony 4-13 ulegają łatwo 1,3-cykloaddycji do Δ^1 -pirazolin 4-14, które w obecności Et_3N izomeryzują do Δ^2 -izomeru 4-15 (rys. 4-5) [133].



Rysunek 4-5

Reakcja cykloaddycji indano-1,3-dionu (4-16) z nitylem kwasu benzylideno-malonowego (4-17) katalizowana przez Et_3N prowadzi do indenopirany 4-18, natomiast w obecności octanu amonu otrzymuje się indenopirydyny 4-19 (rys. 4-6) [134].



Rysunek 4-6

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] W.R. Dunstan, E. Goulding, *J. Chem. Soc.*, 1899, 75, 1006.
- [2] D. Buckley, S. Dunstan, *J. Chem. Soc.*, 1957, 4901.
- [3] S.L. Schreiber, R.E. Claus, J. Reagan, *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 3867.
- [4] R.E. Claus, S.L. Schreiber, *Org. Synth., Coll. Vol.*, 1990, 7, 168.
- [5] P.S. Bailey, *Ozonation in Organic Chemistry*, Academic, New York 1978, vol.1.
- [6] A.J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 2480.
- [7] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron*, 1978, 34, 1651.
- [8] A.J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis*, 1981, 165.
- [9] M. Hudlicky, *Oxidations in Organic Chemistry*, American Chemical Society, Washington 1990.
- [10] S.L. Huang, K. Omura, D. Swern, *Synthesis*, 1978, 297.
- [11] J.D. Albright, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 1977.

- [12] C.M. Amon, M.G. Banwell, G.L. Gravatt, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 4851.
- [13] D.H.R. Barton, R.E. O'Brien, S. Sternhell, *J. Chem. Soc.*, 1962, 470.
- [14] E. Ciganek, W.J. Linn, O.W. Webster, *The Chemistry of the Cyano Group*, ed. Z. Rappoport, Interscience, New York 1970, rozdział 9, ss. 423-638.
- [15] F. Freeman, *Chem. Rev.*, 1969, **69**, 591.
- [16] L.F. Fieser, M. Fieser, *Fieser & Fieser*, 1967, **1**, 1201.
- [17] C.C. Price, J.M. Judge, *Org. Synth.*, 1965, **45**, 22.
- [18] G.A. Kraus, Y.-S. Hon, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 116.
- [19] G.A. Kraus, Y.-S. Hon, J. Sy, J. Raggon, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 1397.
- [20] E. Block, M. Aslam, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 6164.
- [21] O. Hormi, *Org. Synth.*, Coll. Vol., 1993, **8**, 247.
- [22] C.E. Fuller, D.G. Walker, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 4066.
- [23] J.C. Brahms, W.P. Dailey, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 900.
- [24] G.A. Koppel, *Small Ring Heterocycles*, ed. A. Hassner, Wiley, New York 1983.
- [25] H.H. Wasseran, J.U. Piper, E.V. Dehmlow, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 1451.
- [26] J.C. Sauer, *Org. Synth.*, Coll. Vol., 1963, **4**, 560.
- [27] J.C. Sauer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 2444.
- [28] T.T. Tdwell, *Ketenes*, Wiley, New York 1995.
- [29] D.G. Farnum, J.R. Johnson, R.E. Hess, T.B. Marshall, B. Webster, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 5191.
- [30] J.E. Baldwin, J.D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 2444.
- [31] G.I. Georg, V.T. Ravikumar, *The Organic Chemistry of β -Lactams*, ed. G.I. Georg, VCH, New York 1992, ss. 295-368.
- [32] R.C. Thomas, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 5239.
- [33] R.D.G. Cooper, B.W. Daugherty, D.B. Boyd, *Pure Appl. Chem.*, 1987, **59**, 485.
- [34] D.A. Evans, E.B. Sjogren, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 3783.
- [35] D.A. Evans, E.B. Sjogren, *Tetrahedron Lett.* 1985, **26**, 3787.
- [36] C.C. Bodurow, B.D. Boyer, J. Brennan, C.A. Bunnell, J.E. Burks, M.A. Carr, C.W. Doecke, T.M. Eckrich, J.W. Fischer, J.P. Gardner, B.J. Graves, P. Hines, R.C. Hoying, B.G. Jackson, M.D. Kinnick, C.D. Kochert, J.S. Lewis, W.D. Luke, L.L. Moore, J.M. Morin Jr., R.L. Nist, D.E. Prather, D.L. Sparks, W.C. Vladuchick, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 2321.
- [37] D.L. Boger, J.B. Myers Jr., *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 5385.
- [38] D.P. Curran, *Advances in Cycloaddition*, ed. D.P. Curran, JAI, Greenwich CT 1988, vol.1, ss. 129-189.
- [39] T. Mukaiyama, T. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 5339.
- [40] A.P. Kozikowski, P.D. Stein, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 4023.
- [41] A.P. Kozikowski, *Acc. Chem. Res.*, 1984, **17**, 410.
- [42] G.A. Lee, *Synthesis*, 1982, 508.
- [43] S.A. Heining, *J. Org. Chem.*, 1957, **22**, 704.
- [44] M.S. Kharasch, O. Reinmuth, W.H. Urry, *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 1105.
- [45] A.A. Randall, *J. Chem. Soc.*, 1963, 374.
- [46] W. Dvonch, H.E. Alburn, *J. Org. Chem.*, 1964, **29**, 3719.
- [47] J.F. King, *Accounts. Chem. Res.*, 1975, **8**, 10.
- [48] J.F. King, J.C.S. Loosmore, *Chem. Comm.*, 1976, 1011.
- [49] C.R. Johnson, E.U. Jonsson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 3815.
- [50] G.M. Atkins Jr., E.M. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 6135.
- [51] E.M. Burgess, H.R. Penton Jr., E.A. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 5224.

- [52] G.C. Barret, *Organic Compounds of Sulphur, Selenium, and Tellurium*, ed. D.H. Reid, The Chemical Society, London 1975, vol.3, rozdział 1.
- [53] W.A. Sheppard, J. Diekmann, J. Am. Chem. Soc., 1964, **86**, 1891.
- [54] B. Zwanenburg, J. Strating, Quart. Reports Sulfur Chem., 1970, **5**, 79.
- [55] E. Wedekind, D. Schenck, R. Stusser, Chem. Ber., 1923, **56**, 633.
- [56] J. Strating, Rec. Trav. Chim., 1964, **83**, 94.
- [57] J.F. King, T. Durst, Tetrahedron Lett., 1963, 585.
- [58] J.F. King, T. Durst, J. Am. Chem. Soc., 1963, **85**, 2676.
- [59] P.A. Smith, *Open Chain Nitrogen Compounds*, Benjamin, New York 1965, vol.1, rozdział 4, ss. 137-208.
- [60] G.R. Krow, Angew. Chem. Internat. Edn., 1971, **10**, 435.
- [61] R. Breslow, T. Eicher, A. Krebs, R.A. Peterson, J. Posner, J. Am. Chem. Soc., 1965, **87**, 1323.
- [62] D.J. Swenson, D.J. Renaud, J. Am. Chem. Soc., 1965, **87**, 1394.
- [63] H. Bohme, M. Haake, *Iminium Salts in Organic Chemistry*, Part I, ed: H. Bohme, H. G. Viehe, *Advances in Organic Chemistry*, ed. E.C. Taylor, Interscience, New York 1976, vol. 9, rozdział 3, ss. 107-150.
- [64] G. Bianchi, C. DeMicheli, R. Gandolfi, *The Chemistry of Double-bonded Functional Groups*, ed. S. Papaty, Interscience, New York 1977, Suppl. A, part 1, rozdział 6, ss. 369-532.
- [65] R. Huisgen, J. Grashey, J. Sauer, *The Chemistry of Alkenes*, ed. S. Patai, Interscience, New York 1976, vol.1, rozdział 11, ss. 739-953.
- [66] H. Uldrich, *The Chemistry of Imidoyl Halides*, Plenum, New York 1968, rozdział 7, ss. 157-172.
- [67] H. Uldrich, *The Chemistry of Imidoyl Halides*, Plenum, New York 1968, rozdział 7, ss. 173-192.
- [68] P. Kitaev, B. I. Buzykin, T. V. Troepolskaya, Russ. Chem. Rev., 1970, **39**, 441.
- [69] R. Huisgen, Bull. Soc. Chim. France, 1965, 3431.
- [70] G.D. Daves, Jr, A. Hallberg, Chem. Rev., 1989, **89**, 1433.
- [71] R.F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Syntheses*, Academic, New York 1985.
- [72] R.F. Heck, Org. React., 1982, **27**, 345.
- [73] J.-M. Gaudin, Tetrahedron Lett., 1991, **32**, 6113.
- [74] L. Shi, C.K. Narula, K.T. Mak, L. Kao, Y. Xu, R.F. Heck, J. Org. Chem., 1983, **48**, 3894.
- [75] H.C. Brown, K. Ganesan, R.K. Dhar, J. Org. Chem., 1992, **57**, 3767.
- [76] H.C. Brown, R.K. Dhar, R.K. Bakshi, P.K. Pandiarajan, B.J. Singram, Am. Chem. Soc., 1989, **111**, 3441.
- [77] H.C. Brown, R.K. Dhar, K. Ganesan, B. Singaram, J. Org. Chem., 1992, **57**, 499.
- [78] H.C. Brown, R.K. Dhar, K. Ganesan, B. Singaram, J. Org. Chem., 1992, **57**, 2716.
- [79] D. Enders, B.B. Lohray, Angew. Chem., Int. Ed. Egl., 1988, **27**, 581.
- [80] D.A. Evans, J.V. Nelson, E. Vogel, T.R. Taber, J. Am. Chem. Soc., 1981, **103**, 3099.
- [81] D.E. Van Horn, S. Masamunc, Tetrahedron Lett., 1979, 2229.
- [82] D.A. Evans, E. Vogel, J.V. Nelson, J. Am. Chem. Soc., 1979, **101**, 6120.
- [83] I. Paterson, S. Osborne, Tetrahedron Lett., 1990, **31**, 2213.
- [84] E.J. Corey, D.-H. Lee, J. Am. Chem. Soc., 1991, **113**, 4026.
- [85] E.J. Corey, S.S. Kim, J. Am. Chem. Soc., 1990, **112**, 4976.
- [86] M. Hirama, S. Masamune, Tetrahedron Lett., 1979, 2225.
- [87] C. Gennari, A. Bernardi, S. Cardani, C. Scolastico, Tetrahedron, 1984, **40**, 4059.
- [88] M. Otsuka, M. Yoshida, S. Kobayashi, M. Ohno, Tetrahedron Lett., 1981, **22**, 2109.
- [89] E.W. Colvin, *Silicon in Organic Synthesis*, Butterworths, London 1981, rozdział 17.
- [90] J.K. Rasmussen, Synthesis, 1977, 91.
- [91] I. Fleming, Chimia, 1980, **34**, 265.
- [92] P. Brownbridge, Synthesis, 1983, 1.

- [93] P. Brownbridge, *Synthesis*, 1983, 85.
- [94] R.J. Taylor, *Synthesis* 1985, 364.
- [95] H.O. House, L.J. Czuba, M. Gall, H.D. Olmstead, *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 2324.
- [96] I. Fleming, I. Paterson, *Synthesis*, 1979, 736.
- [97] M. T. Reetz, I. Chatzhosifidis, F. Hubner, H. Heimbach, *Org. Synth., Coll. Vol.* 1990, 7, 424.
- [98] M.E. Jung, C.A. McCombs, *Org. Synth.*, 1978, 58, 163.
- [99] M.E. Jung, C.A. McCombs, *Org. Synth., Coll. Vol.*, 1988, 6, 445.
- [100] N.D.A. Walshe, G.B.T. Goodwin, G.C. Smith, F.E. Woodward, *Org. Synth.*, 1987, 65, 1.
- [101] N.D.A. Walshe, G.B.T. Goodwin, G.C. Smith, F.E. Woodward, *Org. Synth., Coll. Vol.*, 1993, 8, 1.
- [102] S. Danishefsky, T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 7807.
- [103] S. Danishefsky, T. Kitahara, P.F. Schuda, *Org. Synth., Coll. Vol.*, 1990, 7, 312.
- [104] O. Gaonac'h, J. Maddaluno, J. Chauvin, L. Duhamel, *J. Org. Chem. Soc.*, 1991, 56, 4045.
- [105] L.F. Fieser, M. Fieser, *Fieser & Fieser*, 1967, 1, 1198.
- [106] M.S. Newman, P. Beal, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 1506.
- [107] V. Franzen, *Ann.* 1957, 602, 199.
- [108] J.R. Vaughan Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 3547.
- [109] R.A. Boissonnas, *Helv. Chim. Acta*, 1951, 34, 874.
- [110] T. Wieland, H. Bernhard, *Ann.*, 1951, 572, 190.
- [111] S. Kim, Y.C. Kim, J.I. Lee, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 3365.
- [112] M. Bodanszky, A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, wyd. 2, Springer, Berlin 1944.
- [113] M. Bodanszky, Y.S. Klausner, M.A. Ondetti, *Peptide Synthesis*, wyd. 2, Wiley, New York, 1976.
- [114] M. Bodanszky, A. Bodanszky, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1967, 591.
- [115] A.W. Williams, G.T. Young, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1972, 1194.
- [116] F.M.F. Chen, Y. Lee, R. Steinauer, N.L. Benoniton, *Can. J. Chem.*, 1987, 65, 613.
- [117] M. Slebioda, M.A. St-Amand, F.M.F. Chen, N.L. Benoiton, *Can. J. Chem.*, 1988, 66, 2540.
- [118] T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups In Organic Synthesis*, wydanie 2, Wiley, New York 1991.
- [119] K. Suzuki, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Chem. Lett.*, 1979, 1277.
- [120] H.W. Pinnick, N.H. Lajis, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 3964.
- [121] S.K. Chaudhary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 99.
- [122] Y. Guindon, C. Yoakim, M. A. Bernstein, H. E. Morton, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 1185.
- [123] S. Hanessian, P. Lavallee, *Can. J. Chem.*, 1975, 53, 2975.
- [124] R. M. Soll, S.P. Seitz, *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 5457.
- [125] S. Kim, H. Chang, W. J. Kim, *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 1751.
- [126] B.M. Trost, C.G. Caldwell, E. Murayama, D. Heissler, *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 3252.
- [127] W.H. Pirkle, J. R. Hauske, *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 2781.
- [128] G.M. Steinberg, *J. Org. Chem.*, 1950, 15, 637.
- [129] H.A. Bruson, *Cyanoetylation, Organic Reactions*, ed. Roger Adams, John Wiley & Sons, Inc, New York 1949, vol.V, s. 79-135.
- [130] J.A. Adamcik, E.J. Micklasiewicz, *J. Org. Chem.*, 1963, 28, 336.
- [131] J.A. Adamcik, R.J. Flores, *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 572.
- [132] E.C. Ashby, R. Reed, *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 971.
- [133] R. Helder, T. Doornbos, J. Strating, B. Zwanenburg, *Tetrahedron*, 1973, 29, 1375.
- [134] M.G. Assy, Sh.A. Youssif, N. H. Ouf, *Polish J. Chem.*, 1995, 69, 896.

**KIERUNKI BADAŃ I MOŻLIWOŚCI
ANALITYCZNE W TECHNICIE GENEROWANIA
WODORKÓW DLA OZNACZEŃ ARSENU,
ANTYMONU I SELENU**

TRENDS OF RESEARCH AND ANALYTICAL
POSSIBILITIES IN HYDRIDE GENERATION
TECHNIQUE FOR DETERMINATION OF ARSENIC,
ANTIMONY AND SELENIUM

Przemysław Niedzielski

*Zakład Analizy Wody i Gruntów, Wydział Chemii,
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
ul. Drzymały 24, 60-613 Poznań, e-mail: pnied@amu.edu.pl*

Abstract

Spis akronimów

Wprowadzenie

Technika generowania wodorków

Możliwości analityczne w technice generowania wodorków

Zatężanie in situ

Analiza specjacyjna

Techniki łączone

Spojrzenie w przyszłość

Piśmiennictwo cytowane



Dr Przemysław Niedzielski ukończył studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu w 1995 roku, będąc stypendystą Ministra Edukacji Narodowej. Nagrodzony Medalem Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza „Za wybitne osiągnięcia w nauce i wyróżniający udział w życiu Uniwersytetu”. Pracę doktorską obronił w 1999 roku na tym samym Wydziale, gdzie od 2000 roku jest adiunktem w Zakładzie Analizy Wody i Gruntów. W latach 1998 i 1999 był dwukrotnie stypendystą w Centre National de la Recherche Scientifique Laboratoire de Chimie Bio-inorganique et Environnement – Pau, Francja.

Przedmiotem jego badań naukowych i pracy dydaktycznej są metody analizy próbek środowiskowych, w tym analiza specjacyjna metaloidów (As, Sb, Se) z wykorzystaniem metody HGAAS i techniki łączone, oraz prace nad migracją mikrozanieczyszczeń w środowisku. Aktualnie uczestniczy w 3 projektach badawczych Komitetu Badań Naukowych, kierując pracami nad analizą specjacyjną metaloidów z wykorzystaniem technik łączonych. Jest współautorem 47 artykułów i 37 komunikatów naukowych. Jest członkiem Komisji Nauczania Chemii Analitycznej Komitetu Chemii Analitycznej Polskiej Akademii Nauk.

ABSTRACT

The paper presents perspectives of development and application of determinations of arsenic, antimony and selenium by the methods based on hydride generation [1, 2, 4–17]. This technique employed in spectrometric methods: absorption atomic spectrometry (AAS), atomic fluorescence (AFS), microwave (MIP) or inductively excited plasma (ICP) with emission or mass detection has become a very important tool in determination of environmental samples [3, 18]. The paper presents the possibilities of current analytical methods available with the use of this technique. First of all the detection limit can be decreased by *in-situ* preconcentration of volatile hydrides on the cell walls [19–36]. The possibility of speciation determinations based on the differences in the kinetics of hydride generation by different species present in the sample is discussed [79]. Speciation analysis brings important information on the real toxicity of migration pathways of the element studied [37–78]. The need for this kind of information has stimulated development of new analytical solutions allowing separation of species in the chromatographic system or capillary electrophoresis, with selective spectrometric methods ICPMS, AAS or AFS in combination with hydride generation used for detection [79–115]. The progress in the hydride generation technique is closely related with recent attempts at direct analyses of solid samples [120–123], without the need to convert them into liquids, which facilitates the analytical process and permits simultaneous or almost simultaneous determination of various elements [124–126].

SPIS AKRONIMÓW

- AAS – ang. *atomic absorption spectrometry* – absorpcyjna spektrometria atomowa
- AES – ang. *atomic emission spectrometry* – emisyjna spektrometria atomowa
- AFS – ang. *atomic fluorescence spectrometry* – fluorescencyjna spektrometria atomowa
- DMAA – ang. *dimethylarsenic acid* – kwas dimetyloarsenowy
- HG – ang. *hydride generation* – generowanie wodorków
- HPLC – ang. *high performance liquid chromatography* – wysokosprawna chromatografia cieczowa
- IC – ang. *ion chromatography* – chromatografia jonowa
- ICP – ang. *inductively coupled plasma* – indukcyjnie wzbudzana plazma
- MIP – ang. *microwave induced plasma* – mikrofalowo wzbudzana plazma
- MMAA – ang. *monomethylarsenic acid* – kwas monometyloarsenowy
- MS – ang. *mass spectrometry* – spektrometria mas

WPROWADZENIE

Rozwój biochemii i toksykologii, rozszerzenie wiedzy o metabolizmie i ewentualnych toksycznych skutkach wywołanych przez niebezpieczne substancje, jak i zanieczyszczenia wtórne powstające w środowisku, stawia przed chemią analityczną nowe, trudne zadanie. Z jednej strony wymagane jest oznaczanie coraz niższych stężeń, co jest konieczne dla stwierdzenia przemian w organizmie, kumulacji czy ewentualnej szkodliwości, z drugiej strony znajomość procesów metabolizmu oraz efektów toksyczności często powoduje ustalanie nowych normatywów zmniejszających dopuszczalne zawartości pierwiastków w środowisku: powietrzu, wodzie, glebie, żywności itp., a w związku z tym konieczność monitoringu na coraz niższym poziomie stężeń. Stąd tendencja do opracowywania nowych, bardziej czułych metod analitycznych o coraz niższych granicach wykrywalności, umożliwiających przy tym analizowanie próbek środowiskowych (ekoanalityka). Z kolei rozwój metod analitycznych umożliwia coraz bardziej szczegółowe badania biochemiczne, toksykologiczne, kliniczne i farmaceutyczne oprócz badań fizjologicznych i cytologicznych. Coraz większe zainteresowanie budzi oznaczanie nie całkowitej zawartości pierwiastków lecz zawartości poszczególnych form, w jakich pierwiastek występuje w badanej próbce, różniących toksycznością i często pełniących odmienne role fizjologiczne. W pracy przedstawiono dynamicznie rozwijającą się technikę generowania wodoroków, początkowo tylko technikę separacji oznaczanego pierwiastka i wprowadzania go do układu spektrometrycznego (AAS, AFS, ICP, MIP) a obecnie również pozwalającą na znaczące obniżenie granicy wykrywalności, prowadzenie analizy specjacyjnej w tym również w układach łączonych. W oparciu o kilka znaczących monografii, kilkanaście artykułów przeglądowych (w tym blisko 10 artykułów przeglądowych autora niniejszej pracy) zawierających kilkaset odwołań literaturowych oraz kilkadziesiąt oryginalnych prac badawczych powstałych w ostatnich 10 latach, przedstawiono tendencje obserwowane w pracach analitycznych z wykorzystaniem techniki generowania wodoroków.

TECHNIKA GENEROWANIA WODORKÓW

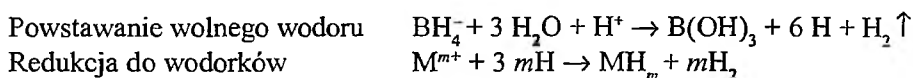
W analizach próbek środowiskowych metodami spektrometrycznymi zaznaczają się silne interferujące wpływy matrycy, trudnej do usunięcia dla oznaczeń pierwiastków lotnych, tym samym pogarsza się precyzja i dokładność otrzymywanych wyników [1–3]. Technika pozwalającą wyeliminować te trudności stała się technika generowania lotnych wodoroków przy redukcji silnym reduktorem (Zn/H^+ , $Mg/Ti^{3+}/H^+$, Al/H^+ , $SnCl_2$, $NaBH_4$).

Jako pierwszy technikę generowania wodoroków zaproponował Hołak (1969) [4], który w celu oznaczenia arsenu wykorzystał metodę Marsha do generowania arsenowodoru w połączeniu z atomową spektrometrią absorpcyjną. Metoda ta pozwoliła na znaczne obniżenie granicy wykrywalności oraz na wyeliminowanie wielu

interferencji dzięki oddzieleniu oznaczanego składnika od pozostałych składników matrycy. Od tego momentu rozpoczął się szybki rozwój techniki opartej na generowaniu lotnych wodorków w analizie śladowej metodą spektrometrii atomowej. Technice tej poświęcone zostały monografie [5] i opracowania przeglądowe [6, 7].

Obecnie technika generowania wodorków jest techniką opartą na reakcji takich pierwiastków jak: As, Sb, Bi, Pb, Ge, Te, Sn, In, Ta z wodorem, powstającym w wyniku reakcji reduktora z kwasem i tworzeniu w temperaturze pokojowej lotnych wodorków (H_2Se , H_2Te , AsH_3 , SbH_3 , BiH_3 , GeH_4 , SnH_4 , PbH_4). Gazowe produkty po oddzieleniu od mieszaniny poreakcyjnej za pomocą obojętnego gazu nośnego (argonu, rzadziej helu), kierowane są do układu atomizacji (AFS, AAS) lub wzbudzenia (ICP, MIP).

Generowanie lotnych wodorków przeprowadza się najczęściej w układzie składającym się z pętli reakcyjnej, do której wprowadza się próbkę, kwas i czynnik redukujący. W wyniku reakcji pomiędzy kwasem i czynnikiem redukującym np. tetrahydridoboranem sodu powstaje wodór *in statu nascendi*, który powoduje redukcję jonów pierwiastków (M^{m+}) w wyniku czego powstają lotne wodorki. Reakcja generowania lotnych wodorków z zastosowaniem tego reduktora przebiega zgodnie z równaniem [7]:



Jako reduktor w technice generowania wodorków wykorzystuje się tetrahydroboran (III) sodu, układy Zn/H^+ , Al/H^+ , $Mg/Ti^{3+}/H^+$ lub $SnCl_2$ [8, 9]. Najczęściej stosowanym kwasem jest kwas chlorowodorowy [10, 11], można także stosować kwas cytrynowy [12], szczawiowy, winowy [12], fosforowy, azotowy [13] i cytryniany. Optymalna wartość stężeń reagentów jest zależna od wielu czynników, np. rodzaju układu analitycznego, przepływu reagentów itp. Stężenia reduktora i kwasu stosowane w pracach analitycznych różnych autorów (71 pozycji literaturowych) zostały zestawione i przedyskutowane w pracy przeglądowej [14]. Bardzo ważną rolę w generowaniu lotnych wodorków dla niektórych pierwiastków, odgrywa stopień ich utlenienia. Pierwiastki na niższych stopniach utlenienia łatwiej ulegają reakcji tworzenia wodorków, dlatego też dokonuje się wstępnej redukcji, co zostało omówione w rozdziale dotyczącym analizy specjacyjnej.

Duże znaczenie w metodzie generowania wodorków ma droga od separatora do atomizera lub źródła wzbudzenia/ionizacji, gdzie mogą nastąpić znaczne straty analitu. Powstałe lotne wodorki (As, Sb, Se, Te, Bi, Sn, In, Ge, Pb, B) są przenoszone w strumieniu gazu obojętnego, po oddzieleniu w separatorze szklanym od fazy wodnej, do atomizera lub źródła wzbudzenia/ionizacji. Podczas tego etapu mogą nastąpić straty analitu poprzez rozkład wytworzonych wodorków na wewnętrznych powierzchniach szkła i tworzyw sztucznych, które zostały użyte do skonstruowania generatora i przewodu łączącego generator z atomizerem lub źródłem wzbudzenia/ionizacji [8].

Zasadniczo możemy wyróżnić następujące rodzaje układów do generowania wodorków [5, 15–17]:

Układ przepływowy ciągły – (ang. *continuous flow*) próbka, kwas oraz reduktor podawane są przez pompę perystaltyczną do pętli reakcyjnej, gdzie następuje ich wymieszanie i dalsza reakcja, w wyniku której powstają wodorki. Mieszanina heterogeniczna gaz–ciecz jest rozdzielana w szklanym separatorze. Powstałe wodorki transportowane są w strumieniu gazu obojętnego do atomizera lub źródła wzbudzenia/ionizacji, względnie układu zateżania. Uzyskiwany jest ciągły sygnał analityczny analogicznie jak w płomieniowej absorpcyjnej spektrometrii atomowej. Ciągłe zasysanie próbki wymaga dużej jej objętości – zużycie próbki determinowane jest prędkością jej przepływu, czasem osiągnięcia sygnału równowagowego i objętością układu zasilającego i wynosi zwykle kilka mililitrów na pojedyncze oznaczenie.

Układ periodyczny – (ang. *batch system*) układ okresowy, nieprzepływowy, w którym próbka, kwas chlorowodorowy oraz roztwór reduktora (np. NaBH_4) łączą się ze sobą w naczyniu reakcyjnym, gdzie następuje tworzenie wodorków, które kierowane są do źródła wzbudzenia/ionizacji. Reakcja tworzenia wodorków przebiega bez osiągnięcia stanu równowagi aż do wyczerpania pierwiastków tworzących wodorki (związków i pierwiastków ulegających reakcjom redoks) obecnych w próbce przy nadmiarze reduktora i kwasu. Wynik otrzymujemy w postaci nierównowagowego piku. Jego wysokość lub powierzchnia jest miarą stężenia oznaczanego pierwiastka. Zaletą tego układu jest to, że reakcja może odbywać się przy udziale dużej objętości próbki, co z kolei prowadzi do obniżenia granicy wykrywalności. Wadą natomiast jest trudność zautomatyzowania procesu.

Układ wstrzykowy – jest modyfikacją metody przepływowej ciągłej. W przypadku, gdy objętość próbki jest ograniczona lub gdy próbka wymaga wstępnej obróbki (mineralizacja, redukcja itp.) *off-line*, korzystne jest zastąpienie ciągłego podawania próbki dozowaniem jej w określonej (50–500 μl) objętości – dozowaniem wstrzykowym. W układzie wstrzykowym zamiast próbki podawany jest w sposób ciągły nośnik (zwykle woda odpowiedniej czystości), do którego, za pomocą zaworu z pętlą dozowana jest próbka. Otrzymany sygnał ma postać piku, a jego powierzchnia lub wysokość jest miarą zawartości oznaczanego pierwiastka w próbce.

