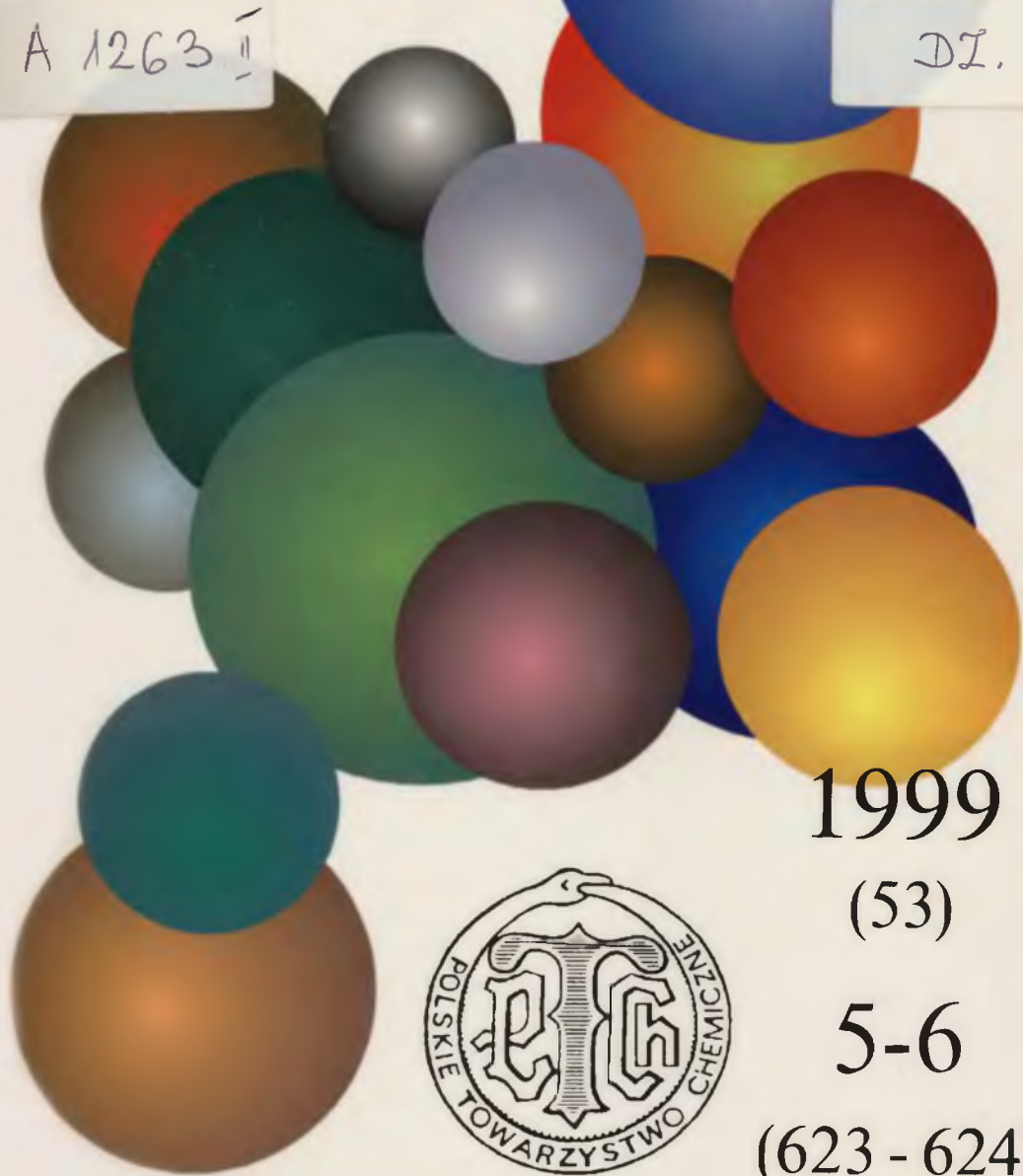


# WIADOMOŚCI *chemiczne*

A 1263 II

DI. 3



1999

(53)

5-6

(623 - 624)







**PÓŁ WIEKU  
Z CHEMIĄ WROCŁAWSKĄ\***  
HALF A CENTURY  
WITH CHEMISTRY IN WROCLAW

**Lucjan Sobczyk**

*Wydział Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego  
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław*

---

Abstract

Początki i historia

Wrocławska chemia dziś

Nowe materiały

Chemia związków koordynacyjnych

Hydrometalurgia

Synteza organiczna

Z pogranicza

Chemia i technologia nafty i węgla

Technologia nieorganiczna

Technologia organiczna i tworzyw sztucznych

Inżynieria chemiczna

Konferencje, sympozja, szkoły

Zakończenie

---

\* Referat wygłoszony na Zjeździe Naukowym PTCh i SITPChem we Wrocławiu 14-18 września 1998 r.

---

**ABSTRACT**

Earliest reminiscences from the post 2nd World War period, evolution and present state of the chemical education and research in Wrocław are presented.

---

---

## POCZĄTKI I HISTORIA

Historia powojennej chemii wrocławskiej rozpoczyna się w momencie zakończenia II wojny światowej. Już kilka dni po kapitulacji Festung Breslau, najdłużej broniącego się bastionu hitlerowskich Niemiec, 9 maja 1945 r. przybywa do Wrocławia tzw. Grupa Naukowo-Kulturalna ze Stanisławem Kulczyńskim, byłym rektorem Uniwersytetu Lwowskiego na czele, w celu przejęcia od władz radzieckich nieruchomości byłych uczelni niemieckich. W grupie tej znajduje się dwoje chemików: Henryk Kuczyński (późniejszy profesor i prorektor Politechniki Wrocławskiej) oraz Zofia Skrowaczewska (późniejszy profesor chemii organicznej). Wkrótce potem dołącza do tej grupy Dionizy Smoleński, późniejszy profesor Politechniki i długoletni jej rektor, który podczas wojny przebywał we Wrocławiu, zesłany do obozu pracy. W dniach tych miasto było jeszcze zasnuwane dymami pożarów, całkowicie zagruzowane i poprzecinane liniami barykad.

24 sierpnia 1945 r. dekretem Rządu Rzeczypospolitej (fotografia dokumentu na ryc. 1) kreowany został Uniwersytet i Politechnika we Wrocławiu. Dekret ten przewidywał utworzenie Wydziału Chemii na Politechnice. 6 września odbył się pierwszy wykład naukowy prof. L. Hirszfelda, a 15 listopada na Politechnice pierwszy wykład dla studentów prof. K. Idaszewskiego; data ta do tej pory jest świętem szkół wyższych we Wrocławiu. Uroczysta inauguracja Uniwersytetu i Politechniki odbyła się dopiero za rok, 9 czerwca 1946 r. w odrestaurowanej, pięknej barokowej Auli Leopoldyńskiej.

Dość powszechne jest przeświadczenie, że powojenne uczelnie wrocławskie odziedziczyły dobra materialne po byłych uczelniach niemieckich, dobra kulturowe zaś, w głównej mierze, po byłych polskich uczelniach ze Lwowa. Jest to oczywiście spore uproszczenie, ale niewątpliwie naukę i uczelnie wrocławskie stworzyli głównie pracownicy naukowcy ze Lwowa, przesiedleni w wyniku postanowień poczdamskich o przesunięciu polskich granic. Chemii dotyczy to szczególnie wyraźnie.

Jeśli idzie o niemieckie dobra materialne, to pomimo ogromnych ogólnych zniszczeń, sporo pozostało zachowanych, w tym m.in. bardzo szczęśliwie tzw. Stary Gmach Chemii Politechniki. To tutaj właśnie skoncentrowane było przez wiele lat życie chemiczne, tu odbywało się podstawowe kształcenie chemików. Gmach, oprócz wybitych okien i braku dachu, był stosunkowo mało zniszczony, pozostała w nim chyba najlepiej zaopatrzona podówczas biblioteka chemiczna, zachowało się wiele urządzeń laboratoryjnych, co umożliwiło od samego początku uruchomienie dydaktyki chemicznej na wysokim, jak na owe czasy, poziomie. Z chemicznych laboratoriów Uniwersytetu nie pozostało nic. Główny budynek Uniwersytetu po zakończeniu wojny wyglądał jak na ryc. 2. Fragment po lewej stronie, gdzie mieściły się laboratoria chemiczne, dziś nie istnieje.



# DZIENNIK USTAW RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

Warszawa, dnia 19 września 1945 r.

Nr 34

## DEKRET

z dnia 24 sierpnia 1945 r.

o przekształceniu Uniwersytetu Wrocławskiego i Politechniki Wrocławskiej  
na polskie państwowe szkoły akademickie.

Na podstawie ustawy z dnia 3 stycznia 1945 r. o trybie wydawania dekretów z mocą ustawy (Dz. U. R. P. Nr 1, poz. 1) — Rada Ministrów postanawia, a Prezydium Krajowej Rady Narodowej zatwierdza, co następuje:

**Art. 1.** Uniwersytet Wrocławski i Politechnika Wrocławska stają się polskimi państwowymi szkołami akademickimi.

**Art. 2.** (1) Uniwersytet Wrocławski dzieli się na wydziały:

1. prawn-administracyjny,
2. humanistyczny,

3. matematyczno-przyrodniczy,
4. lekarski z oddziałem farmaceutycznym,
5. medycyny weterynaryjnej,
6. rolnictwa z oddziałem ogrodniczym.

(2) Politechnika Wrocławska dzieli się na wydziały:

1. chemiczny,
2. mechaniczno-elektrotechniczny,
3. budownictwa,
4. hutniczo-górnicy.

Dziennik Ustaw Nr 34

— 277 —

Por. 207, 208 i 209

(3) Minister Oświaty określi czas i kolejność uruchomienia poszczególnych wydziałów.

**Art. 3.** Uniwersytet Wrocławski i Politechnika Wrocławska mają wspólne zakłady naukowe. Stosunek prawny tych instytucji do Uniwersytetu i Politechniki określi Minister Oświaty.

**Art. 4.** (1) Pierwszych rektorów i pierwszy skład profesorów Uniwersytetu i Politechniki Wrocławskiej mianuje Prezydent Krajowej Rady Narodowej na wniosek Ministra Oświaty.

(2) W okresie organizacyjnym, trwającym do dnia 31 sierpnia 1946 r., rektorowie Uniwersytetu Wrocławskiego i Politechniki Wrocławskiej mają kompetencje senatu akademickiego, dziekanów i rad wydziałowych.

(3) Minister Oświaty może w drodze rozporządzenia ograniczyć kompetencje rektorów określone w ust. (2).

**Art. 5.** Wykonanie niniejszego dekretu porucza się Ministrowi Oświaty.

**Art. 6.** Dekret niniejszy wchodzi w życie z dniem ogłoszenia.

Prezydent Krajowej Rady Narodowej:

*Bolesław Bierut*

Prezes Rady Ministrów:

*Edward Osóbka-Morawski*

Minister Oświaty:

*Czesław Wycech*

Ryc. 1. Kopia Dziennika Ustaw z 1945 r. z Dekretem o utworzeniu polskich uczelni we Wrocławiu. Ze zbiorów Autora



Ryc. 2. Widok Głównego Gmachu Uniwersytetu tuż po zajęciu Wrocławia przez wojska radzieckie

W wypadku Uniwersytetu Wrocławskiego nawiązanie do historii i tradycji byłego uniwersytetu niemieckiego i chęć kreowania jakiejś ciągłości wydają się najzupełniej sztuczne. Warto przypomnieć, że w czerwcu 1939 r. na mocy oficjalnej uchwały senatu usunięto z Uniwersytetu wszystkich studiujących tu Polaków. Wyłącznie dlatego, że byli Polakami. Brak też jest jakichkolwiek więzi czy kontynuacji naukowych, przynajmniej jeśli idzie o nauki chemiczne.

Początkowo, zgodnie z dekretem z 1945 r., powstał Wydział Chemii Politechniki, ale wkrótce potem – kiedy nastąpiło połączenie Uniwersytetu i Politechniki – powstał Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii z Oddziałem Chemii Technicznej. Na nowo powstałym Wydziale kształceni byli według zróżnicowanego programu mgr inż. chemii i mgr chemii. Ci pierwsi byli w znacznej przewadze. Taki stan organizacyjny trwał do roku 1951, kiedy nastąpił (podobnie jak w innych ośrodkach akademickich) podział uczelni wrocławskiej na Uniwersytet, Politechnikę oraz inne mniejsze uczelnie wyższe. W wyniku tej akcji chemia uniwersytecka przestała istnieć i dopiero po 3 latach została restytuowana. Po podziale organizowały się odrębne, niezbędne dla procesów dydaktycznych, katedry i zakłady chemiczne na Akademii Medycznej, Rolniczej, Ekonomicznej. Do 1968 r. nowo powstające po 1954 r. chemiczne katedry uniwersyteckie mieściły się gościnnie w pomieszczeniach budynków politechnicznych.

Reorganizacja szkolnictwa wyższego wpłynęła niekorzystnie na sytuację chemii wrocławskiej. Jej potencjał naukowy został rozproszony. Zbiegło się to zresztą z ogólnie pogarszającą się sytuacją polityczną na uczelniach (i w kraju), narastającą indoktrynacją komunistyczną i zwiększającym się terrorem. Ludzie, początkowo pełni największego zapału i oddający się całkowicie pracy dydaktycznej, naukowej i organizacyjnej, przeżywali dylematy moralne. Jedni byli wciągani w kręgi aktywów partyjnych, inni odsuwani od pełnionych funkcji, a nawet pozbawiani pracy na uczelniach.

Czołowymi postaciami, które zadecydowały w pierwszym okresie o sukcesach wrocławskiej chemii, byli Edward Sucharda i Włodzimierz Trzebiatowski. Pierwszy z nich – wybitny chemik-organik o osiągnięciach w różnych dziedzinach, ale najbardziej znany z prac nad związkami heterocyklicznymi – był ostatnim rektorem Politechniki Lwowskiej. Świetny organizator, cieszący się autorytetem naukowym, przyciągnął do Wrocławia wielu doskonałych chemików. W. Trzebiatowski, młody profesor z Uniwersytetu Lwowskiego, był już przed wojną znany jako znakomity nieorganik, współtwórca tzw. metalurgii proszkowej. Po nieoczekiwanej śmierci E. Suchardy w 1947 r. W. Trzebiatowski stał się niekwestionowanym liderem, który wywarł ogromny wpływ na jakość kształcenia chemików i rozwój nowoczesnych badań w zakresie chemii nieorganicznej i dziedzin pokrewnych. Fotografie E. Suchardy i W. Trzebiatowskiego pokazane są na ryc. 3 i 4. W. Trzebiatowski stoi obok N. N. Siemionowa, wybitnego radzieckiego uczonego, laureata Nagrody Nobla. W. Trzebiatowski całe życie przywiązywał wagę do kontaktów naukowych z najlepszymi



Ryc. 3. Edward Sucharda, ze zbiorów Autora

ośrodkami chemicznymi, a w tym okresie jedyną praktycznie możliwością była współpraca z chemikami radzieckimi. Sytuacja ta dla wrocławskich chemików uległa pewnej zmianie po roku 1956, a znacznej – jak wszędzie – dopiero w latach siedemdziesiątych.

Pierwszy spis wykładów (rok akademicki 1946/47) z chemii na Uniwersytecie i Politechnice podaje następujące osoby:

Włodzimierz Trzebiatowski, Katedra Chemii Nieorganicznej,  
Edward Sucharda, Katedra Chemii Organicznej,  
Edwin Płażek, Katedra Chemii Ogólnej I,  
Henryk Kuczyński, Katedra Chemii Ogólnej II,  
Bogusław Bobrański, Katedra Chemii Farmaceutycznej,  
Włodzimierz Trzebiatowski (p.o.) Katedra Chemii Fizycznej.

Po śmierci Suchardy Katedrę Chemii Organicznej objął E. Płażek, Katedrę Chemii Ogólnej I – Bogusława Trzebiatowska, a Katedrę Chemii Fizycznej w 1948 r. Kazimierz Gumiński.

Przypomnijmy, że E. Płażek był kontynuatorem lwowskiej szkoły chemii związków heterocyklicznych (szczególnie chemii pirydyny); B. Jeżowska-Trzebiatowska, o której będzie jeszcze mowa, uczennica Wiktora Jakóba, stworzyła we Wrocławiu szkołę chemii związków koordynacyjnych; H. Kuczyńskiego, ucznia E. Suchardy, można uważać za twórcę wrocławskiej szkoły chemii terpenów; B. Bobrański, uczeń i wieloletni współpracownik E. Suchardy, tworzył Wydział Farmacji (był też rektorem Akademii Medycznej we Wrocławiu); K. Gumiński, wybitny pedagog, choć działał we Wrocławiu tylko 6 lat, odegrał ważną rolę w kształceniu chemików. Szczególnie jego wykłady cieszyły się wśród studentów ogromnym uznaniem. Wśród chemików, którzy tworzyli zręby szkolnictwa wyższego we Wrocławiu, byli też Alfred Śliwa, Tadeusz Batkowski,





Ryc. 4. Włodzimierz Trzebiatowski obok N. N. Szymionowa.  
Ze zbiorów Autora

Jadwiga i Adam Nawojscy, Kornel Worsztynowicz, Maria Wrońska, Jan Biernat, Władysław Markocki, Stanisław Wajda, Józef Berak (wszyscy ze Lwowa), a także Witold Gorzelany i Leonard Kuczyński, zwolnieni z oflagów, oraz Mieczysław Bukała, Marian Kocór i Stanisław Meyer, którzy ukończyli studia na Zachodzie. Wszyscy tu wymienieni odegrali ważną rolę na wrocławskich uczelniach nie tylko w pierwszym okresie powojennym. Dwóch z nich opuściło Wrocław: W. Gorzelany przeniósł się do Szczecina, a M. Kocór do Warszawy (gdzie pełnił funkcję dyrektora Instytutu Chemii Organicznej PAN). Krótko też przebywał we Wrocławiu Emil Taszner, który przeniósł się do Gdańska.

Nie mniej wybitnymi postaciami byli pierwsi wrocławscy chemicy-technolodzy. Pierwszym dziekanem Wydziału Chemii Politechniki była Ewa Neyman-Pilatowa, wdowa po zamordowanym we Lwowie profesorze Pilacie (ryc. 5), która niestety kilka miesięcy po przyjeździe do Wrocławia tragicznie zmarła.



Ryc. 5. Ewa Neyman-Pilatowa. Ze zbiorów Autora

Katedrę Technologii Chemicznej Przemysłu Nieorganicznego zorganizował Włodzimierz Bobrownicki, który przed przyjściem do Wrocławia w 1946 r. był naczelnym dyrektorem Zjednoczenia Nawozów Sztucznych w Gliwicach. Przez wiele lat Katedrą tą kierował Jerzy Schroeder. Katedrą Technologii Chemicznej Przemysłu Organicznego kierował początkowo wymieniony już Henryk Kuczyński, później kierownictwo przejął Mieczysław Bukała, a następnie Tadeusz I. Rabek, specjalista w dziedzinie żywic jonowymiennych, polielektrolitów i chemicznej modyfikacji polimerów. Przed wojną pełnił on funkcję kierownika Laboratorium Badawczego w Mościcach, patentując wiele wynalazków. Z T. I. Rabkiem współdziałał W. Łaskawski. Katedra Technologii Chemicznej Przemysłu Rolnego była początkowo w rękach Franciszka Nowotnego, a następnie Stanisława Masiora. Katedrę Technologii Nafty i Paliw Płynnych zorganizował Zdzisław Tomasik, absolwent Politechniki Lwowskiej, który po doktoracie przez wiele lat był asystentem Katedry Chemii Ogólnej i Analitycznej. Potem poświęcił się technologii przemysłu naftowego i zajął w tej dziedzinie jedno z czołowych miejsc w przedwojennej Polsce. Do Wrocławia przybył w 1946 r., ale jeszcze przez kilka lat pełnił równoległe kierownicze funkcje w przemyśle chemicznym (Oświęcim). Katedra Fototechniki, jedyna tego rodzaju placówka w Polsce, związana jest nierozdzielnie z nazwiskiem Witolda Romera, ucznia W. Świątosławskiego. Już przed wojną W. Romer był wybitnym specjalistą w dziedzinie fototechniki i poligrafii. Kierował Instytutem Fotograficznym Politechniki Lwowskiej. Podczas wojny przebywał na Zachodzie,

pracując m.in. w laboratorium badawczym Kodaka. Romer (ryc. 6) wślawił się w fotografii artystycznej opracowaniem specjalnej techniki zwanej izohelią. Po jego śmierci katedrę przejął Władysław Markocki. Do specjalności wrocławskich należy też Technologia Węgla stworzona przez Błażeja Rogę. B. Roga,



Ryc. 6. Fotografia Witolda Romera wykonana opracowaną przez Niego techniką izohelii. Ze zbiorów Autora

absolwent Politechniki Lwowskiej, doktoryzował się w Warszawie u profesora W. Świętosławskiego. Należał do wybitnych specjalistów w dziedzinie chemii, struktury i przeróbki węgla, pełniąc w przemyśle wiele odpowiedzialnych funkcji. W szczególności zaraz po wojnie był dyrektorem naczelnym Zjednoczenia Przemysłu Koksochemicznego, a następnie kierownikiem zakładu w Głównym Instytucie Górnictwa. Inżynierią chemiczną kierował we Wrocławiu Zdzisław Ziółkowski, maszynoznawstwem chemicznym zaś Stanisław Żurakowski. W kilka lat po uruchomieniu Wydziału Chemicznego zostały utworzone trzy dalsze katedry technologiczne, mianowicie Technologii Materiałów Wybuchowych (1951, Dionizy Smoleński, później Stanisław Ropuszyński), Ceramiki (1951, Zbigniew Tokarski) oraz Chemii i Technologii Węgla Brunatnego (1951, Jerzy Kowalski).

W historii wrocławskiej chemii szczególne miejsce wśród technologów zajął D. Smoleński (ryc. 7), który od pierwszych dni włączony był aktywnie w prace organizacyjne na Politechnice. Wykazał duży talent organizacyjny, a będąc rektorem w trudnych latach pięćdziesiątych, wielokrotnie służył ludziom w potrzebie.

Historia wrocławskiej chemii uniwersyteckiej rozpoczęła się jak gdyby od nowa w 1954 r., kiedy to utworzono pod kierunkiem B. Jeżowskiej-Trzebiatowskiej Katedrę Chemii Nieorganicznej, a potem, pod kierunkiem H. Kuczyńskiego i L. Sobczyka, Katedry Chemii Organicznej i Fizycznej. Ale jako zupełnie

niezależny twór chemia uniwersytecka istnieje właściwie od 1968 r., tj. od momentu przeniesienia do nowego budynku przy ul. Joliot-Curie. Wiele osób przyczyniło się do powstania uniwersyteckiego ośrodka chemicznego we



Ryc. 7. Dionizy Smoleński. Ze zbiorów Autora

Wrocławiu, ale niekwestionowanym liderem była tu B. Jeżowska-Trzebiatowska. Jej niezwykle zaangażowanie, niespotykana witalność, talenty naukowe i organizacyjne przyczyniły się w istotny sposób zarówno do powstania, jak i do sukcesów chemii uniwersyteckiej. Postać B. Jeżowskiej-Trzebiatowskiej przedstawiona jest na dwóch zdjęciach: wspólnie z Jakóbem, Jej nauczycielem z okresu lwowskiego, a także gliwickiego (W. Jakób, prof. Politechniki Gliwickiej, był promotorem pracy doktorskiej B. Trzebiatowskiej) oraz z prof. E. Marczewskim, dla podkreślenia roli tego wybitnego matematyka w rozwoju chemii wrocławskiej. Przyjaźnił się On z chemikami wrocławskimi i w pierwszych latach powojennych wykładał dla nich matematykę. Do dziś wszyscy pamiętają te niepowtarzalne wykłady.

W tym miejscu warto poświęcić kilka słów także innym postaciom spoza grona chemików, które odegrały znaczącą rolę w rozwoju chemii. Tak więc w kształceniu chemików w istotny sposób uczestniczył fizyk prof. Jan Nikliborc. Jego znakomite wykłady budziły podziw wśród studentów wszystkich wydziałów politechnicznych. Spośród przedstawicieli innych uzupełniających dziedzin trzeba wymienić Stefana Drobota, Jerzego Skowrońskiego, Kazimierza Maślankiewicza, Andrzeja Kordeckiego. Przez pewien czas świetne, oryginalne wykłady prowadził tu krystalograf Ludwik Chrobak. Na koniec moim obowiązkiem jest zwrócenie uwagi na postać, która związana jest z chemikami tylko pośrednio. Mowa tu o rektorze Politechniki Wrocławskiej Tadeuszu Porębskim. Z racji wysokiej pozycji partyjnej skupiał w swych rękach ogromne możliwości i potrafił doprowadzić Politechnikę Wrocławską do rozkwitu. Pod wieloma względami odbiło się to korzystnie i na środowisku chemicznym.



Ryc. 8. Bogusława Jeżowska-Trzebiatowska obok Wiktora Jakóba.  
Ze zbiorów Autora

Kilka zdań warto poświęcić roli Polskiej Akademii Nauk w życiu chemicznym Wrocławia, a także roli wrocławskich chemików w tej Instytucji. Utworzona została w 1952 r., w okresie, który kojarzy się z negatywną oceną ówczesnych władz, a więc i ich intencji. Jednakże w dziedzinie nauk ścisłych Instytucja ta odegrała pod wieloma względami pozytywną rolę. Wśród członków PAN znalazło się wielu wrocławskich chemików: W. Trzebiatowski, B. Jeżowska-Trzebiatowska, B. Bobrański, H. Kuczyński, B. Staliński, B. Roga, W. Bobrownicki, D. Smoleński, L. Sobczyk, H. Ratajczak, K. Łukaszewicz.

Przypomnijmy też, że w latach 1972–1977 W. Trzebiatowski był prezesem PAN, a D. Smoleński w latach 1969–1971 jej sekretarzem. B. Jeżowska-Trzebiatowska była przez wiele lat przewodniczącą oddziału wrocławskiego PAN (1978–1991).



Ryc. 9. Bogusława Jeżowska-Trzebiatowska obok Edwarda Marczewskiego.  
Ze zbiorów Autora

Tuż po powstaniu Polskiej Akademii Nauk utworzone zostały Zakłady będące filiami PAN-owskich instytutów warszawskich, tj. Chemii Fizycznej i Chemii Organicznej. Przy Katedrze Chemii Nieorganicznej został utworzony (1954) Zakład Chemii Ciała Stałego, który po różnych przekształceniach w późniejszych latach stał się podstawą do utworzenia w 1966 r. Instytutu Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN. Obecnie nosi on imię W. Trzebiatowskiego, twórcy i pierwszego dyrektora Instytutu. Druga placówka, Zakład Katalizy, powstała przy Instytucie Technologii Nafty i Paliw Płynnych, została ostatecznie przyłączona do INTiBS. Należy chyba jeszcze wspomnieć o powstaniu we Wrocławiu znaczącego w nauce polskiej Instytutu Immunologii i Terapii Doświadczalnej, gdzie prowadzone są oprócz badań biochemicznych i chemiczne, między innymi z zakresu chemii i biologii peptydów; stały się one załączkiem obecnej wrocławskiej szkoły peptydów.