MOŻLIWOŚCI ANALITYCZNE W TECHNICIE GENEROWANIA WODORKÓW

W pracach analitycznych dotyczących oznaczeń metaloidów z wykorzystaniem techniki generowania wodorków, szczególnie w połączeniu z absorpcyjną spektrometrią atomową (lub fluorescencją atomową) można zaobserwować trzy główne nurty badań naukowych. Po pierwsze są to prace nad technikami obniżania granic wykrywalności, dalej coraz istotniejsza w badaniach środowiska analiza specyjalna

jak również dynamicznie rozwijające się techniki łączone. Przegląd tych badań zestawiono w oparciu o prace dotyczące oznaczeń wybranych metaloidów: arsenu, antymonu i seleniu. Dla oznaczeń tych pierwiastków technika generowania wodorków w połączeniu z różnymi metodami analitycznymi jest istotną techniką analityczną [3, 18].

ZATĘŻANIE *IN SITU*

Metody zatężania lotnych wodorków

Ze względu na potrzeby ciągłego obniżenia granic wykrywalności opracowano różne metody zatężania lotnych wodorków, m.in.:

1. Metoda wymrażania wodorków, polega na kriogenicznej kondensacji wygenerowanych lotnych wodorków w U-rurce, zanurzonej w ciekłym azocie [19, 20].
2. Metoda gromadzenia wydzielonych wodorków w naczyniach ciśnieniowych lub balonach [5].
3. Metoda generowania wodorków i ich zatężania w roztworach różnych odczynników lub na stałych sorbentach [5].
4. Zastosowanie żywic jonowymiennych do zatężania oznaczanych pierwiastków [21].
5. Metoda zatężania wodorków *in situ* w kuwecie grafitowej [22].

Zatężanie lotnych wodorków *in situ* w kuwecie grafitowej

Przykładowym rozwiązaniem prowadzącym do obniżenia granicy wykrywalności jest połączenie generowania wodorków z następnym zatężaniem *in situ* w kuwecie grafitowej. Wodorki za pomocą gazu nośnego wprowadza się do wnętrza kuwety grafitowej ogrzanej do odpowiedniej temperatury. W wyniku rozkładu termicznego wodorków następuje adsorpcja pierwiastka na wewnętrznej powierzchni kuwety grafitowej. Zatężony w ten sposób analit jest następnie atomizowany w temperaturze 2000°C lub wyższej [23]. Zatężanie *in-situ* oznaczanego pierwiastka w kuwecie grafitowej w absorpcyjnej spektrometrii atomowej wprowadził po raz pierwszy Drasch w 1980 r. [24].

W celu zwiększenia efektywności zatężania na powierzchni kuwety grafitowej, pokrywa się ją modyfikatorem, który wprowadza się do kuwety na danym etapie cyklu temperaturowego lub osadza się elektrochemicznie. Za najbardziej efektywny modyfikator uznaje się pallad [25–27], który jest redukowany do metalu (Pd^0) we wczesnym etapie pirolizy. Do modyfikacji wykorzystuje się również azotan niklu [28], azotan magnezu, fosforany [29] oraz takie metale jak: cyrkon [30], rod [31], platyna, złoto, srebro, iryd [32]. Po wprowadzeniu substancji modyfikującej

następuje odparowanie rozpuszczalnika i termiczna redukcja modyfikatora. Zastosowanie metali szlachetnych (szczególnie palladu) pozwala na wiązanie i ograniczenie parowania oznaczanego pierwiastka w piecu grafitowym. Proponowany przypuszczalny mechanizm [33] działania modyfikatorów: zdolność do wiązania innych pierwiastków w formie połączeń międzypierwiastkowych, które parują w temperaturze wyższej w porównaniu z temperaturą parowania oznaczanego pierwiastka [34–35] jest krytykowany przez innych autorów [36].

ANALIZA SPECJACYJNA

Specjacja oznacza występowanie pierwiastka lub związku chemicznego w różnych formach, analiza specjacyjna to oznaczanie owych form w próbkach [37–40]. Można zdefiniować szereg rodzajów analizy specjacyjnej [41, 42]:

- oznaczanie określonych związków chemicznych – analiza specjacyjna indywidualna, szczegółowa,
- oznaczanie form o określonym znaczeniu biochemicznym lub hydrogeochemicznym (formy przyswajalne, mobilne, wymienne itp.) – analiza specjacyjna funkcjonalna,
- oznaczenia związków o podobnych właściwościach, postaci, np. związki na określonym stopniu utlenienia (np. As(III)/As(V)) – analiza specjacyjna grupowa, jest to pragmatyczne podejście przy braku konieczności przeprowadzania (nie zawsze możliwej, a zwykle trudnej) szczegółowej (indywidualnej) analizy specjacyjnej.

Istotność oznaczania nie tylko całkowitej zawartości pierwiastka w środowisku, ale i form w jakich pierwiastek występuje wynika chociażby z różnych efektów toksykologicznego oddziaływania różnych form specjacyjnych pierwiastków na ekosystem. Przykładowo związki nieorganiczne selenu są kilkaset razy bardziej toksyczne od form metyloowanych, podobnie dla arsenu, związki zawierające antymon (III) są bardziej toksyczne od zawierających antymon (V).

Oznaczenia specjacyjne arsenu

Dla arsenu w środowisku słabego kwasu organicznego (cytrynowego [43–47], octowego [43–46, 48], winowego [43, 46]) wodorki tworzone są niemal wyłącznie ze związków nieorganicznych zawierających pierwiastek na III stopniu utlenienia, nie reagują natomiast i nie ulegają redukcji związki zawierające pierwiastek na V stopniu utlenienia. Podobnie zachodzi reakcja tworzenia wodorków w środowisku kwasu chlorowodorowego przy bardzo niskim jego stężeniu (0,02 mmol/ml [45]). Natomiast w środowisku mocnego kwasu redukującego (HCl) przy $\text{pH} \leq 1$ tworzą się wodorki zarówno ze związków nieorganicznych i organicznych (kwas monometyloarsenowy (MMAA) i dimetyloarsenowy (DMAA)) zawierających pierwiastki

na III jak i na V stopniu utlenienia, z tym że te ostatnie reagują wolniej i w mniejszym stopniu. Wodorki powstają w wyniku redukcji arsenianów (III), arsenianów (V) oraz pochodnych metylowych arsenu (MMAA, DMAA) [46, 49], nie są tworzone przez inne związki arsenoorganiczne [50]. Przy dużym stężeniu kwasu chlorowodorowego praktycznie nie zachodzi również redukcja pochodnych metylowych i dimetylowych arsenu [43]. Tworzenie wodorków przez związki As(V) jest znacząco mniej wydajne od związków As(III), sugerowany jest dwuetapowy mechanizm reakcji: redukcja związków As(V) do As(III) i następnie tworzenie wodorku. Przebieg reakcji zależy od pH środowiska reakcyjnego, pierwszy etap (redukcja As(V) do As(III)) zachodzi znacznie wolniej od tworzenia wodorku przy wyższym pH ($\text{pH} > 5$), dla redukcji As(V) konieczne jest pH środowiska reakcyjnego zbliżone do 1, przy tym pH następuje również redukcja MMAA i DMAA, przy czym ze wzrostem stężenia kwasu chlorowodorowego spada wydajność redukcji pochodnych metylowych, powyżej stężenia kwasu na poziomie 5 mmol/ml praktycznie nie zachodząc [43].

W celu oznaczenia całkowitej zawartości nieorganicznych związków pierwiastka w próbce konieczna jest więc wstępna redukcja związków obecnych w próbce z V na III stopień utlenienia. Realizowane jest to zarówno w układach *off* jak i *on-line* za pomocą różnych odczynników redukujących (chlorek cyny (II) [51], kwas chlorowodorowy, jodek potasu, kwas askorbinowy, L-cysteina [52], tiomocznik) jak i ich mieszanin. Zawartość pierwiastka na V stopniu utlenienia oblicza się następnie z różnicy zawartości ogólnej i zawartości na III stopniu utlenienia.

Oznaczenia specjacyjne antymonu

Rozróżnienie nieorganicznych form Sb(III) i Sb(V) oparte jest na zależności od pH selektywnej redukcji związków antymonu. Redukcja związków Sb(V) praktycznie nie zachodzi przy wyższych pH ($\text{pH} 6-7$), natomiast ulegają w tych warunkach redukcji związki Sb(III) [53]. Korzystne do selektywnej redukcji związków Sb(III) w obecności Sb(V) jest środowisko kwasu cytrynowego [54–56], winowego [54, 57], buforu boranowego lub octanowego [57]. Ponadto cytrynianowy kompleks z Sb(V) nie ulega redukcji i tworzeniu wodorków [57].

Podobnie jak w oznaczeniach specjacyjnych arsenu zawartość antymonu na V stopniu utlenienia oblicza się z różnicy zawartości ogólnej (po wstępnej redukcji) i zawartości pierwiastka na III stopniu utlenienia [58].

Oznaczenia specjacyjne selenu

W przypadku oznaczeń selenu zawarte w próbce związki zawierające pierwiastek na VI stopniu utlenienia nie ulegają redukcji w środowisku reakcyjnym przy tworzeniu wodorków, w środowisku mocnego kwasu redukującego (HCl) przy

pH ≤ 1 wodorki tworzone są niemal wyłącznie ze związków nieorganicznych zawierających pierwiastek na IV stopniu utlenienia. Se(VI) ulega redukcji do Se(IV) w środowisku kwasu chlorowodorowego (4–7 mol/l), w temperaturze pokojowej 60% redukcja przebiega w ciągu 7 dni [59], w podwyższonej temperaturze (90–100°C) proces redukcji przebiega szybciej (20–45 minut) [60–62]. Redukcję Se(VI) do Se(IV) można przeprowadzić również kwasem bromowodorowym, roztworem bromku potasu i kwasu bromowodorowego, roztworem jodku potasu KI, czy kwasem chlorowodorowym z dodatkiem tiomocznika [63–66].

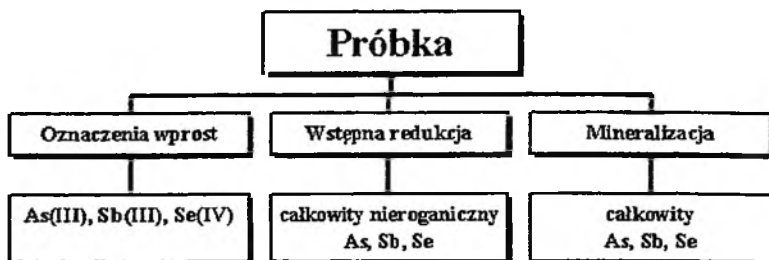
W celu oznaczenia całkowitej zawartości pierwiastka w próbce w związkach nieorganicznych konieczna jest więc wstępna redukcja związków obecnych w próbce z VI na IV stopień utlenienia. Zawartość związków na VI stopniu utlenienia oblicza się następnie z różnicy zawartości ogólnej i zawartości związków na IV stopniu utlenienia [67].

Oznaczenie form związanych z materią organiczną

Dla oznaczenia zawartości pierwiastków związanych z materią organiczną (w związkach organicznych) konieczna jest wstępna mineralizacja próbki, w celu rozkładu organicznych połączeń oznaczanych pierwiastków. Mineralizację należy przeprowadzać jako etap poprzedzający oznaczenie. Dostępne są różne metody mineralizacji próbek wodnych: ogrzewanie z odczynnikami utleniającymi (kwas azotowy (V) [68], kwas siarkowy (VI) [69, 70], woda królewska [71], nadsiarczany [71, 72], nadmanganiany [71]) w układach otwartych (pod chłodnicą zwrotną [69, 70]) lub w układach zamkniętych (bomby teflonowe [67]), często ogrzewanych mikrofalowo [63, 64, 72–74] i mineralizacja z użyciem promieniowania UV i odczynników utleniających (nadsiarczany) [75, 76]. Stosowanie kwasu azotowego (V) lub kwasu chlorowodorowego i kwasu azotowego (V) wspólnie może prowadzić do rozkładu arsenianów (III) przez powstające tlenki azotu lub chlorek nitrosylu [77]. Ponadto obecność czynnika silnie utleniającego przeszkadza w koniecznej redukcji do As(III), Sb(III) i Se(IV).

Cykl operacji analizy specjacyjnej metodą absorpcyjnej spektrometrii atomowej z generowaniem wodorków można więc opisać następującym schematem – rysunek 1 (pomijając ewentualne rozróżnienie frakcji zawieszanej i rozpuszczonej w procesie frakcjonowania):

1. Oznaczenia próbek wprost, bez wstępnego ich przygotowania – oznaczenie zawartości As(III), Sb(III) i Se(IV).
2. Oznaczenia próbek po wstępnej redukcji – oznaczenie całkowitej zawartości antymonu i selenu w związkach nieorganicznych.
3. Oznaczenia próbek po mineralizacji połączeń organicznych i następnej redukcji – oznaczenie całkowitej zawartości arsenu, antymonu i selenu w próbkach.
4. Obliczeniowe określenie zawartości As(V), Sb(V) i Se(VI) oraz zawartości tych pierwiastków w związkach organicznych (związanych z materią organiczną).



Rysunek 1. Schemat analizy specjacyjnej arsenu, antymonu i selenu

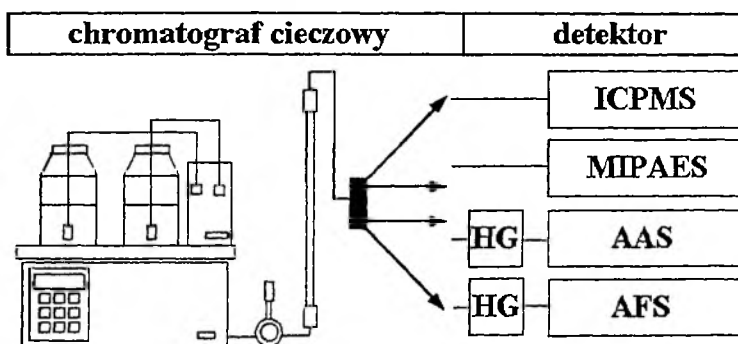
Powyższy schemat analizy specjacyjnej wskazuje na grupowy charakter oznaczanych form – oznaczane są nie konkretne związki chemiczne lecz zawartość pierwiastka na określonym stopniu utlenienia – As(III), As(V), Sb(III), Sb(V), Se(IV), Se(VI) czy form związanych z materią organiczną. Stosowanie różnych procesów (mineralizacja, redukcja) dla wyodrębnienia oznaczanych frakcji nadaje analizie charakter operacyjny.

Oznaczenia specjacyjne arsenu, antymonu i selenu zostały szczegółowo przedstawione w monografii [78] i w pracy przeglądowej [79].

TECHNIKI ŁĄCZONE

Procedury analizy specjacyjnej metaloidów są skomplikowane i zwykle prowadzą do przybliżonego określania zawartości poszczególnych form specjacyjnych. Stąd zainteresowanie nowymi technikami analitycznymi pozwalającymi na bezpośrednie oznaczanie form specjacyjnych – technikami łączonymi, które w jednym układzie analitycznym grupują dwie (lub więcej) samodzielnych technik – zwykle technik rozdzielania i selektywnych technik oznaczania [80–82]. Rozdzielanie oznaczanych form zachodzi w układzie chromatograficznym – chromatografii gazowej czy wysokosprawnej chromatografii cieczowej, lub elektroforezy kapilarnej, jako detektory stosowane są natomiast powszechnie wykorzystywane dla oznaczeń całkowitej zawartości pierwiastków metody spektrometryczne: absorpcyjna (AAS) czy emisyjna spektrometria atomowa (AES), fluorescencja atomowa (AFS), metody ze wzbudzeniem plazmowym (indukcyjnie (ICP) czy mikrofalowo (MIP) wzbudzona plazma) i detekcją emisyjną lub spektrometrią mas (MS) [83]. Za pomocą metod łączonych, chromatografii jonowej (IC) i wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), z detekcją z zastosowaniem jako detektorów specyficznych dla oznaczeń pierwiastków spektrometrów absorpcji atomowej lub spektrometrów plazmowych z detekcją emisyjną lub masową z różnymi źródłami wzbudzenia: mikrofalowo wzbudzaną plazmą (MIP), indukcyjnie wzbudzana plazma (ICP), można uzyskać informacje szersze niż w przypadku metod dających przede wszystkim obraz ogólnej zawartości metalu lub metaloidu w próbce, ewentualnie z podziałem na formy na różnych stopniach utlenienia. Rozdział chromatograficzny pozwala okre-

śląc konkretne związki obecne w próbce, zarówno organiczne jak i nieorganiczne. Wszystkie te metody detekcji mogą być łączone z generowaniem wodorków jako metodą uwolnienia oznaczanych pierwiastków od środowiskowej matrycy próbki. Wadą metod ze wzbudzeniem plazmowym jest trudność w stosowaniu rutynowym wynikająca przede wszystkim z licznych efektów interferencyjnych. Natomiast przewyższają one metodę absorpcyjnej spektrometrii atomowej możliwością prowadzenia detekcji wielopierwiastkowej. Układ analityczny stanowiący połączenie chromatografu ze spektrometrem jako selektywnym detektorem pozwala oznaczać związki metalo- i metaloidoorganiczne oraz różne formy nieorganiczne na poziomie ich zawartości w środowisku, prowadząc analizę specyjalną z etapu operacyjnego oznaczania zawartości pierwiastków na etap indywidualnego oznaczania konkretnych związków zarówno organicznych jak i nieorganicznych. Formy metaloidów występujące w postaci anionów ulegają rozdzielaniu na kolumnie anionowej, wyciek z kolumny kierowany jest dalej do układu ciągłego tworzenia wodorków. Połączenie chromatografii cieczowej z metodami spektrometrycznymi poprzez układ generowania wodorków jest dla obu metod „naturalne”, to znaczy występuje tu spójność wprowadzanej fazy (wyciek eluenta z kolumny), stosowanych przepływów (około 1 ml/min) i warunków, ponadto oddzielenie oznaczanego pierwiastka w technice generowania wodorków od matrycy i eluenta praktycznie eliminuje interferencje.



Rysunek 2. Przykładowe techniki łączone

Zastosowanie metod spektrometrycznych w połączeniu z techniką generowania wodorków jako detektorów w chromatografii gazowej czy cieczowej poszerzyło możliwości oznaczeń specyjalnych arsenu, antymonu i selenu [84].

Dla arsenu układy łączone HPLC-HGICP-MS [85, 86], HPLC-HGAFS [87–91] czy wreszcie HPLC-HGAAS [80, 82–103] umożliwiają oznaczenia zawartości form specyjalnych arsenu, zarówno nieorganicznych As(III) i As(V) [85, 86, 88–98, 100–104] jak i organicznych MMAA, DMAA [85, 86, 88–90, 92–104], AsB [86, 87, 90, 92–96, 98–102, 104] czy innych [86, 87, 92, 98–102] konkurując z układami łączonymi z detekcją bezpośrednią HPLC-ICP-MS [105, 106]. Możliwość prowadzenia nie tylko dostępnego dla techniki generowania wodorków ozna-

czania form nieorganicznych lecz również pochodnych organicznych arsenu uzyskano poprzez *on-line* mineralizację połączeń organicznych: termiczną [87], przy ogrzewaniu mikrofalowym [92, 96, 100, 102], wspomaganą promieniowaniem UV [89, 90, 94, 98, 99, 101, 104], czasami dodatkowo ze wstępną redukcją form arsenu do As(III) [97].

W oznaczeniach specjacyjnych antymonu przeważają prace nad oznaczeniami nieorganicznych form Sb(III) i Sb(V) z zastosowaniem selektywnych metod detekcji [107], aczkolwiek zainteresowanie badaczy budzą również oznaczenia organicznych form antymonu np. metylopo pochodnych [108]. Jakkolwiek dominacja metod plazmowych jako metod detekcji form specjacyjnych antymonu po ich rozdzieleniu w układach chromatografii cieczowej jest wyraźna [109–112], to jednak można wyróżnić szereg prac, w których jako detektor chromatograficzny zastosowano układy absorpcyjnej spektrometrii atomowej [113] lub fluorescencji atomowej [108] w połączeniu z techniką generowania wodorków.

W przypadku oznaczeń specjacyjnych selenu największe zainteresowanie budzą oznaczenia organicznych form tego pierwiastka, przede wszystkim ze względu na ich znaczenie fizjologiczne [84]. W układach łączonych jako metoda detekcji stosowane są głównie metody plazmowe z dominacją układów ICPMS [80, 83, 114–116]. Jednakże oznaczenia nieorganicznych form specjacyjnych selenu Se(IV) i Se(VI) mogą być prowadzone przy zastosowaniu jako detektorów układów AFS czy AAS w połączeniu z techniką generowania wodorków przy zastosowaniu wstępnej redukcji *on-line* form Se(VI) [117, 118]. Zastosowanie dodatkowo mineralizacji związków selenoorganicznych prowadzonej *on-line* pozwala na oznaczenia organicznych form specjacyjnych selenu również w układach HGAAS [119].

SPOJRZENIE W PRZYSZŁOŚĆ

Wydaje się, iż przedstawione powyżej trendy rozwoju techniki generowania wodorków stanowią nadal główne, najistotniejsze kierunki badań związanych z oznaczeniami zawartości metaloidów. Ponadto można przypuszczać o coraz istotniejszym, kolejnym nurcie prac analitycznych – bezpośredniej analizie próbek stałych, kierunku dynamicznie rozwijającym się np. dla metody absorpcyjnej spektrometrii atomowej z atomizacją w kuwecie grafitowej [120]. Pominięcie trudnej, często wprowadzającej szereg zanieczyszczeń i problemów analitycznych procedury przeprowadzania próbek stałych do roztworu dla prowadzenia oznaczeń z wykorzystaniem techniki generowania wodorków, stanowi rozwinięcie możliwości analitycznych tej techniki [121–123].

Kolejnym rozwiązaniem stanowiącym niewątpliwą przyszłość metod analitycznych są oznaczenia wielopierwiastkowe – czyli oznaczanie kilku – kilkunastu pierwiastków w jednej próbce podczas pojedynczej analizy. Stanowią one o bezsprzecznej przewadze metod plazmowych ICP czy MIP nad prostszą i tańszą metodą absorpcyjnej spektrometrii atomowej AAS. Pojawianie się jednak instrumentów AAS

umożliwiających na kilkupierwiastkowe oznaczenia równoczesne [124] czy też szybkie sekwencyjne oznaczanie wielu pierwiastków w jednej analizie dostępne również w połączeniu z techniką generowania wodorków [125, 126] może w przyszłości zmienić analitykę metaloidów.

PODZIĘKOWANIA

Serdecznie dziękuję Profesorowi Jerzemu Siepakowi za korektę i cenne uwagi, Marcinowi Siepakowi za pomoc w przygotowaniu tekstu. Prace autora związane z analizą specyjalną arsenu, antymonu i seleniu finansowane były przez Komitet Badań Naukowych ramach projektów badawczych nr T09A 061 22 i 3P04G 074 24.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] B. Welz, M. Sperling, *Atomic Absorption Spectrometry*, Wiley-VCH, 1999.
- [2] M. Siepak, P. Niedzielski, J. Siepak, *Chemia i inżynieria ekologiczna*, 2001, **5**, 427.
- [3] P. Niedzielski, M. Siepak, J. Przybyłek, J. Siepak, *Pol. J. Environ. Stud.*, 2002, **11(5)**, 457.
- [4] W. Holak, *Anal. Chem.*, 1969, **41**, 1712.
- [5] J. Dedina, D.L. Tsalev, *Hydride Generation Atomic Absorption Spectrometry*, Wiley-VCH, 1995.
- [6] E.H. Evans, J.B. Dawson, A. Fisher, W.J. Price, C.M.M. Smith, J.F. Tyson, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2002, **17**, 622.
- [7] P. Niedzielski, M. Siepak, J. Siepak, *Chemia i inżynieria ekologiczna*, 2001, **2-3**, 197.
- [8] P. Niedzielski, *LAB*, 2003, **1**, 10.
- [9] F. Laborda, E. Bolea, M.T. Baranguan, J.R. Castillo, *Spectrochim. Acta B* 2002, **57**, 797.
- [10] P. Niedzielski, J. Siepak, *Chem. Environ. Res.*, 2001, **10**, 117.
- [11] P. Niedzielski, J. Siepak, *Chem. Environ. Res.*, 2001, **10**, 131.
- [12] C. Rondon, J. L. Burgera, M. R. Brunetto, M. Gallignani, Y. Petit de Pena, M. Burgera, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 1995, **353**, 133.
- [13] M. Veber, K. Cujes, S. Gomiscek, *J. Anal. At. Spectrom.*, 1994, **9**, 285.
- [14] P. Niedzielski, M. Siepak, J. Siepak, *Chem. Anal. (Warsaw)*, 2002, **47**, 807.
- [15] P. Niedzielski, J. Siepak, *Chem. Anal. (Warsaw)*, 2001, **46**, 51.
- [16] Z. Fang, *Flow Injection Atomic Absorption Spectrometry*, Wiley-VCH, 1995.
- [17] B. Karlberg, G.E. Pacey, *Wstrzykowa analiza przepływowa dla praktyków*, WNT, Warszawa 1994.
- [18] P. Niedzielski, M. Siepak, *Pol. J. Environ. Stud.*, w druku 2003.
- [19] S. Cabredo, J. Galban, J. Sanz, *Talanta* 1998, **46**, 631.
- [20] M.J. Ellwood, W.A. Maher, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2002, **16**, 197.
- [21] U. Ornemark, A. Olin, *Talanta*, 1994, **41**, 67.
- [22] P. Niedzielski, M. Siepak, J. Siepak, *Chemia i inżynieria ekologiczna*, 2002, **10**, 1167.
- [23] H. Matusiewicz, R.E. Sturgeon, *Spectrochim. Acta B*, 1996, **51**, 377.
- [24] G. Drasch, L. Meyer, G. Kauert, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 1980, **304**, 141.
- [25] M. Wałczerz, S. Garboś, E. Bulska, A. Hulanicki, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 1994, **350**, 662.
- [26] S. Garboś, E. Bulska, A. Hulanicki, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 1998, **361**, 43.
- [27] P. Niedzielski, M. Siepak, *Anal. Lett.*, 2003, **36**, 971.
- [28] B.T. Kildahl, W. Lund, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 1996, **354**, 93.
- [29] A. Carlosena, D. Prada, J.M. Andrade, P. Lopez, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 1996, **355**, 289.

- [30] M.Z. Ni, D.Q. Zhang, *Spectrochim. Acta B* 1996, **50**, 1779.
- [31] M.Z. Ni, Z. Rao, M. Li, *Anal. Chim. Acta*, 1996, **334**, 177.
- [32] P. Niedzielski, M. Siepak, J. Siepak, *Microchem. J.*, 2002, **72**, 137.
- [33] A.B. Volynsky, *Spectrochim. Acta B*, 1998, **53**, 139.
- [34] P.R. Walsh, L. Fasching, R.A. Duce, *Anal. Chem.*, 1976, **48**, 1014.
- [35] J.Y. Cabon, N. Cabon, *Anal. Chim. Acta.*, 2000, **418**, 19.
- [36] H.M. Ortner, E. Bujska, U. Rohr, G. Schlemmer, S. Weinbruch, B. Welz, *Proceedings of 4th European Furnace Symposium*, 1999, p. 11.
- [37] D.M. Templeton, F. Ariese, R. Cornelis, L.G. Danielsson, H. Muntau, H.P. van Leeuwen, R. Łobiński, *Pure Appl. Chem.*, 2000, **72**, 1453.
- [38] R. Łobiński, *Applied Spectrosc.*, 1997, **51**, 260A.
- [39] B. Welz, *J. Anal. At. Spectrom.*, 1998, **13**, 413.
- [40] A. Kot, J. Namieśnik, *Trends Anal. Chem.*, 2000, **19**, 69.
- [41] A. Hulanicki, *Specjacja w wodach i osadach*, [w:] red. J. Siepak, *Analiza specjacyjna metali*, Wyd. UAM, Poznań 1998, p. 7.
- [42] M. Bernhard, F. E. Brinckman, P. J. Sadler, *The Importance of Chemical „Speciation” in Environmental Processes*, Springer-Verlag, 1986.
- [43] T.R. Rude, H. Puchelt, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 1994, **350**, 44.
- [44] W. Driehaus, M. Jekel, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 1992, **343**, 343.
- [45] S. Nielsen, E.H. Hansen, *Anal. Chim. Acta*, 1997, **343**, 5.
- [46] J.L. Burguera, M. Burguera, C. Rivas, P. Carrero, *Talanta*, 1998, **45**, 531.
- [47] A. Lopez, R. Torralba, M.A. Palacios, C. Camara, *Talanta*, 1992, **39**, 1343.
- [48] A.G. Howard, S.D.W. Comber, *Mikrochim. Acta*, 1992, **109**, 27.
- [49] X.C. Le, W.R. Cullen, K.J. Reimer, *Anal. Chim. Acta*, 1994, **285**, 277.
- [50] A. Chatterjee, D. Das, B.K. Mandal, T.R. Chowdhury, G. Samanta, D. Chakraborti, *Analyst*, 1995, **120**, 643.
- [51] M. Burguera, J.L. Burguera, M.R. Brunetto, *Anal. Chim. Acta*, 1991, **261**, 105.
- [52] A.G. Howard, C. Salou, *Anal. Chim. Acta*, 1996, **333**, 89.
- [53] P. MacCarthy, R.W. Klusman, *Anal. Chem.*, 1993, **65**, 244R.
- [54] C. Rondon, J.L. Burguera, M.R. Brunetto, M. Gallignani, Y. Petit de Pena, M. Burguera, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 1995, **353**, 133.
- [55] M.B. de la Calle Guntinas, Y. Madrid, C. Camara, *Anal. Chim. Acta*, 1991, **252**, 161.
- [56] M.B. de la Calle Guntinas, Y. Madrid, C. Camara, *Analyst*, 1991, **116**, 866.
- [57] E.M. Donaldson, *Talanta*, 1990, **37**, 955.
- [58] P. Smichowski, Y. Madrid, C. Camara, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 1998, **360**, 623.
- [59] K. Pyrzyńska, *Specjacja selenu w wodach naturalnych*, [w:] red. J. Siepak, *Analiza specjacyjna metali*, Wyd. UAM, Poznań 1998, p. 29.
- [60] R.O. Olivas, O.F.X. Donard, C. Camara, P. Quevauviller, *Anal. Chim. Acta*, 1994, **286**, 357.
- [61] M.G. Cobo, M.A. Palacios, C. Camara, F. Reis, P. Quevauvillea, *Anal. Chim. Acta*, 1994, **286**, 371.
- [62] J. Pettersson, A. Olin, *Talanta*, 1991, **38**, 413.
- [63] C. Brunori, M.B. de la Calle-Guntinas, R. Morabito, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 1998, **360**, 26.
- [64] R.M. Olivas, O.F.X. Donard, *Talanta*, 1998, **45**, 1023.
- [65] I.D. Brindle, E. Lugowska, *Spectrochim. Acta B*, 1997, **52**, 163.
- [66] M.L. Magnuson, J.T. Creed, C.A. Brockhoff, *Analyst*, 1997, **122**, 1057.
- [67] A. D'Ulivo, *Analyst*, 1997, **122**, 117R.
- [68] B. Welz, Y. He, M. Sperling, *Talanta*, 1993, **40**, 1917.
- [69] *Water quality - Determination of selenium - Atomic absorption spectrometric method (hydride technique)*, ISO 9965, 1993.

- [70] *Water quality - Determination of arsenic - Atomic absorption spectrometric method (hydride technique)*, ISO 11969, 1994.
- [71] U. Ornemark, J. Pettersson, A. Olin, *Talanta*, 1992, **39**, 1089.
- [72] M.G. Cobo-Fernandez, M.A. Palacios, D. Chakraborti, P. Quevauviller, C. Camara, *Fresenius J. Anal. Chem.* 1995, **351**, 438.
- [73] L. Szablewski, A. Jastrzebska, B. Buszewski, *Pol. J. Environ. Stud.*, 1997, **6**, 13.
- [74] M.D. Mingorance, M.L. Perez-Vazquez, M. Lachica, *J. Anal. At. Spectrom.*, 1993, **8**, 853.
- [75] D. Schaumlöffel, B. Neidhart, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 1996, **354**, 866.
- [76] J. Golimowski, K. Golimowska, *Anal. Chim. Acta*, 1996, **325**, 111.
- [77] G. Damkröger, M. Grote, E. Janßen, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 1997, **357**, 817.
- [78] P. Niedzielski, M. Siepak, J. Przybyłek, J. Siepak, *Arsen, antymon i selen w wodach miasta Poznania, mikrozanieczyszczenia czy mikroskładniki?*, Betagraf, Poznań 2002.
- [79] P. Niedzielski, M. Siepak, J. Siepak, J. Przybyłek, *Pol. J. Environ. Stud.*, 2002, **11(3)**, 219.
- [80] K. Albert, M. Krucker, T. Glaser, A. Schefer, A. Lienau, D. Zeeb, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2002, **372**, 25.
- [81] J. Namieśnik, J. Łukasiak, Z. Jamróiewicz, *Pobieranie próbek środowiskowych do analizy*, PWN, Warszawa 1995.
- [82] A. Hulanicki, *Współczesna chemia analityczna*, PWN, Warszawa 2001.
- [83] U. Karst, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2002, **372**, 27.
- [84] T. Guerin, A. Astruc, M. Astruc, *Talanta* 1999, **50**, 1.
- [85] T. Taniguchi, H. Tao, M. Tominanaga, A. Miyazaki, *J. Anal. At. Spectrom.*, 1999, **14**, 651.
- [86] T. Nakazato, T. Taniguchi, H. Tao, M. Tominaga, A. Miyazaki, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2000, **15**, 1546.
- [87] M.A. Suner, V. Devesa, I. Rivas, D. Velez, R. Montoro, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2000, **15**, 1501.
- [88] Y. Bohari, A. Astruc, M. Astruc, *J. Anal. At. Spectrom.* 2001, **16**, 774.
- [89] B. He, G. Jiang, X. Xu, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 2000, **368**, 803.
- [90] Z. Slejkovec, J.T. Elteren, A.R. Byrne, *Talanta* 1999, **49**, 619.
- [91] J.T. Elteren, V. Stibilij, Z. Slejkovec, *Water Res.* 2002, **36**, 2967.
- [92] D. Velez, N. Ybanez, R. Montoro, *J. Anal. At. Spectrom.* 1997, **12**, 91.
- [93] J.L. Gomez-Ariza, D. Sanchez-Roads, I. Giraldez, *J. Anal. At. Spectrom.*, 1998, **13**, 1375.
- [94] J. Stummeyer, B. Harazim, T. Wippermann, *J. Anal. Chem.*, 1996, **354**, 344.
- [95] M. Gomez, C. Camara, M.A. Palacios, A. Lopez-Gonzalves, *J. Anal. Chem.* 1997, **357**, 844.
- [96] X. Le, W.R. Cullen, K. J. Reimer, *Talanta*, 1994, **41**, 495.
- [97] D.L. Tsalev, M. Sperling, B. Welz, *Talanta*, 2000, **51**, 1059.
- [98] T. Dagnac, A. Padro, R. Rubio, G. Raurent, *Talanta* 1999, **48**, 763.
- [99] R. Cornelis, X. Zhang, L. Mees, J.M. Christensen, K. Byrrialsen, C. Dyrschel, *Analyst*, 1998, **123**, 2883.
- [100] K.J. Lamble, S.J. Hill, *Anal. Chim. Acta*, 1996, **334**, 261.
- [101] D.L. Tsalev, M. Sperling, B. Welz, *Spectrochem. Acta B*, 2000, **55**, 339.
- [102] M.C. Villa-Lojo, E. Alonso-Rodríguez, P. Lopez-Mahia, S. Muniategui-Lorenzo, D. Prada-Rodríguez, *Talanta*, 2002, **57**, 741.
- [103] W.Ch. Tseng, M.H. Yang, T.P. Chen, Y.L. Huang, *Analyst*, 2002, **127**, 560.
- [104] D.L. Tsalev, M. Sperling, B. Welz, *Analyst* 1998, **123**, 1703.
- [105] Q. Xie, R. Kerrich, E. Irving, K. Liber, F. Abou-Shakra, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2002, **17**, 1037.
- [106] G. Koellensperger, J. Nurmi, S. Hann, G. Stingeder, W. J. Fitz, W. W. Wenzel, *J. Anal. At. Spectrom.* 2002, **17**, 1042.
- [107] J. Lintschinger, I. Koch, S. Serves, J. Feldmann, W. R. Cullen, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 1997, **359**, 484.

- [108] A. Sayago, R. Beltran, M.A.F. Recamales, J.L. Gomez-Ariza, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2002, **17**, 1400.
- [109] N. Ulrich, P. Shaked, D. Zilberstein, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 2000, **368**, 62.
- [110] J. Zheng, A. Iijima, N. Furuta, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2001, **16**, 812.
- [111] M. Krachler, H. Emons, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2001, **16**, 20.
- [112] Y.L. Fenga, H. Narasakia, H.Y. Chenb, L.C. Tianb, *Anal. Chim. Acta* 1999, **386**, 297.
- [113] X. Zhang, R. Cornelis, L. Mess, *J. Anal. At. Spectrom.*, 1998, **13**, 205.
- [114] S.J. Hill, T.A. Arowolo, O.T. Butler, J.M. Cook, M.S. Cresser, C. Harrington, D.L. Miles, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2003, **18**, 170.
- [115] G.A. Pedersen, E.H. Larsen, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 1997, **358**, 591.
- [116] R. Łobiński, J. Szpunar, *Anal. Chim. Acta*, 1999, **400**, 321.
- [117] D. Wallschlaeger, N.S. Bloom, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2001, **16**, 1322.
- [118] P. Bermejo, J. Barciela, E.M. Pena, A. Bermejo, J.M. Fraga, J.A. Cocho, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2001, **16**, 188.
- [119] J.M. Marchante-Gayón, J.M. González, M.L. Fernández, E. Blanco, A. Sanz-Medel, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 1996, **355**, 615.
- [120] M.J. Cal-Prieto, M. Felipe-Sotelo, A. Carlosena, J.M. Andrade, P. Lopez-Mahia, S. Muniategui, D. Prada, *Talanta*, 2002, **56**, 1.
- [121] J. Moreda-Pineiro, P. Lopez-Mahia, S. Muniategui-Lorenzo, E. Fernandez-Fernandez, D. Prada-Rodriguez, *Anal. Chim. Acta*, 2002, **461**, 261.
- [122] J. Moreda-Pineiro, P. Lopez-Mahia, S. Muniategui-Lorenzo, E. Fernandez-Fernandez, D. Prada-Rodriguez, *Spectrochim. Acta B*, 2002, **57**, 883.
- [123] H. Matusiewicz, M. Mikołajczak, *J. Anal. At. Spectrom.*, 2001, **16**, 652.
- [124] J.M. Harnly, *Fresenius J. Anal. Chem.* 1996, **355**, 501.
- [125] P. Niedzielski, M. Siepak, K. Grabowski, *Pol. J. Environ. Stud.*, 2003, **12**, 213.
- [126] P. Niedzielski, M. Siepak, K. Grabowski, *Facultatis Chemiae, Universitatis Studiorum Mickiewicziana Posnaniensis Annales II*, 2002, p. 177.

Praca wpłynęła do Redakcji 11 lipca 2003

**SPEKTROFOTOMETRYCZNE METODY
OZNACZANIA AZOTANÓW(III), (V)
I TLENKÓW AZOTU
NA BAZIE REAKCJI GRIESSA-ILOSVAYA**

**SPECTROPHOTOMETRIC METHODS
OF DETERMINATION OF NITRATES(III), (V)
AND NITRIC OXIDES
WITH THE USE OF THE GRIESS-ILOSVAY REACTION**

Monika Wojciechowska, Wiesław Wasiak

*Zakład Chemii Analitycznej, Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza,
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań*

Abstract

Spis akronimów

Wprowadzenie

1. Metoda Griessa-Ilosvaya

2. Współczesne modyfikacje metody Griessa-Ilosvaya – przystosowanie do analizy śladowej

2.1. Metody ekstrakcyjne

2.2. Analiza przepływowo-wstrzykowa

2.3. Sensory optyczne (optrody)

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Dr Monika Wojciechowska urodziła się w Kaliszu. Studia wyższe ukończyła w roku 1998, na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Pracę magisterską z zakresu chemii analitycznej wykonała w Zakładzie Chemii Analitycznej. W latach 1998–2003 była słuchaczką studium doktoranckiego przy Wydziale Chemii UAM, w grupie badawczej prof. W. Wasiaka. Obrona pracy doktorskiej odbyła się w czerwcu 2003 r. Jest współautorką 4 publikacji i 7 wystąpień na konferencjach naukowych.



Prof. Wiesław Wasiak urodził się w 1947 r. w Margoninie (woj. wielkopolskie). Studia wyższe odbył na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu w latach 1965–70. Stopień doktora uzyskał w 1976, doktora habilitowanego w 1989, tytuł profesora w 1999 r. Od 1970 roku pracuje na Wydziale Chemii UAM, a od 2001 jest kierownikiem Zakładu Chemii Analitycznej tego Wydziału. Od 1999 roku jest członkiem Komitetu Chemii Analitycznej PAN. Jest współautorem 93 publikacji, 7 patentów, jednej monografii i 7 rozdziałów w książkach, a także 223 posterów, komunikatów i wykładów na konferencjach naukowych. Był promotorem 32 prac magisterskich i 4 doktorskich.

Zajmuje się, wraz ze swoim zespołem, chromatografią gazową, absorpcją atomową, metodami elektrochemicznymi i spektroskopowymi w analizie śladów, zeskalaniem odpadów oraz łączną utylizacją olejów przetworzonych i odpadowych tworzyw sztucznych.

ABSTRACT

The paper presents a review of spectrophotometric methods for determination of nitrates (III), (V) and nitric oxides [1–48] with particular emphasis on the possibilities of the Griess-Ilosvay method. The original method [50, 51], developed for determination of nitrates (III) and based on derivatisation of these compounds to nitrogen dyes, has undergone many modifications over the decades. The aim of the modifications was to enhance the method's sensitivity, decrease the level of determination, simplify the procedure and its adjustment to achieve the most effective determination also in the presence of a complex matrix [52–67]. The increasing demands of analytical chemistry and the need to determine trace or ultratrace amounts of nitrates have prompted further improvement of the Griess-Ilosvay method by combining it with methods of analyte enrichment such as liquid–liquid extraction [68–80] and liquid–solid extraction [81–94]. The recent need for routine determinations in the monitoring of the natural environment has led to the development of the fast flow–through – injection methods [95–127], making the analytical process more effective and convenient to use. One of the most recent achievements in analytical chemistry of nitrates (III) and (V) has been the development of optical sensors (optrodes) [128–132]. They are used in modified versions of the Griess-Ilosvay method and permit a direct and relatively easy determination of the contents of nitrates preserving a high sensitivity of the method. The paper gives a comparative review of the modifications of the Griess-Ilosvay method from the earliest to the most recent.

SPIS AKRONIMÓW

| | | |
|-------------------|---|--|
| AAF | – | 4-aminoacetofenon |
| ANNF | – | 1-amino-4-nitronaftalen |
| ANR | – | kwas antranilowy |
| ANS | – | kwas 4-amino-1-naftalenosulfonowy |
| ASC | – | kwas-4-aminosalicylowy |
| BBTAH | – | benzaldehyd 2-benzotiazolilohydrazonu |
| CA | – | kwas 8-amino-2-naftalenosulfonowy, kwas Cleve'a |
| DMF | – | dimetyloformamid |
| FAA | – | 4-fenyloazoanilina |
| FL | – | fenol |
| FNA | – | 1-naftyloanilina |
| 3-NAN | – | 3-nitroanilina |
| 4-NAN | – | 4-nitroanilina |
| NEDA | – | <i>N</i> -(1-naftylo)-etylenodiamina |
| NFA | – | 1-naftyloamina |
| NL | – | 1-naftol |
| NS | – | 1-naftylo-4-sulfonian sodu |
| PRA | – | pararozanilina |
| SA. | – | kwas sulfanilowy |
| SAM | – | sulfanilamid |
| SD | – | sufamidyna |
| SM | – | sulfametizol |
| SMZ | – | sulfametoksazol |
| SP | – | sulfapirydyna |
| ST | – | sulfatiazol |
| TDBA ⁺ | – | kation tetradecylodimetylobenzyloamoniowy |
| TOMA ⁺ | – | kation trioktylometyloamoniowy |

WPROWADZENIE

Rozkwit metod spektrofotometrycznych w analizie azotanów(III) i (V) oraz tlenków azotu przypadła na lata 60. i 70. XX wieku. W tym czasie pojawiło się wiele interesujących rozwiązań, które w ciągu kolejnych lat udoskonalano w celu uzyskania lepszych rezultatów. W czasach współczesnych badacze często odwołują się do znanych i popularnych metod, modyfikując je odpowiednio do zaistniałych potrzeb. Wśród czynników wpływających na wybór drogi postępowania analitycznego znaczenie mają między innymi na ogół skomplikowana matryca badanej próby, wymóg skrócenia czasu analizy, oznaczenia w zakresie śladowych ilości substancji i dostępna aparatura.

Azotany(III) i (V) oznaczano metodami bezpośrednimi, polegającymi na pomiarze absorpcji w zakresie ultrafioletu przez jony NO_2^- i NO_3^- [1–7], lub metodami pośrednimi [8–32], których istotnym etapem była reakcja prowadząca do otrzymania nowego produktu, absorbującego promieniowanie ultrafioletowe lub widzialne (zakres UV-VIS). Produkty powstałe w wyniku derywatywacji, były niejednokrotnie silnymi chromoforami o wysokich współczynnikach absorpcji, co zapewniało wysoką czułość metody i dawało szerokie możliwości oznaczeń małych, a nawet śladowych ilości azotanów(III) i (V). Wśród najczęściej stosowanych metod oznaczania azotanów(III), dominującą rolę odegrała metoda, której liczne modyfikacje znane są w literaturze pod wspólną nazwą reakcji Griessa lub metody Griessa-Ilosvaya. Znalazła ona również zastosowanie w oznaczeniach azotanów(V) po ich redukcji do jonów NO_2^- [33–48], jak i tlenków azotu – po zatrzymaniu w roztworze mieszaniny pochłaniającej i przekształceniu w azotany(III).

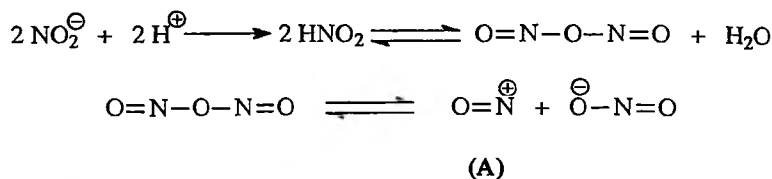
W celu umożliwienia porównań osiągnięć uzyskanych i opisanych w różnych pracach, wartości molowych współczynników absorpcji podane są w skali logarytmów dziesiętnych.

1. METODA GRIESSA-ILOSVAYA

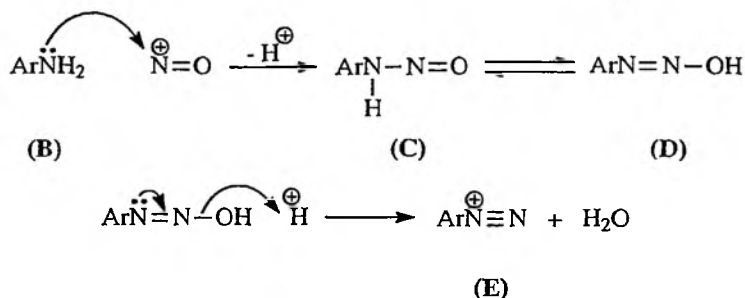
Metoda Griessa-Ilosvaya jest jedną z pośrednich metod spektrofotometrycznych. Proces derywatywacji składa się z dwóch następujących po sobie etapów. Pierwszym jest reakcja diazowania zachodząca z udziałem azotanów(III) i I-rzędowej aminy aromatycznej, w wyniku której powstaje sól diazoniowa. Drugim jest reakcja sprzęgania otrzymanej soli diazoniowej ze związkami o właściwościach nukleofilowych, której produktem jest związek azowy. Według danych literaturowych [49], etap pierwszy zachodzi z największą wydajnością w niskich temperaturach (ok. 0–5°C) i środowisku kwaśnym. Obecność nieorganicznego kwasu zapewnia odpowiednie pH reakcji i jest warunkiem koniecznym dla powstania jonów nitrozoniowych NO^+ , które biorą udział w tworzeniu soli diazoniowej. Niska temperatura reakcji zapewnia dużą trwałość powstającej soli i zapobiega jej hydrolizie. Istnieją jednakże związki, które tworzą trwale sole diazoniowe w temperaturze pokojowej.

Reakcja sprzęgania wymaga zazwyczaj środowiska zasadowego, jednak odpowiednie pH zależy od stosowanego związku sprzęgającego. Schemat reakcji opisujących kolejne etapy w syntezie barwnika przedstawia Rysunek 1.

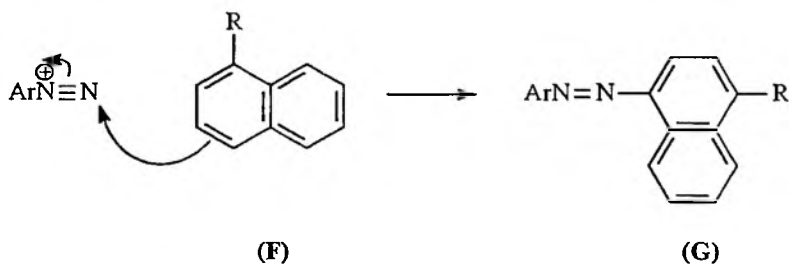
I.



II.



III.

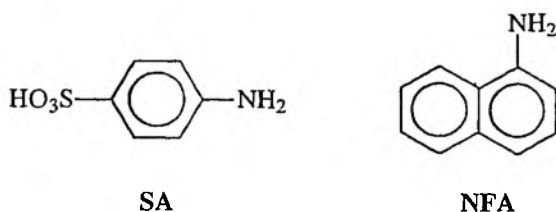


Rysunek 1. Procesy chemiczne zachodzące podczas syntezy barwnika azowego.

I – generowanie jonów nitrozonowych; II – mechanizm reakcji diazowania; III – mechanizm reakcji sprzęgania; (A) – jon nitrozonowy, (B) – pierwszorzędowa amina aromatyczna, (C) i (D) – tautomeryczne postaci *N*-nitrozopochodnej związku (A), (E) – sól diazoniowa; (F) – związek sprzęgający, (G) – barwnik azowy

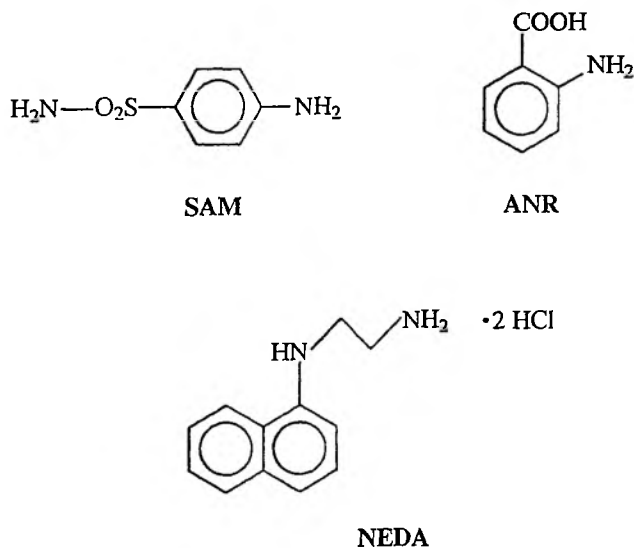
Badania nad syntezą barwników azowych prowadzone były w drugiej połowie XIX wieku między innymi przez Griessa [50] i Ilosvaya [51]. Reakcję syntezy związków azowych zastosowano w oznaczaniu azotanów(III) oraz ich prekursorów, tzn. związków ulegających przekształceniu w jony azotanowe(III) w wyniku reakcji hydrolizy, utleniania lub redukcji (np. azotanów(V)). Wnikliwe badania Ridera i Mellona [52] wyjaśniły zasadnicze warunki zapewniające wysoką wydajność reakcji.

W oryginalnej metodzie Griessa-Ilosvaya użyto kwasu sulfanilowego (SA) – jako związku ulegającego diazowaniu i 1-naftyloaminy (NFA) – jako związku sprzęgającego (Rysunek 2) [50, 51]. Otrzymany barwnik azowy absorbował promieniowanie przy długości fali 520 nm, a molowy współczynnik absorpcji wynosił $4,0 \cdot 10^4$ l mol⁻¹ cm⁻¹.



Rysunek 2. Wzory strukturalne kwasu sulfanilowego (SA) i 1-naftyloaminy (NFA)

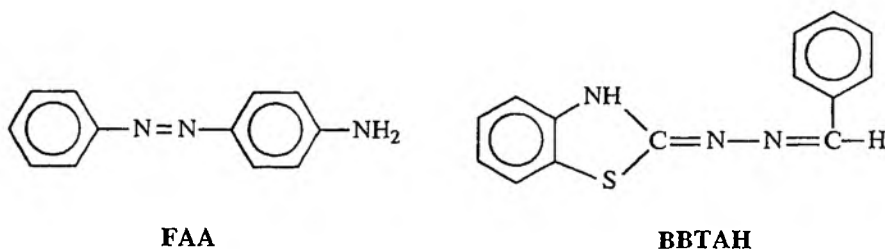
W ciągu następných lat metoda była udoskonalana poprzez stosowanie nowych par związków i różnych warunków syntezy. Celem tych zabiegów było poprawienie czułości metody oraz obniżenie granicy wykrywalności i oznaczalności dla azotanów(III) i (V). Realizowano to dwoma sposobami: syntezując barwniki azowe charakteryzujące się bardzo wysokimi współczynnikami absorpcji oraz obniżając współczynnik rozcieńczenia analizowanego roztworu azotanów. W poszczególnych modyfikacjach brano pod uwagę również takie czynniki jak: uproszczenie procedury analitycznej, stabilność barwy otrzymanego związku, powtarzalność oznaczeń, selektywność oraz zakres prostoliniowości.



Rysunek 3. Związki ulegające diazowaniu i sprzęganiu w metodach Shinn [53] i Saltzman [55]

Shinn [53] zaproponowała procedurę oznaczania azotanów(III) z użyciem sulfanilamidu (SAM) oraz dichlorowodorku *N*-(1-naftylo)-etylenodiaminy (NEDA), odpowiednio jako reagentów ulegających diazowaniu oraz sprzęganiu (Rysunek 3). Kontynuacją były badania prowadzone przez Bendschneidera i Robinsona [54] oraz Saltzmana [55], który opracował metodę oznaczania tlenku azotu(IV) w powietrzu, opartą na reakcji Griessa-Ilosvaya. Polegała ona na sorpcji tlenku azotu(IV) w roztworze wodnym zawierającym substancje zdolne do reakcji diazowania i sprzęgania, oraz oznaczeniu go w postaci jonów NO_2^- . Jako mieszaniny sorbujące zastosowano zakwaszone roztwory następujących par związków: SA–NFA, SAM–NEDA, kwas antranilowy (ANR)–NEDA oraz SA–NEDA (patrz Rysunki 2 i 3).