## WROCŁAWSKA CHEMIA DZIŚ

Istniejące obecnie placówki naukowe we Wrocławiu prezentuje poniższe zestawienie:

1. Wydział Chemii Uniwersytetu z 14 zakładami dydaktycznymi i 21 zespołami naukowymi.
2. Wydział Chemii Politechniki obejmujący 7 Instytutów:
  - a) Instytut Chemii i Technologii Nafty i Węgla,
  - b) Instytut Chemii Organicznej, Biochemii i Biotechnologii,
  - c) Instytut Chemii Fizycznej i Teoretycznej,



Ryc. 10. Stary i Nowy Gmach Politechniki widziany z lotu ptaka (fot. Piotr Nowak, przedrukowano za zgodą z Księgi Jubileuszowej 50-lecia Politechniki)



Ryc. 11. Tablica pod Gmachem Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego poświęcona Bogusławie Jezowskiej-Trzebiatowskiej (fot. Stanisław Klimek)



- d) Instytut Chemii Nieorganicznej i Metalurgii Pierwiastków Ziemi Rzadkich,
  - e) Instytut Inżynierii Chemicznej i Urządzeń Ciepłych,
  - f) Instytut Technologii Nieorganicznej i Nawozów Mineralnych,
  - g) Instytut Technologii Organicznej i Tworzyw Sztucznych.
3. Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN im. W. Trzebiatowskiego.
4. Katedry Chemii Nieorganicznej, Organicznej, Fizycznej i Ogólnej Akademii Medycznej.
  5. Katedra Podstaw Chemii Akademii Rolniczej.
  6. Pracownie chemiczne w Instytucie Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirszfelda.
  7. Katedry Chemii Organicznej i Nieorganicznej Akademii Ekonomicznej.
- Wędrując po Wrocławiu i szukając miejsc najbardziej charakterystycznych dla chemii wrocławskiej, wybrałem kilka z nich. A więc przede wszystkim Stary i Nowy (zbudowany po wojnie) Gmach Chemii Politechniki, gdzie się wszystko zaczęło, a gdzie do dziś tętni życie chemiczne. Pokazane są na fotografii z lotu ptaka (ryc. 10).
- Drugie miejsce to Wydział Chemii Uniwersytetu przy ul. Joliot-Curie. Wybrany z niego zakątek z tablicą poświęconą pamięci B. Jeżowskiej-Trzebiatowskiej pokazany jest na ryc. 11.
- Trzecie miejsce to Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych na Niskich Łąkach (ryc. 12). Wreszcie wspomnieniowe zdjęcie tablicy pamiątko-



Ryc. 12. Gmach Instytutu Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych im. W. Trzebiatowskiego PAN (fot. Stanisław Klimek)

wej wmurowanej w Gmachu Głównym Politechniki i Starym Gmachu Chemii z płaskorzeźbą przedstawiającą E. Suchardę prezentuje ryc. 13. Chemia wrocławska rozlokowana jest — rzecz jasna — w wielu innych miejscach, a więc



Ryc. 13. Tablica pamiątkowa z płaskorzeźbą popiersia Edwarda Suchardy. Ze zbiorów Autora

w gmachu tzw. Hutniczym Politechniki, gmachu przy ul. Norwida, w politechnicznych pawilonach przy ul. Bujwida i przy Wybrzeżu Wyspiańskiego, w budynkach Wydziału Farmacji rozlokowanych wokół ul. Grodzkiej i na Tamce, w gmachu Akademii Rolniczej przy ul. Norwida i wreszcie w pomieszczeniach Akademii Ekonomicznej przy ul. Komandorskiej. Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej mieści się w odrębnym gmachu przy ul. Weigla.

Najtrudniejszym zadaniem wydaje się omówienie najważniejszych naukowych osiągnięć ostatniego pięćdziesięciolecia chemii wrocławskiej. Zdaje sobie sprawę, że nie może być ono w pełni obiektywne, mimo że podczas przygotowywania niniejszego opracowania korzystałem z konsultacji wielu moich kolegów. Przyjąłem umowny podział materiału, który starałem się w pewien sposób usystematyzować. Stosuję tu następujące skróty: U – Uniwersytet, P – Politechnika, AM – Akademia Medyczna, AR – Akademia Rolnicza, INT – Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych, AE – Akademia Ekonomiczna.

Zestawienie tych osiągnięć starałem się przedstawić w formie hasłowej i jak najbardziej zwięzłej. Stanowiąc może także – w jakimś sensie – wizytówkę chemików wrocławskich.

### NOWE MATERIAŁY

1. Magnetyki; związki i stopy uranu oraz lantanowców; wykrycie ferromagnetycznego uporządkowania w  $\beta$ - $\text{UH}_3$ . Nowe magnetyki molekularne – kompleksy Cu; Sprzężenia ferromagnetyczne (INT, U, P).
2. Ferroelektryki – pierwsze polskie kryształy ferroelektryczne; halogenoantymoniany(III) i bizmutany(III) (U).
3. Wodorki metali (INT, P).
4. Nadprzewodniki wysokotemperaturowe (INT).
5. Katalizatory kontaktowe; fizykochemia powierzchni, struktura cienkich warstw (INT).
6. Materiały dla elektroniki kwantowej; spektroskopia związków metali ziem rzadkich (U, INT).
7. Luminoforowe i laserowe własności związków fosforowych (AE).
8. Kryształy molekularne dla optyki nieliniowej i pamięci optycznej; spektroskopia kryształów molekularnych; model gazu zorientowanego; warstwy Langmuira-Blodgett (P).

### CHEMIA ZWIĄZKÓW KOORDYNACYJNYCH

1. Teoria i struktura związków koordynacyjnych (U, P).
2. Związki aktynowców i lantanowców (U, P, INT).
3. Związki U(III) (U).
4. Kataliza homogeniczna i reaktywność związków kompleksowych i metaloorganicznych; związki rodu; szereg nowych układów katalitycznych (U).
5. Chemia bionieorganiczna (U).
6. Aktywacja małych molekuł (U).
7. Chemia metaloporfiryn i porfiryn (U).

**HYDROMETALURGIA**

Wydzielanie rzadkich pierwiastków z rud i odpadów przemysłowych; podstawy fizykochemiczne metalurgii (P).

**SYNTEZA ORGANICZNA**

1. Związki N-heterocykliczne (P, AE).
2. Fosforowe analogi aminokwasów. Synteza krótkich peptydów aminofosfonowych (P).
3. Nowe odczynniki utleniające w syntezie organicznej (P).
4. Chemia terpenów; zastosowanie analizy konformacyjnej; chemia pinenu, pinanu, karenu, karanu (P, AM).
5. Hormony juwenilne owadów (P).
6. Chemia peptydów — neuropeptydy, immunomodulatory, badania konformacji (U).
7. Chemia steroidów (AR).
8. Zastosowania metody biotransformacji (AR).
9. Chemia leków (AM).
10. Synteza i właściwości nowych związków powierzchniowo czynnych (P).

**Z POGRANICZA**

1. Badania strukturalne — metody dyfrakcyjne. Przejścia fazowe, struktury związków, oddziaływania międzycząsteczkowe (INT, U).
2. Spektroskopia EPR (U).
3. Relaksacja dielektryczna; efekty nieliniowe (U).
4. Elektrochemia — elektrochemia stopionych soli; termodynamiczna charakterystyka stopów (U, AM).
5. Badania wiązań wodorowych — zaawansowane metody teoretyczne (U, P); polarność wiązania wodorowego (U); transmisyjna spektroskopia spolaryzowana kryształów (U, INT); technika matrycowa (U); dyspersja w podczerwieni (U).
6. Fotochemia — fotoizomeryzacja związków aromatycznych (AM).

**CHEMIA I TECHNOLOGIA NAFTY I WĘGLA (P)**

1. Opracowanie katalizatorów i technologii procesów hydrowyafinacji i hydrodesulfuryzacji (przerób ropy naftowej, ekstraktów i smół węglowych, oleje smarowe).

2. Badania nad racjonalnym wykorzystaniem polskich węgla.
3. Nowe materiały węglowe – włókna, sorbenty, elektrody, sита molekularne.
4. Wykorzystanie surowców mineralnych do otrzymywania ziem odbarwiających, nośników, adsorbentów i koagulantów.
5. Nieenergetyczne wykorzystanie zasobów węgla brunatnych.
6. Badania nad oczyszczaniem gazów spalinowych.
7. Zastosowanie glinokrzemianów jako nośnika kultur bakteryjnych w oczyszczaniu ścieków.
8. Prace nad modyfikacją asfaltów drogowych.

#### TECHNOLOGIA NIEORGANICZNA (P)

1. Modernizacja technologii wytwarzania kwasu fosforowego i nawozów fosforowych.
2. Technologia wytwarzania nawozów azotowo-siarkowych.
3. Uruchomienie produkcji acetyleny i cyjanowodoru.
4. Wdrożenie ochrony inhibitorowej obiektów wodnych – (związki fosforoorganiczne).
5. Instalacja do odzysku związków azotu ze ścieków.
6. Uruchomienie produkcji nawozów mineralno-organicznych na bazie odpadów.
7. Opracowanie katalizatora metalicznego do dopalania CO.
8. Opracowanie katalizatora samochodowego.
9. Opracowanie bezodpadowej metody przetwarzania surowców fosforowych i produkcji różnych nawozów fosforowych.
10. Wprowadzenie do produkcji oraz na rynek różnych produktów codziennego użytku (m.in. nawozy dolistne).

#### TECHNOLOGIA ORGANICZNA I TWORZYW SZTUCZNYCH (P)

1. Projektowanie, synteza i właściwości nowych surfaktantów, a szczególnie chemodegradowalnych i biodegradowalnych.
2. Synteza związków biologicznie czynnych i mechanizmy ich działania (np. lizosomotropowe działanie amin i soli amoniowych).
3. Modyfikowanie polimerów: nowe adsorbenty, membrany, tworzywa niepalne, kompozyty termoodporne.
4. Poszukiwanie nowych wielofunkcyjnych środków pomocniczych w chemii polimerów.
5. Modelowanie przetwórstwa tworzyw sztucznych.

Przykładowe wdrożenia: środki pomocnicze w chemii polimerów; IZOPLAST FN-1; IZOPLAST PE; ROFLAM P; ROFLAM E; regulator wzrostu lnu; antyelektrostatyki; samogasnące kompozyty polistyrenowe; odporne na temperaturę kleje.

#### INŻYNIERIA CHEMICZNA (P)

1. Analiza węgla ciepłego — Rafineria Nafty w Gdańsku.
2. Analiza procesu rafinacji olejów smarowych — Rafineria Nafty w Gdańsku.
3. Analiza pracy kolumny rektyfikacyjnej styrenowej — Zakłady Chemiczne Oświęcim.
4. Nowa koncepcja aparatów ekstrakcyjnych dla wydzielania kaprolaktamu — Zakłady Azotowe Puławy.
5. Techniczna koncepcja zwiększania wydajności ekstrakcji  $H_2O_2$  — Zakłady Azotowe Puławy.
6. Wdrażanie wyparek cienkowarstwowych — wiele zakładów chemicznych w Polsce.
7. Oczyszczanie olejów próżniowych przez destylację krótkodrożną — „Metalchem” Gliwice.

#### KONFERENCJE, SYMPOZJA, SZKOŁY

O aktywności i randze wrocławskiego środowiska chemicznego świadczą organizowane liczne konferencje, sympozja i szkoły, w tym o najwyższej randze. Wymienię tylko najważniejsze z nich, a w szczególności te, które mają charakter cykliczny:

- Modyfikacja Polimerów.
- Conference on Ionic Liquids and Solid Electrolytes.
- Chemia dla Rolnictwa — Nauka, Przemysł, Ekologia.
- Postęp i Bezpieczeństwo Techniczne w Technologii Nawozów Azotowych.
- Postęp Technologii Chemicznej Nieorganicznej CHEMTECH.
- Współczesne Metody Badań i Ochrony Materiałów przed Korozją.
- Transformation in Molecular Solids.
- Electrical and Related Properties of Organic Solids.
- Structure and Properties of Coals.
- Catalysis and Adsorption in Fuel Processing and Environmental Protection.
- Computers in Chemistry.
- Chemia związków fosforu.
- Konwersatorium Krystalograficzne.

Symposium on Phase Transitions and Critical Phenomena.

International Conference on Insects; Chemical, Physiological and Environmental Aspects.

International Conference on Progress in Inorganic and Organometallic Chemistry.

International School on Excited States of Transition Elements.

Winter School on Coordination Chemistry.

Summer School on Coordination Chemistry.

National Conference on Molecular Spectroscopy with International Participation.

Symposium on Inorganic Biochemistry and Molecular Biophysics.

School of Physical Organic Chemistry.

Sympozjum „Konformacja peptydów, białek i kwasów nukleinowych”.

NATO ASI Meeting Cytotoxic, Mutagenic and Carcinogenic Potential of Heavy Metals Including Metals Related to Human Environment, Przesieka 1996 r.

II Kongres Technologii Chemicznej, 1997 r.

## ZAKOŃCZENIE

Na zakończenie tego opracowania chciałbym dodać kilka własnych wspomnień i refleksji. Pierwsze lata powojenne we Wrocławiu można bez żadnej przesady uznać za pionierskie. Zarówno miejsce, jak i ludzie, którzy tu przybyli, były niepowtarzalne. Dotyczy to zwłaszcza ludzi nauki. Niezwykły był ich entuzjazm i zaangażowanie. Zdumiewać może, jak szybko w ciągu paru miesięcy zorganizowano pełną działalność dydaktyczną i jak szybko zaczęto osiągać sukcesy naukowe. A warunki na początku były bardzo trudne. Było zimno, głodno i niebezpiecznie. Jako studenci siedzieliśmy w nie opalanych salach, mieszkaliśmy w nie ogrzanych domach akademickich, dojeżdżając nielicznymi tramwajami, niesłychanie wprost przepełnionymi, a w stołówkach było niewiele do jedzenia. Warunki jednak polepszały się dość szybko. Uczelnie wrocławskie od samego początku wspomagane były ofiarnie przez różne zakłady pracy, choć one same funkcjonowały w trudnych warunkach. Na przykład największe audytorium w Starym Gmachu Chemii zaczęło funkcjonować dzięki hutnikom z Wałbrzycha, którzy dostarczyli szkło do jego oszklenia, dlatego też audytorium to nosi nazwę Sali Wałbrzyskiej. Wrocław, jak i całe tak zwane wtedy Ziemie Zachodnie, szybko zyskiwały w społeczeństwie polskim znaczące miejsce. W ówczesnym rządzie istniało wydzielone Ministerstwo zajmujące się Ziemiami Zachodnimi (wicepremierem i ministrem Ziem Zachodnich był Władysław Gomułka). W 1948 r. mówiło się nawet o 100 tłustych dniach Wrocławia, kiedy to otwarto wystawę Ziem Zachodnich. Wkrótce potem nastąpił jednak całkowity zwrot polityczny, który na długie lata odbił się negatywnie na dziejach tego

miasta i jego uczelni. Oprócz obiektywnych skutków zastoju i deprecjacji nauki i w ogóle życia społecznego i gospodarczego, wywoływanych stalinowskim porządkiem, były też negatywne uwarunkowania czysto lokalne. Jak mogli się czuć ludzie tu żyjący, patrząc na wywożone do Warszawy miliony cegieł i wykopywane kable telefoniczne? Ranga Wrocławia jako ośrodka naukowego i kulturalnego obniżała się, niestety, z biegiem lat. Coraz więcej wybitnych jednostek opuszczało Wrocław, coraz mniej przychodziło doń z innych ośrodków. W wyjątkowo małym stopniu dotyczy to chyba środowiska chemicznego, a zwłaszcza Politechniki kierowanej przez T. Porębskiego. Warto chyba też zauważyć, że stosunkowo mało chemików wyemigrowało za granicę.

Patriotyzm lokalny chemików wrocławskich, który powstał – jak to dziś widzę – dzięki lwowskiej tradycji naukowej, pozostał do dziś. Ani przeciwności materialne, ani atmosfera polityczna nie wpłynęły, poza nielicznymi wyjątkami, na twórczą pracę i morale pracujących tu chemików. Środowisko chemiczne było przez długie lata bardzo zintegrowane, co spowodowało, że i dzisiaj kontakty między chemikami różnych uczelni i instytutów są bardzo żywe i przyjazne. Ale to, co najbardziej wszystkich łączy, to wybrany przez nas Wrocław, miasto, które wydawało się nam zawsze ładne, ale które naprawdę pięknieje dopiero teraz w wolnej Polsce. Przeżyliśmy tu wiele trudnych dni, ale i wiele przyjemnych, znaczonych niemałymi sukcesami naukowymi.

Praca wpłynęła do Redakcji 26 stycznia 1999



**DIBENZOTETRAAZA[14]ANNULENY  
CZEŚĆ I**

**DIBENZOTETRAAZA[14]ANNULENES  
PART I**

**Julita Eilmes, Marcin Ptaszek**

*Zakład Chemii Organicznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński  
ul. Ingardena 3, 30-060 Kraków  
e-mail: jeilmes@trurl.ch.uj.edu.pl*

---

Abstract

Wstęp

Metody syntezy układu dibenzotetraaza[14]annulenu

1. Metody *non-template*

2. Metody *template*

Reaktywność układu dibenzotetraaza[14]annulenu

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

---

## ABSTRACT

The title dibenzotetraaza[14]annulenes (Fig. 1) belong to the class of the synthetic tetraaza macrocyclic ligands of bioinorganic relevance. Their similarity to porphyrins makes them attractive as models of important biological systems like for example hemoproteins (hemoglobin, myoglobin), cytochromes and metalloenzymes (e.g. oxygenases, peroxidases, catalase) [2, 4].

Dibenzotetraaza[14]annulene and porphyrin ligand both have four coplanar nitrogen donor atoms and substantial bond unsaturation and delocalization in the macrocyclic framework. However, the dibenzotetraaza[14]annulenes are Hückel anti-aromatic ( $4n$ ), whereas the porphyrins are fully delocalized aromatic ( $4n+2$ ). There is also remarkable difference in the conformation of the macrocyclic ligand which is flat in porphyrins and taa system ( $R_1 = R_3 = H$ ) and *saddle-shaped* in the case of other dibenzotetraaza[14]annulenes ( $R_1 = R_3 \neq H$ ). The conformation of the ligands greatly influences the metal coordination geometries in their metal complexes. Structure of the dibenzotetraaza[14]annulenes is discussed in details in Part II.

The purpose of this article is to provide the readers with the preparative methods of the synthesis of various dibenzotetraaza[14]annulenes. Reactivity of the macrocyclic framework is also reviewed, as a method of further modification of the ligand structure.

All synthetic methods are divided into two distinct categories, known as *non-template* and metal-ion *template* procedures. In the first case, the 2 + 2 condensation of the substrates takes place leading in one step to dibenzotetraaza[14]annulene ligand. The *non-template* approach is especially well suited for the synthesis of the  $H_2$ taa ligands ( $R_1 = R_3 = H$ ) and is exemplified by the reaction of *n*-phenylenediamine with propynal [8, 9], malondialdehyd [11, 12], acroleine and its derivatives [13–15], as well as with vinamidinium salts [16] (Schemes 2–8).

In the *template* procedures, similar condensation reactions are catalytically improved by metal ions, usually  $Ni^{2+}$  (in some instances also  $Co^{2+}$  or  $Cu^{2+}$ ), leading to corresponding metal complexes of the dibenzotetraaza[14]annulenes ( $R_1 = R_3 \neq H$ ). Demetallation procedures have to be employed in this case, in order to isolate free ligands [7, 21, 25]. The most often cited template reactions are described in the papers [17–21] and outlined in Schemes 9–13.

The  $\gamma, \gamma'$  positions of the dibenzotetraaza[14]annulene ring appeared to be the reactive nucleophilic centres. The reactions with diazonium salts [36, 37], halogenation [38], alkylation [56], acylation by means of mono- and dicarboxylic acids chlorides [39–44, 47] give rise to corresponding mono- and disubstituted products. A wide range of 7,16-substituted derivatives of the dibenzotetraaza[14]annulene complexes have been synthesized by the reaction with

---

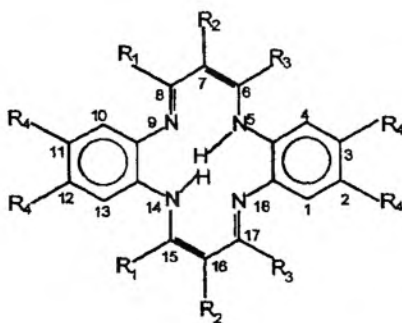
glutaryl chloride [25, 48] and further chemical transformations within the  $\gamma,\delta$ -unsaturated lactonic substituents [49, 50]. Oxidation of the macrocyclic Ni(II) complexes leads to dimers [57], reaction with cyanogen allows to synthesize  $\gamma,\gamma'$ -cyano and cyanoimine derivatives. A new type of metallorganic dibenzotetraaza[14]annulene complexes was obtained as a result of the reaction of  $[\text{Co}(\text{tmtaa})\text{py}]^+$  with acetylene, nitriles and norbornene [59–61]. Schemes 20–28 outline the reactivity of the dibenzotetraaza[14]annulene ring.

---

---

## WSTĘP

Syntetyczne układy makrocykliczne, do których zalicza się m.in. tytułowe dibenzotetraaza[14]annuleny, są od wielu lat przedmiotem zainteresowania i intensywnych badań [1, 2]. Jest to związane z poszukiwaniem związków modelowych do wyjaśnienia skomplikowanych procesów biochemicznych zachodzących w organizmach żywych. Jak wiadomo, układy makrocykliczne występują powszechnie w naturalnych substancjach biologicznych i pełnią w nich podstawowe funkcje. I tak np. żelazoporfiryny stanowią grupy prostetyczne w hemoproteinach odpowiedzialnych za transport i magazynowanie tlenu (hemoglobina, mioglobina) oraz w cytochromach *c* będących przenośnikami elektronów w biochemicznych reakcjach redoksowych. Układ ten występuje także w wielu metaloenzymach decydujących o biologicznych procesach utleniania (oksygenazy, peroksydazy) [4].



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
H <sub>2</sub> taa	H	H	H	H
H <sub>2</sub> tmtaa	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H
H <sub>2</sub> omtaa	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
H <sub>2</sub> dmtaa	H	H	CH <sub>3</sub>	H
H <sub>2</sub> dpdmtaa	CH <sub>3</sub>	H	Ph	H
H <sub>2</sub> tptaa	Ph	H	Ph	H

Rys. 1. Układ dibenzotetraaza[14]annulenu i najczęściej używane skróty

Dibenzotetraaza[14]annuleny (rys. 1), znane prawie od 30 lat, przyciągały szczególną uwagę chemików z powodu podobieństwa strukturalnego do porfiryn i stosunkowo łatwej dostępności na drodze syntetycznej [3]. O podobieństwie decyduje obecność 4 atomów azotu, ułożonych w płaszczyźnie i zdolnych do koordynowania jonu metalu, oraz sprzężony układ wiązań podwójnych. Należy jednak zwrócić uwagę, że dibenzotetraaza[14]annuleny zawierają anti-aromatyczny układ elektronów  $\pi$  ( $4n$ ), w odróżnieniu od układu ( $4n+2$ ), obecnego w porfirynach. Inna niż w porfirynach jest także geometria pierścienia makrocyklicznego, charakteryzująca się odchyleniem fragmentów pentanodi-

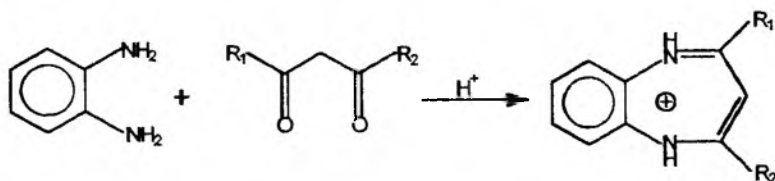
iminowych i pierścieni fenylenowych od płaszczyzny czterech atomów azotu. Jest to konformacja typu „siodłowego” (*saddle shaped*), omówiona szerzej w części II. Wśród dibenzotetraaza[14]annulenów tylko pozbawiony podstawników układ  $H_2taa$  jest płaski, podobnie jak porfiryra.

Chemia kompleksów metali przejściowych z dibenzotetraaza[14]annulenami okazała się bardzo bogata, a same ligandy makrocykliczne łatwe do strukturalnej modyfikacji.

Niniejszy przegląd (część I) jest poświęcony omówieniu metod syntezy układu dibenzotetraaza[14]annulenu i jego reaktywności. W części II przedstawiono syntezę kompleksów i wyniki badań strukturalnych.

## METODY SYNTEZY UKŁADU DIBENZOTETRAAZA[14]ANNULENU

W okresie niemal 30 lat od pierwszej syntezy opisano w literaturze kilkanaście metod otrzymywania układu dibenzotetraaza[14]annulenu. Większość znanych metod sprowadza się do reakcji *o*-fenylenodiaminy ze związkami  $\beta$ -dikarbonyłowymi lub ich prekursorami. Stosunkowo niewiele opisanych syntez dotyczy bezpośredniej kondensacji tych substratów, gdyż, jak wiadomo, ten typ reakcji prowadzi zwykle do utworzenia odpowiednich benzodiazepin (schemat 1).



Schemat 1

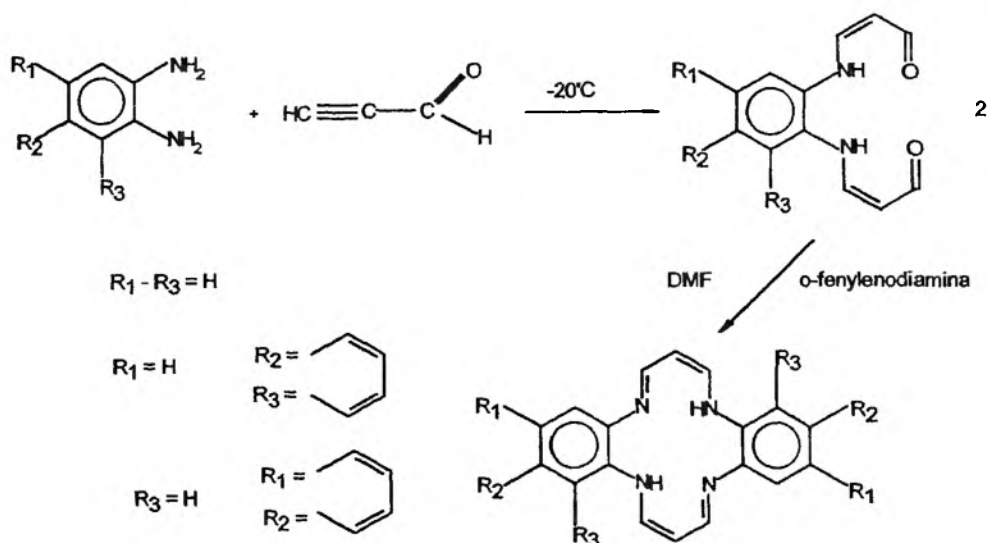
Tylko w nielicznych wypadkach dochodzi do kondensacji typu 2 + 2. Jak wynika z analizy opisanych w literaturze przykładów, następuje to wtedy, gdy powstający układ makrocykliczny nie ma podstawników w pozycjach 6, 8, 15, 17. Metody te, pod nazwą *non-template*, opisano w pierwszej części artykułu.

Układy makrocykliczne, w tym także dibenzotetraaza[14]annuleny, syntetyzuje się najczęściej na drodze kondensacji odpowiednich substratów, prowadzonej w obecności jonów metalu, zwykle  $Ni^{2+}$ , rzadziej  $Cu^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ . Jony metali ułatwiają tworzenie pierścieni makrocyklicznych, wprowadzając korzystną orientację przestrzenną substratów lub/i przesuując równowagę w kierunku tworzenia produktów makrocyklicznych (efekt *template* kinetyczny [5] i termodynamiczny [6]). Produktami reakcji typu *template* są kompleksy ligandów makrocyklicznych. Wolne ligandy otrzymuje się przy użyciu odpowiednich metod demetalacyjnych [7]. W wypadku kompleksów  $Ni(II)$  dibenzotetraaza[14]annu-

lenów najczęściej stosowana procedura polega na przepuszczaniu gazowego chlorowodoru przez roztwory kompleksów w bezwodnym etanolu lub acetonie [21, 25, 40, 48]. Protonowanie donorowych atomów azotu pozwala na wyizolowanie wolnych ligandów w postaci chlorowodorków.

### 1. METODY *NON-TEMPLATE*

Pierwszą opisaną w literaturze metodą jest reakcja aldehydu propargilowego z *o*-fenylenodiaminą [8], rozszerzona później na różnie podstawione *o*-fenylenodiaminy [9] (schemat 2).



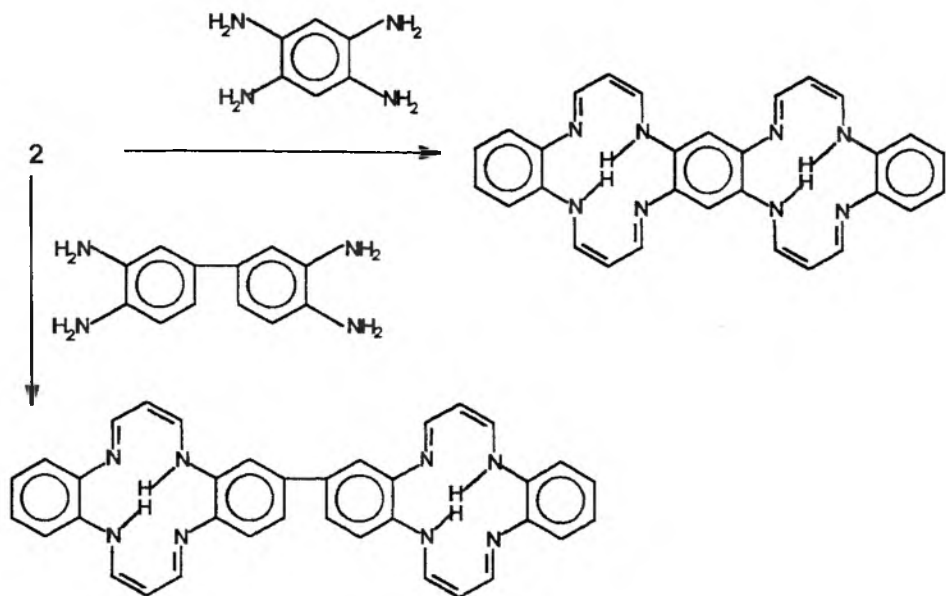
Schemat 2

Reakcja zachodzi poprzez acykliczny związek 2, wykorzystany później do syntezy odpowiednich dimerów i polimerów [10] (schemat 3).