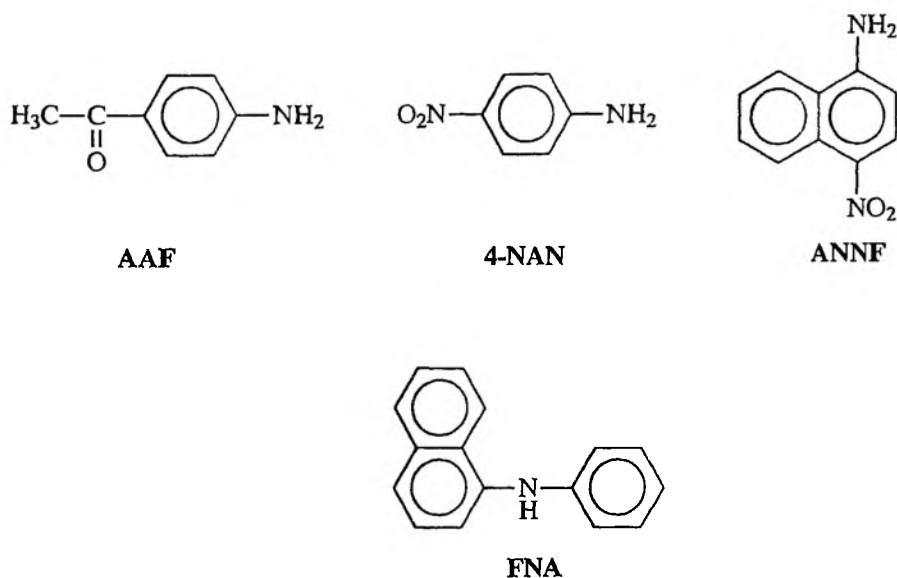
Według danych eksperymentalnych, ostatni z wyżej wymienionych układów charakteryzował się najwyższą wydajnością sorpcji (77%), bardzo dobrą czułością oraz dużą stabilnością barwy powstałego produktu. Molowy współczynnik absorpcji związku azowego przy analitycznej długości fali 550 nm wynosił $5,0 \cdot 10^4 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Zastosowanie mieszaniny roztworów kwasu sulfanilowego i dichlorowodorku *N*-(1-naftylo)-etylenodiaminy w kwasie octowym pozwoliło na oznaczenie tlenku azotu(IV) w ilości poniżej 1 ppm, z czułością kilku ppb dla próbki gazu zbieranej w czasie 10 minut, przy prędkości przepływu $0,4 \text{ l min}^{-1}$. Pięciokrotny nadmiar ozonu i dziesięciokrotny nadmiar innych gazów nie powodował znaczących interferencji w oznaczeniu. W latach późniejszych, opracowana przez Saltzmana metoda znalazła również powszechne zastosowanie w analizie azotanów(III). Układ SAM–NEDA występuje pod nazwą „reagent Shinn”, natomiast układ związków SA–NEDA funkcjonuje we współczesnej literaturze pod nazwą „reagent Saltzmana”. Sawicki i Noe [56] oznaczali azotany(III) za pomocą układu 4-fenylazoanilina (FAA)–NFA (Rysunek 4), uzyskując związek azowy, którego molowy współczynnik absorpcji przy analitycznej długości fali 643 nm wynosił $9,3 \cdot 10^4 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Zaletą metody była duża stabilność barwy otrzymanego związku, powyżej 4 godzin. Wyższa czułość tej metody pozwoliła na oznaczenie NO_2^- na poziomie $0,05 \mu\text{g ml}^{-1}$. Mimo to, ze względu na użycie gazowego chlorowodoru w procedurze analitycznej nie znalazła ona szerszego zastosowania.



Rysunek 4. Związki stosowane w reakcji Griessa przez grupę Sawickiego [56, 57]

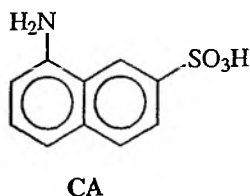
Następne badania Sawickiego, Stanleya i Elberta [57] dotyczyły analogicznych układów: 4-fenylazoanilina (FAA)–benzaldehyd 2-benzotiazolilohydrazonu (BBTAAH)

oraz układu, w którym 4-fenyloazobenzonilina stanowiła zarówno reagent diazowany, jak i sprzęgający (Rysunek 4). Zaletą metody w drugim przypadku było znaczne uproszczenie procedury syntezy barwnika azowego, przy stosunkowo wysokim współczynniku absorpcji ($6,7 \cdot 10^4 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, $\lambda = 595 \text{ nm}$) w alkalicznym roztworze dimetyloformamidu oraz duża stabilność barwy (18 godzin). Sawicki i wsp. [58] dokonali krytycznej oceny 52 modyfikacji metody Griessa-Ilosvaya. Ponad 20 układów spośród opisanych posiadało wyższe wartości molowych współczynników absorpcji, niż dla produktu reakcji Griessa. Autorzy ci uzupełnili zbiór o nowy typ procedury spektrofotometrycznego oznaczania azotanów(III), polegający na autokatalitycznej reakcji 4,4'-bis-(dimetyloamino)tiobenzofenonu z jonami NO_2^- , prowadzącej do produktu o molowym współczynniku absorpcji $6,2 \cdot 10^5 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (przy 648 nm). Wśród układów pozwalających na syntezę związków azowych o wysokich współczynnikach absorpcji były między innymi pary: 4-aminoacetofenon (AAF)–*N*-fenylo-1-naftyloanilina (FNA), 4-nitroanilina (4-NAN)–FNA i 1-amino-4-nitronaftalen (ANNF)–FNA (Rysunek 5) [58]. Związki azowe otrzymane w powyższych układach wykazywały silną absorpcję, o czym świadczyły molowe współczynniki absorpcji odpowiednio $8,8 \cdot 10^4$, $8,2 \cdot 10^4$ oraz $7,7 \cdot 10^4 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, przy długościach fali odpowiednio 617, 657 i 695 nm. Granica oznaczalności obliczona jako ilość azotanów(III), dla której absorbancja roztworu barwnika w kuwecie o drodze optycznej 1 cm wynosiła 0,1, dla powyższych układów przyjmowała wartość od 0,52 do 0,60 $\mu\text{g NO}_2^-$. Zaletą tych modyfikacji był ponadto fakt, iż uzyskane związki charakteryzowały się bardzo dobrą trwałością barwy – powyżej 20 godzin, a w ostatnim przypadku nawet 60 godzin.



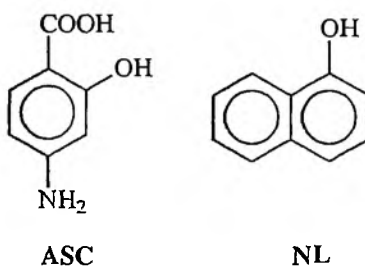
Rysunek 5. Związki ulegające diazowaniu: AAF, 4-NAN, ANNF; związek sprzęgający: FNA [58]

Bunton, Crosby i Patterson [59] opracowali modyfikację reakcji Griessa, w której zaproponowali zastąpienie kancerogennej 1-naftyloaminy kwasem 8-amino-2-naftalenosulfonowym (kwas Cleve'a – CA, Rysunek 6).



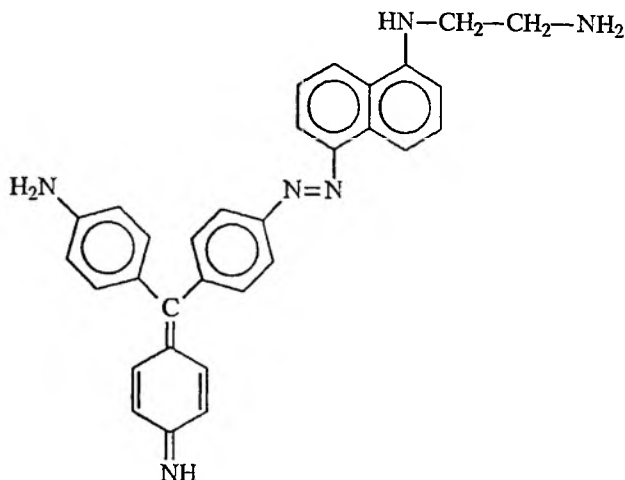
Rysunek 6. Wzór strukturalny kwasu Cleve'a (CA)

Autorzy szczegółowo zbadali warunki reakcji diazowania i sprzęgania w układzie SA–CA. Czulość metody była mniejsza niż w przypadku zastosowania *N*-(1-naftylo)-etylenodiaminy, jednak roztwory odczynnika znacznie trwalsze. Flamerz i Bashir [60] oznaczali azotany(III) w wyniku reakcji z kwasem 4-aminosalicylowym (ASC) i sprzęgania z 1-naftolem (NL) (Rysunek 7).



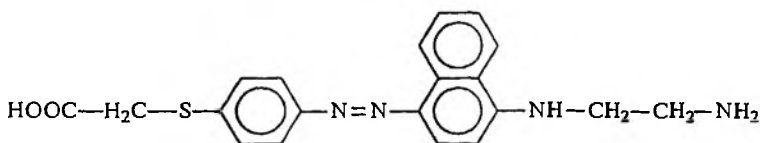
Rysunek 7. Wzory strukturalne związków zastosowanych w reakcji Griessa przez Flamerza i Bashira [60]

Molowy współczynnik absorpcji równy $1,47 \cdot 10^4 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ zapewnił dokładną i precyzyjną analizę w zakresie stężeń $0,1\text{--}3,0 \text{ mg ml}^{-1} \text{ NO}_2^-$. Kolejne badania z analogicznymi układami przyniosły poprawę czułości metody [61, 62]. Szczegółowe badania nad warunkami reakcji w nowym układzie pararozanilina (PRA)–NEDA przeprowadzili Baveja i Gupta [63]. Metoda okazała się czuła ($\epsilon = 5,75 \cdot 10^4 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) i wolna od interferencji powodowanych przez szereg pospolitych jonów, np. Cu(II) i Fe(III). Otrzymany barwnik azowy (Rysunek 8) charakteryzował się bardzo dobrą trwałością (36 godzin), a zakres prostoliniowości uzyskano w przedziale $0,08\text{--}0,72 \text{ }\mu\text{g ml}^{-1} \text{ NO}_2^-$.



Rysunek 8. Związek azowy otrzymany w układzie pararozanilina (PRA)-NEDA

W wielu następujących modyfikacjach metody Griessa-Ilosvaya, alternatywnie dla rakotwórczej 1-naftyloaminy stosowano dichlorowodorek *N*-(1-naftylo)-etylenodiaminy. NEDA łatwo ulegała reakcji sprzęgania, również w środowisku kwaśnym. Tarafder i Rathore [64] sprzęgali NEDA z solą diazoniową kwasu 4-aminofenylomerkaptooctowego, uzyskując niebiesko-fioletowy barwnik (Rysunek 9) o współczynniku absorpcji $4,65 \cdot 10^4 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. W metodzie tej zarówno diazowanie jak i sprzęganie zachodziło w środowisku kwaśnym, nie istniała więc konieczność ścisłej kontroli pH. Czuła i selektywna reakcja pozwoliła na oznaczenie od $0,02$ do $0,80 \mu\text{g ml}^{-1} \text{ NO}_2^-$.



Rysunek 9. Barwnik azowy otrzymany przez Tarafdera i Rathora [64]

Naukowcy amerykańscy przeprowadzili eksperyment porównujący dwie znane już modyfikacje Shinn i Saltzmanna z nowym układem 4-NAN-NEDA [65]. Dane eksperymentalne dowiodły, iż czułość, precyzja i dokładność metody rosła w szeregu SA-NEDA < SAM-NEDA < 4-NAN-NEDA (stosunek czułości wynosił odpowiednio $0,72 : 0,84 : 1,00$).

W przypadku analogicznej reakcji 3-nitroaniliny (3-NAN) i NEDA [66], otrzymano barwnik o współczynniku absorpcji $4,9 \cdot 10^4 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ oraz zakres prostoliniowości metody $0,01$ – $0,80 \mu\text{g ml}^{-1} \text{ NO}_2^-$. Kolejną modyfikację metody Griessa-

Ilosvaya, polegającą na zastosowaniu 4-NAN oraz kwasu chromotropowego przedstawili w swym opracowaniu Kumar i wsp. [67]. Posłużyła ona do oznaczenia tlenu azotu(IV), po jego przejściu w jony NO_2^- w alkalicznym roztworze arsenianu(III). Otrzymany barwnik azowy zachowywał stabilność barwy przez 48 godzin, a zaproponowana metoda pozwoliła na oznaczenie NO_2^- poniżej $0,02 \mu\text{g ml}^{-1}$.

2. WSPÓLczesNE MODYFIKACJE METODY GRIESSA-ILOSVAYA – PRZYSTOSOWANIE DO ANALIZY ŚLADOWEJ

Współczesne modyfikacje metody Griessa-Ilosvaya dotyczyły już nie tylko stosowanych reagentów, ale również łączenia tej metody z różnego rodzaju sposobami wzbogacania (zateżniania) produktu otrzymanego w wyniku derywatyzacji oraz wprowadzenia szybkich technik analizy przepływowej.

2.1. METODY EKSTRAKCYJNE

W przypadku wzbogacania związków azowych przed pomiarem spektrofotometrycznym, znamioną rolę odegrała jedna z najstarszych metod ekstrakcji w układzie ciecz–ciecz (*liquid–liquid extraction* LLE). W procesie ekstrakcji barwnika azowego do fazy organicznej, duże znaczenie miała budowa jego cząsteczki. Obecność hydrofilowych grup funkcyjnych w którymkolwiek komponencie reakcji diazowania lub sprzęgania ograniczała efektywnie przejście związku azowego do fazy organicznej. Z kolei synteza barwnika azowego zachodząca w środowisku wodnym wymagała użycia związków rozpuszczalnych w wodzie. Proces ekstrakcji wymagał kompromisu w doborze odpowiednich związków. Foris i Sweet [68] przeprowadzili syntezę barwnika używając tylko jednego reagenta: 8-aminochinoliny, a następnie ekstrahowali go za pomocą *n*-heptanolu. Procedura obejmowała 10 minut diazowania w temperaturze pokojowej oraz 20 minut sprzęgania w temp. 60°C , ale uproszczenie stanowił fakt, iż zarówno jeden jak i drugi etap reakcji przebiegał w środowisku kwaśnym o pH ok. 2. Produkt ekstrahowano z roztworu wodnego do rozpuszczalnika organicznego w optymalnym zakresie pH (5,0–6,2), uzyskując 8-krotne zateżnienie. Wraz ze zmianą fazy nastąpiło przesunięcie analitycznej długości fali z 505 do 465 nm. Postępowanie powyższe pozwoliło na oznaczenie $0,0125\text{--}0,4000 \mu\text{g ml}^{-1} \text{NO}_2^-$.

Wśród rozpuszczalników organicznych, stosowanych w ekstrakcji barwników azowych, były między innymi *n*-butanol [69], chloroform [70] i tetrachlorek węgla [71]. Bardziej złożony przypadek stanowił ostatni z wyżej wymienionych przykładów. Przed etapem ekstrakcji następowało utworzenie pary jonowej pomiędzy dodatnio naładowanym barwnikiem azowym (SAM–NEDA) a anionem *n*-dodecylobenzenosulfonowym. Metoda ta z powodzeniem została zastosowana w śladowej analizie azotanów(III) w wodzie słodkiej, jednakże napotkała na pewne ogranicze-

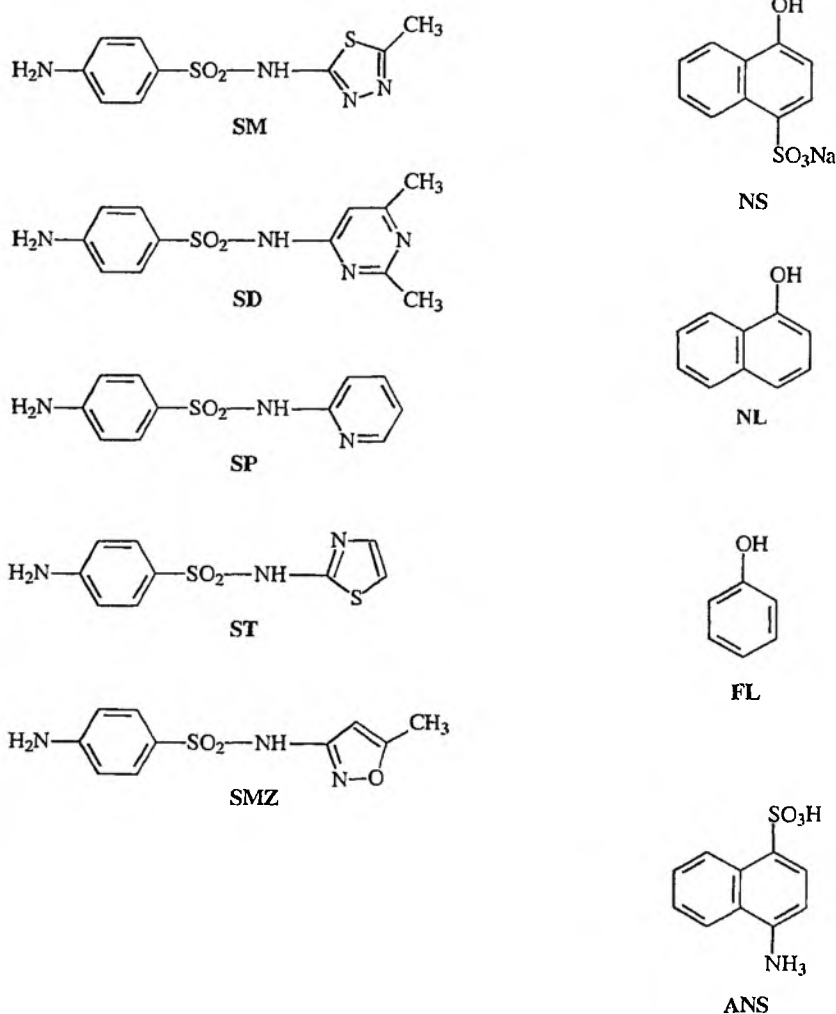
nia przy oznaczaniu NO_2 w wodzie morskiej. Matsunaga i wsp. [72] udoskonalili ją wprowadzając dodatkowy etap reekstrakcji do fazy wodnej. Związek azowy poddawano ekstrakcji do tetrachlorku węgla pod postacią pary jonowej, a następnie w obecności acetonu ponownej ekstrakcji do roztworu kwasu solnego. Czułość tej metody uzyskana na wodzie morskiej wynosiła $0,0023 \mu\text{g l}^{-1} \text{NO}_2$.

Toei i Kiyose [73] prowadzili prace nad zatężaniem różnych barwników azowych poprzez ekstrakcję do toluenu. Wśród badanych układów najbardziej odpowiednim okazała się para 4-aminoacetofenon-1,3-fenylenodiamina. Po zakończeniu syntezy barwnika w pH 1,5–3,0, ekstrakcję prowadzono w pH 9,0 uzyskując 94–100% wydajności. W wyniku 20-krotnego zatężenia w fazie organicznej możliwe było oznaczenie od 1 do $30 \mu\text{g l}^{-1} \text{N NO}_2$ ($3,98 \mu\text{g l}^{-1} \text{NO}_2$) w wodach rzek. Czułość zaproponowanej przez Toei i Kiyose metody była ok. 5 razy wyższa niż metody z zastosowaniem pary 4-aminoacetofenon-*N*-fenylo-1-naftyloamina, opisaną przez Ceraldina i wsp. [74].

Duży wkład w rozwój ekstrakcyjno-spektrofotometrycznych metod oznaczania azotanów(III), (V) i tlenków azotu na bazie reakcji Griessa miała grupa Gupty i in. [75–80]. W kolejno publikowanych pracach zamieścili wyniki badań dotyczących układów: 4-nitroanilina-8-hydroksychinolina [75], 4-nitroanilina-1-naftol (NL) [76, 77], 2-nitroanilina-NEDA [78], 2-nitroanilina-kwas 1-amino-2-naftalenosulfonowy [79], oraz ich ekstrakcji do wybranych alkoholi: 3-metylo-1-butanolu, heksanolu, izopentanolu. Przeniesienie związku azowego do rozpuszczalnika organicznego wiązało się wielokrotnie nie tylko ze wzbogaceniem substancji, ale również z podwyższeniem wartości molowego współczynnika absorpcji i polepszeniem czułości metody. Najbardziej czułą z wyżej wymienionych była metoda ekstrakcji układu 2-nitroanilina-kwas 1-amino-2-naftalenosulfonowy do alkoholu izopentylowego [79], dla której wartość ϵ wynosiła $4,83 \cdot 10^5 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (o rząd wielkości więcej niż w poprzednich modyfikacjach), a prawo Beera spełnione było w zakresie $0,01\text{--}0,08 \mu\text{g ml}^{-1} \text{NO}_2$. Oprócz zalety, jaką była możliwość analizy niskich stężeń azotanów(III), dodatkowym atrybutem metody była również duża stabilność barwy otrzymanego związku azowego oraz odporność na interferencje ze strony jonów przeszkadzających. Stosując układ 4-nitroanilina-floroglucinol w połączeniu z ekstrakcją, Kesari i Gupta obniżyli zakres liniowości metody do $0,004\text{--}0,04 \mu\text{g ml}^{-1} \text{NO}_2$ [80].

Mniej czasochłonnym sposobem obniżenia granicy oznaczalności dla metody Griessa-Ilosvaya była ekstrakcja do fazy stałej (*liquid-solid extraction*: LSE lub *solid phase extraction*: SPE). Do zatężania związków azowych przed pomiarem spektrofotometrycznym służyły różnego rodzaju syntetyczne żywice polimerowe o właściwościach kationo- lub anionowymyennych, adsorbenty na bazie naftalenu i bifenylu, membrany lub filtry, stosowane w zależności od charakteru związku otrzymanego w reakcji Griessa. Mniejsze zużycie rozpuszczalników oraz możliwość wielokrotnej regeneracji stosowanych sorbentów stanowiła dużą zaletę tego sposobu zatężania. Do wzbogacenia barwnika SA-NEDA, Wada i Hattori [81] użyli żywicy

anionowymiennej Dowex 1-X8. Po zakończeniu syntezy, związek wprowadzany był na kolumnę wypełnioną anionitem i ulegał sorpcji w środowisku kwasu octowego o pH 3,0–4,0. Dane eksperymentalne dowiodły, iż proces ten zachodził z bardzo dobrą wydajnością nawet przy prędkości przepływu 15–50 ml min⁻¹, co w znacznym stopniu skracało czas analizy. Elucja barwnika następowała w 60% kwasie octowym, z prędkością przepływu 1–2 ml min⁻¹ i ok. 100% odzyskiem. Metoda okazała się skutecznym sposobem oznaczenia od 0,001 do 0,100 µg l⁻¹ N–NO₂ (0,003–0,328 µg l⁻¹ NO₂) przy ponad 30-krotnym załadowaniu związku azowego z 500 ml roztworu.



Rysunek 10. Związki stosowane w reakcji Griessa opisane w pracach [82–85, 87, 88]: sulfametizol (SM), sulfadymidyna (SD), sulfapirydyna (SP) lub sulfametoksazol (SMZ); 1-naftolo-4-sulfonian sodu (NS), 1-naftol (NL), fenol (FL), kwas 4-amino-1-naftalenosulfonowy (ANS)

Wnikliwe i szeroko zakrojone badania, dotyczące obniżenia poziomu oznaczanych stężeń azotanów(III) i (V) metodą Griessa-Ilosvaya, przeprowadzili Horita i wsp. [82–85]. Otrzymali oni nowe związki azowe stosując układy, w których rolę odczynnika diazującego spełniały kwas sulfanilowy (SA) oraz jego pochodne: sulfanilamid (SAM), sulfametizol (SM), sulfadymidyna (SD), sulfapirydyna (SP) lub sulfatiazol (ST), natomiast reagentami sprzęgającymi były 1-naftylo-4-sulfonian sodu (NS), 1-naftol (NL), fenol (FL) lub kwas 4-amino-1-naftalenosulfonowy (ANS) (Rysunek 10). Zaletą metody był krótki czas syntezy barwnika, obejmujący 5 minut diazowania i 10 minut sprzęgania w temperaturze pokojowej. Uzyskane związki azowe наносzono na kolumnę wypełnioną sorbentem naftalenowym lub bifenylem pokrytym parą jonową, odpowiednio jodkiem tetradecylodimetylobenzylamoniowym ([TDBA⁺][I⁻]) lub bromianem(V) trioktylometyloamoniowym ([TOMA⁺][BrO₃⁻]). Sorpcja barwnika azowego polegała na wymianie anionu pary jonowej przez cząsteczkę związku, posiadającą grupę funkcyjną o ładunku ujemnym (grupa sulfonowa). Po zakończeniu procesu sorpcji wypełnienie kolumny osuszano, a następnie rozpuszczano w małej objętości dimetyloformamidu (DMF). Związki azowe w roztworze naftalen-DMF posiadały wyższe współczynniki absorpcji niż w fazie wodnej.

Tabela 1. Parametry charakteryzujące metodę wzbogacania barwnika azowego na sorbencie naftalenowym lub bifenylowym [82–85]

| Układ badany | ϵ [l mol ⁻¹ cm ⁻¹] | Sorbent | Wzbogacenie | Granica wykrywalności | | Zakres liniowości | |
|--------------|---|--|----------------------|---|---|---|---|
| | | | | NO ₂ ⁻ [μg l ⁻¹] | NO ₃ ⁻ [μg l ⁻¹] | NO ₂ ⁻ [μg l ⁻¹] | NO ₃ ⁻ [μg l ⁻¹] |
| SA-NS | 9,75·10 ⁴ | Naftalen- [TDBA ⁺][I ⁻] | 10-krotne | 5,1 | 5,3 | 6,4–132 | 6,8–133 |
| SA-NL | 1,70·10 ⁴ | Naftalen- [TDBA ⁺][I ⁻] | 6-krotne 8-krotne | 26,2 14,0 | 26,7 – | 32,7–868 20,0–870 | 33,5–868 – |
| SA-FL | 3,85·10 ⁴ | Bifenył- [TOMA ⁺][BrO ₃ ⁻] | 42-krotne | 6,4 | 6,2 | 9,7–332 | 9,9–332 |
| SA-ANS | 1,66·10 ⁴ | Naftalen- [TDBA ⁺][I ⁻] | 6-krotne | 16,0 | – | 20,0–800 | – |
| SP-NS | – | Naftalen- [TDBA ⁺][I ⁻] | 5-krotne | 5,2 | 5,3 | 6,6–158 | 6,6–159 |
| ST-NS | – | Naftalen- [TDBA ⁺][I ⁻] | 6-krotne | 3,3 | 3,3 | 6,6–131 | 6,6–133 |
| SAM-NS | 1,01·10 ⁵ | Naftalen- [TDBA ⁺][I ⁻] | 8-krotne | 4,6 | 4,9 | 6,6–131 | 6,6–133 |
| SM-NS | 1,04·10 ⁵ | Naftalen- [TDBA ⁺][I ⁻] | 8-krotne | 3,9 | 3,9 | 6,6–131 | 6,6–133 |
| SD-NS | 1,03·10 ⁵ | Naftalen- [TDBA ⁺][I ⁻] | 12-krotne | 3,3 | 3,3 | 6,6–131 | 6,6–133 |

Objaśnienia symboli:

SA – kwas sulfanilowy; SAM – sulfanilamid; SM – sulfametizol; SD – sulfadymidyna; SP – sulfapirydyna; ST – sulfatiazol; NS – 1-naftylo-4-sulfonian sodu; NL – 1-naftol; FL – fenol; ANS – kwas 4-amino-1-naftalenosulfonowy; [TDBA⁺][I⁻] – jodek tetradecylodimetylobenzylamoniowy; [TOMA⁺][BrO₃⁻] – bromian trioktylometyloamoniowy

Metodę zastosowano w oznaczeniu śladowych ilości azotanów(III) oraz azotanów(V), po ich redukcji na kolumnie z miedziowanym kadmem, uzyskując wartości porównywalne z otrzymanymi metodą alternatywną [86] (układ 4-nitroanilina-NEDA, ekstrakcja ketonem izobutylometylowym) oraz wysoki procent odzysku (ponad 96%) dla badanych próbek owoców, wybranych wód lub gleby. Niedogodnością powyższej metody był fakt, iż raz użyty sorbent nie podlegał regeneracji. Ważniejsze parametry charakteryzujące wymienione powyżej modyfikacje zamieszczono w Tabeli 1.

Ci sami autorzy opracowali również wersję metody z zastosowaniem techniki przepływowo-wstrzykowej do równoległej analizy azotanów(III) i (V) [87]. Związki azowe otrzymane w układzie przepływowym w wyniku diazowania a następnie sprzęgania SAM lub sulfametoksazolu (SMZ) z 1-naftolo-4-sulfonianem sodu (NS) (Rysunek 10), zateżano jak poprzednio na kolumnie wypełnionej sorbentem: naftalen-[TDBA⁺][I⁻]. Warunki reakcji i wzbogacania wzorowano na wcześniejszych pracach. Granice wykrywalności dla tej metody wynosiły 1,4 $\mu\text{g l}^{-1} \text{N-NO}_2^-$ i 1,1 $\mu\text{g l}^{-1} \text{N-NO}_3^-$ (4,6 $\mu\text{g l}^{-1} \text{NO}_2^-$ i 4,9 $\mu\text{g l}^{-1} \text{NO}_3^-$) w układzie SAM-NS oraz 1,2 $\mu\text{g l}^{-1} \text{N-NO}_2^-$ i 0,9 $\mu\text{g l}^{-1} \text{N-NO}_3^-$ (3,9 $\mu\text{g l}^{-1} \text{NO}_2^-$ i 4,0 $\mu\text{g l}^{-1} \text{NO}_3^-$) w układzie SMZ-NS. W innym przypadku użycia techniki FIA, odczynnikiem ulegającym diazowaniu był chlorowodorek prokainy, który jak poprzednio sprzęgano z 1-naftol-4-sulfonianem sodu [88]. Powstały związek, zatrzymywany w układzie przepływowym na kolumnie zawierającej układ sól bifenylotetradecylodimctylobenzyloamoniowa-Tiron, był następnie wymywany za pomocą DMF. Liniowość krzywej kalibracyjnej w roztworze wodnym uzyskano w zakresie stężeń 6–120 $\mu\text{g l}^{-1} \text{N-NO}_2^-$ (19,7–394 $\mu\text{g l}^{-1} \text{NO}_2^-$) oraz 4,5–90 $\mu\text{g l}^{-1} \text{N-NO}_3^-$ (19,9–398 $\mu\text{g l}^{-1} \text{NO}_3^-$). Przy 20-krotnym zateżeniu, granice wykrywalności w fazie organicznej wynosiły 5,0 $\mu\text{g l}^{-1} \text{N-NO}_2^-$ (16,4 $\mu\text{g l}^{-1} \text{NO}_2^-$) i 3,7 $\mu\text{g l}^{-1} \text{N-NO}_3^-$ (16,4 $\mu\text{g l}^{-1} \text{NO}_3^-$). W porównaniu z wcześniejszą metodą, rezultaty badań otrzymane w ostatniej z wymienionych modyfikacji okazały się nieco gorsze, jednakże na korzyść metod FIA przemawiało skrócenie czasu analizy i zmniejszenie liczby operacji manualnych, koniecznych przy klasycznym sposobie postępowania.

Nowe rozwiązanie w dziedzinie analizy śladowej azotanów(III) zaproponował Gu i wsp. [89]. Korzystając z wcześniejszych badań prowadzonych w układzie ekstrakcyjnym woda-*n*-butanol z użyciem 4-aminoacetofenonu oraz NEDA [90], zaproponowali zateżanie otrzymanego barwnika na rozpuszczalnej membranie filtracyjnej. W swojej metodzie wykorzystali sprawdzony sposób przeprowadzenia związku azowego w parę jonową, poprzez dodanie jonu towarzyszącego, w tym przypadku dodecylosiarczanu sodu. Roztwór przepuszczano przez filtr nitrocelulozowy o średnicy por 0,45 μm , na którym zachodziła sorpcja pary jonowej, a następnie osuszony filtr rozpuszczano w małej ilości 2-metoksyetanolu. Metoda powyższa pozwoliła na oznaczenie 2–20 $\mu\text{g l}^{-1} \text{N-NO}_2^-$ (6,6–66 $\text{mg l}^{-1} \text{NO}_2^-$). Kontynuacją tego sposobu postępowania były prace prowadzone przez Taguchi i wsp. [91], którzy związek azowy SA-NEDA tworzący w środowisku zasadowym parę jonową

z kationowym surfaktantem (sól benzylodimetylotetradecyloamoniowa), zatrzymywali na membranie zbudowanej z azotanu(V) celulozy. Zaletą metody było wyeliminowanie rozpuszczalników organicznych w procesie wzbogacania, mała objętość próbki, wysoka czułość i niski koszt analizy. Granica wykrywalności wynosiła $3,3 \text{ mg l}^{-1} \text{ NO}_2^-$.

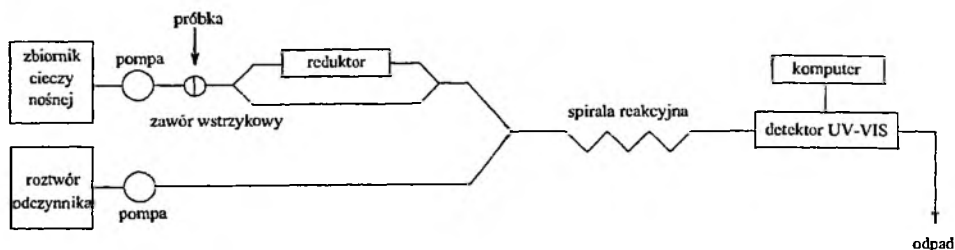
W celu uniknięcia strat analitu podczas elucji barwnika azowego ze stałego sorbentu oraz uproszczenia procedury analitycznej, Abbas i Mostafa [92] opracowali metodę śladowej analizy azotanów(III) i (V) z zastosowaniem spektrofotometrii w fazie stałej. Barwnik azowy otrzymany w układzie 4-nitroanilina-1-naftol (4-NAN-NF) i naniesiony na cienką warstwę gąbki poliuretanowej, ulegał sorpcji osiągając współczynnik wzbogacenia ponad 140. Membrana użyta w analizie charakteryzowała się większą transparentnością niż żywica Dowex 1-X8 o tej samej grubości warstwy. Ponadto, w całym zakresie promieniowania jej absorbanca przyjmowała prawie stałą wartość, nie powodując interferencji w odczycie absorbanca związku azowego. Przy zastosowaniu powyższej modyfikacji autorzy uzyskali granice detekcji 5 i $40 \text{ } \mu\text{g l}^{-1}$ oraz szerokie zakresy prostoliniowości do 140 i $560 \text{ } \mu\text{g l}^{-1}$ odpowiednio dla NO_2^- i NO_3^- . Innym przykładem zastosowania spektrofotometrii w cieple stałym, a jednocześnie nowym podejściem do problemu syntezy związku azowego, była praca Marchenki i wsp. [93]. Metoda polegała na syntezie barwnika w fazie anionowego wymienniacza, modyfikowanego mieszaniną kwasów sulfanilowego i chromotropowego, oraz bezpośrednim pomiarze absorbanca związku barwnego w fazie stałej. Selektywna metoda Marchenki charakteryzowała się również szerokim zakresem liniowości z granicą detekcji $0,15 \text{ } \mu\text{g NO}_2^-$.

Jedną z najnowszych propozycji, autorstwa Manzoori i Soflaee [94], dotyczyła wzbogacenia barwnika SA-NEDA na kolumnie wypełnionej tlenkiem glinu, pokrytym dodecylosiarczanem sodu. Związek azowy eluowano mieszaniną kwasu solnego i octowego w stosunku 2:3. Przy 70-krotnym współczynniku wzbogacenia uzyskano stosunkowo niską granicę wykrywalności $0,173 \text{ } \mu\text{g l}^{-1} \text{ NO}_2^-$.

2.2. ANALIZA PRZEPLYWOWO-WSTRZYKOWA

Krótki czas analizy, minimalne zużycie rozpuszczalników, możliwość automatyzacji procesu i analiz ciągłych, to cechy przypisywane technice analizy przepływowo-wstrzykowej. Korzyści idące z zastosowania techniki FIA sprawiły, że większość obecnie proponowanych metod spektrofotometrycznej analizy azotanów(III) i (V) na bazie reakcji Griessa przystosowano do warunków przepływowych. Ogólny schemat aparatury FIA zamieszczono na Rysunku 11. Różne wersje układów przepływowych służyły do analizy azotanów(III) lub jednoczesnego określenia zawartości zarówno azotanów(III), jak i (V). W drugim z wymienionych przypadków, równoczesne oznaczenie NO_2^- i NO_3^- umożliwiała wbudowana w układ przepływowy kolumna wypełniona reduktorem. Najczęściej stosowanym reduktorem był miedziowy kadm [87, 88]. Innym sposobem redukcji azotanów(V) było naświet-

tlanie próbki przepływającej przez kwarcową spiralę promieniowaniem UV, emitowanym przez lampę rtęciową, umieszczoną w wewnętrznej przestrzeni spirali [95]. W wyniku absorpcji promieniowania o długości fali 200 nm następowała fotoredukcja NO_3^- do NO_2^- .



Rysunek 11. Ogólny schemat aparatury FIA z detektorem spektrofotometrycznym

Wiele przykładów łączenia metody Griessa z techniką FIA dotyczyło znanego układu SAM-NEDA [95–104]. Kolejne modyfikacje różniły się sposobem wymuszenia przepływu (pompy perystaltyczne lub ciśnienie osmotyczne), szczegółami w budowie aparatury lub doбором odpowiedniego medium mobilnego (Tabela 2).

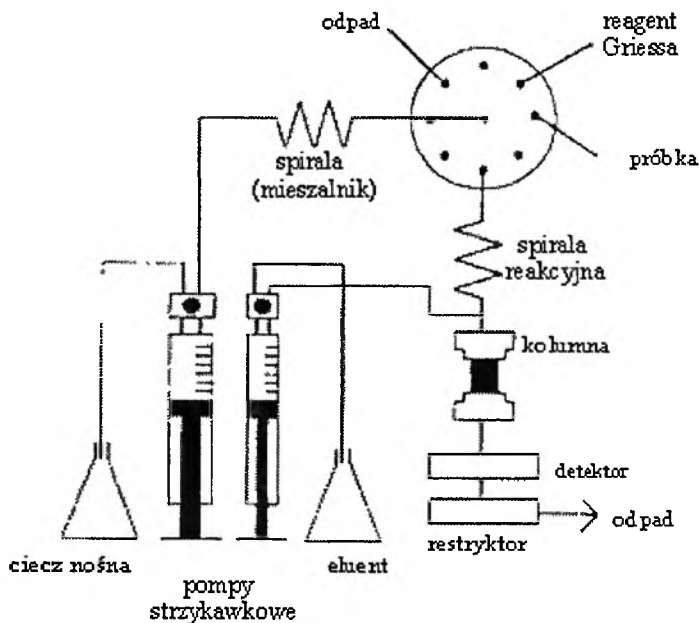
Tabela 2. Parametry charakteryzujące metody z użyciem techniki FIA

| Nr | Matryca | Oznaczany jon | Granica wykrywalności [$\mu\text{g ml}^{-1}$] | Zakres liniowości [$\mu\text{g ml}^{-1}$] | Wydajność układu [liczba prób h^{-1}] | Odnosnik literaturowy |
|----|------------------------------|------------------------------------|---|---|---|-----------------------|
| 1 | wody naturalne i gleby | NO_2^- NO_3^- | – | 0,1–0,5 1,0–5,0 | 90 | [96] |
| 2 | woda deszczowa | NO_3^- | – | 1,0–10 | 40 | [97] |
| 3 | woda morska | NO_3^- | 0,003 | 0,06–6,20 | 10 | [95] |
| 4 | woda morska | NO_3^- | 0,006 | 0,0–1,24 | – | [98] |
| 5 | woda morska | NO_3^- | 0,028 | 0,0–6,20 | 45 | [99] |
| 6 | woda destylowana | NO_2^- | 0,009 | 0,0–4,60 | 50 | [100] |
| 7 | woda destylowana | NO_3^- | 0,032 | 0,03–1,24 | 30 | [101] |
| 8 | konserwowane produkty mięsne | NO_2^- NO_3^- | – | 0,1–15 0,5–30 | 30 | [102] |

Na podstawie wartości granic wykrywalności i zakresów liniowości zamieszczonych w powyższej tabeli zauważyć można, iż zastosowanie FIA wiążące się z koniecznością wypracowania kompromisu pomiędzy optymalnymi warunkami syntezy barwnika, wyborem odpowiedniej cieczy nośnej i innymi czynnikami wpływającymi na oznaczenie, nie zawsze miało korzystny wpływ na poziom wykrywanych stężeń. Do poprawy parametrów analitycznych spektrofotometrycznej metody FIA nie przyczyniło się również zastąpienie układu SAM–NEDA przez 4-nitroanilinę i acetyloaceton (zakres 0,05–1,4 $\mu\text{g ml}^{-1}$ NO_2^-) [105]. Jedną z modyfikacji, która połączyła zalety FIA z możliwością oznaczenia niskich stężeń azotanów, była metoda Ahmeda i wsp. [106]. Zaproponowali oni metodę równoległej analizy jonów NO_2^- i NO_3^- w układzie 3-nitroanilina (3-NAN)–NEDA. Azotany(V) redukowano w układzie dwóch kolumn, zawierających odpowiednio granulowaną, metaliczną miedź oraz miedziowany kadm. Zabieg ten poprawił dokładność metody i wydłużył czas pracy reduktora kadmowego. O konkurencyjności metody w stosunku do poprzednich metod FIA świadczyły: zakres liniowości metody od 0,01 do 2,2 $\mu\text{g ml}^{-1}$ NO_2^- i od 0,1 do 3,5 $\mu\text{g ml}^{-1}$ NO_3^- , oraz granice wykrywalności 1,0 $\mu\text{g l}^{-1}$ NO_2^- i 10 $\mu\text{g l}^{-1}$ NO_3^- . Przy liczbie oznaczanych próbek 30 h^{-1} , względna precyzja pomiarów wynosiła 0,1–2%. Metodę zastosowano w analizie próbek środowiskowych (wody, gleby) oraz niektórych produktów spożywczych (mięso, mąka, sery, piwo).

Udoskonaloną wersją techniki FIA była skwencyjna analiza wstrzykowa (SIA), wprowadzona do analizy azotanów(III) i (V) między innymi przez grupę Cerdy i wsp. [107, 108]. Zaprojektowali i przetestowali oni nową strategię postępowania, polegającą na wprowadzaniu na przemian próbki i reagenta chromogennego do układu przepływowego. Pozwoliło to na szybsze przemieszanie się utworzonych stref próbki i reagenta na skutek dyfuzji oraz powstawanie barwnika azowego jednocześnie w całej zajmowanej przez nie objętości. Azotany(V), podobnie jak azotany(III), oznaczano w układzie SAM–NEDA, po wcześniejszym etapie redukcji z użyciem siarczanu(VI) hydrazyny [107] lub miedziowanego kadmu [108]. Granice wykrywalności, jakie uzyskano stosując ostatnią z powyższych metod wynosiły 0,005 $\mu\text{g ml}^{-1}$ NO_2^- oraz 0,028 $\mu\text{g ml}^{-1}$ NO_3^- , przy zakresie liniowości odpowiednio 0,02–1,84 i 0,12–6,20 $\mu\text{g ml}^{-1}$ [108]. Modyfikacja ta z powodzeniem została zastosowana w analizie wody wodociągowej, mineralnej i morskiej, jednakże okazała się nieskuteczna w analizie ścieków. Przyczyną była dezaktywacja kolumny redukcyjnej w obecności substancji zatrujących, występujących w matrycy próbki. Inny wariant techniki SIA z przepływem wymuszonym za pomocą pompy elektroosmotycznej opisali Zhao i inni [109]. Przy zastosowaniu tego samego układu związków SAM–NEDA uzyskali zakres liniowości 10–800 $\mu\text{g l}^{-1}$ N-NO_2^- (33–2627 $\mu\text{g l}^{-1}$ NO_2^-) z poziomem wykrywalnych stężeń 1 $\mu\text{g l}^{-1}$ N-NO_2^- (3,3 $\mu\text{g l}^{-1}$ NO_2^-). System SIA pozwolił na przeprowadzenie 33 analiz w ciągu godziny. Metoda sprawdziła się w oznaczeniu azotanów(III) w wodzie wodociągowej. Jej zaletą była redukcja ilości zużywanych odczynników i próbki, wadą natomiast długi czas trwania przy analizach rutynowych wielu próbek.

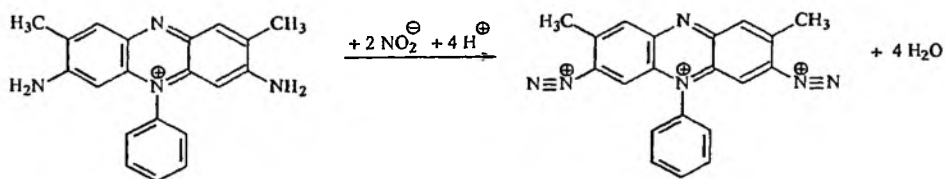
Grupa Cerdy opracowała również metodę stanowiącą połączenie metody Griessa–Ilosvaya z sekwencyjną analizą przepływową i wzbogaceniem barwnika azowego na stałym sorbencie [110]. Próbka analizowana i roztwór reagenta, będący mieszaniną odpowiedniej ilości sulfanilamidu i NEDA w kwasie solnym, wprowadzane były do układu przepływowego naprzemiennie i w bardzo małych porcjach, tworząc tak zwane segmenty (iteratywna technika *sandwich*). W spirali mieszalnej (Rysunek 12), przed przeniesieniem do spirali reakcyjnej, następowało zapoczątkowanie reakcji Griessa na skutek mieszania się stref reagenta i próbki. Zjawisko to pozwoliło na skrócenie długości spirali reakcyjnej i czasu przebywania w niej mieszaniny reakcyjnej. Wraz z cieczą nośną, powstały związek azowy przesuwany był do kolumny wypełnionej niepolarnym adsorbentem C_{18} , gdzie następowała sorpcja i wydzielenie barwnika z matrycy próbki. Wzbogacony związek azowy eluowano za pomocą 80% metanolu i oznaczano w kuwecie przepływowej spektrofotometru.



Rysunek 12. Schemat układu przepływowego z wbudowaną kolumną sorpcyjną [110]

Dla próbek o objętości 1 i 10 ml wyznaczono zakres liniowości metody wynoszący odpowiednio $13,4\text{--}160\ \mu\text{g l}^{-1}$ i $0,83\text{--}20\ \mu\text{g l}^{-1}\ \text{NO}_2^-$ oraz granice detekcji $5,9$ i $0,32\ \mu\text{g l}^{-1}\ \text{NO}_2^-$. Metodę powyższą zastosowano w analizie próbek wody deszczowej, wodociągowej, gruntowej i morskiej, uzyskując dobry procent odzysku powyżej 93%. Metoda przepływowo-wstrzykowa odegrała dużą rolę w rutynowych analizach i monitoringu środowiska. Stąd też wiele układów FIA przystosowano do sekwencyjnej analizy zawartości kilku substancji występujących w tej samej prób-

ce Tak więc oprócz azotanów(III) i (V) oznaczanych za pomocą jednej z modyfikacji metody Griessa-Ilosvaya, możliwe stało się oznaczanie innych jonów np.: siarczanów(VI) i związków fenoli występujących w ściekach [111]. Teshima i inni [112] opracowali metodę oznaczania tlenków azotu NO , NO_2 , NO_x i tlenku siarki(IV) SO_2 w powietrzu. Tlenki azotu, pasywnie zatrzymywane na filtrach nasączonych roztworem absorbującym, były następnie oznaczane jako jony NO_2^- z udziałem reakcji diazowania i sprzęgania. Ta sama aparatura posłużyła również w analizie azotanów(III) i (V) w wodach rzecznych, deszczowych oraz w wodzie morskiej, w której sekwencyjnie zanalizowano również zawartość siarczanów(VI). Inny przykład oznaczania tlenku azotu(IV) w powietrzu pomieszczeń laboratoryjnych i w pomieszczeniach przemysłowych, z użyciem dyfuzyjnego próbnika Willemsa i detekcji spektrofotometrycznej w układzie FIA, zaproponowano w pracy [113]. Do tego samego celu Motomizu i wsp. [114] przystosowali mikroprzepływowy system z komorą chromatomembranową, służącą do wydzielenia i ekstrakcji tlenku azotu(IV). Metodę FIA w połączeniu z reakcją Griessa zastosowano również w analizie azotanów(III) i (V), jako wskaźników produkowanego w organizmie NO , w próbkach biologicznych: osoczu, plazmie i płynie komórkowym [115]. W pełni skomputeryzowany system monitoringu zawartości azotanów(III) w nawozach sztucznych, wodach naturalnych oraz ściekach opracowali van Standen i van der Merwe [116]. Układ pomiarowy zapewnił oznaczenia z częstotliwością 49 próbek na godzinę, przy względnym odchyleniu standardowym poniżej 2,7%. Motomizu i wsp. [117] przystosowali spektrofotometryczną metodę FIA do analizy azotu i fosforu w wodach naturalnych, osiągając poziom oznaczanych azotanów(III) i (V) oraz fosforanu(V) rzędu ppb ($\mu\text{g l}^{-1}$). Metoda przepływowo-wstrzykowa znalazła również zastosowanie w kontroli zawartości azotanów(III) w niektórych produktach przemysłu elektrochemicznego [118]. Wśród zastosowań techniki FIA znalazła się również metoda kontroli zawartości NO_2^- i NO_3^- w ściekach komunalnych, oparta na procesach nitryfikacji i denitryfikacji [119].



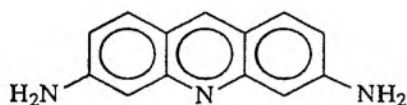
Rysunek 13. Reakcja safraniny z azotanami(III) [120, 121]

Odmienną grupę modyfikacji metody Griessa-Ilosvaya z zastosowaniem techniki FIA, opisano w pracach [120, 121]. W obydwu przypadkach przeprowadzono syntezę produktu barwnego, kończącą się na etapie diazowania. W poprzednich modyfikacjach reakcji Griessa, większość aromatycznych amin tworzyła z azotanami(III) bezbarwne i nietrwałe sole diazoniowe, które w wyniku dalszej reakcji

sprzęgania przyczyniały się do powstania barwnych związków azowych. W grupach badawczych Mousaviego [120] i Kazemzadeha [121] użyto czerwono-pomarańczowego barwnika – safraniny, która w środowisku kwaśnym reagowała tworząc sól diazoniową o niebieskim zabarwieniu (Rysunek 13).

Z uwagi na to, iż wartość molowego współczynnika absorpcji odpowiadającego pasmu soli diazoniowej była niska, mierzono spadek intensywności barwy safraniny przy długości fali 520 nm. Reakcji sprzyjała podwyższona temperatura, której optymalna wartość wynosiła 30°C. Mousavi zastosował metodę w śladowej analizie azotanów(III), w zakresie 30–4000 $\mu\text{g l}^{-1}$. Kazemzadeh zmodyfikował tę samą metodę dla potrzeb oznaczenia zarówno azotanów(III) jak i (V), wzorując się na pracy Ahmeda [106] i wbudowując w układ przepływowy dwie kolumny redukcyjne. W celu optymalizacji warunków reakcji zbadano wpływ stężeń poszczególnych reagentów, temperatury procesu, szybkości przepływu i długości komory reakcyjnej. Wyniki potwierdziły wcześniejsze ustalenia Mousaviego, jednakże uzyskano dużo niższe granice detekcji odpowiednio 0,5 $\mu\text{g l}^{-1} \text{NO}_2^-$ i 3 $\mu\text{g l}^{-1} \text{NO}_3^-$. Metoda zapewniała oznaczenie azotanów w szerokim zakresie stężeń 0,1–3000 $\mu\text{g l}^{-1} \text{NO}_2^-$ i 5,0–3400 $\mu\text{g l}^{-1} \text{NO}_3^-$.

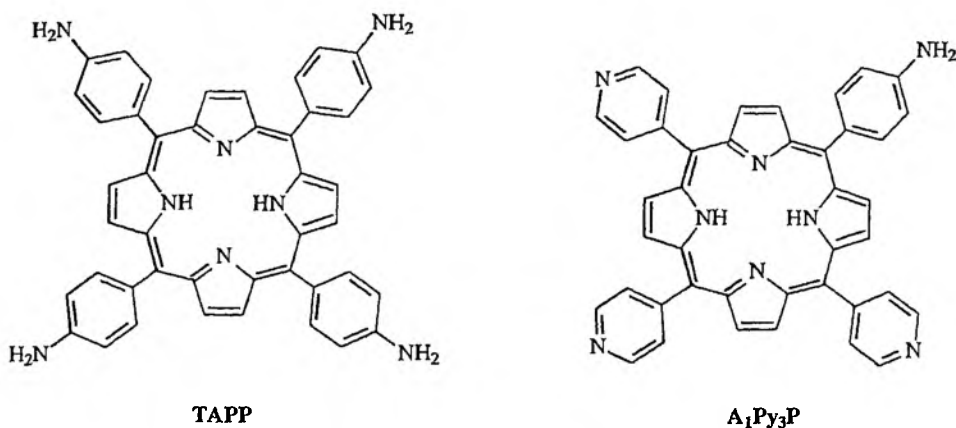
Reakcję azotanów(III) z 3,6-diaminoakrydyną – związkiem o strukturze podobnej do safraniny (Rysunek 14), zastosowano w dwóch wersjach metody [122, 123]. Proces prowadzono w warunkach przepływowych. Metoda służyła oznaczaniu zarówno azotanów(III), jak i (V) po ich redukcji zachodzącej na kolumnie z miedziowanyum kadmem [122] lub na skutek fotoredukcji, wywołanej promieniowaniem ultrafioletowym [123]. Granice wykrywalności sięgały około 0,1 $\mu\text{g l}^{-1}$ [122], jednak znaczącym czynnikiem przeszkadzającym w oznaczeniach były kationy Fe(III).



Rysunek 14. Wzór strukturalny 3,6-diaminoakrydyny

Analogiczny sposób postępowania zaproponowali Chaurasia i Verma [124]. W tym przypadku mierzono zanik intensywności barwy żółtej 4-nitroaniliny (4-NAN), która w środowisku kwaśnym i w obecności jonów azotanowych(III), ulegała przemianom w bezbarwną sól diazoniową. Pomiar prowadzono w odwróconym układzie przepływowym, którego zasada działania polegała na wprowadzeniu (wstrzyknięciu) reagenta do strumienia próbki, odwrotnie niż miało to miejsce w typowym systemie FIA. Wyznaczona dla tej modyfikacji granica detekcji była wyższa niż w przypadku safraniny (6,6 $\mu\text{g l}^{-1} \text{NO}_2^-$), a zakres prostoliniowości obejmował 16,4–16420 $\mu\text{g l}^{-1} \text{NO}_2^-$. Dobre rezultaty przyniosły próby oznaczeń przeprowadzonych w wodach naturalnych. Kawakami i Igarashi oznaczali azotany mierząc

zmiany absorpcji dwóch pochodnych porfiryny (Rysunek 15), zachodzące na skutek reakcji diazowania [125, 126].



Rysunek 15. Pochodne porfiryny TAPP, A₁Py₃P [125, 126]

W przypadku pochodnej TAPP w reakcji powstało kilka produktów diazowania, podczas gdy pochodna A₁Py₃P reagowała z azotanami(III) w stosunku 1:1. Widma absorpcji A₁Py₃P przecinały się w jednym punkcie izobestycznym, co wskazywało na istnienie dwóch postaci związku. Porównanie metod z zastosowaniem tych pochodnych zamieszczono w Tabeli 3.

Tabela 3. Parametry charakteryzujące metody z zastosowaniem pochodnych porfiryny

| Pochodna porfiryny | Molowy współczynnik absorpcji [l mol ⁻¹ cm ⁻¹] | Granica wykrywalności [μg l ⁻¹] | Zakres liniowości [μg l ⁻¹] | RSD [%] (18.4 μg l ⁻¹ NO ₂ ⁻ , n = 10) |
|----------------------------------|---|---|---|---|
| TAPP | 4,0·10 ⁵ (434 nm) | 0,18 | 0–18,4 | 1,0 |
| A ₁ Py ₃ P | 2,1·10 ⁵ (441 nm) | 0,32 | 0–36,8 | 1,0 |

TAPP – 5,10,15,20-tetrakis(4-aminofenyl)porfiryna

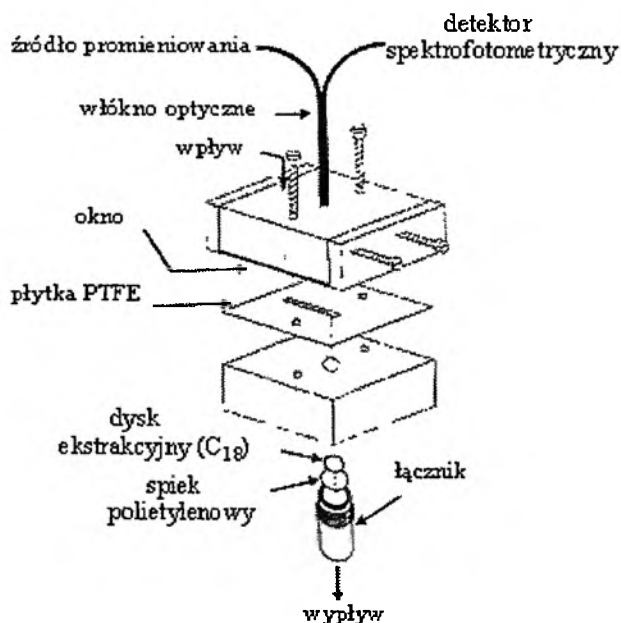
A₁Py₃P – 5-(4-aminofenyl)-10,15,20-tris(4-pirydylo)porfiryna

Pomimo, iż metoda z użyciem TAPP posiadała około dwa razy wyższą czułość, selektywność obydwu wariantów była podobna. W drugim przypadku uzyskano szerszy zakres liniowości, a ponadto reakcja A₁Py₃P z azotanami(III) prowadziła do jednego produktu. Prosta i czuła metoda, chociaż charakteryzującą się dużo niższym współczynnikiem absorpcji (2,5·10⁴ l mol⁻¹ cm⁻¹), opracowali Gayathri i Balasubramanian [127]. Przeprowadzili analizę tlenku azotu(IV) i azotanów(III) w powietrzu oraz wodach, glebach i niektórych produktach chemicznych, na podstawie reakcji diazowania czerwieni neutralnej – barwnika azynowego posiadają-

cego grupę aminową, z następującą po niej deaminacją. Dodatek bromianów powodował wzrost szybkości reakcji. W roztworze wodnym zakres liniowości tej metody wynosił do $20 \mu\text{g NO}_2^-$, a barwa zachowywała swą intensywność przez okres 2 dni. Autorzy ci przeprowadzili również ekstrakcję powstałego w wyniku reakcji produktu do alkoholu 3-metylo-1-butanolowego, w którym molowy współczynnik absorpcji wynosił $4,3 \cdot 10^4 \text{ l mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Prawo Beera spełnione zostało w zakresie $0\text{--}1,6 \mu\text{g NO}_2^-$, granica wykrywalności wynosiła $0,15 \mu\text{g NO}_2^-$.