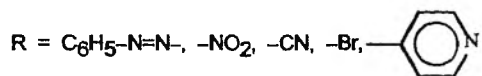
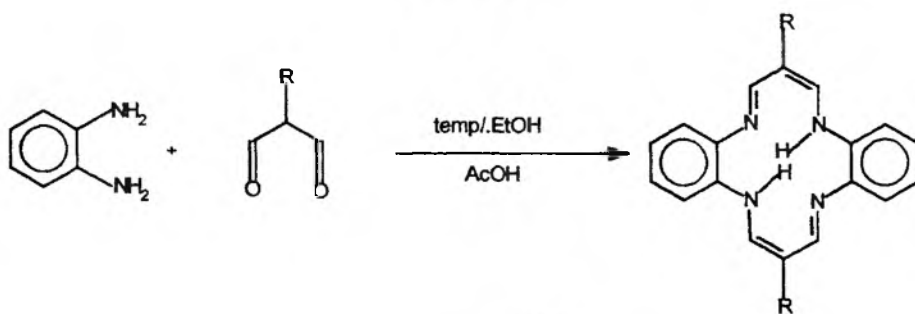
Stosunkowo szeroko stosowana była reakcja *o*-fenylenodiaminy z malonodialdehydem [11, 12], w której wydajności są zróżnicowane w zależności od podstawnika R i osiągają 19–97% (schemat 4).

Do syntezy stosowano również pochodne akroleiny – 3-etoksyakroleinę [13] (schemat 5) i etery siliolowe [14] (schemat 6), pożądaną produkt daje także reakcja 3-formylochromonu z *o*-fenylenodiaminą [15] (schemat 7).

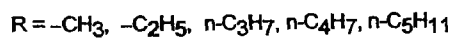
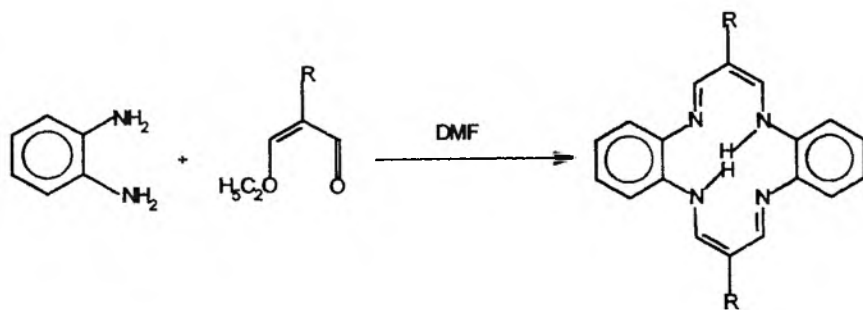
Ciekawą metodę opracowali Gompper i współpracownicy [16]. Stosując sole winamidyniowe i *o*-fenylenodiaminę otrzymali dibenzotetraaza[14]annuleny podstawione w pozycjach 7,16 solami pirydyniowymi, benzotiazoliowymi, fosfoniowymi oraz dimery i polimery (schemat 8).



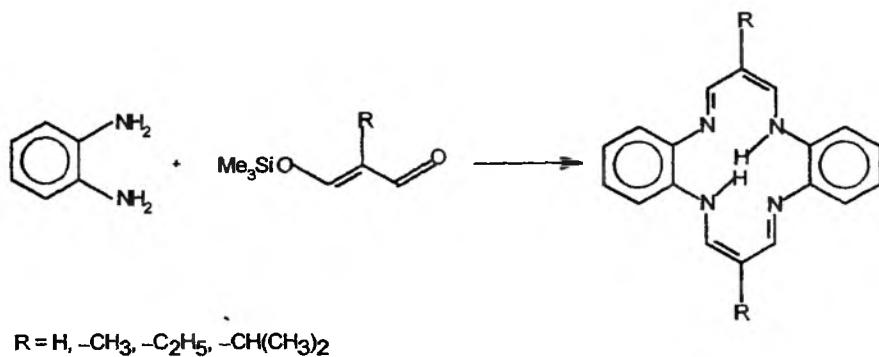
Schemat 3



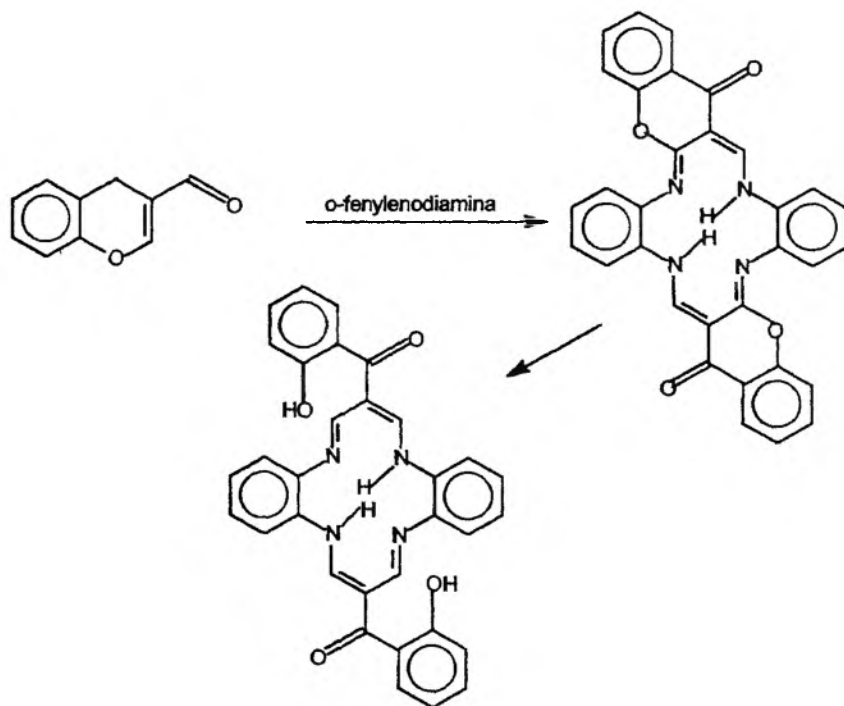
Schemat 4



Schemat 5

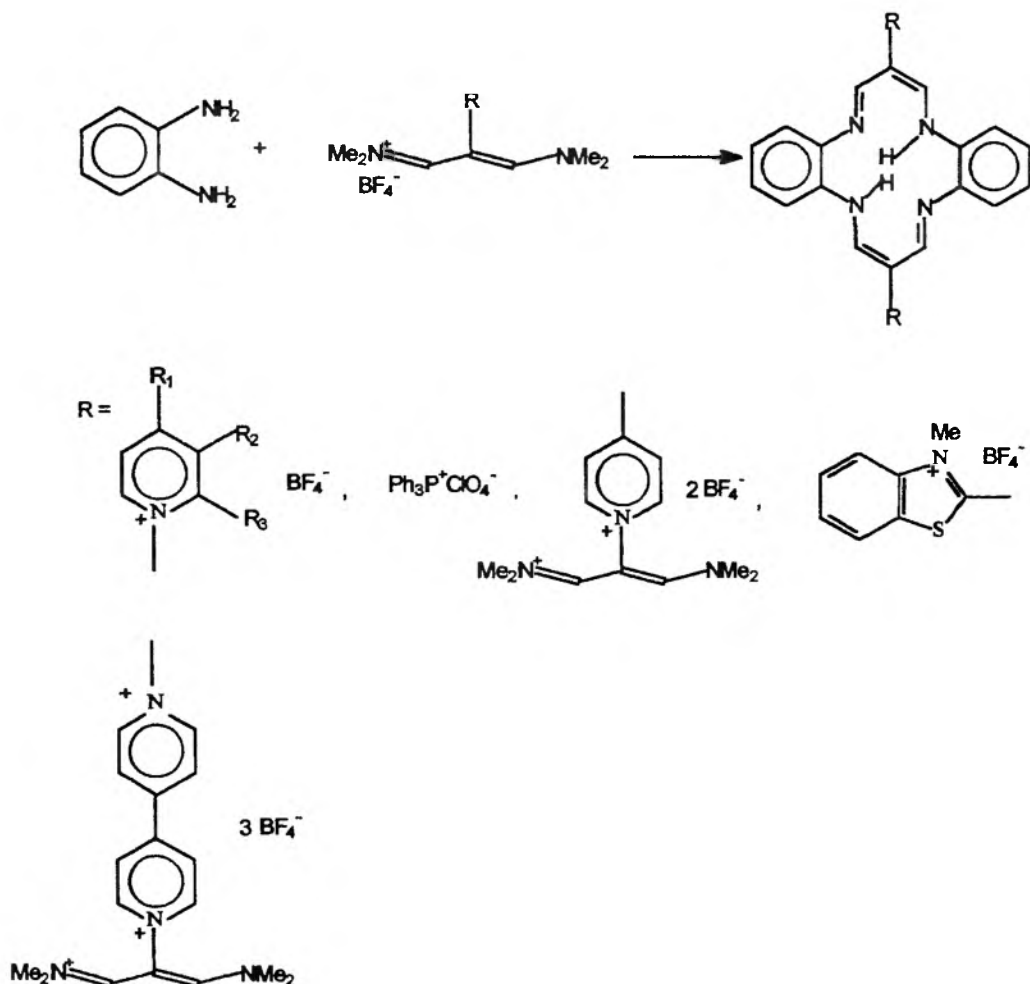


Schemat 6



Schemat 7





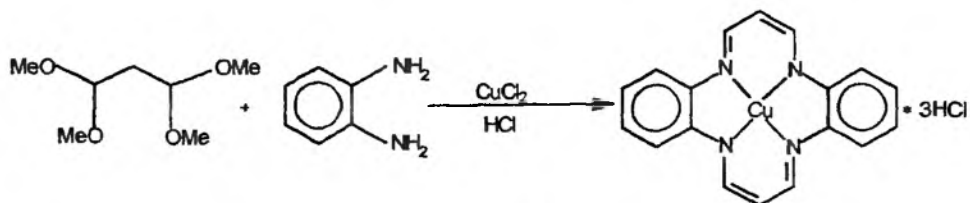
Schemat 8

## 2. METODY TEMPLATE

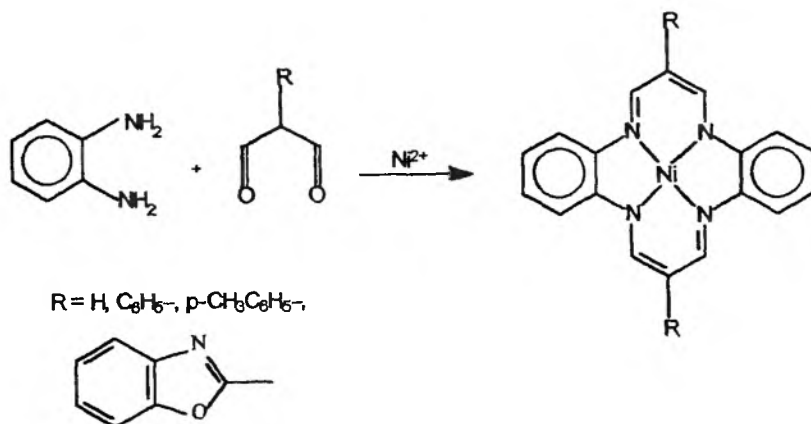
Do reakcji z udziałem jonów metali stosowano substraty podobne do omówionych poprzednio. I tak, Honeybourne i współpracownicy [17] zastosowali 1,1,3,3-tetrametoksypropan, który w obecności CuCl<sub>2</sub> i HCl ulega kondensacji z *o*-fenylenodiaminą, dając [Cu(taa)]·3HCl (schemat 9).

Doskonałą metodą syntezy kompleksów Ni(II) dibenzotetraaza[14]annulenu, podstawionego w pozycjach 7 i 16, okazało się użycie β-dialdehydów, zgodnie ze schematem 10 [18].

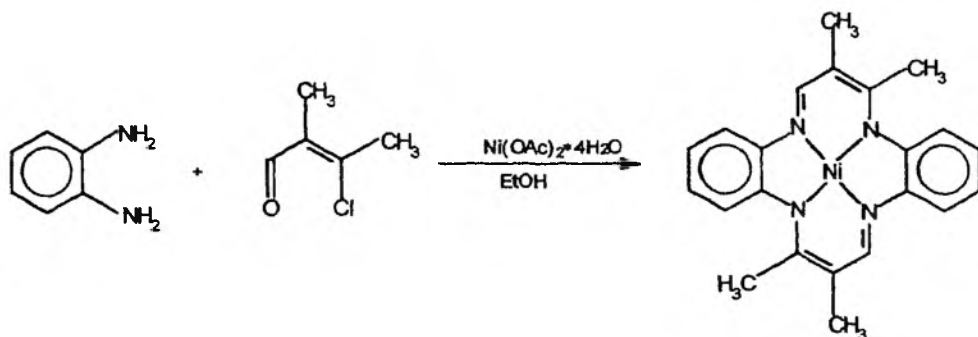
Stosowano też 3-chloro-2,3-dimetyloakroleinę w obecności Ni(OAc)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O, otrzymując [Ni(6,7,16,17-tetrametylo-taa)] [19] (schemat 11).



Schemat 9

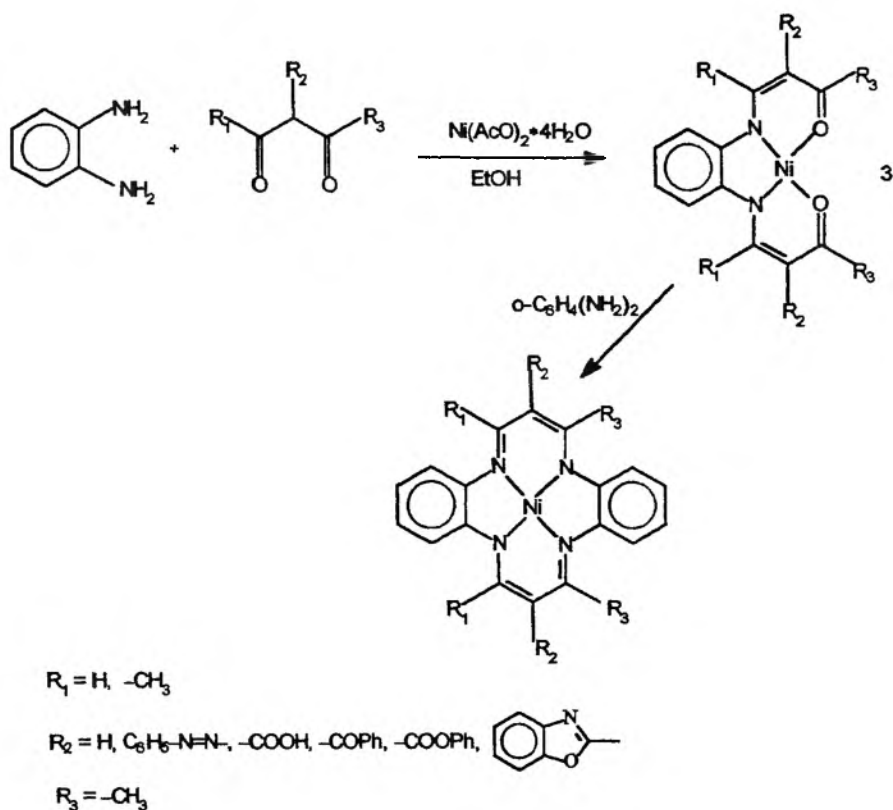


Schemat 10



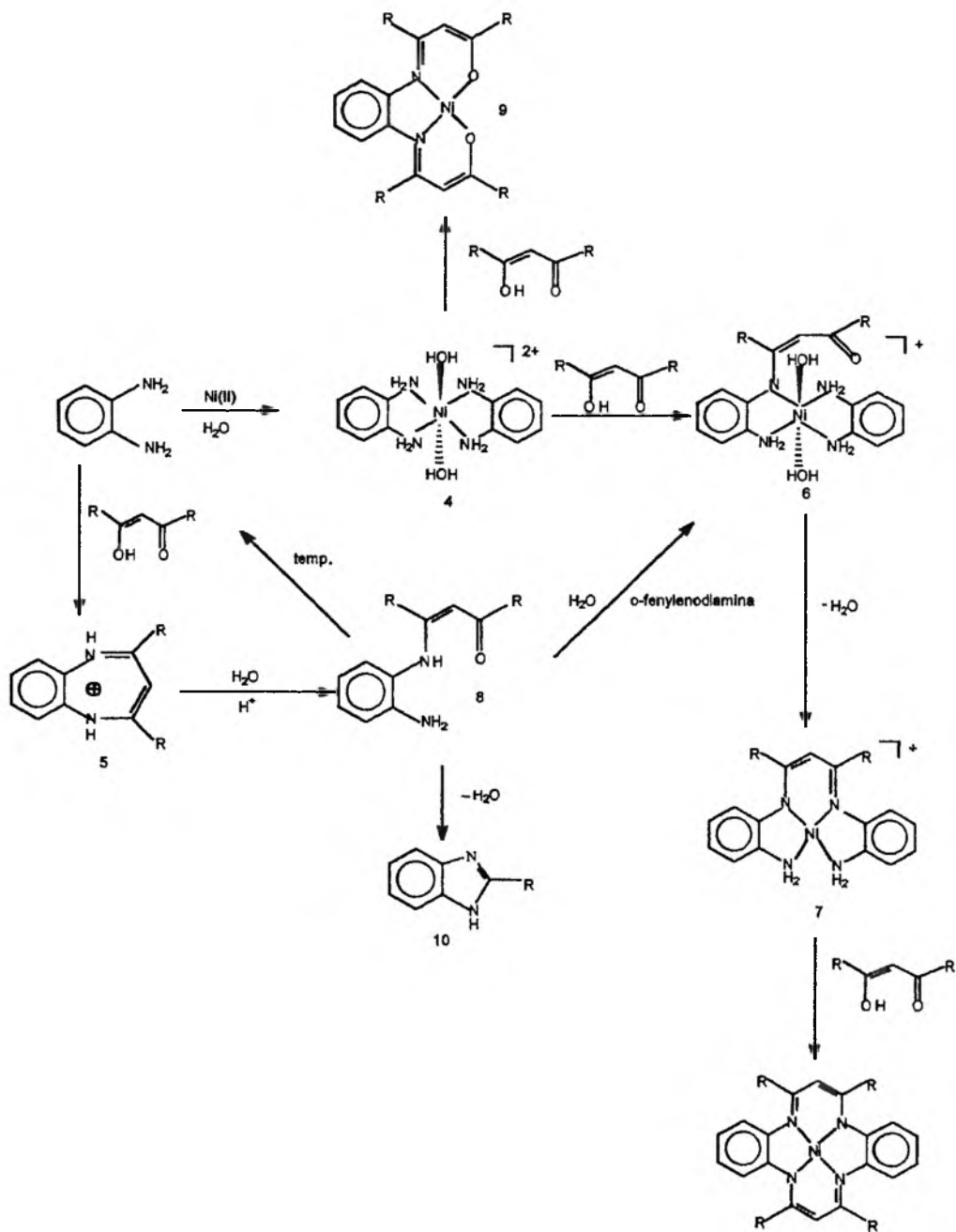
Schemat 11

Najczęściej cytowaną w literaturze metodą syntezy podstawionych pierścieni dibenzotetraaza[14]annulenu jest procedura opracowana przez Jägersa [20], zmodyfikowana potem przez L'Éplatteniera [21], polegająca na reakcji  $\beta$ -diketonów z *o*-fenylenodiaminą w obecności  $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (schemat 12). Wyizolowanie przejściowego chelatu 3 (gdy  $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{H}$ ) umożliwiło syntezę układów niesymetrycznych w wyniku reakcji z różnymi diaminami [21].



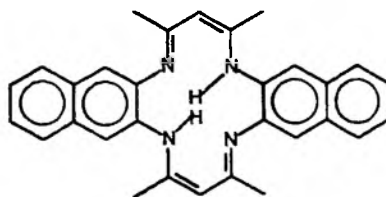
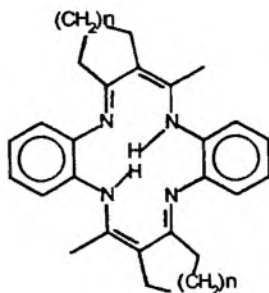
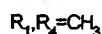
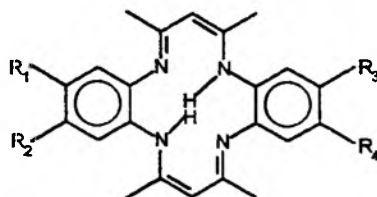
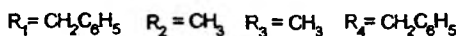
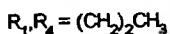
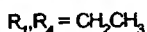
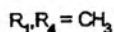
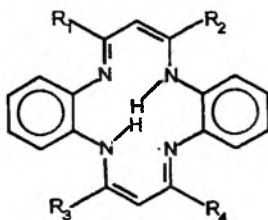
Schemat 12

Dolphin i współpracownicy przedstawili szczegółowy przebieg powyższej reakcji [22] (schemat 13). W pierwszym stadium, już w temperaturze pokojowej formuje się  $[\text{Ni}(o\text{-phen})_2]^{2+}$  (4). W czasie wzrostu temperatury reakcja może przebiegać dwutorowo – wolna amina tworzy z  $\beta$ -diketonem sól benzodiazepiny (5), a  $[\text{Ni}(o\text{-phen})_2]^{2+}$ , reagując z 1 molem  $\beta$ -diketonu tworzy kompleks 6. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja Schiffa prowadzi do chelatu 7. Sól benzodiazepiny 5 może w warunkach reakcji ulegać hydrolizie, dając monoanil 8, który z kolei ulega rozpadowi na *o*-fenylenodiaminę i  $\beta$ -diketon, lub reagując z  $\text{Ni}^{2+}$  i drugą cząsteczką *o*-fenylenodiaminy daje kompleks 6 (a w konsekwencji chelat 7). Monoanil 8 może również cyklizować z utworzeniem pochodnych benzimidazolu 10. W przypadku nadmiaru  $\beta$ -diketonu kompleks 4 przechodzi w związek 9. Jest on jednak niereaktywny w stosunku do *o*-fenylenodiaminy i nie pośredniczy w tworzeniu pierścienia makrocyclicznego. Kluczowym związkiem pośrednim jest natomiast kompleks 7, który łatwo ulega reakcji z diketonem, tworząc kompleks makrocycliczny (patrz również schemat 15). Rolę kompleksu 4 w przebiegu reakcji dyskutowano również w pracy [23].



Schemat 13

Stosując metodę Jäger-L'Eplatteniera, Dabrowiak i współpracownicy otrzymali szereg podstawionych dibenzotetraaza[14]annulenów i ich kompleksów z Ni(II), wychodząc z odpowiednich  $\beta$ -diketonów i różnorodnie podstawionych *o*-fenylenodiamin (schemat 14) [24].



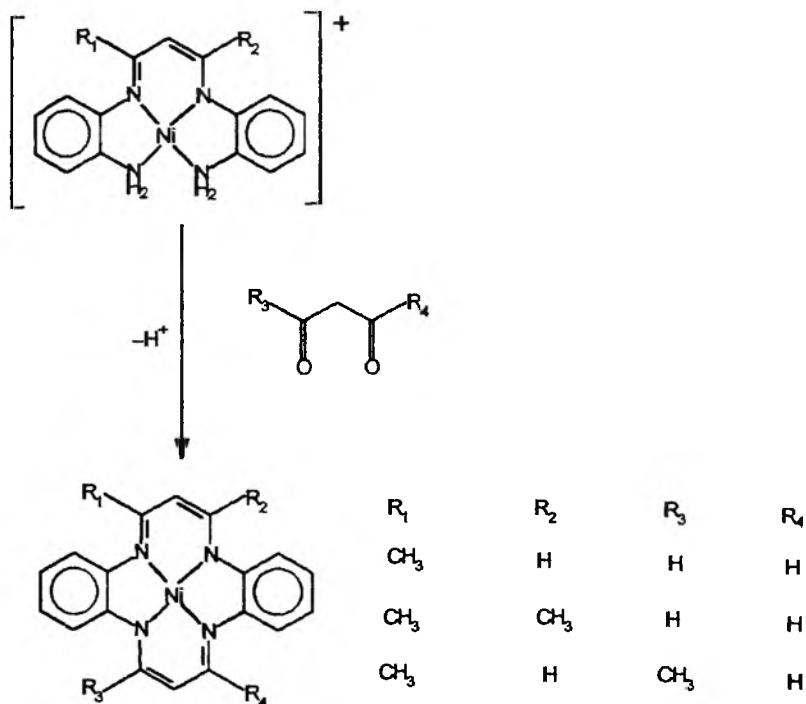
Schemat 14

Z kompleksów Ni(II) dibenzotetraaza[14]annulenu zawierającego podstawniki arylowe, jako pierwszy zsyntetyzowano [Ni(dmdptaa)] [25], otrzymano także [Ni(tptaa)] [26], a przy użyciu  $\text{Fe}^{3+}$  zsyntetyzowano kompleks  $[\text{Fe}(\text{III})(6,15\text{-difenilo-8,16-dimetylo-taa})\text{Cl}_2]\text{Cl}$  [27].

Ze względów sterycznych nie udało się otrzymać kompleksu makrocyklicznego z  $\beta$ -diketonów zawierających rozbudowane podstawniki (np. 2,2,6,6-tetrametylo-3,5-heptanodionu), jak również z *o*-fenylenodiaminy mającej podstawniki w pozycji *orto* w stosunku do grup aminowych.

Wyzolowanie kompleksu 7 (schemat 13), który okazał się bardzo reaktywny w stosunku do związków  $\beta$ -dikarbonylowych, pozwoliło na syntezę

dibenzotetraaza[14]annulenów złożonych z dwu różnych diketonów (schemat 15) [22, 28]. Kompleks 7, niezbędny w tej procedurze, syntetyzowano dwiema alternatywnymi metodami – w reakcji *o*-fenylenodiaminy z odpowiednimi związkami  $\beta$ -dikarbonyłowymi, w stosunku molowym 2:1 lub w reakcji heksafluorofosforanu odpowiedniej benzodiazepiny z *o*-fenylenodiaminą [22, 28].

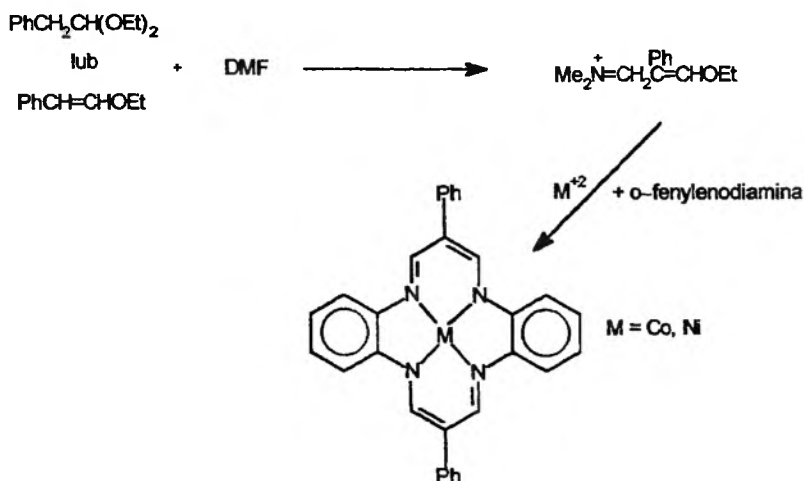


Schemat 15

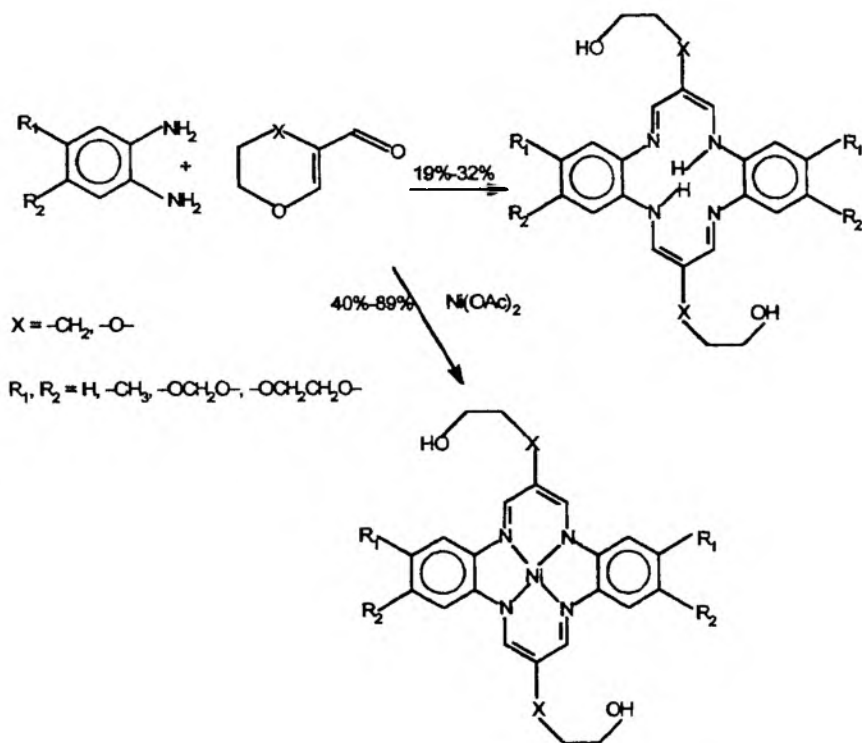
Do syntezy stosowano też dialdehydy fluorowane oraz perfluorofenylenodiaminy, uzyskując produkty analogiczne do opisanych uprzednio [29].