2.3. SENSORY OPTYCZNE (OPTRODY)

Na bazie reakcji Griessa powstało również kilka sensorów, stanowiących jedno z najnowszych osiągnięć chemii analitycznej w dziedzinie oznaczeń azotanów(III). Jednym z przykładów były rezultaty pracy Cerdy [128], który skonstruował odbiciowy sensor optyczny. Do oznaczania ultraśladowych ilości azotanów(III) rzędu $1 \mu\text{g l}^{-1} \text{ NO}_2^-$ posłużyło rozgałęzione na dwie wiązki włókno optyczne, wbudowane w przepływową komórkę pomiarową (Rysunek 16). U jej wylotu umieszczono cienki krążek stałego sorbenta, posiadającego grupy oktadecylowe (C_{18}) połączone wiązaniami kowalencyjnymi z krzemionką.



Rysunek 16. Budowa komórki pomiarowej optrody [128]

Związek azowy SAM-NEDA przemieszczający się ze strumieniem cieczy nośnej przez komorę pomiarową, ulegał ekstrakcji do fazy stałej. W wyniku tego,

absorpcja promieniowania przez gromadzący się na stałym sorbencie barwnik rosła aż do uzyskania wartości maksymalnej, natomiast natężenie promieniowania (wiązka światła odbitego) docierającego do detektora spektrofotometrycznego poprzez włókno optyczne malało. Zaletą skonstruowanej w ten sposób optrody była możliwość szybkiej regeneracji za pomocą roztworu metanolu, wymywającego zaadsorbowany barwnik z krążka ekstrakcyjnego. Przy współczynniku wzbogacenia 140, granica detekcji obliczona dla powyższego układu wynosiła $0,1 \mu\text{g l}^{-1} \text{NO}_2^-$.

Następny sensor optyczny, w którym wykorzystano powstawanie związku azowego SAM–NEDA, opracowany został przez Davida i wsp. [129]. Zanurzalna optroda, działająca na zasadach przepływowych z detekcją spektrofotometryczną w ciele stałym, zastosowana została w analizie zawartości azotanów(III) i (V) w wodzie morskiej. Z użyciem tego sensora uzyskano granicę wykrywalności $6,2 \mu\text{g l}^{-1} \text{NO}_3^-$ ($1,4 \mu\text{g l}^{-1} \text{N-NO}_3^-$) i bardzo szeroki zakres liniowości $6,2\text{--}3410 \mu\text{g l}^{-1} \text{NO}_3^-$.

Bazując na wynikach doświadczeń Saltzmana [55], naukowcy japońscy skonstruowali sensor do analizy tlenku azotu(IV) w powietrzu [130–132]. Elementem sorbującym była porowata taśma celulozowa, nasączona roztworem odczynnika Saltzmana (SA–NEDA), kwasem 4-toluenosulfonowym – odpowiadającym za właściwe pH reakcji i glikolem ctylenowym – działającym jako substancja pochłaniająca wilgoć i zabezpieczająca przed wysuszeniem taśmy przed zakończeniem reakcji syntezy barwnika. W czasie wymuszonego przepływu strumienia powietrza przez taśmę (z szybkością 60 ml min^{-1}), jej barwa zmieniała się na czerwoną. Zmiany barwy rejestrowane były w wyniku pomiaru światła odbitego przy długości fali 555 nm . Metoda zapewniła oznaczenie NO_2 w zakresie od 5 do $100 \mu\text{g l}^{-1}$, przy czym granica wykrywalności sięgała wartości $0,5 \mu\text{g l}^{-1}$.

PODSUMOWANIE

Celem niniejszej pracy było przybliżenie jednej z najbardziej popularnych spektrofotometrycznych metod oznaczania azotanów(III), (V) i tlenków azotu, opartej na reakcji diazowania i sprzęgania aromatycznych związków organicznych z udziałem jonów NO_2^- . W pracy tej przedstawiono różne modyfikacje metody Griess–Ilosvaya, począwszy od najstarszych po najnowocześniejsze rozwiązania. Szczególną uwagę zwrócono na możliwości każdej z opisanych metod dotyczących analizy w różnych zakresach stężeń, między innymi w analizie śladowej.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] W.J. Williams *Oznaczanie anionów*, PWN, Warszawa 1985, 67.
- [2] G. Scheibe, Ber., 1926, 59, 1321.
- [3] R.C. Hoather, R.F. Rackham, Analyst, 1959, 84, 548.
- [4] F.A. Armstrong, Anal. Chem., 1963, 35, 1292.

- [5] J.H. Wetters, K.L. Uglum, *Anal. Chem.*, 1970, **42**, 335.
- [6] A. Safavi, B. Haghghi, *Talanta*, 1997, **44**, 1009.
- [7] B. Haghghi, A. Tavassoli, *Talanta*, 2002, **56**, 137.
- [8] P.W. West, P. Sarma, *Microchim. Acta*, 1957, 506.
- [9] P.W. West, G.L. Lyles, *Anal. Chim. Acta*, 1960, **23**, 227.
- [10] P.W. West, T.P. Ramachadran, *Anal. Chim. Acta*, 1966, **35**, 317.
- [11] J.W. Robinson, C.J. Hsu, *Anal. Chim. Acta*, 1969, **44**, 51.
- [12] G. Norwitz, H. Gordon, *Anal. Chim. Acta*, 1977, **89**, 177.
- [13] H.A. Montgomery, J.F. Dymock, *Analyst*, 1962, **87**, 374.
- [14] A.M. Hartley, R.I. Asai, *Anal. Chim. Acta*, 1963, **35**, 1207.
- [15] D.W. Andrews, *Analyst*, 1964, **89**, 730.
- [16] Y.L. Tan, *Anal. Chim. Acta*, 1977, **91**, 373.
- [17] F.B. Hora, P.J. Webber, *Analyst*, 1960, **85**, 567.
- [18] E. Sawicki, H. Johnson, T.W. Stanley, *Anal. Chem.*, 1963, **35**, 1934.
- [19] K.G. Weiss, D.F. Boltz, *Anal. Chim. Acta*, 1971, **55**, 77.
- [20] G. Saito, K. Sugimoto, K. Hagino, *Anal. Abstr.*, 1972, **23**, 2415.
- [21] N.A. Zatar, M.A. Abu-Eid, A.F. Eid, *Talanta*, 1999, **50**, 819.
- [22] L. Monser, S. Sadok, G.M. Greenway, I. Shah, R.F. Uglow, *Talanta*, 2002, **57**, 511.
- [23] A. Afkhami, F. Jalali, *Microchemical Journal*, 1997, **57**, 224.
- [24] Z. Zhi-Qi, G. Lou-Jun, Z. Han-Ying, L. Qian-Guang, *Anal. Chim. Acta*, 1998, **370**, 59.
- [25] J.L. Manzoori, M.H. Sorouraddin, A.M. Haji-Shabani, *Talanta*, 1998, **46**, 1379.
- [26] Z.Q. Zhang, L.J. Gao, H.Y. Zhan, *Talanta*, 1998, **47**, 497.
- [27] I.A. Pettas, S.I. Lafis, M.I. Karayannis, *Anal. Chim. Acta*, 1998, **376**, 331.
- [28] A.A. Ensafi, G.B. Dehaghei, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 1999, **363**, 131.
- [29] A.A. Ensafi, A. Kazemzadeh, *Anal. Chim. Acta*, 1999, **382**, 15.
- [30] H. Chen, Y.J. Fang, T.C. An, X.L. Jin, *Anal. Lett.*, 1999, **32**, 2887.
- [31] T. Tomiyasu, Y. Konagayoshi, K. Anazawa, H. Sakamoto, *Anal. Sci.*, 2001, **17**, 1437.
- [32] R. Kadowaki, S. Nakano, T. Kawashima, *Talanta*, 1999, **48**, 103.
- [33] J.L. Lambert, F. Zitomer, *Anal. Chem.*, 1960, **32**, 1684.
- [34] T.J. Chow, M.S. Johnstone, *Anal. Chim. Acta*, 1962, **27**, 441.
- [35] K. Matsunaga, M. Nishimura, *Anal. Chim. Acta*, 1969, **45**, 350.
- [36] M.A. Koupparis, K.M. Walczak, H.V. Malmstadt, *Anal. Chim. Acta*, 1982, **142**, 119.
- [37] J.B. Mullin, J.P. Riley, *Anal. Chim. Acta*, 1955, **12**, 464.
- [38] L. Prochazkova, *Z. Anal. Chem.*, 1959, **167**, 254.
- [39] R.D. Britt Jr., *Anal. Chem.*, 1962, **34**, 1728.
- [40] A. Henriksen, *Analyst*, 1965, **90**, 83.
- [41] D.R. Terrey, *Anal. Chim. Acta*, 1966, **34**, 41.
- [42] J. Hilton, E. Rigg, *Analyst*, 1983, **108**, 1026.
- [43] B.C. Madsen, *Anal. Chim. Acta*, 1981, **124**, 437.
- [44] A.W. Morris, J.P. Riley, *Anal. Chim. Acta*, 1963, **29**, 272.
- [45] Z. Marczenko *Spektrofotometryczne oznaczanie pierwiastków*, PWN, Warszawa 1979.
- [46] A. Henriksen, A.R. Selmer-Olsen, *Analyst*, 1970, **95**, 514.
- [47] J.F. van Staden, *Anal. Chim. Acta*, 1982, **138**, 403.
- [48] R.S. Lambert, R.J. DuBois, *Anal. Chem.*, 1971, **43**, 955.
- [49] A.I. Vogel, *Preparatyka organiczna*, WNT, Warszawa 1984, 587.
- [50] P. Griess, *Berichte*, 1879, **12**, 427.
- [51] M.L. Ilosvay, *Bull. Soc. Chim.*, 1889, **2**, 317.
- [52] B.F. Rider, M.G. Mellon, *Chemical Abstracts*, 1946, **40**, 1754^h.

- [53] M.B. Shinn, *Chemical Abstracts*, 1941, **35**, 1352^d.
- [54] K. Bendschneider, R.J. Robinson, *J. Marine Res.*, 1952, **11**, 87.
- [55] B.E. Saltzman, *Anal. Chem.*, 1954, **2**, 1949.
- [56] E. Sawicki, J.L. Noc, *Anal. Chim. Acta*, 1961, **25**, 166.
- [57] E. Sawicki, T.W. Stanley, W.C. Elbert, *Anal. Chem.*, 1962, **34**, 297.
- [58] E. Sawicki, T.W. Stanley, J. Pfaff, A. D'Amico, *Talanta*, 1963, **10**, 641.
- [59] N.G. Bunton, N.T. Crosby, S.J. Patterson, *Analyst*, 1969, **94**, 585.
- [60] S. Flamerz, W.A. Bashir, *Analyst*, 1981, **106**, 243.
- [61] W.A. Bashir, S. Flamerz, *Talanta*, 1981, **28**, 697.
- [62] S. Flamerz, W.A. Bashir, *Microchem. J.*, 1981, **26**, 586.
- [63] A.K. Baveja, V.K. Gupta, *Chemia Analityczna (Warszawa)*, 1983, **28**, 693.
- [64] P.K. Tarafder, H.P.S. Rathore, *Analyst*, 1988, **113**, 1073.
- [65] G. Norwitz, P.N. Keliher, *Analyst* 1984, **109**, 1281.
- [66] H.P.S. Rathore, S.K. Tiwari, *Anal. Chim. Acta*, 1991, **242**, 225.
- [67] B.S.M. Kumar, T.R. Srikanth, N. Balasubramanian, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 1993, **345**, 592.
- [68] A. Foris, T.R. Sweet, *Anal. Chem.*, 1965, **37**, 701.
- [69] H.D. Zeller, *Analyst*, 1955, **80**, 632.
- [70] G.R. Macchi, B.S. Cescon, *Anal. Chem.*, 1970, **42**, 1809.
- [71] M. Nishimura, K. Matsunaga, K. Matsuda, *Japan Analyst*, 1970, **19**, 1096.
- [72] K. Matsunaga, T. Oyama, M. Nishimura, *Anal. Chim. Acta*, 1972, **58**, 228.
- [73] K. Toci, T. Kiyose, *Anal. Chim. Acta*, 1977, **88**, 125.
- [74] F. Ceraldin, M. Marcantonatos, D. Monnier, *Anal. Chim. Acta*, 1974, **68**, 61.
- [75] A. Chaube, A.K. Baveja, V.K. Gupta, *Anal. Chim. Acta*, 1982, **143**, 273.
- [76] A.K. Baveja, V.K. Gupta, *Anal. Abstr.*, 1984, **46**, 7H45.
- [77] A.K. Baveja, V.K. Gupta, *Anal. Abstr.*, 1984, **46**, 3H13.
- [78] A. Chaube, A.K. Baveja, V.K. Gupta, *Talanta*, 1984, **31**, 391.
- [79] R. Kaveeshwar, L. Cherian, V.K. Gupta, *Analyst*, 1991, **116**, 667.
- [80] R. Kesari, V.K. Gupta, *J. Indian Chem. Soc.*, 1998, **75**, 416.
- [81] E. Wada, A. Hattori, *Anal. Chim. Acta*, 1971, **56**, 233.
- [82] K. Horita, G.F. Wang, M. Satake, *Analyst*, 1997, **122**, 1574.
- [83] K. Horita, G.F. Wang, M. Satake, *Anal. Chim. Acta*, 1997, **350**, 295.
- [84] G.F. Wang, M. Satake, K. Horita, *Analyst*, 1998, **46**, 671.
- [85] M. Satake, G.F. Wang, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 1997, **357**, 433.
- [86] M. Pandurangappa, N. Balasubramanian, *Microchim. Acta*, 1996, **124**, 137.
- [87] G.F. Wang, K. Horita, M. Satake, *Microchem. J.*, 1998, **58**, 162.
- [88] S. Puri, M. Satake, G.F. Wang, *Ann. Chim.*, 1998, **88**, 685.
- [89] X. Gu, T. Zhou, D. Qi, *Talanta*, 1996, **43**, 169.
- [90] T. Zhou, Y. Xie, *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, 1983, **15**, 213.
- [91] S. Taguchi, K. Takayoshi, I. Kasahara, *Bunseki Kagaku*, 1997, **46**, 391.
- [92] M.N. Abbas, G.A. Mostafa, *Anal. Chim. Acta* 2000, **410**, 185.
- [93] D.Y. Marchenko, G.D. Brykina, O.A. Shpigun, *J. Anal. Chem.*, 1997, **52**, 11.
- [94] J.L. Manzoori, S. Soflace, *Anal. Lett.*, 2001, **34**, 231.
- [95] K. Takeda, K. Fujiwara, *Anal. Chim. Acta*, 1993, **276**, 25.
- [96] M.F. Gine, H. Bergamin, E.A.G. Zagatto, B.F. Reis, *Anal. Chim. Acta*, 1980, **114**, 191.
- [97] B.C. Madsen, *Anal. Chim. Acta*, 1981, **124**, 437.
- [98] H.W. Jannash, K.S. Johnson, C.M. Sakamoto, *Anal. Chem.*, 1994, **66**, 3352.
- [99] A. Daniel, D. Birot, M. Lehaitre, J. Poncin, *Anal. Chim. Acta*, 1995, **308**, 413.
- [100] G.M. Greenway, S.J. Haswell, P.H. Petsul, *Anal. Chim. Acta*, 1999, **387**, 1.

- [101] P.H. Petsul, G.M. Greenway, S.J. Haswell, *Anal. Chim. Acta*, 2001, **428**, 115.
- [102] A. Velasco-Arjona, J.A. Garcia-Garrido, R. Quiles-Zafra, M.D. Luque de Castro, *Talanta*, 1998, **46**, 969.
- [103] A. Cerda, M.T. Oms, R. Forteza, V. Cerda, *Anal. Chim. Acta*, 1997, **351**, 273.
- [104] L. Ma, M. Oshima, S. Motomizu, T. Hattori, *Bunseki Kagaku*, 1998, **47**, 375.
- [105] H. Revanasiddappa, K. Kumar, M. Bilwa, *Microchim. Acta*, 2001, **137**, 249.
- [106] M.J. Ahmed, C.D. Stalikas, S.M. Tzouwara-Karayanni, M.I. Karayannis, *Talanta*, 1996, **43**, 1009.
- [107] M.T. Oms, A. Cerda, V. Cerda, *Anal. Chim. Acta*, 1995, **315**, 321.
- [108] A. Cerda, M.T. Oms, R. Forteza, V. Cerda, *Anal. Chim. Acta*, 1998, **371**, 63.
- [109] Y. Zhao, Y. He, W. Gan, L. Yang, *Talanta*, 2002, **56**, 619.
- [110] M. Miro, A. Cladera, J.M. Estela, V. Cerda, *Analyst*, 2000, **125**, 943.
- [111] R. Lapa, J. Lima, I. Pinto, *Analisis*, 2000, **28**, 295.
- [112] M. Teshima, T. Sakai, S. Yasuda, K. Higuchi, *Bunseki Kagaku*, 2000, **49**, 455.
- [113] A. Hagenbjork-Gustafsson, R. Lindahl, J.O. Levin, D. Karlsson, *Analyst*, 2002, **127**, 163.
- [114] Y. Wei, M. Oshima, J. Simon, S. Motomizu, *Talanta*, 2002, **57**, 355
- [115] K. Higuchi, S. Motomizu, *Anal. Sci.*, 1999, **15**, 129.
- [116] J.F. van Standen, T.A. van der Merwe, *Microchim. Acta*, 1998, **129**, 33.
- [117] S. Motomizu, M. Oshima, L. Ma, *Anal. Sci.*, 1997, **13**, 401.
- [118] F.R. Rocha, J.A. Nobrega, *Talanta*, 1997, **45**, 265.
- [119] D. Gabriel, J. Baeza, F. Valero, J. Lafuente, *Anal. Chim. Acta*, 1998, **359**, 173.
- [120] M.F. Mousavi, A. Jabbari, S. Nouroozi, *Talanta*, 1998, **45**, 1247.
- [121] A. Kazemzadeh, A.A. Ensafi, *Anal. Chim. Acta*, 2001, **442**, 319.
- [122] R.S. Guerrero, C.G. Benito, J.M. Calatayud, *Talanta*, 1996, **43**, 239.
- [123] J.M. Calatayud, J.V.G. Mateo, V. David, *Analyst*, 1998, **123**, 429.
- [124] A. Chaurasia, K.K. Verma, *Talanta*, 1994, **41**, 1275.
- [125] T. Kawakami, S. Igarashi, *Anal. Chim. Acta*, 1996, **333**, 175.
- [126] T. Kawakami, S. Igarashi, *Anal. Chim. Acta*, 1997, **354**, 159.
- [127] N. Gayathri, N. Balasubramanian, *Analisis*, 1999, **27**, 174.
- [128] M. Miro, W. Frenzel, J.M. Estela, V. Cerda, *Analyst*, 2001, **126**, 1740.
- [129] A.R. David, T. McCormack, A.W. Morris, P.J. Worsfold, *Anal. Chim. Acta*, 1998, **361**, 63.
- [130] N. Nakano, Y. Kobayahi, K. Nagashima, *Analyst*, 1994, **118**, 25.
- [131] N. Nakano, M. Inoue, K. Nagashima, *Anal. Chim. Acta*, 1996, **321**, 41.
- [132] K. Nagashima, N. Nakano, *Talanta*, 1999, **49**, 305.

Praca wpłynęła do Redakcji 18 lutego 2003

FELIETON NAUKOWY



NOTATKI CHAOTYCZNE XLIX. O LICZBACH

Ignacy Z. Siemion

*Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski,
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław*

και μεν ἀριθμον, ἔξοχα σοφισμάτων,
ἔξευρον αὐτοῖσι. γραμμάτων τε συνθέσεισιν

...jam im kunszt wynalazł liczby,
mądrość przednią, i znaków składanie pisanych...
(Ajschylos, *Prometeusz w okowach*, w. 459-460,
przekład Stefana Srebrnego)



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 22 doktorów chemii, z których trzech się habilitowało. Autor 7 książek, 250 prac oryginalnych i ponad 80 artykułów przeglądowych oraz dotyczących historii nauki. W latach 1983–1994 Redaktor Naczelny „Wiadomości Chemicznych”.

Na tę książkę zwrócił moją uwagę profesor Adam Jezierski. Mało zresztą powiedzieć – zwrócił uwagę. Podarował mi ją i wyraził sugestię, abym o niej napisał w „Notatkach”. Zbyt wysoko cenię sobie pomoc moich Czytelników w kształtowaniu treści tych notatek, bym sugestię tę miał zlekceważyć. Ale wiem, że wkraczam tu na grunt bardzo mało mi znany. „Lecz Pan każe, sługa musi”. Książka, o której mowa, nosi tytuł: *Tylko sześć liczb*. Napisał ją Sir Martin Rees, bardzo wybitny współczesny astronom [1]. W popularny sposób opowiada ona o ewolucji Wszechświata, czy też może Wicłoświata, systemu wielu w różny sposób ewoluujących Wszechświatów. Nie będę się, oczywiście, silił, by treści książki opowiedzieć „własnymi słowami”. Książka Reesa jest przykładem doskonałej popularyzacji. Pisanie o niej jeszcze bardziej popularnie wymagałoby przecież posiadania wiedzy większej od posiadanej przez jej Autora. Ograniczę się do zwięzłego przedstawienia jej treści.

Rees prezentuje w tej książce zespół sześciu liczb, można by rzec sześciu „liczb kosmicznych”, których odpowiedni dobór zdecydował o tym, że Wszechświat, w którym żyjemy, jest właśnie taki a nie inny. Że przedstawia złożony hierarchiczny układ: gwiazdy i ich systemy planetarne, galaktyki, ich grupy i gromady i jeszcze większe struktury, typu Wielkiego Muru. Gdybyśmy więc chcieli zapisać nasz adres kosmiczny, napisalibyśmy: Planeta Ziemia, Układ Słoneczny, Galaktyka Drogi Mlecznej, Grupa Lokalna na skraju Gromady Galaktyk Gwiazdozbioru Panny. Nasza Grupa Lokalna obejmuje trzydzieści sześć galaktyk. Gromada – kilkaset. Jej środek znajduje się w gwiazdozbiorze Panny, w odległości 50 milionów lat świetlnych.

Wtrącić tutaj muszę, że Gwiazdozbiór Panny należał do najbardziej czczonych przez ludzi średniowiecza. Był on poświęcony Marii Pannie. Nie tak dawno (1966) Louis Charpentier wykazał, że katedry gotyckie północnej Francji rozmieszczono na planie tego właśnie gwiazdozbioru. Zostały one rozmieszczone w następujących miejscowościach: Bayeux, Rouen, Abbeville, Amiens, Laon, Remis, Paryż, Chartres, Evreux, Le Mans i Tours. Poszczególne katedralne kościoły odpowiadają poszczególnym gwiazdom gwiazdozbioru. Poza katedrami w Le Mans i Tours – wszystkie są pod wezwaniem Marii Panny.

Ale wróćmy przecież do książki Reesa. Sześć liczb, o których ona opowiada, zdecydowało, Wszechświat stał się właśnie takim, jakim go widzimy. Bo mógł ewoluować inaczej. Bo przy innym „dostrojeniu” ich wartości mogły by w ogóle nie powstać gwiazdy i galaktyki. A bez gwiazd, swojego rodzaju reaktorów jądrowych, nie mogłyby powstać jądra pierwiastków cięższych od wodoru i helu. Nasza zaś Ziemia powstała przecież z popiołów wymarłych dawno gwiazd, których żywot zakończył się na długo przed powstaniem Układu Słonecznego. Do pierwiastków chemicznych, które powstały w wyniku syntez jądrowych, należy węgiel, podstawowe tworzywo układów ożywionych, i w konsekwencji inteligencji typu inteligencji ludzkiej. Właściwe „dostrojenie” sześciu liczb kosmicznych zdecydowało więc i o naszym istnieniu.

A oto sześć liczb, o których opowiada Rees. Pierwsza, oznaczona symbolem \mathcal{N} , ma wartość 10^{36} . Wyraża ona stosunek wielkości sił elektromagnetycznych do sił grawitacyjnych. Gdyby – pisze Rees – \mathcal{N} miało kilka zer mniej, mógłby istnieć tylko miniaturowy wszechświat o bardzo krótkim czasie życia” [2]. Druga z sześciu liczb, liczba \mathcal{K} , ma wartość 0,007. Mówi ona o tym, jaka część masy jest przekształcana w energię podczas jądrowej syntezy helu z wodoru. Wyraża więc ona w gruncie rzeczy energetyczną wydajność syntezy jądrowej i zdeterminowana jest przez silne oddziaływania jądrowe. Gdyby silne oddziaływania były słabsze, a tym samym wartość \mathcal{K} byłaby mniejsza, proton nie mógłby się łączyć z neutronem, tworząc jądro deuteru, prekursora jądra helu. Gdyby zaś były one silniejsze – „w ciągu paru minut po Wielkim Wybuchu cały wodór przekształciłby się w hel” [3]. Tak więc, wartość liczby \mathcal{K} zdeterminowała kierunek syntezy jądrowej, a w konsekwencji, zadecydowała o składzie chemicznym Wszechświata. Trzecia liczba to kosmologiczny parametr Ω . Jest to miara gęstości materii we Wszechświecie. „Gdyby – czytamy u Reesa – Ω miała wartość zbyt dużą, większą od pewnej wartości krytycznej, to Wszechświat zapadłby się już dawno; gdyby Ω miała zbyt małą wartość, nie powstałyby ani galaktyki, ani gwiazdy” [4]. Parametr Ω określa stopień zrównoważenia energii grawitacyjnej i energii ekspansji Wszechświata i obecnie ma wartość co najmniej 0,3.

Czwartą liczbą kosmiczną, oznaczoną symbolem λ , jest stała kosmiczna Einsteina, „liczba antygravitacyjna”, decydująca o ekspansji Wszechświata. Jej pomiar był sensacją naukową roku 1998. Dowodzi on, że wszechświat rozszerza się coraz szybciej. Wynik ten redakcja czasopisma „Science” uznała za najważniejszy wynik naukowy wymienionego wyżej roku. Piąta liczba, liczba Q , równa w przybliżeniu jednej stutysięcznej (10^{-5}), jest miarą zaburzeń, które doprowadziły do powstania struktur kosmicznych. Gdyby była liczbowo mniejsza, nie byłoby tych struktur, gdyby była znacznie większa – wszechświat zdominowałyby czarne dziury. I wreszcie szóstą liczbą D . Stanowi ją liczba wymiarów przestrzeni naszego świata.

Wszechświat, w którym żyjemy, spełnia więc szereg wymogów, określonych „liczbami kosmicznymi”. Gdyby te liczby były inne i on byłby odmienny od istniejącego. Stwarza to wrażenie realizacji – w toku powstania Wszechświata – określonego planu, swojego rodzaju „przepisu na Wszechświat”. Może to budzić odczucia zgoła mistyczne, myśl o istnieniu Wielkiego Rozumu, planującego Wszechświat. Ale można przecież spojrzeć na tą sprawę i inaczej. Bo przecież nasz Wszechświat może być wynikiem selekcji wszechświatów, z których każdy powstał w wyniku własnego Wielkiego Wybuchu, ale mogły się one przecież rozwijać na różnych drogach, uwarunkowanych różnicami wartości owych „liczb kosmicznych”.

Wszechświat, który znamy, byłby wtedy elementem Wieloświata, w którym współistnieć może wiele rozmaicie rozwijających się wszechświatów. Rees wyraźnie opowiada się za tą drugą możliwością. Taki sposób patrzenia na ten wielki problem na pewno bardziej odpowiada duchowi współczesnej nauki. W każdym razie, jeszcze raz powtórzmy, że nasz Wszechświat istnieje w znanej nam postaci tylko

dzięki spełnieniu ścisłych wymogów, wyrażonych „liczbami kosmicznymi”. Chcąc nie chcąc przypomina się tu zaraz dawny domysł Schopenhauera: „...świat ten jest tak urządzony, by z wielką biedą mógł się ostać; gdyby jednak był trochę tylko gorszy, to nie mógłby już istnieć” [5].

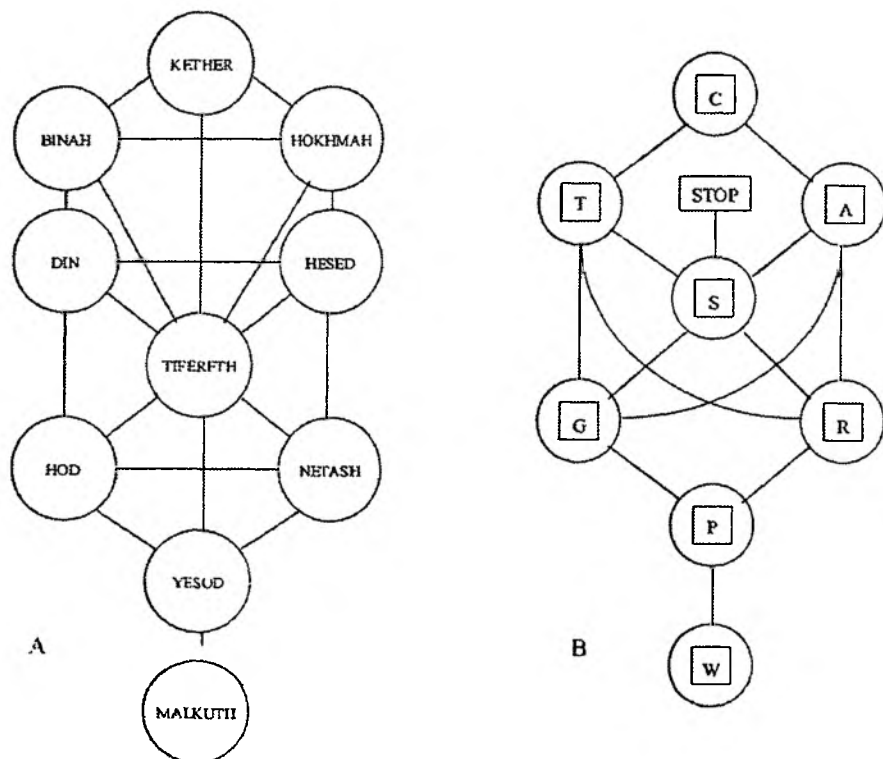
Starożytni, którzy odkryli liczby oderwane, ich moc i piękno, byli niezmiernie dumni ze swego odkrycia. Świadczy o tym chociażby motto tej notatki, zaczerpnięte przecież nie z jakiegoś dzieła filozoficznego, a z dzieła literackiego, tragedii napisanej przez Ajschylosa. W doktrynie szkoły (sekty?) religijno-naukowej Pitagorejczyków liczby stały się nawet elementami symbolicznej metafizyki. „Tak zwani pitagorejczycy – pisze Arystoteles – pierwsi zajmąwszy się naukami matematycznymi, nauki te rozwinęli, a zaprawiwszy się w nich sądzili, że ich zasady są zasadami wszystkich rzeczy. Skoro tedy liczby zajmują z natury pierwsze miejsce wśród tych zasad, a w liczbach w większym stopniu niż w ogniu, ziemi i wodzie, można dostrzec, jak sądzili, wiele podobieństw do rzeczy istniejących i powstających – taka a taka własność liczb jest sprawiedliwością, inna jest duszą i rozumem, inna sprzyjającą okolicznością – i podobnie jest prawie z każdą rzeczą; dostrzegli też w liczbach właściwości i proporcje muzyki; skoro więc wszystkie inne rzeczy wzorowane są, jak im się zdawało, w całej naturze na liczbach, a liczby wydają się pierwszymi w całej naturze, sądzili, że elementy liczb są elementami wszystkich rzeczy, a całe niebo jest harmonią i liczbą.” I jeszcze inne świadectwo, tym razem Sekstusa Empiryka: „Początkiem istoty powszechnych bytów jest liczba. I dlatego rozum, jako sędzia wszystkich rzeczy, skoro nie jest wolny od podlegania jej mocy, może być nazwany liczbą” [6].

Liczba, według pitagorejczyków, była zarówno materią, jak i formą bytu. Jedność była dla nich punktem, liczba „dwa” – linią prostą, „trzy” – płaszczyzną, a „cztery” – bryłą. Ich punkty miały masę, linie szerokość, płaszczyzny – głębokość. Suma pierwszych czterech liczb tworzyła świętą liczbę „Dziesięć”. „Rozważcie tylko – pisał pitagorejczyk Filolaos – działanie i istotę liczby w związku z potęgą tkwiącą w dziesiątce. Jest ona wielka, doskonała i wszechmocna, stanowi pierwszą zasadę i siłę kicrowniczą w życiu bogów, niebios i ludzi... Bez niej wszystko jest nieokreślone, niejasne i nie dające się rozróżnić. Natura liczby daje wiedzę, kicrunek i pouczenie każdemu, w każdej wątpliwości i trudności. Gdyby nie liczba i jej istota, nic z tego, co istnieje, nie byłoby jasne ani samo przez się, ani też w swym stosunku do innych rzeczy...” [7].

Jeśli zestawiam tutaj tę starożytną i tę współczesną kosmogonię liczb, to po to by wyraźnie ujawnić ich odmiennosc. Kosmos Pitagorejczyków był po prostu upostaciowaną liczbą. Kosmiczne liczby współczesności służą natomiast do dokładnego opisu historii naszego Wszechświata, są narzędziem jego opisu.

Mistyczną wiarę w potęgę liczb odziedziczyły po Starożytnych późniejsze wieki. Szczególnie wyraźnie zaznaczyło się to dziedzictwo w żydowskiej Kabale. Liczby miały w Kabale treść mistyczną. Alef – pierwsza litera alfabetu – oznaczała jedność, którą uważano „za duchowy rdzeń wszystkich innych liter, obejmujący w swej istocie cały alfabet, a tym samym wszystkie składniki ludzkiej mowy” [8].

Specjalną rolę pełniła też w Kabale liczba „dziesięć”. Dziesięć miało być sefirotów, emanacji mocy boskich. W żydowskiej Kabale odnajdujemy więc świętą liczbę pitagorejczyków! Stosunki, łączące ze sobą moce boskie, sefiroty, obrazuje załączony tu rysunek. Nieprawdaz, zdumiewa jego podobieństwo do współczesnego grafu.

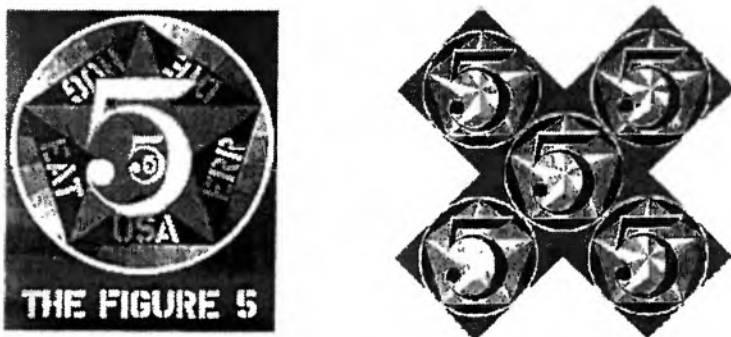


Rysunek 1.

- A. Schemat powiązań Sefirotów (boskich liczb) w postaci symbolicznego drzewa Kabaly.
 B. Graf obrazujący komplementarność aminokwasów według hipotezy Mcklera-Idlis (aminokwasy podane w kodzie jednoliterowym)

Według Kabaly wszechświat w swoim rozwoju przechodzi kolejne cykle kosmiczne, z których każdy liczy 7 tys. lat. W każdym z cykli litery Tory, świętej księgi Izraela, inaczej się grupują i Tora powinna być inaczej odczytywana. A Torę uważali kabaliści za, równocześnie, imię boskie i plan stworzenia. Tetragram JHWH powstać miał z Tory przez permutację i kombinację jej elementów. Te permutacje liter w Torze przypominają, jak uważa znawca Kabaly, G. Scholem, atomistyczną teorię Demokryta. „Grecki termin stoicheion – pisze on – ma, jak wiadomo, podwójne znaczenie; litera oraz element bądź atom (...) Tę zgodność pomiędzy literami jako elementami świata mowy a atomami, jako atomami rzeczywistości stwierdzili już niektórzy filozofowie greccy” [9].

Jeśli pozwalam sobie tutaj na ten mały wypad w stronę kabalistyki średnio-wiecznej, to między innymi, a może przede wszystkim dlatego, że kabała stanowiła przecież bardzo istotny element wiedzy alchemicznej. Jej znajomość była pomocna w prowadzeniu alchemicznego „dzieła”. Była niezbędna, by zjednać sobie pomoc dobrych duchów i ujarzmić niesprzyjające mu złe moce. Oczywiście, przy pomocy zaklęć zaszyfrowanych w hebrajskich tekstach. „Dzieło” alchemiczne było powtórzeniem aktu stworzenia, a Tora, jak powiedzieliśmy, planem stworzenia. Według Kabały nawet stworzenie człowieka można by było powtórzyć przy pomocy środków magicznych, tzn. odpowiednich, zapisanych w Torze zaklęć. Kabała miała więc dla alchemików znaczenie praktycznej pomocy w ich działaniach. Należało tylko zdobyć wiedzę o odpowiednich zaklęciach. O praktycznym stosowaniu liczb kabalistycznych tak opowiada znawca tej tematyki, Andrzej Niemojewski: „W języku hebrajskim a także w greckim wyrażano liczby za pomocą liter. Schemat był stały i powszechnie znany ludziom wykształconym. Więc każde słowo było zbiorem pewnych liczb, jak wyraz mag (mg) odpowiadał liczbom $40 + 3$, wyraz dam (dm) liczbom $40 + 4$, wyraz człowiek, „adam” (adm) liczbom $1 + 4 + 40$ (...) Szukano tedy w słowie jego wartości liczbowej, matematycznej...” [10].



Rysunek 2. Ikonografia liczb. Liczba 5 w wizji artystycznej Roberta Indiana.

The Figure Five (Smithsonian American Art Museum), The X-5 (Whitney Museum of American Art)
<http://www.com.masters/indiana-robert.html>

Można by więc powiedzieć, że liczby kabalistyczne były pierwszymi liczbami, jakie stosowano w tym, nienaukowym, jak się często pisze, okresie historii chemii. Wśród „alchemicznych” liczb zwraca uwagę liczba 8200. Wskazać ją miał, jako pierwszy, nasz polski alchemik, Michał Sędziwój, a za nim powtórzyło ją wielu innych. „Jest bowiem – pisał Sędziwój – w każdym ciele środek i miejsce albo punkt zarodka lub nasienia, a zawsze 8200-na część, również i w samym ziarnku pszenicznym; i inaczej być nie może” [11]. Mówi się tu wprawdzie o nasieniu roślinnym, ale twierdzi też Sędziwój, że zarodek taki istnieje „w każdym ciele”. Takim miało być np. wedle Sędziwoja „absolutne nasienie” metalu.

Na temat pochodzenia liczby 8200 różne się snuje domysły. 8192 wojowników w każdym ze swych skrzydeł liczyła falanga, dawna grecka formacja wojskowa.

Znany alchemik, van Helmont, pisząc o liczbie Sędziwoja, podaje, że jest ona nieco mniejsza od 8200. Zwraca natomiast uwagę fakt, że liczba 8192 jest równa 2^{13} . Mniejsza od niej o jedność liczba 8191 była piątą liczbą z serii liczb doskonałych, odkrytą w epoce Renesansu. Liczba 8200 była też wedle tradycji bizantyńskiej najmniejszą jednostką masy i odpowiadała ciężarowi ziarna jęczmienia. Określano ją jako 8200-ną część uncji złota.

Tradycje kabalistyczne żyły w praktykach niejawnych stowarzyszeń, typu Zakonu Różokrzyżowców i w różnych ezoterycznych wątkach ruchów wolnomularskich aż po kres wieku XVIII. Do gorliwych zwolenników Kabały należał np. bankier warszawski Kapostas. Był on wybitnym działaczem polskiego wolnomularstwa, ale i, co ważniejsze, Insurekcji Kościuszkowskiej. Został on po upadku powstania uwięziony w Twierdzy Pietropawłowskiej. Tam siedział razem z Julianem Ursynem Niemcewiczem, który tak wspominał jego tam pobyt: „Z natury miał skłonność Kapostas do metafizyki i tajemnych umiejętności; umiał po hebrajsku, nie tylko w Piśmie świętym, lecz i w Talmudzie, dziełach rabinów-kabalistów był biegłym. (...) Wyperswadował on sobie, że (...) kombinując niektóre wiersze Biblii, będzie mógł wzywać duchy niebieskie, obcować z nimi, że odkryje tajemnice nie znane żyjącym, przeniesie się do empireum widzieć Przedwiecznego i rozmawiać z nim będzie. Co wieczór więc po zmierzchu słyszałem, jak wywoływał niewidzialne duchy, a lubo te nie stawały na wywoływanie Jego, przypisywał to mylnemu układowi wierszów Pisma świętego i nie zrażał się bynajmniej” [12].

Podobnie musiały wyglądać kabalistyczne praktyki alchemików, wzywających pomocy dobrych duchów w trakcie przeprowadzanych eksperymentów.

Kapostas żył u schyłku XVIII wieku. W tym czasie chemia wyzwalała się ostatecznie spod władzy alchemicznych urojeń. W przeszłość odchodziły kabalistyczne liczby, wspomagające praktykę alchemicznego „dzieła”, a chemia stawała się prawdziwie ilościową nauką. Stosunki chemiczne zaczęto wyrażać ściśle – proporcjami liczbowymi we wzorach sumarycznych związków chemicznych. Pierwszym liczbowo określonym wynikiem badań chemicznych były więc wzory sumaryczne substancji chemicznych. Chemia zawdzięcza to dokonanie działalności Daltona, i nieco później – Berzeliusa. Ale zwróćmy uwagę: liczby do tego celu użyte nie miały już jakiegokolwiek mistycznej mocy. Służyły do opisu chemicznej rzeczywistości, były środkiem użytym do tego opisu. Rysuje się więc tutaj jakaś chemiczna paralela do sytuacji już przez nas omówionej w przypadku starożytnych i aktualnych „liczb kosmicznych”.

Starożytni ulegali swoistej mistyce liczby. Przydawali jej cechy nicomal boskie. (Taką „nabożność” względem przedmiotu swoich badań można i dziś zaobserwować u niektórych matematyków). Bo też urzekająca w matematyce jest jej uniwersalność. Jeśli rozważa się możliwość istnienia innych, niż ziemską, fizyk, to przecież nikomu nie przychodzi do głowy, by w podobny sposób potraktować matematykę. Dlatego uczeni są zgodni, że sygnał, jaki moglibyśmy wysłać do jakichś innych inteligentnych istot, jeśli takowe istnieją we Wszechświecie, powinien być

sformułowany w języku matematyki. W latach 70. rosyjscy uczeni proponowali, by sygnał taki stanowiło równanie:

$$10^2 + 11^2 + 12^2 = 13^2 + 14^2$$

Suma wyrazów po obu stronach tego równania wynosi 365, tyle, ile jest dni w roku ziemskim. Równanie zawiera więc istotną informację o warunkach naszego bytowania. Niedawno, w książce Pickovera [13], znalazłem inną propozycję, by nasz przekaz stanowiła „boska formuła” matematyczna:

$$1 + e^{\pi} = 0$$

W wyrażeniu tym 0 i 1 reprezentują arytmetykę, i – algebrę, π – geometrię a e – analizę. Jest to jak gdyby symboliczna reprezentacja całej matematyki.

Aczkolwiek emocjonalny stosunek człowieka do liczb uległ w ciągu wieków ogromnej przemianie, pozostają one przecież istotą naukowego opisu zjawisk. Tylko one pozwalają również chemikowi prawidłowo opisać badane przezeń procesy. Dlatego, kończąc tę notatkę, przytoczę tylko stwierdzenie lorda Kelvina; „When you cannot measure it, when you cannot express it in numbers ... you have scarcely in your thoughts, advanced to the stage of Science, ... whatever the matter may be” [14]. I dodać do tych słów jeszcze można znacznie wcześniejszą wypowiedź Adelarda z Bath (XII wiek): „Wszczęświat widzialny stanowi przedmiot obliczeń, a jest tak z konieczności” [15].

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M. Rees, *Tylko sześć liczb*, Wyd. CiS, Warszawa 2000.
- [2] Jak wyżej, s. 12.
- [3] J.w., s. 81.
- [4] J.w., s. 13.
- [5] A. Schopenhauer, *Świat jako wola i przedstawienie*, T. 2, PWN, Warszawa 1995, s. 835.
- [6] Cytowane fragmenty podaję za: J. Gajda, *Pitagorejczycy*, Wyd. Wiedza Powszechna, Warszawa 1996.
- [7] Cyt. za: B. Farrington, *Nauka grecka*, PWN, Warszawa 1954, s. 54.
- [8] G. Scholem, *Kabala i jej symbolika*, Znak, Kraków 1996, s. 38.
- [9] J.w., s. 85.
- [10] A. Nierhojewski, *Dawność a Mickiewicz*, Warszawa, Gebethner i Wolff, s. 74.
- [11] R. Bugaj, *Hermetyzm*, Oss., Wrocław 1991, s. 260.
- [12] J. Ursyn Niemcewicz, *Pamiętniki czasów moich*, T. 2, PIW, Warszawa 1957, s. 154.
- [13] C. Pickover, *Istoty pozaziemskie a współczesna nauka*, Amber 2000, s. 154.
- [14] Cyt. za: R.W. Nichols, *Kelvin's injunction*, The Sciences, July/August 1996, s. 4.
- [15] Cyt. za: J. Burke, R. Ornstein, *Ostrze geniuszu. Obosieczne skutki rozwoju cywilizacji*, Warszawa 1999, s. 106.

P. S. W tekście mojej notatki o numerze XLVII czyjaś nadgorliwa ręka zamieniła nazwisko odkrywcy rutenu, Clausa, na nazwisko Clausiusa. Bardzo przepraszam Czytelników za ten, niezawiniony zresztą przeze mnie, lapsus.

LISTY DO REDAKCJI



DOTYCZY ARTYKUŁU

pt. „Narzędzia chemii kombinatorycznej: nośniki stosowane w syntezie organicznej związków nisko- i wysokocząsteczkowych”,
Wiadomości Chemiczne, 2003, 57 (7-8), 587.

W nawiązaniu do mojego artykułu opublikowanego w „Wiadomościach Chemicznych” i pewnych kontrowersji dotyczących zastosowanej w nim terminologii dotyczącej syntezy na fazie stałej chciałbym podzielić się z redakcją i Czytelnikami swoimi przemyśleniami oraz poddać pod dyskusję propozycje uściślenia terminów.

Wielu polskich chemików uważa termin „wysięgnik” mający być odpowiednikiem ang. *spacer* za nienajlepszy, a nawet mylący. Termin „wysięgnik” a dokładniej „wysięgnik molekularny” oraz termin „dłuższe ramię”, który pojawił się już bardzo dawno w tłumaczonej z języka niemieckiego książce (Jakubke, Jeschkeit: *Aminokwasy, peptydy, białka*, Wyd. 2, PWN 1989), spotykane są jako tłumaczenia angielskich terminów *spacer*, *spacer arms* lub *tentacles*. Terminy te w początkowym okresie rozwoju chemii nośników polimerowych, chociaż dość niewygodne w użyciu, były dobrą próbą znalezienia polskich odpowiedników. Obecnie wielu badaczy pracujących w dziedzinie nośników polimerowych używa angielskich terminów takich jak *spacer* i *linker*, chociaż głównie w charakterze laboratoryjnego żargonu. Pisownia słowa spacer jest szczególnie niefortunna ze względu na oczywiste skojarzenie z przechadzką.

Aby pogodzić racje przeciwników stosowania żargonu i tych, którym nie odpowiada termin „wysięgnik” proponuję spolszczenie ang. *spacer* na **spejser** przez analogię z takimi zapożyczeniami jak interfejs – spolszczone *interface*, skajlajt – spolszczone *skylight* (godny uwagi jest fakt, że obie formy występują w Słowniku Wyrazów Obcych, PWN, 1995) lub slajd – ang. *slide*. Można by również rozważyć

termin **dystanser** (zaproponowany przez Pana Prof. W.T. Markiewicza, któremu jestem wdzięczny za życzliwe sugestie i dyskusję). Zrozumienie znaczenia tego terminu jest intuicyjne i nie wymaga wyjaśnienia. Wadą „dystansera” byłyby jednak sprzeczność z zasadą umiędzynarodawiania słownictwa naukowego, gdyż w języku angielskim i niemieckim funkcjonuje *spacer* a w polskim byłby zupełnie niespokrewniony termin. Ponadto proponowałbym przyjęcie również terminu **linker**. Używany często polski odpowiednik „łącznik” należałoby traktować jako termin ogólniejszy. Łącznikiem można określić każdy element strukturalny łączący molekuly lub ich fragmenty (nie tylko w kontekście nośników polimerowych), natomiast linker byłby szczególnym przypadkiem łącznika rozmyślnie tak zaprojektowanego lub użytego, aby spełniał wymagania definicji (MacLean *et al.*, Pure Appl. Chem., 1999, **71**, 2349, przytoczonej również w Wiad. Chem., 2003, **57**, 587). Tak więc, każdy linker oraz spejser byłby rodzajem łącznika, ale nie każdy łącznik byłby linkerem lub spejserem.

Podobnie proponowałbym stosować uznany w wielu środowiskach termin **załadowanie** (np. stosowany przez Prof. W.T. Markiewicza, Wiad. Chem. 1995, 729) jako tłumaczenie ang. *loading*, a więc ilość związku lub pierwiastka zakotwiczonego na jednostce masy nośnika. Natomiast **stopień funkcjonalizacji** jako termin węższy określający jedynie ilość grup funkcyjnych (w przeciwieństwie do zakotwiczonego związku) w jednostce masy niezaladowanego nośnika, polimeru lub jonitu.

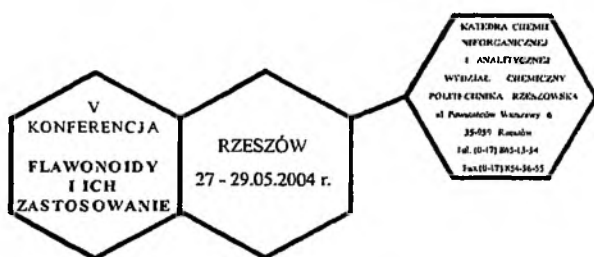
Myślę, że warto rozważyć wprowadzać zapożyczenia do języka polskiego (szczególnie naukowego i technicznego) i nie należy się koniecznie trzymać niedoskonałych polskich terminów nawet, jeśli już zostały w tym znaczeniu użyte. Najważniejsze w języku są: ścisłość, zwięzłość, komunikatywność oraz ekonomiczność przekazu (maksimum treści – minimum słów). Gdyby nie zapożyczenia i ich adaptacja w zakresie pisowni to komputer nazywalibyśmy dziś prawdopodobnie liczydłem lub mózgiem elektronowym (takie określenie, jakże obrazowe, funkcjonowało przecież w początkach ery maszyn cyfrowych). Nie bez znaczenia jest również umiędzynarodawianie słownictwa technicznego i naukowego. O ile trudniej byłoby się porozumiewać chemikom, gdyby w każdym języku znaleziono rodzimy odpowiednik takich terminów jak atom, elektron, synton lub umpolung.

Pragnę poddać powyższe propozycje pod dyskusję środowiska chemików i chętnie zapoznam się z opiniami Czytelników zainteresowanych tym tematem.

Z wyrazami szacunku,

Ryszard Łażny

INFORMACJE



V KONFERENCJA „FLAWONOIDY I ICH ZASTOSOWANIE”

Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Wydziału Chemicznego Politechniki Rzeszowskiej oraz Rzeszowski Oddział Towarzystwa Chemicznego organizują w dniach 27–29 maja 2004 r. V Konferencję „Flawonoidy i ich zastosowanie”.

Konferencja będzie poświęcona problemom wydzielania, otrzymywania, badania właściwości i zastosowania flawonoidów występujących w przyrodzie oraz syntezie pochodnych flawonoidów i ich kompleksów z jonami metali.

Uprzejmie zapraszamy Państwa do wzięcia udziału w tej konferencji oraz przygotowanie 30 minutowego ustnego wystąpienia lub prezentacji pracy w formie posteru. Koszt konferencji wynosi 400 zł i obejmuje zakwaterowanie, wyżywienie i materiały konferencyjne. Bliższe informacje zostaną przekazane wszystkim zainteresowanym osobom, które prześlą zgłoszenie pod wskazany adres:

Prof. dr hab. Stanisław Kopacz
Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej
Politechnika Rzeszowska
al. Powstańców Warszawy 6
35-959 Rzeszów; tel. (0-prefix-17) 956-13-34
e-mail: kopacz@prz.rzeszow.pl

**XIII POZNAŃSKIE KONWERSATORIUM ANALITYCZNE
„NOWOCZESNE METODY PRZYGOTOWANIA PRÓBEK
I OZNACZANIA ŚLADOWYCH IŁOŚCI PIERWIASTKÓW”,**

5 maja 2004 r.

SZKOŁA NAUKOWA

„ANALITYKA PRODUKTÓW SPOŻYWCZYCH”

Poznań, 6-7 maja 2004 r.

Organizatorami spotkania są: Zakład Chemii Analitycznej Wydziału Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej i Komisja Analizy Nieorganicznej Komitetu Chemii Analitycznej PAN.

Konwersatorium poświęcone będzie analizie śladowej, metodom przygotowania próbek analitycznych, technikom absorpcyjnej, emisyjnej i fluorescencyjnej spektrometrii atomowej oraz sprawdzaniu (walidacji) metod analitycznych. Przed Konwersatorium, w dniu 5 maja 2004 roku, planowana jest jednodniowa Szkoła Naukowa.

Przewiduje się również prezentację aparatury, urządzeń, odczynników, literatury fachowej i materiałów pomocniczych związanych tematycznie z programem naukowym Konwersatorium.

Adres organizatora i biura Konwersatorium i Szkoły Naukowej:

Prof. dr hab. Henryk Matusiewicz
Politechnika Poznańska
Zakład Chemii Analitycznej
ul. Piotrowo 3, 60-965 Poznań
tel. (061) 665 23 12; 665 23 03
faks: (061) 665 25 71
e-mail: Henryk.Matusiewicz@put.poznan.pl
Maria.Kaminska@put.poznan.pl



XXXVI OGÓLNOPOLSKIE KOŁOKWIUM KATALITYCZNE

Kraków, 17–19 marca 2004 r.

Informujemy uprzejmie, że w dniach 17–19 marca 2004 roku odbędzie się XXXVI Ogólnopolskie Kołokwium Katalityczne poświęcone przeglądowi wyników badań z zakresu katalizy, prowadzonych w polskich ośrodkach naukowych. Konferencja odbędzie się w Instytucie Katalizy i Fizykochemii Powierzchni PAN w Krakowie.

Program XXXVI Kołokwium Katalitycznego obejmie 5 wykładów plenarnych (w tym dwóch mówców zagranicznych), 21 wykładów na zaproszenie oraz dwie sesje posterowe. Odbędą się również dwie dyskusje panelowe dotyczące tworzenia nowych projektów badawczych. Ponadto podczas kołokwium zwołane będzie zebranie Polskiego Klubu Katalizy (17.03.2004 r.).

Szacujemy, że podobnie jak w poprzednich latach, swoje uczestnictwo w konferencji zgłosi 120–150 osób z ośrodków badawczych w kraju.

Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego
XXXVI Ogólnopolskiego Kołokwium Katalitycznego

doc. dr hab. inż. Bogdan Sulikowski

Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni
Polskiej Akademii Nauk
ul. Niezapominajek 8, 30-329 Kraków

NOWE WYDAWNICTWA



Biotechnologia w ochronie środowiska, Ewa Klimiuk, Maria Łepkowska, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2003, s. 266.