Z innych metod syntezy typu *template* opisano jeszcze reakcję 1,1-dietoksy-2-fenyletenu, a także 1-etoksy-2-fenyletenu z N,N-dimetyloformamidem, tworzące przejściową sól, która poddana reakcji z *o*-fenylenodiaminą przechodzi w obecności  $\text{Ni}^{2+}$  w  $[\text{Ni}(7,16\text{-difenilo-taa})]$  (schemat 16) [30], a także reakcję 3,4-dihydro-2H-pirano-5-karbaldehydu z *o*-fenylenodiaminą w obecności  $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . W tym wypadku zaobserwowano, że układ makrocycliczny tworzy się z mniejszą wydajnością, także bez udziału jonu metalu [31] (schemat 17).

Gompper ze współpracownikami, stosując sole winamidyniowe, otrzymał analogi kompleksu 7, co pozwoliło uzyskać niesymetrycznie podstawione kompleksy dibenzotetraaza[14]annulenu [32]. Sakata otrzymał pochodne taa za-

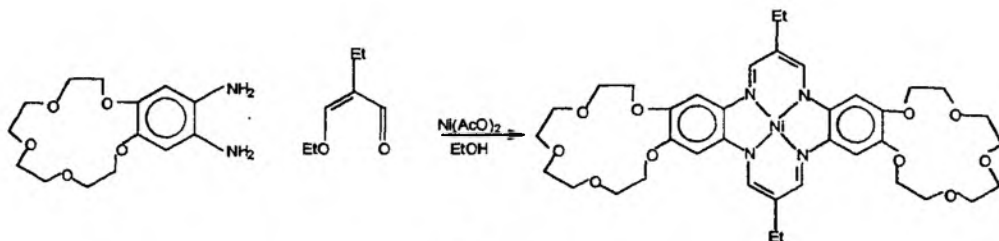


Schemat 16

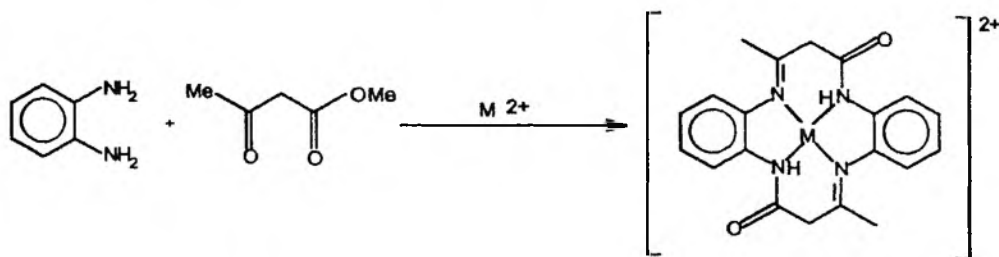


Schemat 17

wierające układ eteru koronowego, wykorzystując 4',5'-diaminobenzo-15-koronę-5 oraz 2-etylo-3-etoksyakroleinę, zarówno w procedurze *template*, jak i *non-template* (schemat 18) [33]. Zastosowanie acetylooctanu metylu w obecności  $\text{Fe}^{2+}$  (lub  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ), w reakcji z *o*-fenylenodiaminą prowadzi do  $[\text{M}(8,17\text{-dimetylo-6,15-dioksotaa})]^{2+}$  (schemat 19) [34].



Schemat 18



Schemat 19

### REAKTYWNOŚĆ UKŁADU DIBENZOTETRAAZA[14]ANNULENU

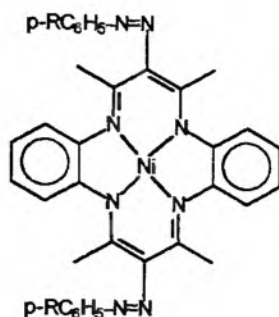
Literatura dostarcza licznych dowodów znacznej reaktywności metinowych atomów węgla w pozycjach 7 i 16 pierścienia dibenzotetraaza[14]annulenu. Opisane reakcje dotyczą głównie substytucji elektrofilowej, oczekiwanej w związku z podobieństwem układu do acetyloacetonianów metali przejściowych, badanych wcześniej przez Collmana [35].

Dabrowiak i Goddard stwierdzili, że  $\text{Ni}(\text{tmtaa})$  poddany reakcji z kationami diazoniowymi, takimi jak  $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2^+$ ,  $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2^+$ ,  $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{N}_2^+$  tworzy pochodne o strukturach przedstawionych na schemacie 20 [36, 37].

Reakcje halogenowania prowadzone były głównie na wolnym ligandzie  $\text{H}_2\text{tmtaa}$ . Bromowanie przy użyciu stechiometrycznych ilości  $\text{Br}_2$  lub *N*-bromosukcynoimidu prowadzi do [7,16-dibromo- $\text{H}_2\text{tmtaa}$ ], w wypadku nadmiaru bromu tworzy się [2,3,7,7,11,12,16,16-oktabromo- $\text{H}_2\text{tmtaa}$ ] [38]. Wprowadzenie innych halogenów w pozycje 7 i 16 opisano w pracy [24].

Skoordynowane dibenzotetraaza[14]annuleny okazały się bardzo reaktywne w stosunku do chlorków acylowych. Reakcje acetylowania i benzoilowa-





R = -CH<sub>3</sub>

-OCH<sub>3</sub>

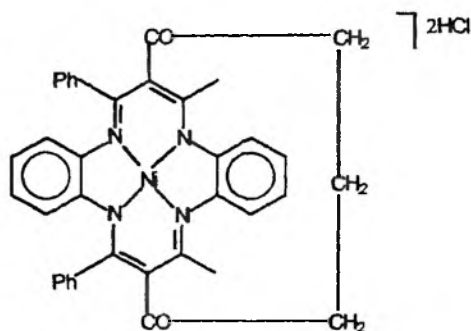
-NO<sub>2</sub>

Schemat 20

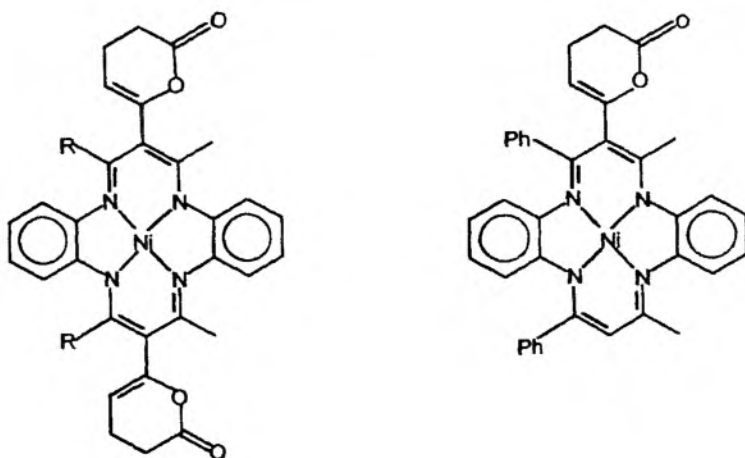
nia za pomocą odpowiednich chlorków kwasowych, prowadzące do 7,16-diacylowych pochodnych [Ni(tmtaa)] i [Ni(dpdmtaa)] opisano w pracach [39, 40]. Przedstawiona w nich procedura pozwala także na wyizolowanie produktów monoacylowania oraz skuteczną i wydajną demetalację przy użyciu gazowego chlorowodoru. Chlorek benzoilu, podstawiony w pozycji *para* takimi grupami, jak -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -Cl, -NO<sub>2</sub>, zastosował Sakata do reakcji z [Ni(tmtaa)], uzyskując analogiczne pochodne [41, 42]. Z podobnym rezultatem zastosowano chlorki nikotynoilu, izonikotynoilu, pikolinoilu, 3-chinolinokarbonylu, 1-benzyl-5-imidazolokarbonylu [43] oraz 4'-chloroformylobenzo-15-koronę-5 [44]. Produkty diacylowania otrzymano także w wyniku reakcji [Cu(tmtaa)] z chlorkami nikotynoilu i izonikotynoilu [45] oraz reakcji [Ni(tmtaa)] z chlorkami perfluorobenzoylu i trifluoroacetylu [46]. Opisano również produkty reakcji [Ni(tmtaa)] z chlorkami nienasyconych kwasów karboksylowych. Reakcja z chlorkiem *p*-winylobenzoylu oraz z chlorkiem cynamoylu prowadzi do otrzymania odpowiednich pochodnych diacylowych [47].

Interesujące wyniki uzyskano przy użyciu chlorków kwasów dikarboksylowych. Reakcja [Ni(tmtaa)] i [Ni(dpdmtaa)] z dichlorkiem glutarylu prowadzi, w temperaturze pokojowej i przy molowym stosunku reagentów 1:1, do adduktów zawierających mostek wiążący pozycje 7 i 16 pierścienia makrocyklicznego (schemat 21) [25]. Ogrzewanie substratów z nadmiarem chlorku kwasowego, w obecności Et<sub>3</sub>N, pozwala natomiast otrzymać nowe pochodne dibenzotetraaza[14]annulenu, zawierające  $\gamma,\delta$ -nienasycone laktony jako podstawniki w pozycjach 7 i 16 (schemat 22) [48].

Przekształcenia w obrębie wprowadzonych podstawników pozwoliły na dalszą kontrolowaną rozbudowę obrzeży liganda makrocyklicznego. I tak, reaktywne pierścienie laktone przeprowadzono w reakcjach hydrolizy i alkoholizy w podstawniki otwartołańcuchowe, zawierające grupy karboksylowe i estrowe



Schemat 21

R = CH<sub>3</sub>, Ph

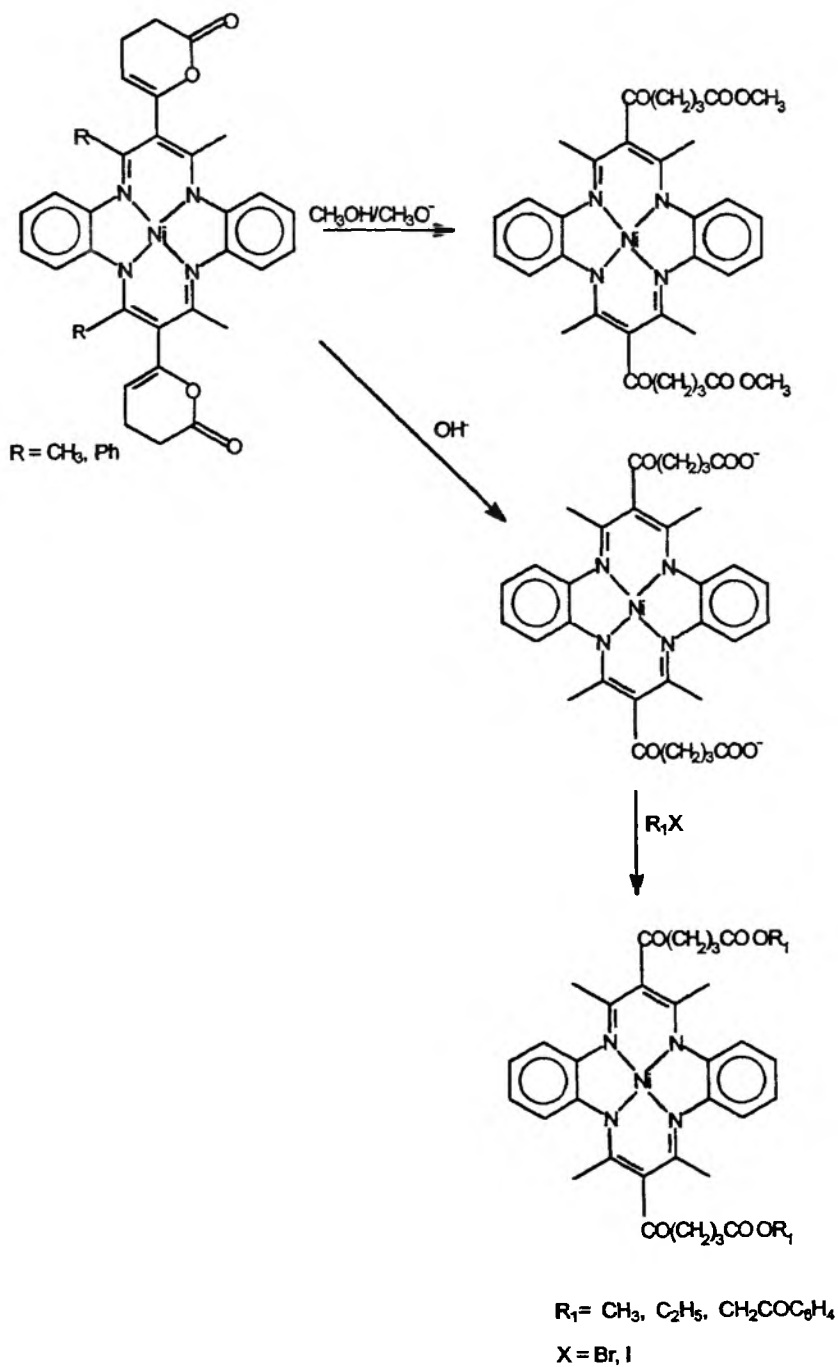
Schemat 22

(schemat 23) [49]. Szereg podstawników z grupami amidowymi uzyskano w reakcjach aminolizy, przy czym diaminy umożliwiły skonstruowanie mostków łączących pozycje 7 i 16 wyjściowych pierścieni makrocyklicznych (schemat 24) [50].

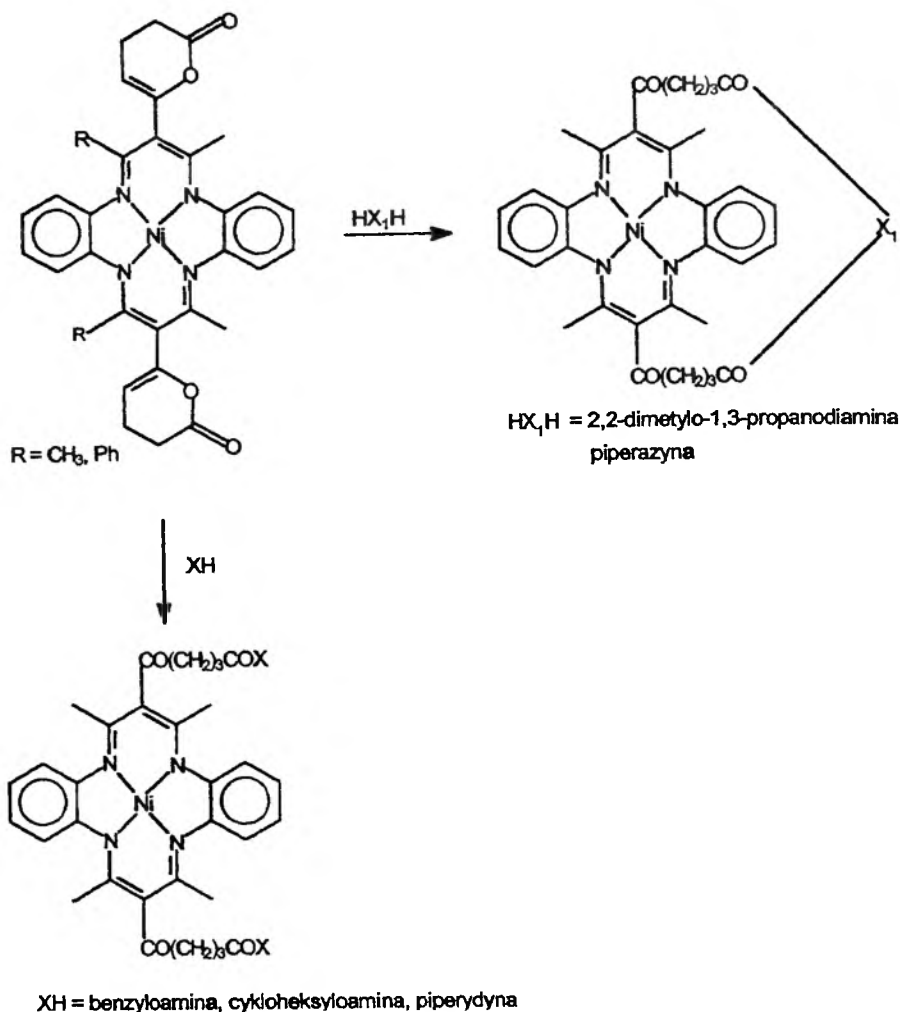
Podobne interesujące związki z mostkami łączącymi pozycje  $\gamma, \gamma'$  uzyskał Sakata w wyniku acylowania kompleksów tmtaa odpowiednimi dichlorkami kwasowymi (schemat 25) [51–53].

Makrocykliczny układ dibenzotetraaza[14]annulenu można wyposażyć w podstawniki cyjanowe i cyjanoiminometylowe, w wyniku reakcji insercji-acylacji, zachodzącej pod wpływem cyjanu [54, 55].

Alkylowanie [Ni(tmtaa)] za pomocą bromku benzylu i jego *para* pochodnych (metylo-, bromo-, chloro-, nitro-) pozwala otrzymać odpowiednie dipochodne [56].



Schemat 23

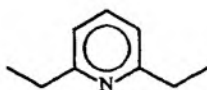
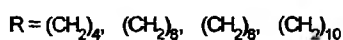
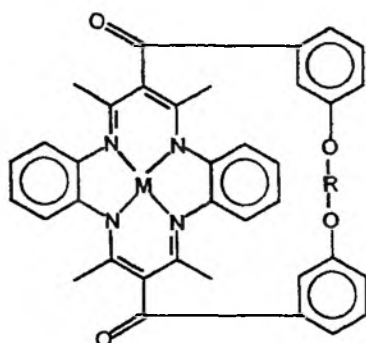


Schemat 24

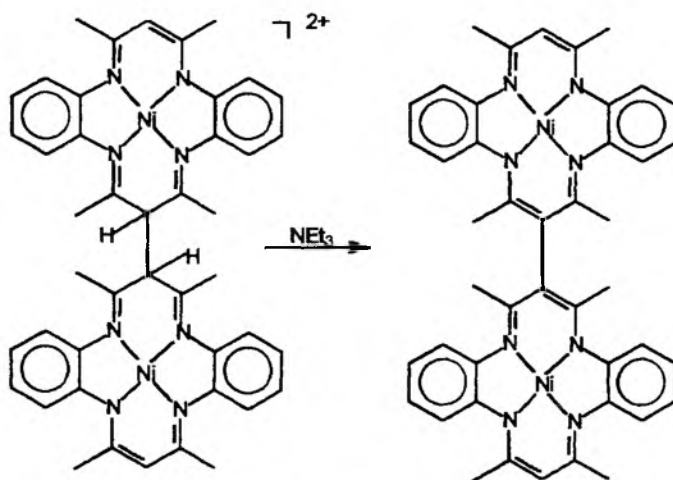
Kompleks  $[\text{Ni}(\text{tmtaa})]$  poddany działaniu środków utleniających, takich jak kwas azotowy, mieszanina kwasu azotowego i azotynu lub jod, deprotonowany następnie przy użyciu  $\text{NEt}_3$ , tworzy dimer (schemat 26) [57], otrzymany już wcześniej na drodze elektrochemicznej [58].

W reakcji  $[\text{Co}(\text{tmtaa}(\text{py}))]^+$  z acetylenem Goedken otrzymał produkt, w którym jeden z acetylenowych atomów węgla tworzy wiązanie z pierścieniem makrocyclicznym w pozycji  $\gamma$ , a drugi jest koordynowany przez kobalt jako ligand  $\sigma$ -donorowy [59]. Podobny typ reakcji, w których tworzy się wiązanie węgiel-metal, zaobserwowano przy użyciu nityryli i norbornenu [60, 61].

Jak wynika z literatury, wolne ligandy są mniej reaktywne niż odpowiednie kompleksy  $\text{Ni}(\text{II})$ . Dabrowiak przeprowadził reakcję  $\text{H}_2\text{tmtaa}$  z chlorkiem



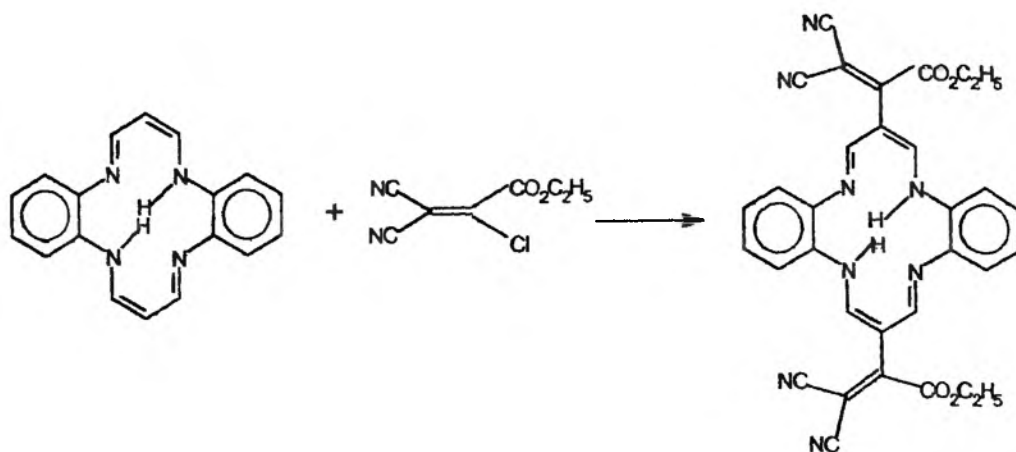
Schemat 25



Schemat 26

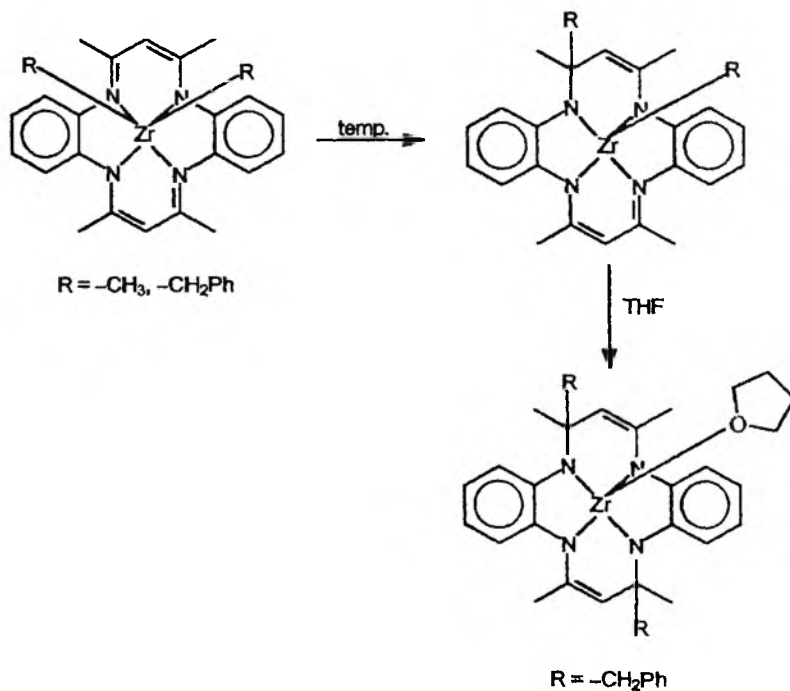
*p*-fenylazobenzoilu [62], otrzymując wyłącznie produkt monoacylowania. Analogiczne produkty monopodstawienia uzyskał Sakata w wyniku reakcji z chlorkiem benzoilu i jego *p*-pochodnymi [63]. Interesującą pochodną liganda  $\text{H}_2\text{taa}$  otrzymano w pracy [8] (schemat 27).

Opisane przykłady reaktywności układu dibenzotetraaza[14]annulenu są wynikiem nukleofilowego charakteru pozycji 7,16 układu. Niedawno zaobser-



Schemat 27

wowano przykład innego typu reakcji, angażującej pierścień makrocykliczny w kompleksie [Zr(tmtaa)R<sub>2</sub>]. Jest to wewnętrzcząsteczkowe przemieszczenie reszt alkilowych R, połączone z nukleofilowym atakiem na iminowe atomy węgla, co prowadzi do kompleksu [Zr(R<sub>2</sub>-tmtaa)] (schemat 28), [64].



Schemat 28

## PODSUMOWANIE

Dibenzotetraaza[14]annuleny i ich kompleksy są obiektem bardzo intensywnych badań. Wpływa na to zarówno ich strukturalne podobieństwo do porfiryn, pozwalające na badania modelowe, jak i stosunkowo łatwa dostępność na drodze syntezy oraz podatność na modyfikacje struktury. W niniejszym przeglądzie zestawiono opisane w literaturze metody syntezy oraz omówiono reaktywność układu.

Praca wykonana w ramach grantu KBN 3 T09A 09814.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*, Ed. G. A. Melson, Plenum Press, New York, London 1979.
- [2] L. F. Lindoy, *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*, Cambridge University Press, Cambridge 1989.
- [3] P. Mountford, *Chem. Soc. Rev.*, 1998, **27**, 105.
- [4] L. Stryer, *Biochemia*, PWN, Warszawa 1997.
- [5] M. C. Thompson, D. H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 1762.
- [6] M. C. Thompson, D. H. Busch, *ibid.*, 1964, **86**, 3651.
- [7] [2], s. 48.
- [8] H. Hiller, P. Dimroth, H. Pfitzner, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1968, **717**, 137.
- [9] R. Müller, D. Wöhrle, *Makromol. Chem.*, 1975, **176**, 2775.
- [10] R. Müller, D. Wöhrle, *ibid.*, 1976, **177**, 2241.
- [11] C. Reichardt, W. Scheibelein, *Z. Naturforsch., B.*, 1978, **33B**, 1012.
- [12] C. L. Honeybourne, *Chem. Ind. (London)*, 1975, 350.
- [13] a) E. Lorch, E. Breitmaier, *Chem.-Ztg.*, 1975, **99**, 87; b) J. G. Jatluk, A. L. Suworow, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1987, 376.
- [14] S. M. Makin, P. I. Brojno, A. I. Pomogajew, *ibid.*, 1992, 1400.
- [15] a) I. Sigg, G. Haas, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta*, 1982, **65**, 275; b) T. Deligeorgiew, M. Mitewa, W. Russanow, *Synth. React. Met.-Org. Chem.*, 1993, **23**, 1229.
- [16] a) F. Adams, R. Gompper, E. Kujath, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1989, **28**, 1060; b) F. Adams, R. Gompper, *ibid.*, 1989, **28**, 1063.
- [17] P. Chave, C. L. Honeybourne, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1969, 279.
- [18] a) C. L. Honeybourne, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.*, 1975, **11**, 191; b) M. Hunziker, H. Loeliger, G. Ribs, B. Hilti, *Helv. Chim. Acta*, 1981, **64**, 2544; c) M. Mitewa, T. Deligeorgiew, *J. prakt. Chem.*, 1990, **332**, 797. d) S. Deger, M. Hanack, W. Hiller, J. Straechle, *Liebigs. Ann.*, 1984, 1791.
- [19] K. Rustemeier, E. Breitmaier, *Chem.-Ztg.*, 1979, **103**, 154.
- [20] a) E. G. Jäger, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 1969, **364**, 177; b) E. G. Jäger, K. Müller, *ibid.*, 1989, **577**, 195; c) E. G. Jäger, K. Müller, *Z. Chem.*, 1985, **25**, 377.
- [21] L'Eplattenier, A. Pugin, *Helv. Chim. Acta*, 1975, **58**, 917.
- [22] a) A. R. Cutler, C. S. Alleyne, D. Dolphin, *Inorg. Chem.*, 1985, **24**, 2281; b) A. R. Cutler, D. Dolphin, *J. Coord. Chem.*, 1976, **6**, 59.
- [23] R. P. Hotz, S. T. Purrington, P. Singh, R. Bereman, E. Sinn, *Inorg. Chem. Acta*, 1987, **130**, 195.

- [24] D. A. Place, G. P. Ferrara, J. J. Harland, J. C. Dabrowiak, *J. Heterocycl. Chem.*, 1980, **17**, 439.
- [25] J. Eilmes, D. Pelan, E. Śledziewska, *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim.*, 1980, **28**, 371.
- [26] P. J. Hochgesang, R. D. Bereman, *Inorg. Chim. Acta*, 1989, **162**, 191.
- [27] W. U. Malik, R. Bembi, R. Singh, S. P. Taneja, D. Raj, *Inorg. Chim. Acta*, 1983, **68**, 223.
- [28] a) A. R. Cutler, C. S. Alleyne, D. Dolphin, *Inorg. Chem.*, 1985, **25**, 2276; b) A. R. Cutler, D. Dolphin, *Can. J. Chem.*, 1977, **55**, 3062.
- [29] S. T. Purrington, B. W. Knight, R. D. Bereman, *Inorg. Chim. Acta*, 1994, **223**, 187.
- [30] S. M. Makin, A. I. Pomogajew, P. I. Brojno, C. A. Nikulin, *Khim. Geterotsykl. Soedin.*, 1988, 1697.
- [31] R. Hanke, E. Breitmaier, *Chem. Ber.*, 1982, **115**, 1657.
- [32] R. Gompper, C. Illek, K. Polborn, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 3989.
- [33] K. Sakata, T. Annoura, *Inorg. Chim. Acta*, 1990, **176**, 123.
- [34] M. Shakir, S. P. Varkey, F. Firdaus, P. S. Hammed, *Polyhedron*, 1994, **13**, 2319.
- [35] J. P. Collman, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 1965, **4**, 132.
- [36] J. P. Goddard, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.*, 1977, **13**, 555.
- [37] J. C. Dabrowiak, D. P. Fisher, F. C. McElroy, D. J. Macero, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.*, 1976, **12**, 435.
- [38] G. P. Ferrara, J. C. Dabrowiak, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.*, 1978, **14**, 31.
- [39] J. Eilmes, E. Śledziewska, *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chem.*, 1978, **26**, 441.
- [40] J. Eilmes, *Polyhedron*, 1985, **4**, 943.
- [41] K. Sakata, K. Kayanagi, M. Hashimoto, *J. Heterocycl. Chem.*, 1995, **32**, 329.
- [42] K. Sakata, H. Tagami, M. Hashimoto, *J. Heterocycl. Chem.*, 1989, **26**, 805.
- [43] W. A. Gundel, S. Bohnert, *Z. Naturforsch. B.*, 1982, **37B**, 1648.
- [44] K. Sakata, M. Shimoda, M. Hashimoto, *J. Heterocycl. Chem.*, 1996, **33**, 1593.
- [45] K. Sakata, M. Itoh, *J. Heterocycl. Chem.*, 1992, **29**, 921.
- [46] S. J. Dzugan, D. H. Busch, *Inorg. Chem.*, 1990, **29**, 2528.
- [47] E. Opozda, E. Śledziewska, *Polyhedron*, 1996, **15**, 2291.
- [48] J. Eilmes, *Polyhedron*, 1987, **6**, 423.
- [49] J. Eilmes, *ibid.*, 1988, **7**, 2197.
- [50] J. Eilmes, *ibid.*, 1989, **8**, 1243.
- [51] K. Sakata, Y. Saitoh, K. Kawakami, N. Nakamura, M. Hashimoto, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 1995, **25**, 1279.
- [52] K. Sakata, Y. Saitoh, K. Kawakami, N. Nakamura, T. Hori, Y. Nakamo, M. Hashimoto, *ibid.*, 1996, **26**, 1267.
- [53] K. Sakata, A. Ueno, T. Jibuta, M. Hashimoto, *ibid.*, 1993, **23**, 1107.
- [54] M. Basato, B. Corain, G. Favero, G. Valle, J. Eilmes, *Inorg. Chim. Acta*, 1989, **159**, 59.
- [55] M. Basato, G. Valle, J. Eilmes, *Inorg. Chim. Acta*, 1991, **190**, 19.
- [56] K. Sakata, M. Nashimoto, T. Homoda, S. Matsumo, *Polyhedron*, 1996, **15**, 967.
- [57] G. P. Ferrara, J. C. Dabrowiak, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.*, 1978, **14**, 223.
- [58] F. C. McElroy, J. C. Dabrowiak, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 7112.
- [59] M. C. Weiss, G. C. Gordon, V. L. Goedken, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 857.
- [60] P. Kofod, P. Moore, N. W. Alcock, H. J. Clasc, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1992, 1261.
- [61] P. Kofod, N. W. Alcock, P. Moore, *Acta. Chem. Scand.*, 1993, **47**, 1083.
- [62] D. P. Fisher, V. Piermattic, J. C. Dabrowiak, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 2811.
- [63] K. Sakata, H. Tagami, M. Hashimoto, *J. Heterocycl. Chem.*, 1989, **26**, 805.
- [64] L. Giannini, E. Solari, S. De Angelis, T. R. Ward, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 5801.



**DIBENZOTETRAAZA[14]ANNULENY  
CZEŚĆ II  
DIBENZOTETRAAZA[14]ANNULENES  
PART II**

**Julita Eilmes, Marcin Ptaszek**

*Zakład Chemii Organicznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński  
ul. Ingardena 3, 30-060 Kraków  
e-mail: jeilmes@trurl.ch.uj.edu.pl*

---

**Abstract**

**Kompleksy dibenzotetraaza[14]annulenu i metody ich otrzymywania**

1. Kobalt
2. Żelazo
3. Mangan
4. Cynk
5. Miedź
6. Chrom
7. Wanad
8. Tytan
9. Skand
10. Kompleksy metali dalszych okresów
11. Kompleksy metali grup głównych

**Struktura**

**Podsumowanie**

**Piśmiennictwo cytowane**

---

## ABSTRACT

"Dibenzotetraaza[14]annulenes. Part II" presents an overview of the transition and main groups metal compounds of the title macrocyclic ligands. The results of the crystal structure determination are also summarized.

**Synthesis.** As it was reported in Part I, the 2 + 2 condensation of *o*-phenylenediamine with  $\beta$ -dicarbonyl compounds, carried out in the presence of metal ions, leads easily and efficiently to the metal complexes. However, this so called *template* procedure is limited only to the later transition metals, usually  $\text{Ni}^{2+}$ , more rarely  $\text{Cu}^{2+}$  and  $\text{Co}^{2+}$ . Consequently, the majority of complexes of other metals, described in the literature, have been synthesized by the insertion of metal into the preformed macrocyclic ligand. The insertion is usually accomplished through the reaction of a free ligand with a salt of the appropriate metal (e.g. [1, 74, 97]) or its labile complex (e.g. [25, 36, 89]), as well as by the reaction with a metallorganic compound (e.g. [51, 109, 110]) (Scheme 1). The use of dilithiated derivatives of dibenzotetraaza[14]annulenes (Scheme 2) instead of a neutral ligand proved to be also successful [66, 81].

A number of new metal derivatives have been obtained as a result of further reactions of the metal complexes with various reagents. For example, oxidation of a central metal atom [5, 89] and transmetallation [53], as well as metal-carbon [77, 17, 18] and metal-metal [29, 31, 52] bond formation are reported.

**Structure.** X-Ray crystal structure determination has been done for a number of free ligands and metal complexes of dibenzotetraaza[14]annulenes. Crystallographic data for the main important ligands and complexes may be found in the following papers:  $\text{H}_2\text{taa}$  - [128, 132],  $\text{H}_2\text{tmtaa}$  - [25],  $\text{H}_2\text{omtaa}$  - [121, 122],  $\text{H}_2\text{dmdptaa}$  - [125], 6,17-dmtaa - [129],  $[\text{Ni}(\text{II})\text{taa}]$  - [124],  $[\text{Ni}(\text{II})\text{tmtaa}]$  - [131],  $[\text{Cu}(\text{tmtaa})]$  - [130, 133],  $[\text{Ni}(\text{dmtaa})]$  - [123]. A review concerning the transition metal complexes has also appeared [126].

It has been found crystallographically that dibenzotetraaza[14]annulene ring in unsubstituted *taa* system is planar, both in the free ligand  $\text{H}_2\text{taa}$  and its square  $\text{Ni}(\text{II})$  complex [124]. On the other hand, 6,8,15,17-tetrasubstituted macrocycles adopt the saddle-shaped conformation in which *o*-phenylene rings and diiminate chelate framework are tilted to opposite sides of the plane defined by four nitrogen atoms (Fig. 1).

Non-planar conformation of the macrocyclic framework in the  $\text{H}_2\text{tmtaa}$  greatly influences the coordination geometry in their metal complexes. Saddle-shaped deformation together with a relatively small size of the coordination cavity results in the tendency of metal centres to be displaced out of the  $\text{N}_4$  plane. Consequently, 5-coordination (square pyramidal), found for example

in [Fe(III)(tmtaa)Cl] [1], [Cr(III)(tmtaa)Cl] [50] and [Co(III)(tmtaa)I] [1, 5], seems to be more favourable than 6-coordination. Moreover, in the 6-coordinated complexes metal ions favour *cis* configuration (trigonal prismatic, e.g. [Zr(tmtaa)Cl<sub>2</sub>] [66], [Ti(tmtaa)Cl<sub>2</sub>] [63]) over *trans* (octahedral, e.g. [Sn(tmtaa)Cl<sub>2</sub>] [20]).

Conformations other than planar and *saddle-shaped* for dibenzotetraaza[14]annulene framework have been observed in a few cases only: [Ge(omtaa)Te] (*inverted saddle-shaped*) [116], [Ru(tmtaa)(PMePh<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] [90] and [Ru(omtaa)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (Fig. 8 [93]), [Pd(tmtaa)] (Fig. 9 [97]) and [Pt(tmtaa)] [104] (*step-like structure*).

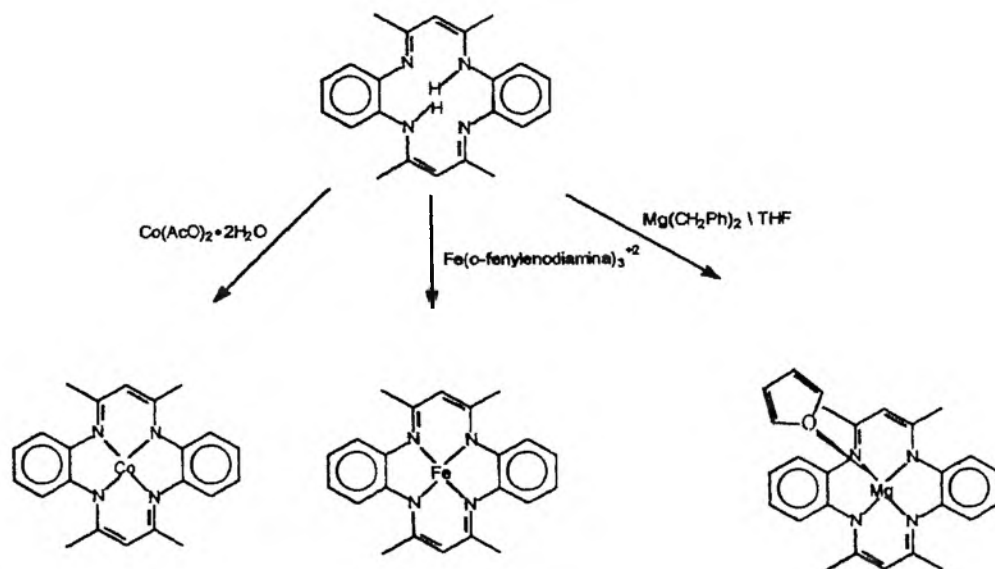
## KOMPLEKSY DIBENZOTETRAAZA[14]ANNULENU I METODY ICH OTRZYMYWANIA

W pracach dotyczących syntezy kompleksów makrocyklicznych podkreśla się zwykle doniosłą rolę metody *template*, prowadzącej bezpośrednio do skoordynowanych ligandów. Doceniana jest wysoka wydajność i nieskomplikowana procedura tego typu reakcji. Ograniczeniem tej metody jest jednak fakt, że dotyczy ona zwykle niewielkiej liczby jonów centralnych (głównie  $\text{Ni}^{2+}$ , rzadziej  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ). Tak więc, liczba kompleksów pod względem różnorodności jonów centralnych zależy przede wszystkim od dostępności liganda makrocyklicznego. Metoda insercji metalu do gotowego pierścienia makrocyklicznego jest najczęściej stosowaną procedurą syntezy kompleksów makrocyklicznych metali innych niż wymienione wyżej.

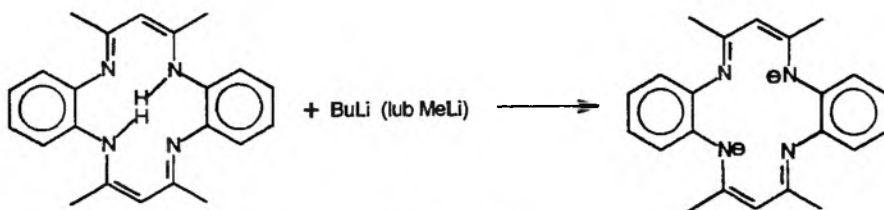
Jak przedstawiono w części I, dibenzotetraaza[14]annuleny są stosunkowo łatwo osiągalne, zarówno metodą *non-template*, jak i w wyniku demetalacji odpowiednich kompleksów, zwykle niklu. Stąd też bardzo duża liczba kompleksów opisanych w literaturze.

Metalacja odpowiedniego dibenzotetraaza[14]annulenu polega w praktyce na jego reakcji z solą metalu [1, 74, 97], odpowiednim labilnym związkiem kompleksowym [25, 36, 89] czy też związkiem metaloorganicznym ([51, 109, 110], schemat 1).

Szeroko stosowaną modyfikacją metody insercji metalu jest reakcja, w której zamiast wolnego liganda stosuje się jego sól litową [66, 81], otrzymaną w procedurze przedstawionej na schemacie 2.



Schemat 1



Schemat 2

Znaczna liczba opisanych w literaturze pochodnych dibenzotetraaza[14]annulenów powstaje w wyniku wtórnych reakcji kompleksów z różnorodnymi reagentami. Opisano np. reakcje prowadzące do zmiany stopnia utlenienia centralnego jonu metalu [5, 89], transmetalacji [53], a także utworzenia wiązań metal-węgiel [77, 17, 18] lub metal-metal (kompleksy binuklearne) [29, 31, 52] itp.

Poniżej przedstawiono omówione w literaturze kompleksy dibenzotetraaza[14]annulenu wraz z metodami ich syntezy (kompleksy niklu zostały omówione w części I). W ostatnim rozdziale przedstawiono wyniki badań strukturalnych.

## 1. KOBALT

Kompleksy Co(II) i Co(III) dibenzotetraaza[14]annulenów były intensywnie badane ze względu na łatwość, z jaką koordynują wiele różnorodnych ligandów w pozycjach aksjalnych. Kwadratowy kompleks [Co(II)(tmtaa)] otrzymał po raz pierwszy Goedken [1], w reakcji  $\text{Co(OAc)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  z wolnym ligandem. Analogiczne kompleksy ligandów  $\text{H}_2\text{dmdptaa}$  i  $\text{H}_2\text{tptaa}$  opisano w pracach [2, 3, 37]. Zsyntetyzowano również kompleksy o większej liczbie koordynacyjnej, gdzie jako ligand aksjalny występował halogen (brom lub chlor – kompleksy pentakoordynacyjne) lub pirydyna (kompleks heksakoordynacyjny) [3–5]. Kompleks Co(II) może być utleniony do Co(III) tlenem [3, 5]. Utlenienie [Co(tmtaa)] jodem prowadzi do produktu [Co(tmtaa)I] [1]. Najczęściej występującymi ligandami aksjalnymi w kompleksach Co(III) są  $\text{NH}_3$  i pirydyna, a także inne aminy oraz  $\text{CN}^-$  [8]. Badania spektralne kompleksów kobaltu z różnymi ligandami aksjalnymi (głównie z podstawioną pirydyną) przedstawiono w pracach [6–14]. Opisano także kompleksy kobaltu mające w pozycjach aksjalnych podstawniki alkilowe [Co(II)(tmtaa)(X)R], gdzie X = pirydyna lub imidazol, a R =  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$  [15, 16]. Podobne kompleksy uzyskuje się w reakcji  $\text{RNHNH}_2$  z [Co(II)(tmtaa)] [21]. Zsyntetyzowano również kompleksy kobaltu, w których metal tworzy wiązanie z podstawnikami z pozycji 7,16 pierścienia makrocyclicznego [5, 17–19].

## 2. ŻELAZO

Kompleksy dibenzotetraaza[14]annulenu Fe(II) i Fe(III) są szczególnie ważne ze względu na możliwość wiązania małych cząsteczek, takich jak O<sub>2</sub>, NO, CO itd., a także na rolę, jaką kompleksy żelaza odgrywają w żywych organizmach. Goedken i współpracownicy otrzymali szereg penta- i heksakoordynacyjnych kompleksów żelaza [20–23] oraz kompleks kwadratowy [25], wychodząc z [Fe(*o*-fenylenodiamina)<sub>3</sub>](SCN)<sub>2</sub> i liganda H<sub>2</sub>tmtaa. Jako ligand aksjalny wprowadzono CO, pirydynę i hydrazynę [20, 22] lub NO [24]. Otrzymano także związek metaloorganiczny w reakcji z alkilowymi pochodnymi hydrazyny [21]. Kompleks tmtaa z Fe(III) otrzymano w reakcji wolnego liganda z [Fe(*o*-fenylenodiamina)<sub>3</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> w CH<sub>3</sub>CN [1]. W reakcji tej Fe(II) jest utleniany do Fe(III) przez ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, dając [Fe(III)(tmtaa)Cl]·CH<sub>3</sub>CN. Kompleksy Fe(II) i Fe(III) omówiono również w pracach: [25] – (struktura krystaliczna [Fe(II)(tmtaa)], [26] – (kompleks [Fe(III)tptaa]<sup>+</sup>), [27] – synteza i własności spektralne [Fe(III)(7,16-dietylo-taa)Cl], [28] – redukcja kompleksu [Fe(II)(tmtaa)] metalicznym sodem prowadząca do [Fe(tmtaa)Na(THF)<sub>3</sub>]. Opublikowano również syntezę i strukturę dimerów [(tmtaa)Fe(III)-X-Fe(III)(tmtaa)], gdzie X = O [29] lub X = S [30]. Ostatnio doniesiono o reakcji [Fe(II)(tmtaa)] z Ph<sub>2</sub>CN<sub>2</sub> (difenylodiazometanem), prowadzącej w rezultacie do kompleksu metaloorganicznego [Fe=C(Ph)<sub>2</sub>(tmtaa)], który pod wpływem tlenu tworzy dimer [(tmtaa)Fe(III)-O-Fe(III)(tmtaa)] [31]. Kompleksy heterobinuklearne żelaza otrzymano w reakcji [Fe(tmtaa)] z CrO(TPP) w roztworze THF/pirydyna (TPP = dianion 5,10,15,20-tetrafenyloporfiryny), otrzymując kompleks [(py)<sub>2</sub>(TPP)CrOFe(tmtaa)]·2THF, w którym występuje mostek Fe—O—Cr [32]. Kompleks [Fe(II)(tmtaa)]·THF reaguje z NO, dając niskospinowy, pentakoordynacyjny kompleks [Fe(tmtaa)NO] [24]. Syntezę polimerycznych kompleksów, w których mery [Fe(II)(taa)] połączone są skoordynowaną w pozycji aksjalnej pirazyną, omówiono w pracy [33], natomiast binuklearny kompleks z ugrupowaniem Fe—O—O—Fe w pracy [34].

## 3. MANGAN

Kompleks [Mn(III)(tmtaa)X] otrzymano w reakcji [Mn(III)(acac)<sub>2</sub>]X (acac = acetyloaceton) z wolnym ligandem H<sub>2</sub>tmtaa w CH<sub>3</sub>CN [36], X = Cl, Br, SCN, N<sub>3</sub> zajmują w powstającym kompleksie pozycję aksjalną. Analogiczne kompleksy ligandów H<sub>2</sub>dmdptaa i H<sub>2</sub>tptaa oraz 7,16-dibenzoilowych pochodnych H<sub>2</sub>tmtaa i H<sub>2</sub>dmdptaa opisano w pracach [36, 37], a kompleksy, w których pierścienie fenylenowe liganda H<sub>2</sub>tmtaa wyposażone są w podstawniki, w pracy [38]. Otrzymano również kompleksy pentakoordynacyjne Mn(II), w których jako ligand aksjalny występuje III-rzędowa amina (NEt<sub>3</sub>, lub N(*i*-Pr)<sub>3</sub>, w reakcji Mn(SO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> z wolnym ligandem w obecności od-

powiedniej aminy [1, 35]. Ci sami autorzy badali równowagi redoks w układzie kompleksów zawierających jony  $Mn^{2+}$  i  $Mn^{3+}$  [39]. Goedken opublikował strukturę krystaliczną  $[Mn(III)(tmtaa)SCN]$ , a także  $[Mn(II)(tmtaa)NEt_3]$  [40]. Reakcja [nitrydo(oktaetyloporfiryniano)manganu(IV)] z  $[Mn(III)(tmtaa)Cl]$  daje  $[Mn(nitrydo)(tmtaa)]$  [41].

#### 4. CYNK

Kompleks  $Zn(II)$  otrzymano w reakcji  $Zn(SO_3CF_3)_2$  z wolnym ligandem w obecności  $NEt_3$  lub  $N(n-Pr)_3$  [35] (amina jako ligand aksjalny, kompleks pentakoordynacyjny). Kompleksy kwadratowe otrzymano jedynie dla  $H_2tptaa$  [37], dimetylodiokso- $H_2taa$  [42] oraz dla 7,16 dietylo- $H_2taa$  [43].

#### 5. MIEDŹ

Kompleksy  $Cu(II)$  dibenzotetraaza[14]annulenów  $H_2taa$  i  $H_2tmtaa$ , o strukturze kwadratowo płaskiej, syntetyzowano zarówno metodą *template* [44, 48], jak i w reakcjach wolnego liganda z  $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$  [45, 46, 47, 49]. W identyczny sposób otrzymano kompleksy  $[Cu(dmdptaa)]$  [2] oraz kompleksy di-benzoilowych pochodnych  $tmtaa$  i  $dmdptaa$  [49].

#### 6. CHROM

Kompleks  $tmtaa$   $Cr(III)$  otrzymano w reakcji wolnego liganda z chlorkiem chromu(III), w obecności trietyloaminy (w stosunku molowym odpowiednio 1:1:2). Otrzymano pentakoordynacyjny kompleks  $[Cr(III)(tmtaa)Cl]$ , w którym jon chlorkowy jest ligandem aksjalnym, a amina deprotonuje wyjściowy ligand makrocycliczny [50]. Chrom tworzy również dimery, w których występuje wiązanie chrom–chrom [51]. Otrzymuje się je w reakcji klastaru  $(CH_3)_8Cr_2(LiTHF)_4$  z ligandem  $H_2tmtaa$  lub w reakcji  $CrCl_2(THF)_4$  z  $Li_2tmtaa$ . Powstający dimer  $[Cr(tmtaa)]_2$  przechodzi odwracalnie w pirydynie w monomer  $[Cr(II)(tmtaa)(py)_2]$ , który jest oktaedryczny, a pirydyna zajmuje pozycje aksjalne [52]. Kompleks chromu powstaje też w reakcji transmetalacji  $[Pb(II)(tmtaa)] + Cr(CO)_5(THF)$  [53].

#### 7. WANAD

Pierwszym zsyntetyzowanym kompleksem dibenzotetraaza[14]annulenu z wanadem był  $[VO(tmtaa)]$  otrzymany przez Goedkena [54] w wyniku reakcji  $H_2tmtaa$  z  $VO(AcO)_2$ . Ten sam związek otrzymano w reakcji  $[(VO)(acac)_2]$

z ligandem makrocyklicznym [55]. Otrzymano również kompleks, w którym jodem centralnym jest  $VS^{2+}$  [54], a także dimery, w których dwa atomy wanadu połączone są mostkiem  $-NH-$  [54]. Badano reaktywność kompleksu wanadylowego względem odczynników typu  $HX$  ( $X = Cl, Br$ ),  $SOCl_2$ ,  $SOBr_2$ ,  $(COCl)_2$ , otrzymując odpowiednio kompleksy jonów  $VX_2^{2+}$  ( $X = Cl, Br$ ) [56]. Produkty te poddano reakcji z  $H_2S$ , otrzymując kompleks  $[VS(tmtaa)]$  oraz reakcji ze związkami boroorganicznymi  $(B(C_2H_5)_3)$  w obecności  $C_6H_5NH_2$ , otrzymując kompleks  $[V=N(C_6H_5)B(C_2H_5)_3(tmtaa)]$  [56]. Reaktywność wiązania  $V=O$  względem związków boro- i krzemooorganicznych oraz kompleksy  $tmtaa$  układów zawierających wiązanie  $V-O-B$  i  $V-O-Si$  przedstawiono w pracy [57]. Inne reakcje, prowadzące do kompleksów typu  $[V=NR(tmtaa)]$  oraz  $[V-OR(tmtaa)]$  omówiono w publikacji [58]. W literaturze opisano też kompleksy  $VO^{2+}$  innych ligandów mających układ dibenzotetraaza[14]annulenu. 7,16-dimetylo- i 7,16-di(*p*-tolilo)-*taa* tworzą kompleksy wanadylowe [59]. Sakata otrzymał wanadylowy kompleks 2, 3, 11, 12-bis(1',4',7'10',13'-pentaoksa-tridekametyleno)-7,16-dietylo-*taa* [60].

Otrzymano również kompleksy  $tmtaa$   $V(III)$  – reakcja  $VCl_3(THF)$  z  $H_2tmtaa$  w obecności  $MeLi$  prowadzi do  $[V(III)(tmtaa)Cl]$  [61]. Związek ten może reagować z  $RLi$  lub  $RMgBr$  ( $R = Me, Ph, CH_2Ph$ ), tworząc kompleksy metaloorganiczne  $[VR(tmtaa)]$  [61]. Reakcja  $Cp_2V$  z  $H_2tmtaa$  prowadzi do związku  $[V(\eta^5-Cp)(tmtaa)]$  ( $Cp =$  cyklopentadienyl) [62]. Pojawiły się doniesienia o otrzymaniu kompleksu  $V(V)$   $[V=NR(tmtaa)]^+$ , w reakcji  $[V=NR(tmtaa)]$  z  $[(C_5H_5)_2Fe][SbF_6]$  [58].

## 8. TYTAN

Stosunkowo dużo uwagi poświęcono kompleksom  $tmtaa$  z tytanem. Goedken zsyntetyzował kompleks  $Ti(IV)$  w reakcji  $Li_2tmtaa$  z  $TiCl_4$  i następującej po tym hydrolizie [63–65], otrzymując w rezultacie  $[Ti=O(tmtaa)]$ . W obecności siarkowodoru ta sama reakcja prowadzi do kompleksu  $[Ti=S(tmtaa)]$  [67, 72]. W reakcji  $TiCl_4(THF)$  z  $Li_2tmtaa$  w stosunku molowym 1:2 powstaje dimer  $[Ti(tmtaa)_2] \cdot 2THF$  [66]. Reakcje  $[TiCl_2(tmtaa)]$  z aminami prowadzące do otrzymania wiązania  $Ti=N$  oraz reaktywność tego kompleksu omówiono w pracach [67, 68]. Szczególnie ciekawe jest zastosowanie kompleksu  $[Ti=X(tmtaa)]$  ( $X = O, S$ ) w reakcjach cykloaddycji. Prowadzono reakcje ze związkami zawierającymi wiązanie  $Y=O$ , gdzie  $Y = C$  (chlorki kwasowe, bezwodniki, ketony,  $CO_2$ , karbonylki metali),  $Y = S$  ( $SO_2, SO_3$ ) [69, 70]. Goedken otrzymał z kolei kompleksy heterobimetaliczne w reakcji  $[Ti=O(tmtaa)]$  z różnymi kompleksami metali zawierającymi wiązanie  $M=O$  lub  $M-Cl$  ( $M = Fe, Cr, Mn, V, Ti, Mo, Sn$ ) [71, 72]. W ten sposób powstały kompleksy z wiązaniem  $Ti-O-M$ . Kompleks  $[Ti(\eta^5-Cp)_2(dadmtaa)]$  ( $dadmtaa = 7,16$ -diacetylo-8,15-dimetylo-*taa*) otrzymano identycznie jak analogiczny kompleks cyrkonu [73] (patrz tab. 1).



## 9. SKAND

Reakcja  $\text{Sc}(\text{SCN})_3$  z  $\text{H}_2\text{tmtaa}$  w eterze dietylowym prowadzi do kompleksu  $[\text{Sc}(\text{III})(\text{H}_2\text{tmtaa})(\text{SCN})](\text{SCN})_2$  [74].