Podręcznik jest przeznaczony dla studentów kierunków ochrony środowiska i biotechnologii, inżynierii środowiskowej oraz wszystkich zainteresowanych aktualnym postępem w dziedzinie biotechnologii. Przedstawione w nim zostały metody biotechnologiczne, które należą obecnie do najważniejszych dziedzin, wykorzystujących mikroorganizmy do usuwania zanieczyszczeń ze ścieków i z gruntów.

Książka składa się z sześciu rozdziałów, z których pierwszy jest wstępem prezentującym wykorzystanie mikroorganizmów do eliminacji zanieczyszczeń z odpadów gazowych, płynnych i stałych, w tym także do usuwania metali np. z wód kopalnianych. W rozdziale drugim omówione są procesy wykorzystywania przez mikroorganizmy odpadów do syntezy materiału komórkowego, na przykładzie procesów metabolizmu związków węgla, azotu i fosforu. Warto zwrócić uwagę na procesy nityfikacji i denityfikacji, które są powszechnie wykorzystywane w oczyszczalniach ścieków miejskich. Oczyszczalniom ścieków z osadem czynnym poświęcono kolejny rozdział, zawierający zarówno szczegółowy opis funkcjonowania oczyszczalni jak i założenia technologiczne i konstrukcyjne. Interesującym i przyszłościowym obszarem zastosowania mikroorganizmów są przedstawione w następnym rozdziale książki procesy usuwania metali ze ścieków, a także procesy hydrometalurgiczne umożliwiające wydobycie metali z rud. Ostatni rozdział dotyczy usuwania zanieczyszczeń pochodzących z ropy naftowej i produktów jej przetwarzania na drodze biodegradacji z udziałem odpowiednich szczepów bakterii. W ostatnim rozdziale czytelnik znajdzie przykłady testów toksyczności i biodegradacji.

Do książki dołączony jest CD-ROM z prezentacją programu multimedialnego „Metody biotechnologiczne w ochronie i odnowie środowiska”.

Podręcznik przedstawia rozwiązania techniczne stosowane w biotechnologii oraz ich podstawy teoretyczne wraz z modelami symulacyjnymi oraz elementami chemii i biologii i może być polecony zarówno studentom jak i słuchaczom studiów podyplomowych i doktorantom.

Anna Trzeciak

Materiały polimerowe, Irma Gruin, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2003, s. 176.

Książka jest jak najbardziej aktualna ze względu na ogromny postęp jaki dokonał się ostatnio w dziedzinie syntezy różnorodnych materiałów polimerowych i ich szerokie zastosowanie w wielu dziedzinach techniki i życia codziennego. Celem Autorki było przedstawienie związku pomiędzy budową polimerów i ich właściwościami oraz przydatnością do określonych celów praktycznych.

We wstępie zamieszczono objaśnienia stosowanych skrótów i symboli opisujących właściwości polimerów oraz wprowadzono podstawowe pojęcia, definicje i kryteria podziału polimerów. To zestawienie jest bardzo przydatne i ułatwia korzystanie z literatury dotyczącej materiałów polimerowych. W dalszej części omówiono takie szczególne cechy polimerów jak stereoizomeria i giętkość, scharakteryzowano polimery amorficzne, krystaliczne, ciekłokrystaliczne, żele i membrany, omawiając w każdym przypadku budowę chemiczną i uporządkowanie przestrzenne makrocząsteczek tworzących polimer. Ten rozdział bardzo dobrze ilustruje wpływ struktury polimerów na ich cechy makroskopowe, takie jak np. właściwości mechaniczne, chemiczne i termiczne, które mają istotne znaczenie dla zastosowań praktycznych. Liczne przykłady zastosowania materiałów polimerowych znajdzie czytelnik w kolejnym rozdziale, z którego można się dowiedzieć o polimerach przewodzących i plazmowych oraz o zastosowaniach polimerów w medycynie. Zakończenie książki stanowi rozdział poświęcony strukturze i właściwościom wybranych materiałów polimerowych, także tych najnowszych i szeroko stosowanych.

Książka jest bez wątpienia przydatna wszystkim zainteresowanym budową i zastosowaniem praktycznym polimerów. Jest napisana przystępnie i kompetentnie. Może być polecona jako podręcznik dla studentów wydziałów inżynierii materiałowej i mechanicznych oraz słuchaczom studiów podyplomowych.

Anna Trzeciak

SPROSTOWANIE

Przepraszamy Czytelników za błędnie podany tytuł książki Petera W. Atkinsa *Podstawy chemii fizycznej*, recenzowanej przez L. Komorowskiego w zesz. 5-6/2003 s. 563 Wiad. Chem.

Poprawny tytuł brzmi: *Chemia fizyczna*.

Redakcja

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

Nomenklatura steroidów (Zalecenia 1989), tłum. J.W. Morzycki i W.J. Szczepek, cena 3 zł

J. Połtowicz, T. Młodnicka, *Metaloporfiryny jako katalizatory procesów utleniania*, cena 3 zł

Nomenklatura chemii nieorganicznej. Zalecenia 1990, red. Z. Stasicka, cena 25 zł
Z. Kluz, M. Późniczek, *Nomenklatura związków chemicznych. Poradnik dla nauczycieli*, cena 10 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 węglowodunów. 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 molekul 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 indywidualów 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

Bibliografia „Wiadomości Chemicznych” za lata 1988–1997, cena 3 zł

Książki wysyłamy na koszt zamawiającego. Zamówienia prosimy kierować pod adresem: Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław. Opłaty należy wnosić na konto: BPH SA I O/Wrocław, Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, NRB 83 1060 0076 0000 3200 0040 0597.

Do nabycia jest również książka Z. Ruziewicza *Ludzie i dzieła. Studia nad historią chemii na ziemiach polskich*, wyd. Instytut Chemii Fizycznej i Teoretycznej Politechniki Wrocławskiej, cena 10 zł.

REGULAMIN DLA AUTORÓW

„Wiadomości Chemiczne” publikują artykuły referatowe, nie oryginalne prace doświadczalne, dotyczące wszystkich dziedzin chemii i nie drukowane przedtem w innych czasopismach. Artykuły publikowane w „Wiadomościach Chemicznych” nie mogą być bez zgody Redakcji drukowane w innych czasopismach. Treść artykułów powinna odpowiadać stanowi wiedzy w chwili pisanania artykułu. Piśmiennictwo cytowane powinno uwzględniać najnowsze prace krajowe i zagraniczne z dziedziny, której dotyczy artykuł.

Maszynopisy (wydruki komputerowe) należy nadsyłać Redakcji w **dwóch egzemplarzach**: oryginał i kopia lub kserokopia pisana jednostronnie, z zachowaniem podwójnej interlinii i marginesu szerokości 5 cm z **prawej strony**; pierwszy wiersz akapitu należy zaznaczyć wcięciem na 5 uderzeń w klawisz.

Na pierwszej stronie pod tytułem polskim należy umieścić tytuł w języku angielskim, adres autora oraz spis rozdziałów. Praca powinna zawierać obszerne streszczenie w języku angielskim (do 1,5 strony maszynopisu z cytowaniem piśmiennictwa i odsyłaczami do tabel i rysunków w tekście). Na osobnej kartce prosimy o krótką (do 150 wyrazów) notkę z informacją o uprawianej przez Autora tematyce naukowej i przebiegu pracy. Prosimy o podanie tytułu naukowego i miejsca pracy oraz o dołączenie aktualnego zdjęcia. Przesłanie tych informacji będziemy traktować jako zgodę na ich publikację.

Artykuły należy opracowywać zwięźle i nie zamieszczać szczegółów, odsyłając czytelnika do piśmiennictwa oryginalnego. Maszynopis nie powinien przekraczać 25 stron wraz z tabelami i wykazem piśmiennictwa lub 100 stron, jeśli jest monografią przeznaczoną do druku w „Bibliotece Wiadomości Chemicznych”. Artykuły powinny być napisane za pomocą komputera. Redakcja prosi o dołączenie dyskietki z tekstem pracy i ilustracjami wraz z wyczerpującą informacją o używanym edytorze. Pożądany edytor Word (co najmniej wersja 6).

Rysunki (mogą być kolorowe, ale za dopłatą do druku) należy nadsyłać w dwóch egzemplarzach (oryginały i kopie lub kserokopie). Oryginały rysunków muszą mieć taką formę graficzną, by nadawały się do reprodukcji. Na odwrotnej stronie należy podać ołówkiem nazwisko autora i numer rysunku i ten sam numer zaznaczyć w odpowiednim miejscu maszynopisu. Na osobnym arkuszu dołączyć podpisy pod rysunki. **Wzory chemiczne i schematy reakcji chemicznych**, których nie można w prosty sposób napisać na maszynie lub komputerze, powinny być wpisane ręcznie, w odpowiednich miejscach tekstu. Niezależnie od tego **do pracy należy dołączyć jeden komplet wzorów i schematów narysowanych oddzielnie w formie nadającej się do reprodukcji**.

Tabele należy ponumerować cyframi arabskimi oraz podać ich tytuły.

Piśmiennictwo zestawia się w kolejności cytowania w tekście: powinno ono zawierać kolejno inicjały imion i nazwisko, skrót tytułu czasopisma zgodny z przyjętymi normami, rok wydania, tom podkreślony i numer pierwszej strony cytowanej pracy. Wykaz skrótów ważniejszych czasopism chemicznych jest podany w „Wiadomościach Chemicznych”, 1989, 43, 979. Jeśli część piśmiennictwa zebrana jest w monografiach lub innych wydawnictwach, nie należy podawać szczegółowo wykazu tego piśmiennictwa, lecz cytować odnośne wydawnictwo.

O przyjęciu pracy do druku decyduje Komitet Redakcyjny. **Maszynopisy nie odpowiadające podanym warunkom nie będą przez Komitet rozpatrywane**. Artykuły nie zakwalifikowane do druku Redakcja zwraca, zachowując kopię maszynopisu. Autorzy przeprowadzają jedną korektę tekstu. Po zakwalifikowaniu pracy do druku nie będą uwzględniane żadne poprawki rysunków.

Honoraria za wydrukowane prace są wypłacane wyłącznie tym Autorom, których artykuły zostały zamówione przez Redakcję. Autorzy wydrukowanych prac otrzymują bezpłatnie 20 nadbitek.

**DO CZYTELNIKÓW
„WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH”**

Redakcja miesięcznika PTCh „Wiadomości Chemiczne” zawiadamia, że wysokość prenumeraty rocznej „Wiadomości Chemicznych” za 2004 r. wynosi 96 zł dla instytucji i nie zrzeszonych prenumeratorów indywidualnych oraz 48 zł dla bibliotek szkół średnich i podstawowych. Należność za prenumeratę prosimy przekazywać na konto:

Bank Przemysłowo-Handlowy S.A.
Oddział we Wrocławiu
pl. Powstańców Śl. 9, 53-316 Wrocław
Redakcja „Wiadomości Chemicznych”
NRB 83 1060 0076 0000 3200 0040 0597

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

- prenumerata „Wiadomości Chemicznych” na rok 2004 wraz ze składką członkowską, w ramach której dostarczany jest „Orbital”, wynosi 60 zł (składka – 50 zł, prenumerata – 10 zł);

- emeryci, doktoranci oraz studenci płacą 25 zł (składka – 15 zł, prenumerata – 10 zł); a nauczyciele szkół średnich i podstawowych płacą 30 zł (składka – 20 zł, prenumerata – 10 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, Nr 5711602202-0000000027202458

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”



SPIS TREŚCI

| | |
|--|------|
| Ryszard W. ADAMIAK, Wiesław Z. ANTKOWIAK: Droga naukowa Profesora Macieja Wiewiórowskiego | 1001 |
| Lucyna KORZYCKA: Donory tlenu azotu. Część I | 1039 |
| Ryszard ŁAŻNY, Michał MICHAŁAK: Narzędzia chemii kombinatorycznej. Cz. II: Łączniki stosowane w chemii organicznej na fazie stałej | 1061 |
| Zenon ŁOTOWSKI: Kwasy żółciowe jako komponenty architektoniczne w chemii supramolekularnej | 1093 |
| Piotr KOWALSKI, Joanna SIKORSKA-JAROSZ: Zastosowanie trietyloaminy w syntezie organicznej | 1133 |
| Przemysław NIEDZIELSKI: Kierunki badań i możliwości analityczne w technice generowania wodorków dla oznaczeń arsenu, antymonu i selenu | 1163 |
| Monika WOJCIECHOWSKA, Wiesław WASIAK: Spektrofotometryczne metody oznaczania azotanów(III), (V) i tlenków azotu na bazie reakcji Griessa-Illosvaya | 1181 |
| Felieton naukowy | |
| Ignacy Z. SIEMION: Notatki chaotyczne. XLIX. O liczbach | 1209 |
| Listy do Redakcji | 1219 |
| Informacje | 1221 |
| Nowe wydawnictwa | 1225 |

W NASTĘPNYM ZESZYCIE UKAŻĄ SIĘ:

Zbigniew R. GRABOWSKI: Prof. Jerzy Chodkowski (1926–2002). Wspomnienie
Konrad SZACIŁOWSKI: Molekularne bramki logiczne
Elżbieta J. TADEUSIAK: Dyfrakcja promieniowania rentgenowskiego – metoda prozkowa – użyteczna technika badania związków chemicznych
Violetta PATRONIAK: Kompleksy kratkowe
Przemysław MASTALERZ, Alicja KLUCZYK: Krótki kurs historii POP. Część druga.
PCB

Felieton naukowy

Ignacy Z. SIEMION: Notatki chaotyczne. L. O prionach

Listy do Redakcji

Nowe wydawnictwa

WIADOMOŚCI CHEMICZNE 2003, 57

ARTYKUŁY

- Joanna RYDZ, Marek KOWALCZUK: Syntezy modelowych polimerów biodegradowalnych z zastosowaniem katalizy enzymatycznej *in vitro* (1–2), 1.
- Izabela A. OWSIK, Bożena N. KOLARZ: Kompleksy metali przejściowych immobilizowane na polimerach jako katalizatory niektórych reakcji utleniania (1–2), 21.
- Joanna PRZYGÓRZEWSKA, Paweł RAKOCZY, Gabriel ROKICKI: Chromojonofory kaliksarenowe (1–2), 43.
- Izabela POLUS: Badania nad polikondensacją pochodnych chloronitrobenzenu z siarczkami sodu w *N*-metylo-2-pirolidonie (1–2), 63.
- Stanisław GRYGLEWICZ: Syntetyczne oleje estrowe (1–2), 75.
- Marzena WÓJCIK, Maria KOZIÓLKIEWICZ: Wykorzystanie chromatografii z unieruchomionym jonem metalu do izolowania białek (1–2), 99.
- Bronisław K. GŁÓD: Chromatografia wykluczania jonowego. Mechanizm retencji, przykłady praktycznego zastosowania (1–2), 115.
- Marta KRASOWSKA, Bronisław JAŃCZUK, Wiesław WÓJCIK: Teoretyczne i praktyczne zjawiska adhezji (3–4), 155.
- Marta STANISZEWSKA, Lidia WOLSKA, Jacek NAMIEŚNIK: Możliwości i ograniczenia oznaczania lotnych i średniolotnych związków organicznych w wodach (3–4), 185.
- Jacek ACHREM-ACHREMOWICZ, Zbigniew JANECKO: Betulina – triterpen pentacykliczny (3–4), 223.
- Piotr SURYŁO, Piotr KOWALSKI, Magdalena HOŁDA: Biologicznie aktywne pochodne 1,8-naftyrydiny (3–4), 247.
- Barbara MALAWSKA, Katarzyna KULIG: Poszukiwanie nowych selektywnych antagonistów receptorów α_1 -adrenergicznych (3–4), 267.
- Halina NIEDBAŁA, Jarosław POLAŃSKI, Rafał GIELECIAK: Inhibitory integrazy HIV (3–4), 289.
- Radosław TRĘBIŃSKI, Andrzej MARANDA: Aspekty technologiczne i charakterystyka produktów dynamicznej syntezy materiałów supertwardych (3–4), 305.
- Stawomir KAŻMIERSKI: Zastosowanie spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego w badaniach strukturalnych węglowodanów i ich pochodnych (5–6), 339.

- Elżbieta J. TADEUSIAK: Badania układów racemat/enancjomer oraz określanie nadmiaru enancjomerycznego za pomocą wysokorozdzielczej spektroskopii NMR w cieczy i ciele stałym (5–6), 367.
- Robert ŁYSEK, Bartłomiej FURMAN, Katarzyna BORSUK, Marek CHEMIELEWSKI: Stereokontrolowana synteza tlenowych analogów penicylin i cefalosporyn (5–6), 391.
- Krystyna BOGDANOWICZ-SZWED, Artur BUDZOWSKI: Synteza wielofunkcyjnych pochodnych tiopiranu w reakcjach cykloaddycji Dielsa-Aldera (5–6), 435.
- Dariusz POGOCKI, Katarzyna SERDIUK: Neurotoksyczność amyloidowego β -peptydu Alzheimerera. Rola Met^{35} i miedzi kompleksowanej przez peptyd (5–6), 459.
- Janusz MADAJ, Magdalena JANKOWSKA: Wybrane metody utleniania terminalnej grupy hydroksymetylowej w pochodnych cukrów (5–6), 477.
- Michał UHER, Halina WÓJTOWICZ: Naturalne i syntetyczne niecukrowe substancje słodkie (5–6), 505.
- Małgorzata SIERANT, Barbara NAWROT: Charakterystyka zjawiska interferencji RNA, podstawy strukturalne i właściwości siRNA (7–8), 569.
- Ryszard ŁAŻNY, Aneta NODZEWSKA: Narzędzia chemii kombinatorycznej. Nośniki stosowane w syntezie organicznej związków nisko- i wysokocząsteczkowych (7–8), 587.
- Małgorzata ULEWICZ, Władysław WALKOWIAK, Paweł MACIEJEWSKI: Hydrometalurgiczne procesy wydzielania i rozdzielania jonów cynku i kadmu (7–8), 627.
- Jitka MORÁVCOVÁ: Sacharoza jako surowiec przemysłowy (7–8), 649.
- Przemysław MASTALERZ: Krótki kurs historii POP. Część pierwsza: DDT (7–8), 671.
- Anna KAMECKA, Barbara KURZAK: Właściwości koordynacyjne ligandów z ugrupowaniem fosfonowym z wybranymi jonami metali (9–10), 797.
- Tomasz PALEWSKI: Połączenia lantanowców z niewspółmiernymi strukturami warstwowymi (9–10), 827.
- Bożena MORZYCKA, Jacek W. MORZYCKI: Środki ochrony roślin o budowie chiralnej (9–10), 855.
- Krystyna NOWAK, Piotr SURYŁO, Piotr KOWALSKI: Tuberkulostatyczne chemioterapeutyki (9–10), 877.
- Maria BALCERZAK, Elżbieta SKRZYDLEWSKA: Spektrometria mas z indukcyjnie sprzężoną plazmą i analizatorem czasu przelotu jonów (ICP-TOFMS) (9–10), 907.
- Barbara MARCZEWSKA, Joanna LENIK: Zastosowanie elektrod jonoselektywnych z membraną polimerową na bazie PVC w analizie farmaceutycznej (9–10), 935.
- Piotr WOJCIECHOWSKI, Monika KUBASIEWICZ: Perwaporacja – „separacja przez sitko bez dziurek” (9–10), 961.
- Ryszard W. ADAMIAK, Wiesław Z. ANTKOWIAK: Droga naukowa Profesora Macieja Wiewiórowskiego (11–12), 1001.
- Lucyna KORZYCKA: Donory tlenu azotu. Część I (11–12), 1039.
- Ryszard ŁAŻNY, Michał MICHALAK: Narzędzia chemii kombinatorycznej. Cz. II: Łączniki stosowane w chemii organicznej na fazie stałej (11–12), 1061.

- Zenon ŁOTOWSKI: Kwasy żółciowe jako komponenty architektoniczne w chemii supramolekularnej (11–12), 1093.
- Piotr KOWALSKI, Joanna SIKORSKA-JAROSZ: Zastosowanie trietyloaminy w syntezie organicznej (11–12), 1133.
- Monika WOJCIECHOWSKA, Wiesław WASIAK: Spektrofotometryczne metody oznaczania azotanów(III), (V) i tlenków azotu na bazie reakcji Griessa-Ilosvaya (11–12), 1181.
- Przemysław NIEDZIELSKI: Kierunki badań i możliwości analityczne w technice generowania wodorków dla oznaczeń arsenu, antymonu i selenu (11–12), 1163.

FELIETONY

- Ignacy Z. SIEMION: Notatki chaotyczne. XLIV. Na 200-lecie atomistyki chemicznej Johna Daltona (1–2), 135.
- Ignacy Z. SIEMION: Notatki chaotyczne. XLV. W stronę czasu teraźniejszego (3–4), 323.
- Ignacy Z. SIEMION: Notatki chaotyczne. XLVI. W kręgu analogii chemicznych (5–6), 547.
- Ignacy Z. SIEMION: Notatki chaotyczne. XLVII. Od Jędrzeja Śniadeckiego do Adolfa Windausa, czyli krótka historia witaminy D (7–8), 777.
- Ignacy Z. SIEMION: Notatki chaotyczne. XLVIII. Sny Wolfganga Pauliego (9–10), 977.
- Ignacy Z. SIEMION: Notatki chaotyczne. XLIX. O liczbach (11–12), 1209.

KRONIKA i INFORMACJE

- Andrzej Lech Kawczyński laureatem nagrody im. Jana Popielawskiego i Piotra Modraka, J. Lipkowski (1–2), 147.
- V Polskie Sympozjum: Proekologiczne Pestycydy, Wydział Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, Szczyrk, 24–28 czerwiec 2003 r. (1–2), 149.
- Ekochemtech'03, Zielona Chemia, Wrocław, 27–28 czerwca 2003 r. (3–4), 334.
- Wspomnienie o profesorze Józefie Władysławie Rohlederze moim nauczycielu, mistrzu i przyjacielu. Tadeusz Luty (5–6), 557.
- 50 rocznica śmierci prof. Jana Czochralskiego, Paweł Tomaszewski (7–8), 789.
- Konferencja Naukowa: Surfaktanty i układy zdyspergowane w teorii i praktyce: „SURUZ 2003”, Polanica Zdrój, 20–23.05.2003 r. Bogdan Burczyk (7–8), 792.
- Sprawozdanie Komitetu Głównego Olimpiady Chemicznej z XLIX Olimpiady w roku szkolnym 2002/2003, Wanda Szelałowska (9–10), 987.

- XXXV Międzynarodowa Olimpiada Chemiczna (35 ICHO) Tadeusz Mizerski, Janusz Stepiński (9–10), 993.
- VIII Krajowe Seminarium im. Prof. St. Bretsznajdera, Płock, 19–20 września 2002 r. J. Pysiak, B. Pacewska (9–10), 996.
- XIII Poznańskie Konwersatorium Analityczne „Nowoczesne metody przygotowania próbek i oznaczania śladowych ilości pierwiastków”, Szkoła Naukowa „Analityka produktów spożywczych”, 5 maja 2004 r. Poznań 6–7 maja 2004 r., Henryk Matusiewicz (11–12), 1222.
- V Konferencja „Flawonoidy i ich zastosowanie”, Stanisław Kopacz (11–12), 1221.
- XXXVI Ogólnopolskie Kolokwium Katalityczne, Kraków, 17–19 marca 2004 r., Bogdan Sulikowski (11–12), 1223.

NOWE WYDAWNICTWA

- Arthropods Chemical, Physiological and Environmental Aspects 2001*. Wydawnictwo Uniwersytetu Wrocławskiego, Wrocław 2001, s.309 (1–2), 151.
- Ludwik KOMOROWSKI: Peter W. Atkins, *Podstawy chemii fizycznej*, tłumaczenie z języka angielskiego – Krzysztof Pigoń (5–6), 561.
- Ludwik KOMOROWSKI, Peter W. Atkins, *Chemia fizyczna*, P.W. Atkins, C.A. Trapp, M.P. Cady, C. Giunta, *Chemia fizyczna. Zbiór zadań z rozwiązaniami*, (5–6), 563.
- Anna TRZECIAK: *Biotechnologia w ochronie środowiska*, E. Klimiuk, M. Łepkowska (11–12), 1225.
- Anna TRZECIAK: *Materiały polimerowe*, I. Gruin (11–12), 1226.

INDEKS AUTORÓW

| | | |
|---|---------------------------------|-----------------------------------|
| Achrem-Achremowicz Jacek (3-4), 223 | Borsuk Katarzyna (5-6), 391 | Głód Bronisław K. (1-2), 115 |
| Adamiak Ryszard W. (11-12), 1001 | Budzowski Artur (5-6), 435 | Gryglewicz Stanisław (1-2), 75 |
| Antkowiak Wiesław Z. (11-12), 1001 | Burczyk Bogdan (7-8), 792 | Hołda Magdalena (3-4), 247 |
| Balcerzak Maria (9-10), 907 | Chmielewski Marek (5-6), 391 | Janeczko Zbigniew (3-4), 223 |
| Bogdanowicz-Szwed Krystyna (5-6), 435 | Furman Bartłomiej (5-6), 391 | Jankowska Magdalena (5-6), 477 |
| | Gieleciak Rafał (3-4), 289 | Jańczuk Bronisław (3-4), 155 |

- Kamecka Anna
(9-10), 797
- Kaźmierski Sławomir
(5-6), 339
- Kolarz Bożena N.
(1-2), 21
- Komorowski Ludwik
(5-6), 561, 563
- Kopacz Stanisław
(11-12) 1221
- Korzycka Lucyna
(11-12), 1039
- Kowalczuk Marek
(1-2), 1
- Kowalski Piotr
(3-4), 247
(9-10), 877
(11-12), 1133
- Koziołkiewicz Maria
(1-2), 99
- Krasowska Marta
(3-4), 155
- Kubasiewicz Monika
(9-10), 961
- Kulig Katarzyna
(3-4), 267
- Kurzak Barbara
(9-10), 797
- Lenik Joanna
(9-10), 935
- Lipkowski Janusz
(1-2), 147
- Luty Tadeusz
(5-6), 557
- Łaźny Ryszard
(7-8), 587
(11-12), 1061
- Łotowski Zenon
(11-12), 1093
- Łysek Robert
(5-6), 391
- Maciejewski Paweł
(7-8), 627
- Madaj Janusz
(5-6), 477
- Maławska Barbara
(3-4), 267
- Maranda Andrzej
(3-4), 305
- Marczewska Barbara
(9-10), 935
- Mastalerz Przemysław
(7-8), 671
- Matusiewicz Henryk
(11-12), 1222
- Michalak Michał
(11-12), 1061
- Mizerski Tadeusz
(9-10), 993
- Moravcova Jitka
(7-8), 649
- Morzycka Bożena
(9-10), 855
- Morzycki Jacek W.
(9-10), 855
- Namieśnik Jacek
(3-4), 185
- Nawrot Barbara
(7-8), 569
- Niedbała Halina
(3-4), 289
- Niedzielski Przemysław
(11-12), 1163
- Nodzewska Aneta
(7-8), 587
- Nowak Krystyna
(9-10), 877
- Owsik Izabela A.
(1-2), 21
- Pacewska Barbara
(9-10), 996
- Palewski Tomasz
(9-10), 827
- Pogocki Dariusz
(5-6), 459
- Polański Jarosław
(3-4), 289
- Polus Izabela
(1-2), 63
- Przygórzewska Joanna
(1-2), 43
- Pysiak J.
(9-10), 996
- Rakoczy Paweł
(1-2), 43
- Rokicki Gabriel
(1-2), 43
- Rydz Joanna
(1-2), 1
- Serdiuk Katarzyna
(5-6), 459
- Siemion Ignacy Z.
(1-2), 135
(3-4), 323
(5-6), 547
(7-8), 777
(9-10), 977
(11-12), 1209
- Sierant Małgorzata
(7-8), 569
- Sikorska-Jarosz Joanna
(11-12), 1133
- Skrzydłewska Elżbieta
(9-10), 907
- Staniszewska Marta
(3-4), 185
- Stępiński Janusz
(9-10), 993
- Sulikowski Bogdan
(11-12), 1223
- Suryło Piotr
(3-4), 247
- Szelągowska Wanda
(9-10), 987

Tadeusiak Elżbieta J.
(5-6), 367
Trębiński Radosław
(3-4), 305
Trzeciak Anna
(11-12), 1225, 1226
Uher Michał
(5-6), 505
Ulewicz Małgorzata
(7-8), 627
Walkowiak Władysław
(7-8), 627
Wasiak Wiesław
(11-12), 1181
Wojciechowska Monika
(11-12), 1181
Wojciechowski Piotr
(9-10), 961
Wolska Lidia
(3-4), 185
Wójcik Marzena
(1-2), 99
Wójcik Wiesław
(3-4), 155
Wójtowicz Halina
(5-6), 505