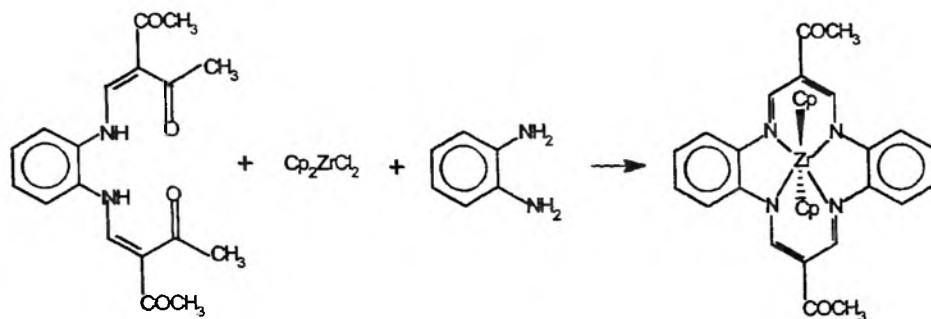
## 10. KOMPLEKSY METALI DALSZYCH OKRESÓW

Kompleksy metali dalszych okresów dotyczą prawie wyłącznie liganda  $\text{H}_2\text{tmtaa}$ , chociaż opisano także nieliczne przypadki kompleksów zawierających inne pochodne dibenzotetraaza[14]annulenu. W tab. 1 zestawiono opisane kompleksy metali przejściowych okresów 5. i 6. wraz z metodami syntezy.

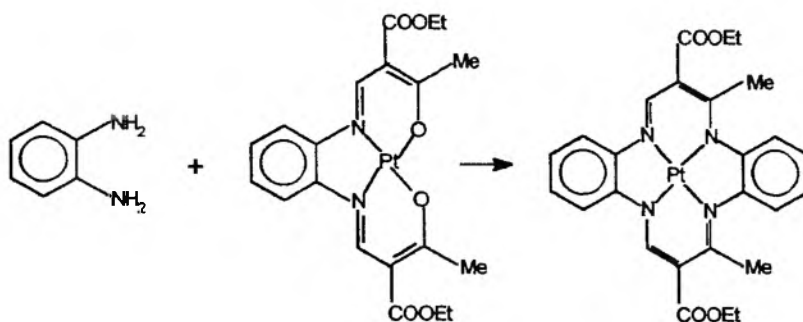
Tabela 1. Kompleksy metali przejściowych okresów 5 i 6 wraz z metodami ich otrzymywania

Metal	Kompleks	Sposób syntezy	Lit.
Zr	$[\text{Zr}(\text{tmtaa})\text{Cl}_2]$	$\text{ZrCl}_4(\text{THF})_2 + \text{Li}_2\text{tmtaa}$	[66]
	$[\text{Zr}(\text{tmtaa})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{THF}$	jw.	[66]
	$[\text{Zr}(\text{tmtaa})_2]$	jw. ( $\text{Zr}:\text{Li}_2\text{tmtaa} = 1:2$ )	[66]
	$[\text{Zr}(\eta^4\text{-C}_4\text{H}_6)(\text{tmtaa})]$ ( $\text{C}_4\text{H}_6 = 1,3\text{-butadien}$ )	$[\text{Zr}(\text{tmtaa})\text{Cl}_2] + [\text{Mg}(\text{C}_4\text{H}_9)_2(\text{THF})_2]$	[75]
	$[\text{Zr}(\eta^4\text{-C}_6\text{H}_{10})(\text{tmtaa})]$ ( $\text{C}_6\text{H}_{10} = 2,3\text{-dimetylo-1,3-butadien}$ )	$[\text{Zr}(\text{tmtaa})\text{Cl}_2] + [\text{Mg}(\text{C}_6\text{H}_{10})(\text{THF})_2]$	[75]
	$[\text{Zr}(\text{PhCH}_2)_2(\text{tmtaa})]$	$[\text{Zr}(\text{tmtaa})\text{Cl}_2] + \text{PhCH}_2\text{MgBr}$	[76]
	$[\text{Zr}(\text{Cp})_2(\text{dadmtaa})]$ ( $\text{dadmtaa} = 7,16\text{-diacetylo,dimetylo-taa}$ $\text{Cp} = \text{cyklopentadienyl}$ )	patrz schemat 3	[73]
	$[\text{ZrR}_2(\text{omttaa})]$ $\text{R} = \text{Me}, \text{CH}_2\text{SiMe}_3$	$[\text{Zr}(\text{omttaa})\text{Cl}_2] + \text{LiR}$	[77]
	$[\text{Zr}(\text{RNH})_2(\text{tmtaa})]$	$[\text{Zr}(\text{tmtaa})\text{Cl}_2] + 2\text{Li}(\text{NHR})$ (inne kompleksy z wiązaniem $\text{Zr-N}$ i metody ich otrzymywania patrz [68], [80])	[78]
	$[\text{Zr}(\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O})_2(\text{tmtaa})]$	$[\text{Zr}(\text{tmtaa})\text{Cl}_2] + \text{AgOSO}_2\text{CF}_3$	[79]
Nb	$[\text{Nb}(\text{tmtaa})\text{Cl}_2]$	$\text{NbCl}_4 \cdot 2\text{THF} + \text{Li}_2\text{tmtaa}$	[81]
Mo	$[\text{Mo}(\text{Htmtaa})(\text{CO})_4]$	$\text{H}_2\text{tmtaa} + \text{Mo}(\text{CO})_6$	[82, 83]
	$[\text{MoO}_2(\text{acac})(\text{tmtaa})]$	$(\text{MoO}_2)(\text{acac})_2 + \text{H}_2\text{tmtaa}$	[55]
	$[\text{Mo}(\text{tmtaa})_2]$ (czterokrotne wiązanie $\text{Mo-Mo}$ )	$\text{Mo}_2(\text{OAc})_4 + \text{Li}_2\text{tmtaa}$	[84, 85]
	$[(\text{MoO})(\text{tmtaa})]$	$[\text{Mo}(\text{tmtaa})_2] + (\text{NC})_2\text{C} = \text{C}(\text{CN})_2$ , potem redukcja $\text{Co}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2$	[86, 87]
	$[\text{Mo}(\text{Htmtaa})(\text{NO})(\text{CO})_3]$	$[\text{Mo}(\text{H}_2\text{tmtaa})(\text{CO})_4] + \text{NOPF}_6$ potem $\text{BuOK}$	[88]
$[\text{Mo}^{\text{I}}(\text{tmtaa})\text{Mo}^{\text{II}}(\text{tmtaa})]^-$	$[\text{Mo}(\text{tmtaa})_2] + \text{Na/Hg}$	[84]	
$[\text{Mo}^{\text{II}}(\text{tmtaa})\text{Mo}^{\text{III}}(\text{tmtaa})]^+$	$[\text{Mo}(\text{tmtaa})_2] + \text{FePF}_6$ (patrz też [59])	[84]	

Metal	Kompleks	Sposób syntezy	Lit.
Ru	$[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{tmtaa})\text{Ru}^{\text{III}}(\text{tmtaa})]^+$ (1) $[\text{Ru}(\text{tmtaa})(\text{CO})]$ $[\text{Ru}(\text{tmtaa})]_2$ $[\text{Ru}(\text{tmtaa})]_2^{2+}$ $[\text{Ru}(\text{tmtaa})(\text{py})_2]$ $[\text{Ru}(\text{tmtaa})(\text{MeCN})_2]^+$  $[\text{Ru}_2(\text{tmtaa})_2\text{Cl}_2(\text{CO})_2]$ $[\text{Ru}_2(\text{tmtaa})_2\text{Cl}_2(\text{CO})_2]$ $[\text{Ru}(\text{tmtaa})(\text{PMePh}_2)_2]$ $[\text{Ru}_2(\text{Htmtaa})(\text{O}_2\text{CCH}_3)_3]$ $[\text{Ru}(\text{omttaa})(\text{PPh}_3)_2]$	$[\text{Ru}_2(\text{OAc})_4\text{Cl}_2 + \text{H}_2\text{tmtaa}$ (w ob. $\text{BF}_4^-$ ) (1) + CO (1) + $\text{NaBH}_4$ (1) + $\text{CP}_2\text{Fe}^+$ $[\text{Ru}(\text{tmtaa})]_2 + \text{py}$ (1) + MeCN (w ob. CO, towarzyszy powstawaniu $[\text{Ru}(\text{tmtaa})(\text{CO})]$ ) (1) + CO + EtOH + $\text{Cl}^-$ (1) + CO + EtOH + $\text{Cl}^-$ $\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4 + \text{H}_2\text{tmtaa} + \text{PMePh}_2$ $\text{Ru}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4 + \text{H}_2\text{tmtaa} + \text{PhCCPh}$ $\text{Li}_2\text{tmtaa} + [\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (patrz też [94])	[89] [89] [89] [89] [89] [89] [89] [89] [90] [91, 92] [93]
Rh	$[\text{Rh}_2(\text{H}_2\text{tmtaa})(\text{CO})_4]^{2+}$ $[\text{Rh}_2(\text{tmtaa})(\text{CO})_4]$ $[\text{Rh}(\text{tmtaa})]_2$ $[\text{Rh}(\text{tmtaa})\text{H}]$ + $[\text{Rh}(\text{tmtaa})\text{CHO}]$	$\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4 + \text{H}_2\text{tmtaa}$ $[\text{Rh}_2(\text{H}_2\text{tmtaa})(\text{CO})_4]^{2+} + \text{NEt}_3$ —  $[\text{Rh}(\text{tmtaa})]_2 + \text{H}_2 + \text{CO}$ (patrz też [106], [19])	[95] [95] [96]  [96]
Pd	$[\text{Pd}(\text{tmtaa})]$ $[\text{Pd}(\text{tmtaa})]$ $[\text{Pd}(\text{tptaa})]$	$\text{Pd}(\text{PhCN})\text{Cl}_2 + \text{H}_2\text{tmtaa}$ $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CSCH}_3)\text{Cl}_2 + \text{H}_2\text{tmtaa}$ $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CSCH}_3)\text{Cl}_2 + \text{H}_2\text{tptaa}$	[97, 98] [103] [37]
W	$[\text{W}(\text{H}_2\text{tmtaa})(\text{CO})_4]$ $[\text{W}(\text{Htmtaa})(\text{CO})_3(\text{NO})]$	$\text{W}(\text{CO})_6 + \text{H}_2\text{tmtaa}$ $[\text{W}(\text{H}_2\text{tmtaa})(\text{CO})_4] + \text{NOPF}_6$ (patem <i>t</i> -BuOK)	[82, 99] [88]
Pt	Patrz schemat 4. $[\text{Pt}(\text{tmtaa})\text{Cl}_2]$ $[\text{Pt}(\text{tmtaa})\text{X}_2]$ (X = $\text{I}^-$ , $\text{Br}^-$ , $\text{N}_3^-$ , $\text{NCS}^-$ ) (te same kompleksy dla taa) $[\text{Pt}(\text{taa})]$	$\text{Li}_2\text{PtCl}_6 + \text{H}_2\text{tmtaa}$ $[\text{Pt}(\text{tmtaa})\text{Cl}_2] + \text{NaX}$  $\text{K}_2\text{PtCl}_4 + o\text{-C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)_2 +$ $(\text{EtO})_2\text{C}=\text{C}(\text{OEt})_2$ (patrz też [104])	[100] [101] [101]  [101] [102]
Hf	$[\text{Hf}(\text{tmtaa})(\text{Cl})_2]\text{THF}$ $[\text{Hf}(\text{tmtaa})_2]$ $[\text{Hf}(\text{omttaa})\text{R}_2]$ R = Me, $\text{CH}_2\text{SiMe}_3$	$\text{HfCl}_4(\text{THF})_2 + \text{Li}_2\text{tmtaa}$ (1:1) $\text{HfCl}_4(\text{THF})_2 + \text{Li}_2\text{tmtaa}$ (1:2) $[\text{Hf}(\text{omttaa})\text{Cl}_2] + \text{RLi}$	[66] [66] [77]
Re	$[(\text{Re}(\text{CO})_3)_2(\text{tmtaa})]$	$\text{Re}_2(\text{CO})_{10} + \text{H}_2\text{tmtaa}$	[105] [106]
Cd	$[\text{Cd}(\text{tmtaa})\text{X}_2]$ (X = $\text{NO}_3^-$ , $\text{Cl}^-$ , $\text{NCS}^-$ , $\text{ClO}_4^-$ )	$\text{CdX}_2 + o\text{-C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)_2 +$ $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COCH}_3$	[107]
Ce	$[\text{Li}(\text{THF})\text{Ce}(\text{tmtaa})_2]\text{THF}$	$\text{CeBr}_3 + \text{Li}_2\text{tmtaa}$	[108]



Schemat 3



Schemat 4

## 11. KOMPLEKSY METALI GRUP GŁÓWNYCH

Oprócz kompleksów dibenzotetraaza[14]annulenów z metalami przejściowymi otrzymano wiele kompleksów z metalami grup głównych. Pentakoordynacyjny kompleks tmtaa z magnezem  $[\text{Mg}(\text{tmtaa})\text{THF}]$  powstaje w reakcji  $\text{H}_2\text{tmtaa}$  z  $\text{Mg}(\text{CH}_2\text{Ph})_2$  w roztworze THF [109], THF pełni funkcję liganda aksjalnego.

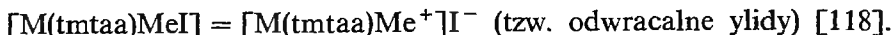
Kompleks glinu  $[\text{AlEt}(\text{tmtaa})]$  otrzymano w reakcji  $\text{Al}_2\text{Et}_6$  z  $\text{H}_2\text{tmtaa}$ . Syntezę i reaktywność tego kompleksu omówiono w pracach [110–112].

Kompleks galu  $[\text{Ga}(\text{tmtaa})\text{Cl}]$  otrzymano w reakcji  $\text{GaCl}_3$  z  $\text{Li}_2\text{tmtaa}$  [113], a  $[\text{Ga}(\text{tmtaa})\text{Me}]$  w reakcji  $\text{GaMe}_3$  z  $\text{H}_2\text{tmtaa}$  [111, 114].

Kompleks  $[\text{In}(\text{tmtaa})\text{Cl}]$  otrzymano w reakcji  $\text{InCl}_3$  z  $\text{Li}_2\text{tmtaa}$  opisano w pracach [113, 115].

Szeroko badane były kompleksy metali grupy 14.  $\text{GeCl}_2$ ,  $\text{SnCl}_2$  oraz  $\text{PbCl}_2$  reagują w roztworze dioksan/ $\text{Et}_2\text{O}$  z  $\text{Li}_2\text{tmtaa}$ , tworząc odpowiednie kompleksy kwadratowe [53, 113]. Otrzymane w analogiczny sposób kompleksy  $[\text{Ge}(\text{omttaa})]$  i  $[\text{Sn}(\text{omttaa})]$  reagują z pierwiastkami grupy 16 (S, Se, Te), tworząc kompleksy, w których jonem centralnym jest  $(\text{Ge}=\text{X})^{2+}$  i  $(\text{Sn}=\text{X})^{2+}$

(X = S, Se, Te) [116, 117]. Kompleksy tmtaa Ge(II) i Sn(II) reagują z MeI, tworząc związki, w których występuje równowaga kowalencyjno-jonowa:

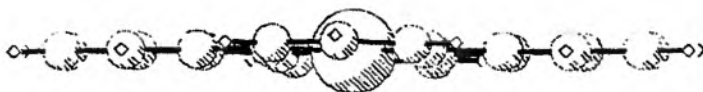


Kompleksy tmtaa Si(IV), Sn(IV) i Ge(IV) powstają w reakcji odpowiednich tetrachlorków z  $\text{H}_2\text{tmtaa}$  [119]. W wypadku Si oraz Sn do syntezy stosowano również  $\text{Me}_2\text{SiCl}_2$  i  $\text{Me}_2\text{SnCl}_2$  [120], co prowadzi do powstania kompleksów  $[\text{MMe}_2(\text{tmtaa})]$  i  $[\text{M}(\text{tmtaa})\text{Cl}_2]$ .

## STRUKTURA

Metodami analizy rentgenowskiej przebadano bardzo wiele ligandów i kompleksów dibenzotetraaza[14]annulenu, głównie pochodnych liganda  $\text{H}_2\text{tmtaa}$ . Dane rentgenograficzne podstawowych układów znaleźć można w następujących pozycjach literaturowych:  $\text{H}_2\text{taa}$  [128, 132],  $\text{H}_2\text{tmtaa}$  [25],  $\text{H}_2\text{omtaa}$  [121, 122],  $\text{H}_2\text{dmdptaa}$  [125], 6,17-dmtaa [129],  $[\text{Ni}(\text{II})\text{taa}]$  [124],  $[\text{Ni}(\text{II})\text{tmtaa}]$  [131],  $[\text{Cu}(\text{tmtaa})]$  [130][133],  $[\text{Ni}(\text{dmtaa})]$  [123], a także w pracy przeglądowej [126]. W Cambridge Structural Database znajduje się obecnie ok. 170 pozycji przedstawiających pełne dane rentgenostrukuralne różnorodnych pochodnych dibenzotetraaza[14]annulenu. Rys. 1 i 3-9, zaczerpnięte z tej bazy [134], przedstawiają przykłady najbardziej charakterystycznych struktur.

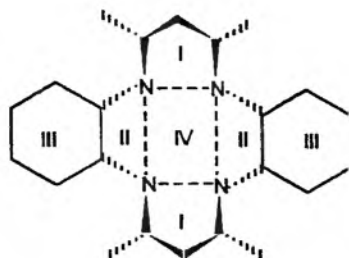
Pierścień makrocykliczny układu podstawowego  $\text{H}_2\text{taa}$  jest płaski, dotyczy to także kompleksu  $[\text{Ni}(\text{II})(\text{taa})]$ , w którym jon centralny przyjmuje kwadratowo płaską geometrię koordynacji [124] (rys. 1).



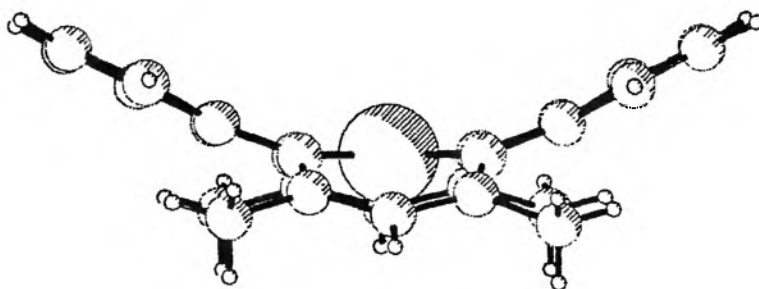
Rys. 1. Struktura kompleksu  $[\text{Ni}(\text{taa})]$  [124, 134]

W pochodnych tetrametylowych ( $\text{H}_2\text{tmtaa}$ ,  $[\text{M}(\text{tmtaa})]$ ), szkielet makrocykliczny ma strukturę typu siodłowego (*saddle-shaped*), charakteryzującą się odchyleniem w przeciwnych kierunkach fragmentów pentadiiminowych (I) i pierścieni fenylowych (III) od płaszczyzny czterech atomów azotu (IV) (rys. 3). Deformacja ta wywołana jest głównie sterycznym oddziaływaniem między podstawnikami metylowymi w pozycjach 6,8,15,17 a atomami wodoru pierścieni fenylowych.

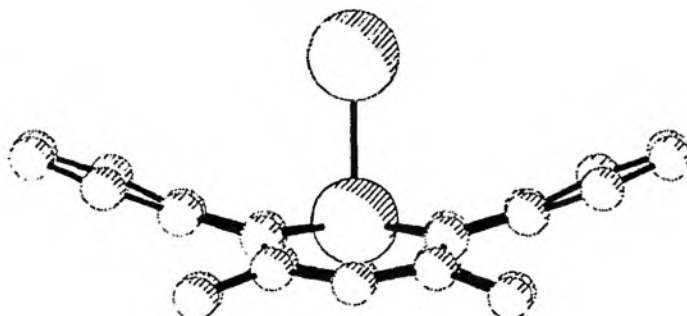
Niepłaska konformacja liganda makrocyklicznego  $\text{H}_2\text{tmtaa}$  wpływa w znaczący sposób na strukturę kompleksów z metalami, a także na ich reaktywność. Stosunkowo niewielka luka w płaszczyźnie czterech atomów azotu (mniejsza niż w porfirynach) i wynikające z konformacji siodłowej ukierunkowanie wolnych par elektronowych powodują uprzywilejowanie takich geo-

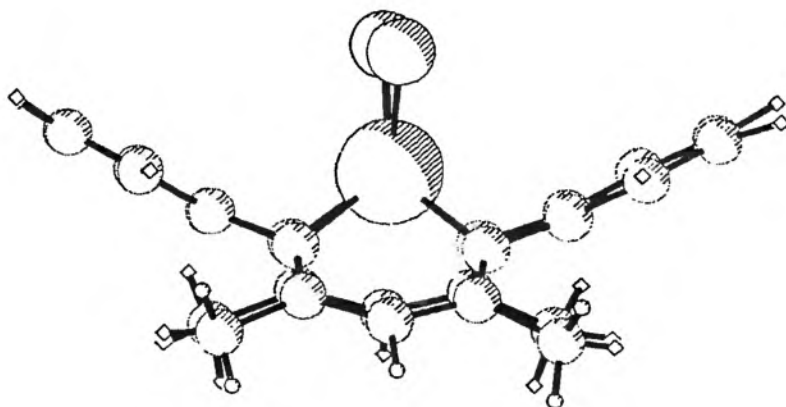


Rys. 2. Schemat przestrzennej budowy pochodnych dibenzotetraaza[14]annulenu

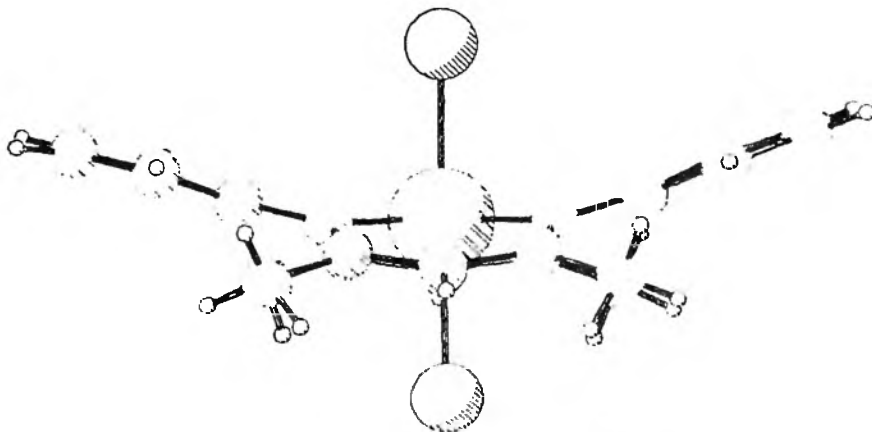
Rys. 3. Struktura kompleksu  $[\text{Ni}(\text{tmtaa})]$  [131, 134]

metrii koordynacyjnych, w których metal znajduje się poza płaszczyzną atomów azotu. Tetrametylowy ligand  $\text{H}_2\text{tmtaa}$  wykazuje tendencję do tworzenia kompleksów 5-koordynacyjnych. Strukturę piramidy kwadratowej stwierdzono np. w kompleksach  $[\text{Fe}(\text{III})(\text{tmtaa})\text{Cl}]$  [1],  $[\text{Cr}(\text{III})(\text{tmtaa})\text{Cl}]$  [50],  $[\text{Co}(\text{III})(\text{tmtaa})\text{I}]$  [1] (rys. 4). W kompleksach o liczbie koordynacyjnej 6 siodłowa konformacja liganda tmtaa demonstruje się uprzywilejowaniem konfiguracji *cis* (struktura słupa trygonalnego, np.  $[\text{Ti}(\text{tmtaa})\text{Cl}_2]$  [63],  $[\text{Zr}(\text{tmtaa})\text{Cl}_2]$ , [66], (rys. 5), nad *trans* (struktura oktaedryczna np.  $[\text{Sn}(\text{tmtaa})\text{Cl}_2]$ , [119], rys. 6). W kompleksach oktaedrycznych dość często ujawnia się także niejednakowa długość

Rys. 4. Struktura kompleksu  $[\text{Co}(\text{tmtaa})\text{I}]$  [1, 134]



Rys. 5. Struktura kompleksu  $[\text{Zr}(\text{tmtaa})\text{Cl}_2]$  [66, 134]



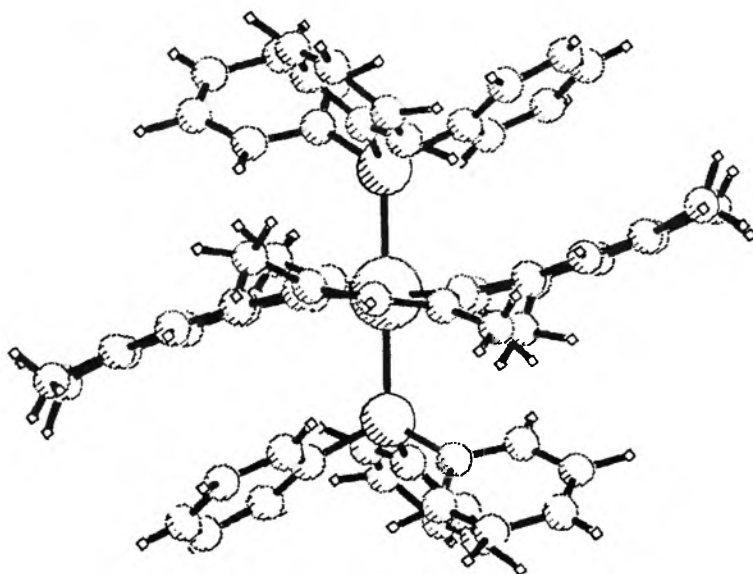
Rys. 6. Struktura kompleksu  $[\text{Sn}(\text{tmtaa})\text{Cl}_2]$  [119, 134]



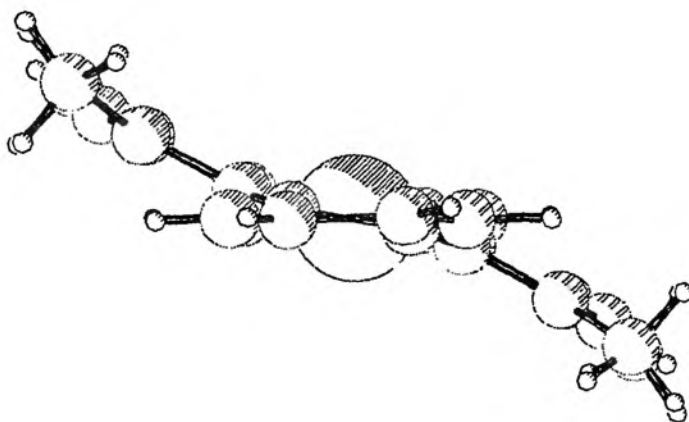
Rys. 7. Struktura kompleksu  $[\text{Ge}(\text{omtaa})\text{Te}]$  [116, 134]

wiązań metal–ligand aksjalny. Także kompleksy 4-koordynacyjne liganda  $H_2tmtaa$  wykazują niekoplanarność centralnego jonu metalu z czterema atomami azotu. Zaobserwowano to np. w  $[Ni(II)tmtaa]$  [131],  $[Cu(tmtaa)]$  [133] i  $[Fe(II)tmtaa]$  [25].

Konformacje inne niż siodłowa i płaska szkieletu makrocyklicznego dla pochodnych dibenzotetraaza[14]annulenu zaobserwowano tylko w kilku wypadkach. Dotyczy to kompleksów  $[Ge(omtaa)Te]$  (*inverted saddle*) [116] (rys. 7),  $[Ru(tmtaa)(PMePh_2)_2]$  [90] i  $[Ru(omtaa)(PPh_3)_2]$  [93] (rys. 8), a także  $[Pt(tmtaa)]$  [104] i  $[Pd(tmtaa)]$  [97] (rys. 9) (*step-like structure*).



Rys. 8. Struktura kompleksu  $[Ru(omtaa)(PPh_3)_2]$  [93, 134]



Rys. 9. Struktura kompleksu  $[Pd(tmtaa)]$  [97, 134]

## PODSUMOWANIE

Opisana w części I metoda *template* syntezy makrocyklicznego układu dibenzotetraaza[14]annulenu jest dogodnym sposobem otrzymywania kompleksów Ni(II). W niniejszym przeglądzie przedstawiono poznane do tej pory kompleksy pozostałych metali przejściowych, a także metali grup głównych, wraz z metodami ich syntezy. Omówiono także wyniki strukturalnych badań rentgenograficznych.

Praca wykonana w ramach grantu KBN 3 T09A 09814.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M. C. Weiss, B. Bursten, S.-M. Peng, V. L. Goedken, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 8021.
- [2] J. Eilmes, D. Pelan, E. Śledziwska, *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chem.*, 1980, **28**, 371.
- [3] J. Eilmes, *Polyhedron*, 1991, **10**, 1779.
- [4] S. J. Dzugan, D. H. Busch, *Inorg. Chem.*, 1990, **29**, 2528.
- [5] M. C. Weiss, V. L. Goedken, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 3389.
- [6] K. Sakata, M. Hashimoto, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 1993, **23**, 1515.
- [7] W. H. Woodruff, R. W. Pastor, J. C. Dabrowiak, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 7999.
- [8] S. Deger, M. Hanack, W. Hiller, J. Straechle, *Liebigs Ann.*, 1984, 1791.
- [9] K. Sakata, O. Terada, T. Honda, M. Hashimoto, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 1993, **23**, 373.
- [10] K. Sakata, M. Hashimoto, H. Yoshino, *Inorg. Chim. Acta*, 1985, **99**, 231.
- [11] Y. Nishida, K. Hayashida, A. Sumita, S. Kida, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1980, **53**, 271.
- [12] A. Pezeshk, F. T. Greenaway, J. C. Dabrowiak, G. Wincow, *Inorg. Chem.*, 1978, **17**, 1717.
- [13] A. Pezeshk, F. T. Greenaway, G. Wincow, *ibid.*, 1978, **17**, 3421.
- [14] A. Pezeshk, *ibid.*, 1992, **31**, 2282.
- [15] M. R. Reddy, K. H. Reddy, K. M. Raju, *Polyhedron*, 1998, **17**, 1355.
- [16] F. Lelij, G. Morelli, G. Ricciardi, A. Rosa, *Inorg. Chim. Acta*, 1990, **176**, 189.
- [17] P. Kofod, P. Moore, N. W. Alcock, H. J. Clasc, *J. Chem. Soc. Chem. Chem. Commun.*, 1992, 1261.
- [18] M. C. Weiss, G. C. Gordon, V. L. Goedken, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 857.
- [19] P. Kofod, N. W. Alcock, P. Moore, *Acta. Chem. Scand.*, 1993, **47**, 1083.
- [20] V. L. Goedken, S.-M. Peng, J. Molin-Noris, Y. A. Park, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 8391.
- [21] V. L. Goedken, S.-M. Peng, Y. Park, *ibid.*, 1974, **96**, 284.
- [22] V. L. Goedken, J. Molin-Case, Y.-A. Whang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1973, 337.
- [23] V. L. Goedken, Y. Park, *ibid.*, 1975, 214.
- [24] P. Berno, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1988, 1409.
- [25] V. L. Goedken, J. J. Pluth, S.-M. Peng, B. Bursten, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 8014.
- [26] W. U. Malik, R. Bemb, R. Singh, S. P. Taneja, D. Raj, *Inorg. Chim. Acta*, 1983, **68**, 223.
- [27] K. Sakata, M. Hashimoto, T. Naganawa, *Inorg. Chim. Acta*, 1985, **8**, 1.11.
- [28] S. Ciurli, E. M. Meyer, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1987, 281.



- [29] M. C. Weiss, V. L. Goedken, *Inorg. Chem.*, 1979, **18**, 819.
- [30] P. Berno, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.*, 1989, 551.
- [31] A. Klose, E. Solari, C. Floriani, N. Re, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1997, 2297.
- [32] P. J. Nichols, G. D. Fallon, B. Moubaraki, K. S. Murray, B. O. West, *Polyhedron*, 1993, **12**, 2205.
- [33] J. Koch, M. Hanack, *Chem. Ber.*, 1983, **116**, 2109.
- [34] V. Gotffried, A. Weiss, Z. Dori, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 3946.
- [35] D. R. Neves, J. C. Dabrowiak, *Inorg. Chem.*, 1976, **15**, 129.
- [36] J. Eilmes, *Polyhedron*, 1992, **11**, 581.
- [37] P. J. Hochgesang, R. D. Bereman, *Inorg. Chim. Acta*, 1989, **162**, 191.
- [38] K. Sakata, H. Nakamura, M. Hashimoto, *Inorg. Chim. Acta*, 1984, **83**, L67.
- [39] F. C. McElroy, J. C. Dabrowiak, D. J. Macero, *Inorg. Chem.*, 1977, **16**, 947.
- [40] M. C. Weiss, V. L. Goedken, *Inorg. Chem.*, 1979, **18**, 274.
- [41] F. L. Neely, L. A. Bottomley, *Inorg. Chim. Acta*, 1992, **192**, 147.
- [42] M. Shakir, S. P. Varkey, F. Firdaus, P. S. Hammed, *Polyhedron*, 1994, **13**, 2319.
- [43] M. Hashimoto, K. Sakata, *Polyhedron*, 1996, **15**, 975.
- [44] P. Chave, C. L. Honeybourne, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1969, 279.
- [45] H. Hiller, P. Dimroth, H. Pfitzner, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1968, **717**, 137.
- [46] C. Reichardt, W. Scheibelein, *Z. Naturforsch. B.*, 1978, **33B**, 1012.
- [47] C. L. Honeybourne, *Chem. Ind. (London)*, 1975, 350.
- [48] L'Éplatténier, A. Pugin, *Helv. Chim. Acta*, 1975, **58**, 917.
- [49] J. Eilmes, *Polyhedron*, 1985, **4**, 943.
- [50] F. A. Cotton, J. Czuchajowska, L. R. Falvello, X. Feng, *Inorg. Chim. Acta*, 1990, **172**, 135.
- [51] J. J. H. Edema, S. Gambrotta, P. van der Sluis, W. J. J. Smets, L. Spek, *Inorg. Chem.*, 1989, **28**, 3782.
- [52] S. Hao, J. H. Edema, S. Gambarotta, C. Bensimon, *Inorg. Chem.*, 1992, **31**, 2676.
- [53] D. A. Atwood, V. O. Atwood, A. H. Cowley, H. R. Gobron, *Inorg. Chem.*, 1993, **32**, 4671.
- [54] V. L. Goedken, J. L. Ladd, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1981, 910.
- [55] A. Chiesi-Villa, C. Guastini, S. Lee, C. Floriani, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.*, 1989, 145.
- [56] H. Schumann, *Polyhedron*, 1996, **15**, 845.
- [57] J. A. Ladd, C. H. Yang, V. L. Goedken, *J. Coord. Chem.*, 1988, **18**, 317.
- [58] H. Schumann, *Inorg. Chem.*, 1996, **35**, 1808.
- [59] D. L. Davies, A. J. Grist, *Inorg. Chim. Acta*, 1995, **236**, 89.
- [60] K. Sakata, T. Kawano, T. Annoura, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 1994, **24**, 905.
- [61] E. Solari, S. De Angelis, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *Inorg. Chem.*, 1992, **31**, 96.
- [62] F. A. Cotton, J. Czuchajowska, X. Feng, *Inorg. Chem.*, 1991, **30**, 349.
- [63] V. L. Goedken, J. A. Ladd, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1982, 142.
- [64] S. Ciurli, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, *ibid.*, 1986, 1401.
- [65] C. H. Yang, V. L. Goedken, *ibid.*, 1986, 1101.
- [66] S. De Angelis, E. Solari, E. Gallo, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *Inorg. Chem.*, 1992, **31**, 2520.
- [67] S. C. Dunn, S. Batsanow, P. Mountford, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1994, 2007.
- [68] A. J. Blake, P. Mountford, G. I. Nikonow, D. Swallow, *ibid.*, 1996, 1835.
- [69] C. E. Housmekerides, R. S. Pilato, G. L. Geoffroy, A. L. Rheingold, *ibid.*, 1991, 563.
- [70] C. E. Housmekerides, D. L. Ramage, C. M. Kretz, J. T. Shontz, R. S. Pilato, G. L. Geoffroy, A. L. Rheingold, B. S. Haggerty, *Inorg. Chem.*, 1992, **31**, 4453.

- [71] C. H. Yang, V. L. Goedken, *Inorg. Chim. Acta*, 1986, **117**, L19.
- [72] C. H. Yang, J. A. Ladd, V. L. Goedken, *J. Coord. Chem.*, 1988, **19**, 235.
- [73] R. Rai, K. D. Mishra, O. P. Pandey, S. K. Sengupta, *Polyhedron*, 1992, **11**, 123.
- [74] D. J. Olszanski, G. A. Melson, *Inorg. Chim. Acta*, 1977, **23**, L4.
- [75] L. Giannini, E. Solari, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *Angew. Chem. Inter. Ed. Eng.*, 1994, **33**, 2204.
- [76] C. Floriani, S. Ciurli, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, *Angew. Chem. Inter. Ed. Eng.*, 1987, **26**, 70.
- [77] R. Urvhammer, D. Black, T. G. Gardner, J. D. Olsen, R. F. Jordan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 8493.
- [78] G. I. Nikonow, A. J. Blake, P. Mountford, *Inorg. Chem.*, 1997, **36**, 1107.
- [79] P. G. Cozzi, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *Synlett*, 1994, 857.
- [80] L. Giannini, E. Solari, S. De Angelis, T. R. Ward, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 5801.
- [81] C. Floriani, M. Mazzanti, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1988, 1364.
- [82] L. G. Bell, J. C. Dabrowiak, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1975, 512.
- [83] A. J. Blake, A. J. Holder, M. Schröder, T. A. Stephenson, *Acta Cryst. Sec. C*, 1987, **43**, 847.
- [84] D. Mandon, J. M. Giraudon, L. Toupet, J. Sala-Pala, J. E. Guerschais, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 3490.
- [85] J. M. Kerbaol, E. Furet, J. E. Guerschais, Y. Le Mest, J. Y. Saillard, J. Sala-Pala, L. Toupet, *Inorg. Chem.*, 1993, **32**, 713.
- [86] J. M. Giraudon, J. E. Guerschais, J. Sala-Pala, L. Toupet, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1988, 921.
- [87] J. M. Giraudon, J. E. Guerschais, J. Sala-Pala, L. Toupet, *Inorg. Chem.*, 1991, **30**, 891.
- [88] J. M. Giraudon, D. Mandon, J. Sala-Pala, J. E. Guerschais, J.-M. Kerbaol, Y. Le Mest, P. L'Haridon, *Inorg. Chem.*, 1990, **29**, 707.
- [89] L. F. Warren, V. L. Goedken, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1978, 909.
- [90] F. A. Cotton, J. Czuchajowska, *Polyhedron*, 1990, **9**, 1221.
- [91] F. A. Cotton, J. Czuchajowska, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 3427.
- [92] F. A. Cotton, J. Czuchajowska, *Gazz. Chem. Ital.*, 1992, **122**, 321.
- [93] L. Luo, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Inorg. Chem.*, 1996, **35**, 252.
- [94] A. Klose, E. Solari, C. Floriani, S. Geremia, L. Randaccio, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 148.
- [95] G. C. Gordon, P. W. DeHaven, M. C. Weiss, V. L. Goedken, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 1003.
- [96] S. L. van Voorhees, B. B. Wayland, *Organometallics*, 1987, **6**, 204.
- [97] M. Tsutsui, R. L. Bobsein, G. Cash, R. Pettersen, *Inorg. Chem.*, 1979, **18**, 758.
- [98] C. G. Ryżyk, W. W. Wasiliew, I. Z. Popeko, G. A. Szegisultanowa, *Zh. Prikl. Khim.*, 1992, **65**, 1087.
- [99] F. A. Cotton, J. Czuchajowska, *Polyhedron*, 1990, **9**, 1217.
- [100] K. Müller, E.-G. Jager, *Z. Chem.*, 1985, **25**, 377.
- [101] A. N. Bojko, V. N. Muzyczenko, *Zh. Neorg. Khim.*, 1989, **34**, 707.
- [102] M. Hunziker, G. Rihs, *Inorg. Chim. Acta*, 1985, **102**, 39.
- [103] P. J. Hochgesang, R. D. Bereman, *Inorg. Chim. Acta*, 1988, **149**, 69.
- [104] R. L. Paul, S. F. Gheller, G. A. Heath, D. C. Hockless, L. M. Rendina, M. Sterns, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1997, 4143.
- [105] M. Tsutsui, R. L. Bobsein, R. Pettersen, R. Haaker, *J. Coord. Chem.*, 1979, **8**, 245.
- [106] K. M. Kadish, L. A. Bottomley, D. Schaeper, M. Tsutsui, R. L. Bobsein, *Inorg. Chim. Acta*, 1979, **36**, 219.

- [107] a) D. S. Parihar, P. N. Nagar, *Main Group Met. Chem.*, 1993, **16**, 463. *Chem. Abs.* **121**, 123848g. b) D. S. Parihar, P. N. Nagar, *Bol. Soc. Chil. Quim.*, 1994, **39**, 89. *Chem. Abs.* **121**, 220091n.
- [108] J. Magull, A. Simon, *Z. Allg. und Anorg. Chemie*, 1992, **615**, 77.
- [109] F. Corraza, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, S. Ciurli, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.*, 1988, 2341.
- [110] V. L. Goedken, H. I. Ito, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1984, 1453.
- [111] J. C. Cannadine, W. Errington, P. Moore, M. G. H. Wallbridge, E. Nield, D. Fenn, *J. Organomet. Chem.*, 1995, **486**, 237.
- [112] H. Oshio, S. Tero-Kubota, T. Ito, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1987, **60**, 3047.
- [113] D. A. Atwood, V. O. Atwood, A. H. Cowley, J. L. Atwood, E. Roman, *Inorg. Chem.*, 1992, **31**, 3871.
- [114] N. W. Alcock, W. C. Blacker, M. G. H. Wallbridge, J. Barker, *J. Organomet. Chem.*, 1991, **419**, C23.
- [115] P. R. Phillips, A. McCamley, N. W. Alcock, M. G. H. Wallbridge, *Acta Cryst. Sec. C*, 1994, **C50**, 1072.
- [116] M. C. Kuchta, G. Parkin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1994, 1351.
- [117] M. C. Kuchta, G. Parkin, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 8372.
- [118] D. A. Atwood, V. O. Atwood, A. H. Cowley, H. R. Gobron, *Polyhedron*, 1993, **12**, 2073.
- [119] W. J. Belcher, P. J. Brothers, M. V. Land, C. E. F. Rickard, D. C. Ware, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1993, 2101.
- [120] M. C. Kuchta, G. Parkin, *Polyhedron*, 1996, **15**, 4599.
- [121] N. W. Alcock, J. C. Cannadine, W. Errington, P. Moore, M. G. H. Wallbridge, *Acta Cryst. Sec. C*, 1994, **C50**, 2037.
- [122] D. A. Buzatu, S. P. Nolan, E. D. Stevens, *Acta Cryst. Sec. C*, 1995, **C51**, 1855.
- [123] F. Hanic, M. Handlovic, O. Lindgren, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1972, **37**, 2119.
- [124] M. C. Weiss, G. Gordon, V. L. Goedken, *Inorg. Chem.*, 1977, **16**, 305.
- [125] H. Schumann, B. Nauman, H. G. Stammer, *Z. Naturforsch. B.*, 1996, **51**, 1255.
- [126] F. A. Cotton, J. Czuchajowska, *Polyhedron*, 1990, **9**, 2553.
- [127] M. C. Kuchta, G. Parkin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1996, 1669.
- [128] N. Azuma, H. Tani, T. Ozawa, H. Niida, K. Tajima, K. Sakata, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, 2, 1995, 343.
- [129] P. J. Lukes, J. A. Crayston, D. J. Ando, M. E. Herman, M. B. Hursthouse, *ibid.*, 1991, 1845.
- [130] F. A. Cotton, J. Czuchajowska, *Acta Cryst. Sec. C*, 1992, **C48**, 1434.
- [131] Y. Wang, S. M. Peng, Y. L. Lee, M. C. Chuang, C. P. Tang, C. J. Wang, *J. Chin. Chem. Soc.*, 1982, **29**, 217.
- [132] E. Sister, V. Gottfried, M. Kapon, M. Kaftory, Z. Dori, *Inorg. Chem.*, 1988, **27**, 600.
- [133] G. Ricciardi, A. Bavosa, A. Rosa, F. Lejl, Y. Cizov, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1995, 2385.
- [134] F. H. Allen, O. Kennard, R. Taylor, *Acc. Chem. Res.*, 1983, **16**, 146 („Systematic Analysis of Structural Data as a Research Technique in Organic Chemistry”).

Praca wpłynęła do Redakcji 4 września 1998



# ZWIĄZKI METALI JAKO POTENCJALNE ŚRODKI WSPOMAGAJĄCE PROMIENIOTERAPIĘ METAL COMPLEXES AS POTENTIAL RADIOPOTENTIATORS

**Janina Kuduk-Jaworska**

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

---

Abstract

Wstęp

1. Procesy leżące u podstaw promienioterapii
  - 1.1. Przemiany fizykochemiczne w napromieniowanym materiale biologicznym
  - 1.2. Uszkodzenia składników komórkowych przez produkty radiolizy wody
2. Wzmacnianie efektów popromiennych
  - 2.1. Promieniuczulające właściwości tlenu
3. Związki wspomagające promienioterapię
  - 3.1. Heteroaromatyczne związki nitrowe jako promieniuczulacze
4. Współdziałanie promieniowania i związków metali
  - 4.1. Cisplatyna – właściwości promieniuczulające i mechanizm działania
  - 4.2. Analogi cisplatyny – właściwości promieniomodulujące i mechanizm działania
5. Kompleksy platyny i platynowców z ligandami nitroheterocyklicznymi
  - 5.1. Nitroheterocykliczne kompleksy platyny
  - 5.2. Promieniomodulujące działanie nitroimidazolowych kompleksów platynowców
6. Kierunki poszukiwań promieniuczulających związków innych metali

Zakończenie

Piśmiennictwo cytowane

---

## ABSTRACT

This review describes some current approaches in using metal compounds to modulate the response of tumors and normal tissues to cell killing by ionizing radiation. It is known that many tumors contain necrotic, oxygen-deficient areas which show diminished radiation sensitivity. Normal tissues contain mostly oxic cells; so antihypoxia therapies should be relatively tumor-specific. The biochemical role of oxygen is in fixing, or making permanent, the damage done to the critical DNA target. Radiation can damage DNA either by direct interaction or indirectly by ionizing created in nearby water molecules. The resulting DNA state depends on a competition between oxygen for damage fixation and reducing species, such as hydrated electron or thiol compounds ( $-SH$ ), for chemical restitution ([10] and ref).

Approaches to chemical modification include use of (1) "electron-affinic" sensitizers which act as oxygen mimetics; (2) thiol-binding agents which prolong life and action of  $OH^\cdot$  radical that is the most cytotoxic water radiolysis product; and (3) DNA-binding agents which may inhibit repair processes [1].

An ideal radiosensitizer would be nontoxic to aerobic cells. The classic radiosensitizers are the nitroheterocycles as exemplified by nitrofurans and nitroimidazoles. Their nitro groups are "electron-affinic" and hence may interact with damage on DNA induced by radiation in a manner analogous to oxygen [1, 51].

Metal complexes would appear to represent ideal candidates for studies of their potential sensitizing properties, but only few such studies have been carried out. Metal complexes which exhibit greater radiosensitizing properties in hypoxia may be divided into three classes: (1) cisplatin and related Pt complexes; (2) metal (mainly Pt, Ru, Rh) complexes of nitroaromatic radiosensitizers; (3) complexes of early transition metal series which may act by electron affinity or thiol depletion.

Most radiosensitization studies have been done with clinically used platinum compounds, namely *cis*-diamminedichloroplatinum(II) (cisplatin), carboplatin and iproplatin. When they are used in conjunction with radiation, they give beneficial results in *in vitro* and *in vivo* studies, as well as in clinical trials [1, 29, 37, 51]. Some other neutral platinum complexes, possessing *cis* or *trans* configuration, were shown to be potentiators of radiation induced cell kill. The means by which the platinum complexes interact with radiation is not clear, but recent studies rule out an electron affinic and thiol depletion mechanisms. One assumes that the radiosensitizing ability of platinum complexes is related to their DNA binding [1, 29, 51]. Platinum compounds are not "true radiosensitizers" because they do not imply oxygen-mimetic or electron accepting mechanisms. Such compounds are proposed to be named modifiers or potentiators.

---

The metals which bind to DNA were suggested to be used as carriers for electron-affinic compounds. Some moderately promising results were obtained in the complexes of platinum group metal with nitroimidazole ligands [1, 37, 51]. The non-platinum group metals have been investigated rather sparsely.

The emerging knowledge of tumor, cellular and molecular biology is providing a better understanding of the clinical results with the hypoxic cell sensitizers and novel approaches to radiation sensitization and protection [10].

---

---

## WSTĘP

Podstawowym założeniem w leczeniu chorób rozrostowych jest zniszczenie i całkowite usunięcie z ustroju komórek nowotworowych oraz niedopuszczenie do powstania nowych ognisk tego procesu. Obecnie w leczeniu nowotworów stosuje się trzy podstawowe metody, które traktuje się jako równoważne: chirurgię, chemioterapię i promienioterapię.

W promienioterapii, którą stosuje się w miejscowym leczeniu nowotworów, na ogół niedostępnych interwencji chirurgicznej, wykorzystuje się niszczące działanie promieniowania jonizującego na organizmy żywe. Istotnym, bardzo trudnym do osiągnięcia celem jest zapewnienie selektywności działania stosowanych środków, zarówno chemicznych, jak i promieniowania. Trudność wynika z tego, że oba rodzaje środków nie działają wyłącznie na komórki z natury nowotworowe, lecz są w istocie czynnikami przeciwwzrostowymi. W wypadku promienioterapii znaczny stopień selektywności osiąga się dzięki temu, że komórki nowotworowe, które na ogół, w porównaniu z prawidłowymi, charakteryzują się większą zdolnością proliferacyjną i niższym stopniem zróżnicowania, są, zgodnie z klasycznym prawem Bergonie i Tribondeau, bardziej podatne na destrukcyjne działanie promieniowania.

Jednakże brak równoznaczności między zdolnością do intensywnej proliferacji a nowotworową naturą komórki prowadzi do niekorzystnych efektów ubocznych. Istnieją bowiem komórki prawidłowe o dużej zdolności proliferacyjnej, takie jak komórki szpiku kostnego, mieszków włosowych, błon śluzowych, komórki rozrodcze, które są bardzo wrażliwe na promieniowanie. Niewrażliwe są natomiast komórki niektórych nowotworów złośliwych o długim czasie podwajania, jak np. komórki raka okrężnicy. Do nowotworów szczególnie dobrze poddających się promienioterapii należą białaczki, chłoniaki złośliwe, nowotwory z nabłonków organów płciowych i nowotwory z komórek nisko zróżnicowanych (anaplastycznych). Słabo promienioczułe są nowotwory tkanek miękkich, kości i tkanki nerwowej. Promienioterapia stosowana jest u około 50% pacjentów leczonych z powodu nowotworów [1, 2].

Do zniszczenia guzów nowotworowych stosuje się promieniowanie elektromagnetyczne, takie jak promienie Roentgena i promieniowanie gamma, oraz wysokoenergetyczne promieniowanie korpuskularne, takie jak strumienie elektronów, protonów lub neutronów. Zazwyczaj stosuje się pierwszy rodzaj promieniowania, aczkolwiek nie jest ono tak efektywne jak promieniowanie korpuskularne. Jednakże do wytworzenia i stosowania promieniowania korpuskularnego niezbędne byłoby użycie kosztownych przyspieszaczy tych cząstek.

Selektywne zniszczenie guzów i komórek nowotworowych próbuje się osiągnąć następującymi sposobami: (a) przez wybór właściwego rodzaju promieniowania i odpowiednie sterowanie źródłem promieniowania, tak aby penetrowało ono głównie tkankę nowotworową; (b) przez wykorzystanie różnic w promienioczułości tkanki rakowej i prawidłowej [2, 3].



Dotychczas w promienioterapii stosuje się dwa zasadnicze rozwiązania techniczne: (a) napromieniowanie z zewnątrz, czyli teleradioterapię i (b) wykorzystywanie kilku źródeł promieniowania jonizującego umieszczonych w bezpośrednim kontakcie z celem leczenia. Jest to tzw. radioterapia kontaktowa (brachyterapia). Stosując ten drugi sposób unika się przechodzenia promieni przez zdrową tkankę [2, 3]. Znacznym udoskonaleniem technicznym tej metody jest radioterapia konformacyjna, w której kształt i kierunek wiązki promieniowania rentgenowskiego zmienia się w czasie tak, aby z kilku stron napromienić patologiczną zmianę, nie narażając niepotrzebnie sąsiadujących tkanek i narządów [4]. Częściej stosuje się teleradioterapię, wykorzystując zwykle promieniowanie Roentgena (X) lub promieniowanie gamma pochodzące z rozpadu jądrowego izotopu  $^{60}\text{Co}$  [2].

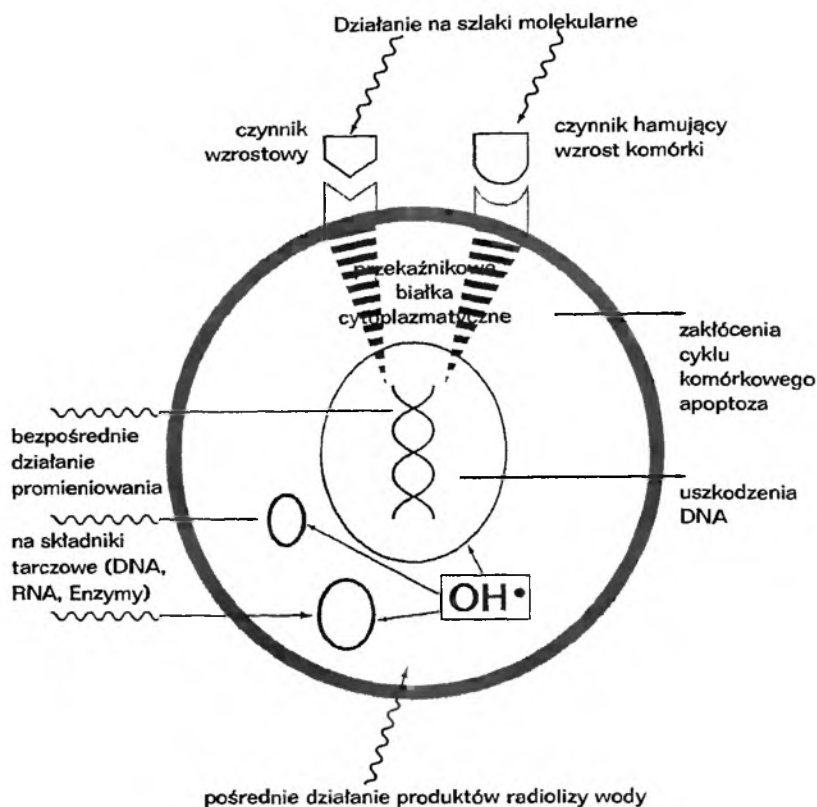
## 1. PROCESY LEŻĄCE U PODSTAW PROMIENIOTERAPII

Promieniowanie jonizujące, działając na żywą materię, wywołuje szereg przemian fizykochemicznych, których skutkiem może być efekt biologiczny w postaci śmierci komórki lub utraty jej zdolności do podziału. Dzieje się to głównie poprzez uszkodzenie chromosomów, w których znajduje się materiał genetyczny. Ostateczny efekt biologiczny zależy od rodzaju promieniowania i wielkości dawki, a więc od ilości energii przekazanej napromieniowanemu obiektowi [2, 3].

### 1.1. PRZEMIANY FIZYKOCHEMICZNE W NAPROMIENIOWANYM MATERIALE BIOLOGICZNYM

Absorpcja energii promieniowania jonizującego może, w zależności od wielkości dawki, spowodować jonizację cząsteczki lub jej wzbudzenie do wyższych stanów energetycznych i następnie rozpad na wolne rodniki [2]. Całość tych procesów wzbudzeń, rozpadów i jonizacji nosi nazwę radiolizy, a wyzwolona w nich energia może zainicjować łańcuch przemian fizykochemicznych i biochemicznych w komórce lub przestrzeni międzykomórkowej, które doprowadzą do zmian i zaburzeń w ich strukturze i funkcjach biologicznych [2].

Rozróżniamy dwie drogi, na których działanie promieniowania może doprowadzić do zniszczenia żywej komórki: bezpośrednia i pośrednia (rys. 1). Bezpośrednie działanie jest wynikiem pochłonięcia promieniowania przez najważniejsze składniki komórek, tzw. „tarcze”, które wprost decydują o życiu komórek. Takimi składnikami są: DNA, RNA i niektóre enzymy. Jednakże RNA i enzymy występują w komórce w licznych kopiach i dlatego nie są tarczami krytycznymi dla przeżycia. Krytyczną tarczą jest DNA, w którym



Rys. 1. Działanie promieniowania jonizującego na komórkę

zawarta jest, zwykle w dwóch kopiach, pełna informacja o składzie i funkcjach komórki:

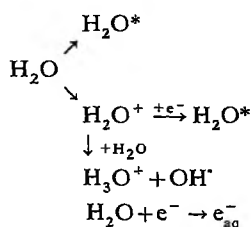
DNA → transkrypcja → RNA → translacja → białka (m.in. enzymy),

DNA → replikacja → DNA potomne (podwojenie DNA i przygotowanie komórki do podziału).

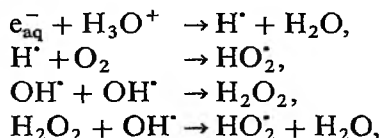
Uszkodzenie DNA może zakłócić przekazywanie informacji, doprowadzić do zatrzymania podziału komórki i jej śmierci lub do powstania nieprawidłowego RNA i nieprawidłowych białek, a zatem do całkowitej dezorganizacji komórki. Jednakże bezpośrednie „trafienie” i uszkodzenie DNA lub innych „tarczowych” cząsteczek komórkowych przez promieniowanie jest procesem mało prawdopodobnym, ponieważ cząsteczki te skupione są na bardzo małych obszarach. Podstawowym natomiast składnikiem jest woda, która stanowi ok. 70% masy komórki. Zatem kwanty promieniowania trafiają głównie w wodę, co też nie pozostaje bez zgubnych konsekwencji dla komórki. Pod wpływem promieniowania zachodzi bowiem radioliza wody i powstają produkty, które działają toksycznie na komórkę, gdyż są wśród nich krótko żyjące rodniki lub inne cząsteczki łatwo reagujące ze składnikami „tarczowymi” [2, 3].

## 1.2. USZKODZENIA SKŁADNIKÓW KOMÓRKOWYCH PRZEZ PRODUKTY RADIOLIZY WODY

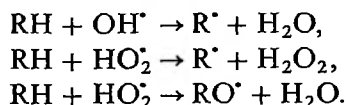
Pośród produktów, które powstają w wyniku radiolizy wody, rozróżniamy pierwotne i wtórne. Pierwotny akt absorpcji promieniowania jonizującego prowadzi do oderwania elektronu od macierzystej cząsteczki [5]. W czasie ok.  $10^{-16}$  s następuje jonizacja wody wskutek ruchu elektronu, który oddala się od macierzystego jonu  $H_2O^+$  i, tracąc energię na rzecz ośrodka, ulega termalizacji w czasie ok.  $10^{-13}$  s. Z jego udziałem możliwa jest reakcja rekombinacji i powstanie cząsteczki wzbudzonej  $H_2O^*$ , albo, w wyniku reakcji z  $H_2O$ , powstanie tzw. elektronu uwodnionego  $e_{aq}^-$  [5]:



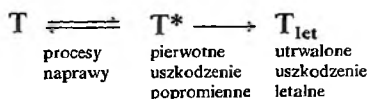
W następnym etapie, wraz z dyfuzją pierwotnych produktów radiolizy, zachodzą m.in. reakcje [2, 5]:



w wyniku których odtwarza się cząsteczka  $H_2O$  oraz powstają liczne tzw. produkty wtórne [5]. Wszystkie nietrwałe produkty radiolizy wody uszkadzają komórkę, jednak szczególnie silne właściwości toksyczne przejawiają rodniki  $OH^\cdot$ . Najczęściej na początku zachodzi odszczepienie rodnika  $H^\cdot$  z cząsteczki biologicznej  $RH$  (np. DNA) i przekształcenie jej w rodnik  $R^\cdot$  lub  $RO^\cdot$  [2].

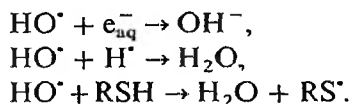


W wyniku dalszych przemian zachodzących w rodnikach utworzonych z DNA mogą nastąpić poważne uszkodzenia strukturalne, takie jak: (1) utlenienie lub utrata zasady, (2) rozerwanie wiązania wodorowego, łączącego komplementarne zasady, (3) rozerwanie jednej lub obu nici DNA, (4) wytworzenie wiązań krzyżowych [1 i lit. cyt., 3]. Uszkodzenia DNA mogą ulec enzymatycznej naprawie, ale mogą też ulec utrwaleniu, np. w wyniku reakcji ze składnikami środowiska, co prowadzi do śmierci komórki:



Wyróżnia się następujące rodzaje uszkodzeń DNA: (a) letalne (nieodwracalne), (b) subletalne (SLD), które mogą zostać naprawione enzymatycznie w krótkim czasie, np. po kilku godzinach, od ekspozycji na promieniowanie, (c) potencjalnie letalne (PLD), w których naprawa uszkodzenia zależy od różnych czynników obecnych w środowisku biologicznym. Bardzo trudne do prawidłowego naprawienia są m.in. uszkodzenia polegające na rozerwaniu obu nici DNA [1 i lit. cyt.].

Procesy naprawy pierwotnych uszkodzeń są jednym ze sposobów ochrony komórki przed zabójczym promieniowaniem. Inny mechanizm ochronny polega na zmniejszeniu prawdopodobieństwa oddziaływania wolnych rodników z cząsteczkami biologicznymi. Nie wszystkie bowiem wytworzone w procesie radiolizy rodniki, a w szczególności  $\text{OH}^\cdot$ , ze względu na swoją ogromną reaktywność, mają szansę dotrzeć w niezmienionej formie do DNA lub innych kluczowych składników komórki. Ulegają one łatwo dezaktywacji w reakcjach ze znajdującymi się w pobliżu uwodnionymi elektronami, atomami wodoru lub innymi składnikami komórki, w tym z cząsteczkami zawierającymi ugrupowania tiolowe  $-\text{SH}$ :



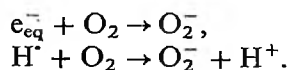
Powstają mniej toksyczne lub całkowicie nietoksyczne produkty, a zatem wymienione reakcje wywołują efekt promienioochronny [2, 3].

## 2. WZMACNIANIE EFEKTÓW POPROMIENNYCH

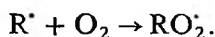
Omówione uprzednio popromienne procesy można rozpatrywać jako szkodliwe, zagrażające komórkom ze względu na niebezpieczeństwo mutacji lub śmierci. Jednakże te same destrukcyjne procesy wykorzystuje się, wręcz się je podsyca, do zniszczenia komórek nowotworowych w trakcie leczenia za pomocą promieniowania. W tym celu, oprócz stosowania dużych dawek lokalizowanych miejscowo z coraz większą precyzją, próbuje się równocześnie uczynić komórki nowotworowe bardziej podatnymi na promieniowanie. Aby wybiórczo zniszczyć tkankę nowotworową, należy wzmocnić w niej efekty popromienne, co można osiągnąć przez: (a) podtrzymywanie działania najbardziej toksycznych składników, (b) usuwanie czynników promienioochronnych i (c) zapobieganie procesom naprawy DNA. Takie wielorakie zadanie mogłyby spełnić substancje zdolne do usuwania ze środowiska komórkowego elektronów, atomów wodoru lub tioli, gdyż to przedłużałoby czas życia rodników  $\text{OH}^\cdot$  i tym samym zwiększało prawdopodobieństwo ich reakcji z DNA [2, 6].

## 2.1. PROMIENIUOCZULAJĄCE WŁAŚCIWOŚCI TLENU

Jedną z substancji, których obecność w napromienianym materiale biologicznym zwiększa efekty destrukcyjne i tym samym zmniejsza przeżywalność komórek, jest tlen cząsteczkowy. Ustalono, że zabicie komórki napromienianej w obecności tlenu wymaga dawki trzykrotnie niższej niż zabicie komórki w atmosferze azotu. Tlen jest naturalnym promieniuczulaczem. Jest obecny w każdej żywej komórce ssaka, dyfunduje do niej z pobliskich naczyń krwionośnych. Działanie promieniuczulające tlenu wynika z jego zdolności do reakcji z uwodnionymi elektronami i z atomami wodoru, co zapobiega dezaktywacji rodników hydroksylowych:



Ponadto tlen reaguje z rodnikami cząsteczek biologicznych, np. z rodnikami utworzonymi z DNA, powodując uszkodzenia [1, 3]:



Teoretycznie pomyślny dla terapii efekt tlenowy jest jednak paradoksalnie niekorzystny, ponieważ komórki nowotworowe w guzach są gorzej utlenowane niż komórki tkanki prawidłowej. Jest to wynikiem słabszego unaczynienia w miarę zbliżania się do centrum guza, jak również wynikiem zwiększonego metabolizmu tlenu w komórkach nowotworowych. Zniszczenie komórek niedotlenowanych (hipoksycznych), a więc i nowotworowych, wymaga zastosowania wyższych dawek promieniowania. Jest to bardzo niekorzystne dla organizmu pacjenta, ponieważ promieniowanie uszkadza również tkanki prawidłowe, które są bardziej promieniowrażliwe wskutek lepszego utlenowania [1]. Aby przeciwdziałać temu zjawisku, podejmowano próby dotlenowania hipoksycznych komórek nowotworowych przez umieszczenie pacjenta w specjalnie konstruowanych, wypełnionych tlenem, hiperbarycznych komorach. Procedura okazała się jednak zbyt skomplikowana i nieefektywna [7]. Pewne nadzieje na przezwyciężenie promieniooporności komórek hipoksycznych budzi zastosowanie nośników tlenu, np. związków perfluorowanych, które ułatwiają dyfuzję tlenu, podawanego w mieszaninie z  $\text{CO}_2$  do komórek nowotworowych [8, 9].

Chociaż nie udało się bezpośrednio wykorzystać dobroczynnego działania tlenu, to poznanie mechanizmu jego aktywności promieniuczulającej przyczyniło się do poznania innych substancji, które w podobny sposób mogą uwrażliwiać komórki nowotworowe na promieniowanie jonizujące.

## 3. ZWIĄZKI WSPOMAGAJĄCE PROMIENIOTERAPIĘ

Poszukuje się substancji, które podobnie jak tlen wiązałyby się trwale z uwodnionymi elektronami oraz odpowiednio reagowały z innymi składnikami, tak aby pozostawały nieprzereagowane rodniki  $\text{OH}^{\cdot}$ . Takie substancje,

dzięki którym przedłuża się czas życia rodników  $\text{OH}^{\cdot}$ , a w konsekwencji cytotoksyczny efekt promieniowania, nazywa się promieniuczulaczami [1]. Potencjalnymi promieniuczulaczami powinny być przede wszystkim związki o odpowiednim powinowactwie do elektronu, co można scharakteryzować wartością potencjału utleniającego. Potencjał utleniający substancji promieniuczulającej powinien być taki, aby wychwytywała ona elektrony szybciej, niż czynią to naturalne składniki komórkowe (DNA, RNA), jednakże nie tak szybko jak tlen, aby nie uwrażliwiać komórek dobrze utlenowanych. Warunek taki może być spełniony, gdy wartość potencjału utleniającego jest zawarta między  $-0,15\text{ V}$  (potencjał utleniający tlenu) a  $-0,6\text{ V}$  (potencjał utleniający DNA) [1].

Substancje chemiczne, naśladujące działanie tlenu w zmiataniu elektronów, są nazywane „prawdziwymi promieniuczulaczami” [3]. Znane są również związki, które wzmagają efekty popromienne na innej drodze, np. dzięki reakcjom z DNA lub z ugrupowaniami  $-\text{SH}$ ; nazywa się je substancjami wzmacniającymi efekty popromienne [1, 3, 10]. Zgodnie z opisem podanym przez Strykera [3] „prawdziwe promieniuczulacze” mają zdolność zwiększenia efektu popromiennego tylko wtedy, gdy się je stosuje jednocześnie z napromienianiem. Idealny promieniuczulacz nie powinien wykazywać właściwości toksycznych, gdy podawany jest samodzielnie i nie powinien być toksyczny dla komórek utlenowanych podczas napromieniania [1 i lit. cyt., 3, 11]. W odróżnieniu od „prawdziwych” (klasycznych) promieniuczulaczy, inne modulatory efektów popromiennych mogą przejawiać swoje działanie biologiczne, gdy się je stosuje w niewielkim odstępnie czasu przed ekspozycją na promieniowanie lub wkrótce po napromienianiu [1, 10, 12].

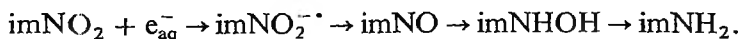
Promieniuczulające właściwości związków ocenia się wstępnie w badaniach przesiewowych, prowadzonych *in vitro* na hodowlach bakteryjnych lub tkankowych. Ilościowo wyraża je współczynnik promienioczulości. Dla tlenu współczynnik zwiększenia promienioczulości  $\text{OER} = 3$  ( $\text{OER} = \text{oxygen enhancement ratio}$ ). Jest to iloraz dawki potrzebnej do zabicia komórki znajdującej się w atmosferze azotu i dawki potrzebnej do zabicia komórki znajdującej się w atmosferze tlenu. Dla innych substancji współczynnik promienioczulości (oznaczany jako ER lub SER) definiuje się jako iloraz dawek promieniowania X, przy których przeżywa 1% komórek w hipoksycznych hodowlach, odpowiednio bez leku (kontrola) oraz zawierających określone stężenie leku [6]. Współczynnik ER zwykle przyjmuje wartości  $1 < \text{ER} < 3$ . Im jest wyższy, tym substancja jest aktywniejszym promieniuczulaczem.

### 3.1. HETEROAROMATYCZNE ZWIĄZKI NITROWE JAKO PROMIENIOUCZULACZE

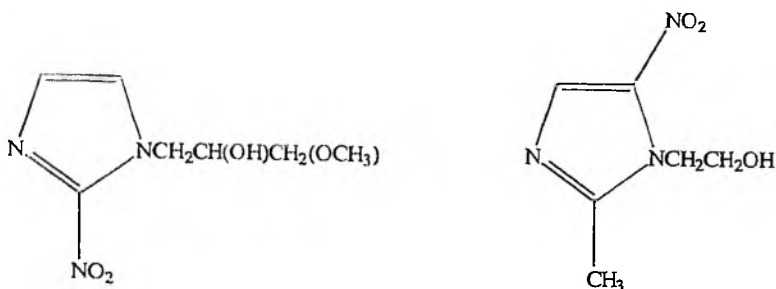
Poszukiwania potencjalnych promieniuczulaczy rozpoczęto od badania w tym kierunku tlenu azotu [13], następnie związków organicznych, mających zdolne do delokalizacji, sprzężone układy elektronowe, oraz nitrowych

pochodnych związków heterocyklicznych [1 i lit. cyt.]. Najodpowiedniejsze okazały się niektóre nitrowe pochodne imidazolu [1 i lit. cyt., 14–16], (rys. 2), o których sądzono, że zasłużą na miano „prawdziwych promieniuczulaczy” ze względu na zdolność do kaskadowych reakcji jednoelektronowych redukcji i odpowiednie potencjały utleniające, leżące w granicach od  $-0,3$  V do  $-0,5$  V.

Związki nitrowe reagują z uwodnionymi elektronami, dając krótko żyjące anionorodniki, które ulegają przekształceniom kolejno do nitrozozwiązków, pochodnych hydroksyloamin i amin [17–19]:

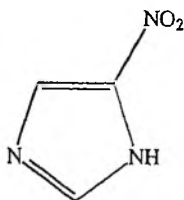


Badania *in vitro* potwierdzają, że wiele związków nitrowych selektywnie uczula komórki niedotlenowane na promieniowanie, a efektywność ich działania koreluje z powinowactwem elektronowym [15]. Niestety, promieniuczulające działanie związków nitrowych połączone jest zazwyczaj z bardzo silnym działaniem toksycznym zarówno na komórki utlenowane, jak i hipoksyczne. Nie spełniają zatem wszystkich warunków, jakie stawia się idealnym promieniuczulaczom. Pozytywną cechą promieniuczulaczy nitroimidazolowych jest jednak to, że działanie toksyczne na komórki nowotworowe jest silniejsze niż na komórki prawidłowe. Dwa spośród nitroimidazoli, metronidazol i misonidazol (rys. 2),



Misonidazol

Metronidazol



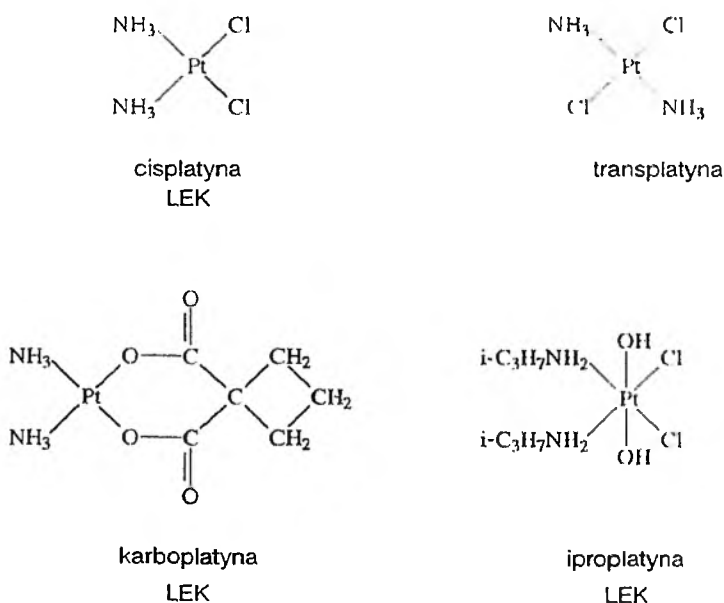
4(5)-nitro-imidazol

Rys. 2. Promieniuczulające związki nitrowe imidazolu

weszły do praktyki klinicznej, [1 i lit. cyt., 19, 20], lecz obydwie wykazują znaczne mankamenty, w szczególności nefro- i neurotoksyczność [21, 22, 24 i lit. cyt.], których być może będą pozbawione inne ich analogi, znajdujące się obecnie w badaniach przedklinicznych [1 i lit. cyt., 19, 20, 23, 25]. Oprócz pochodnych nitroimidazoli, obiektem badań i nadziei są inne grupy związków, np. pochodne nitrochinolin [26], niektóre amidy [27], lapachol, flawony, nitroimidazolowe pochodne estradiolu o właściwościach wiązania się z bogatymi w receptory estrogenowe nowotworami [24 i lit. cyt.].

#### 4. WSPÓLDZIAŁANIE PROMIENIOWANIA I ZWIĄZKÓW METALI

Substancji modulujących biologiczne efekty promieniowania jonizującego poszukuje się nie tylko pośród związków organicznych. Wydawało się, że dogodnymi czynnikami wzmacniającymi efekty popromienne powinny być związki metali. Ich sole i kompleksy mogą wszakże wykazywać: (1) odpowiednie właściwości redoksowe, a zwłaszcza powinowactwo do elektronu i zdolność do jednoelektronowych redukcji, (2) reaktywność w odniesieniu do grup tiolowych oraz (3) zdolność do tworzenia wiązań z DNA i utrwalania jego uszkodzeń [1 i lit. cyt., 28, 29]. Dodatkowo inspirującą rolę odgrywały pomysły informacyjne o synergistycznych efektach obserwowane w badaniach klinicznych nad kojarzonym stosowaniem promieniowania i znanych cytostatyków, zawierających metal, takich jak cisplatyna lub karboplatyna.



Rys. 3. Związki platyny wzmacniające efekty promienioterapii



Dlatego też systematycznym badaniom w zakresie wpływu związków metali na efekty popromienne poddano przede wszystkim leki platynowe, a następnie ich niektóre analogi chemiczne (rys. 3). Obserwacje efektów współdziałania związków metali (zwłaszcza cisplatyny) i promieniowania jonizującego prowadzono na hodowlach bakteryjnych [8, 11, 30 i lit. cyt., 31] i tkankowych [8, 30 i lit. cyt., 32–34], oraz *in vivo* na zwierzęcych nowotworach doświadczalnych [8, 11, 30 i lit. cyt., 35–43]. Badania kliniczne obejmują zasadniczo tylko cisplatynę i karboplatynę [44–49]. Najszerzej testowana klinicznie na aktywność promienioczułą jest cisplatyna, m.in. na nowotworach mózgu [11 i lit. cyt.], czerniaku [11 i lit. cyt.], nowotworach głowy i szyi [11 i lit. cyt., 44, 49], raku szyjki macicy [49].

Stopniowo rozszerzano zainteresowania na (a) inne kompleksy platyny(II) i platyny(IV), (b) kompleksy innych platynowców oraz (c) związki innych metali przejściowych. Wśród związków wymienionych w (a) i (b) szczególne miejsce zajmują kompleksy z ligandami, które *in spe* wykazują właściwości promieniowrażliwiające. Należą tutaj przede wszystkim kompleksy platynowców z pochodnymi nitroimidazolu [6, 16, 50 i lit. cyt. 51–57].

#### 4.1. CISPLATYNA – WŁAŚCIWOŚCI PROMIENIUCZUŁAJĄCE I MECHANIZM DZIAŁANIA

Właściwości promienioczułąjące cisplatyny zaobserwowano ponad 20 lat temu podczas doświadczeń, w których łączne stosowanie cisplatyny i promieniowania gamma lub X powodowało większy niż addytywny wzrost liczby zabitych komórek, zarówno bakteryjnych [11 i lit. cyt.], jak i znajdujących się w hodowlach tkankowych [11 i lit. cyt., 33]. W porównaniu z klasycznymi promienioczułaczami, za jakie uznaje się niektóre pochodne nitroimidazolu, modulujący wpływ cisplatyny można było określić jako umiarkowany [39, 58 i lit. cyt., 59, 60]. Zmierzony współczynnik zwiększenia śmiertelności napromienianych komórek hipoksycznych, ER, wynosił dla cisplatyny 1,3, podczas gdy dla nitroimidazoli ER = 2,8. Badania innych autorów prowadzone na hodowli komórek V79 (z płuc chomika), a przede wszystkim rozgraniczenie interpretacji wyników doświadczeń z zastosowaniem niskich (1–3 Gy) i wysokich (5–30 Gy) dawek promieniowania X, pozwoliło stwierdzić, że cisplatyna znacznie podwyższa popromienną śmiertelność komórek hipoksycznych (inkubowanych i napromienianych w warunkach beztlenowych), osiągając wartość ER = 2,3 przy zastosowaniu niskich dawek promieniowania, odpowiadających dawkom terapeutycznym [58]. Po inkubacji komórek w warunkach tlenowych natomiast, cisplatyna nie uczyła ich na niskie dawki promieniowania, a wartość ER bliska jest 1,0. Przy zastosowaniu wysokich dawek promieniowania zarówno w warunkach hipoksycznych, jak i utlenowanych nie obserwowano podwyższenia popromiennej śmiertelności komórek [58]. Podobne

działanie przejawia transplatyna, aczkolwiek nie jest tak efektywna jak jej izomer *cis* [1, 61].

Uzyskane wyniki, potwierdzone w innych pracach [29 i lit. cyt., 61], wskazują, że *cis*- i transplatyna zachowują się odmiennie niż klasyczne promieniuczulacze, działające na zasadzie powinowactwa elektronowego. Nitroimidazole bowiem, które są przedstawicielami klasycznych promieniuczulaczy, powodują obniżoną promieniowrażliwość komórek przy ekspozycji 1–3 Gy w porównaniu z dawkami wysokimi [58 i lit. cyt.]. Przypuszcza się, że te właściwości były przyczyną niepowodzeń obserwowanych podczas prób klinicznych, w których stosowano nitroimidazole i niskie, terapeutyczne dawki promieniowania [58]. Efektywniejsze współdziałanie cisplatyny i niskich dawek promieniowania dobrze rokuje dla zastosowania tego leku w chemioradioterapii.

Próby wyjaśnienia roli obojętnych kompleksów platyny(II) w modulowaniu efektów popromiennych w oparciu o mechanizm działania klasycznych promieniuczulaczy nie znajdują uzasadnienia, gdyż związki platyny(II) nie wykazują wystarczająco dużego powinowactwa do elektronu; potencjały redukcji Pt(II) do Pt(I), zarówno w *cis*-, jak i transplatynie, są rzędu  $-1,0$  V (dla porównania  $E_7^1 \text{O}_2/\text{O}_2^- = -155$  mV) [1 i lit. cyt.]. Wyniki badań radiacyjnych również wskazują, że oba kompleksy są słabymi zmiataczami elektronów; stałe szybkości dla reakcji cisplatyny z  $e_{aq}^-$  obliczono jako  $1,2 \cdot 10^{10}$ , dla transplatyny  $1,3 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  [1 i lit. cyt.]. Nieco niższe wartości stałych szybkości zmiatania uwodnionych elektronów otrzymano z badań radiacyjnych imidazolowych analogów cisplatyny i karboplatyny [62 i lit. cyt.]. Można zatem przypuszczać, że kompleksy platyny(II) nie będą konkurować ani z rodnikami  $\text{OH}^\cdot$  ani z cząsteczkami biologicznymi w szybkości zmiatania elektronów, a *trans*- i *cis*-platyny, i prawdopodobnie innych kompleksów platyny, nie można zaliczyć do „prawdziwych promieniuczulaczy”, ponieważ ich współdziałanie z promieniowaniem nie zasadza się na powinowactwie do elektronu i naśladowaniu działania tlenu [1 i lit. cyt., 32]. Również mechanizm z udziałem innych niż uwodniony elektron rodników powstających w trakcie radiolizy materiału biologicznego nie wydaje się odgrywać poważnej roli, ponieważ dodatkowe zwiększenie liczby zabitych komórek obserwuje się nawet wtedy, gdy cisplatynę podaje się po zakończeniu napromieniowania, kiedy takich krótko żyjących rodników już nie ma [11 i lit. cyt.]. Mechanizm oparty na reakcjach związków platyny z cząsteczkami zawierającymi ugrupowania tiolowe nie znalazł poparcia w badaniach eksperymentalnych [1, 32]. Istotne znaczenie wydaje się mieć modyfikacja popromiennych uszkodzeń DNA przez cisplatynę i związki pokrewne [1, 58, 60 i lit. cyt., 63, 64].

Taka hipoteza logicznie wynika z tego, że reakcje z DNA stanowią podstawę cytotoksycznej aktywności cisplatyny i jej analogów. Promieniowanie jonizujące również wywołuje zmiany w DNA, przy czym niektóre z nich mają charakter uszkodzeń letalnych, inne określa się jako subletalne (SLD) lub potencjalnie letalne (PLD). Jak już wspomniano, uszkodzenia typu SLD i PLD są

enzymatycznie naprawiane, dzięki czemu komórki mogą przeżyć i normalnie wykonywać swoje funkcje. Niektóre czynniki, jak np. hipertermia, hamują procesy naprawy uszkodzeń i w ten sposób zmniejszają odsetek komórek przeżywających [34, 37 i lit. cyt.]. Zaobserwowano, że pewne hodowle komórek nowotworowych, znane ze swej promieniooporności, spowodowanej wzmocnionymi procesami naprawy uszkodzeń DNA, utrzymywane w warunkach hipertermicznych stawały się znacznie bardziej wrażliwe na promieniowanie [37 i lit. cyt.]. Przypuszcza się, że również w obecności kompleksów platyny zmniejsza się frakcja przeżywających komórek, dzięki zahamowaniu naprawy radiacyjnie indukowanych uszkodzeń DNA [11, 37, 65 i lit. cyt.]. O zdolności cisplatyny do hamowania procesów naprawy świadczy fakt, że lek ten działa, gdy jest dawkowany wkrótce po napromienianiu, nie działa natomiast, gdy jest stosowany przed napromienianiem, co sugeruje, że oddziaływanie zachodzi na etapie naprawy uszkodzeń DNA, a nie ich indukcji [11, 58 i lit. cyt.]. Przypuszczenia o roli cisplatyny w modyfikacji uszkodzeń DNA znalazły dalsze potwierdzenie w badaniach porównawczych *in vitro* na różnych liniach komórek wrażliwych i opornych zarówno na sam lek, jak i na promieniowanie [11, 37]. Stwierdzono, że w niektórych wypadkach (np. w komórkach V79 z płuc chomika) cisplatyna powoduje zahamowanie naprawy uszkodzeń typu PLD [11], w innych (np. w ludzkich komórkach raka jajnika lub raka szyjki macicy) zaobserwowano hamujący wpływ leku na naprawę uszkodzeń typu SLD [37, 65 i cyt.]. W wielu jednak doświadczeniach nie uzyskano podstaw do jednoznacznych interpretacji [65 i lit. cyt.].

Mechanizm synergistycznego współdziałania cisplatyny z promieniowaniem daleki jest jeszcze od wyjaśnienia. Kluczową rolę przypisuje się specyficznym reakcjom z matrycowym DNA, trudno jednak je wyszczególnić. Prawdopodobnie nie są to reakcje, które leżą u podstaw aktywności przeciwnowotworowej, ponieważ pozbawiony takiej aktywności izomer *trans* przejawia dużą zdolność wzmacniania efektów popromiennych [1, 29 i lit. cyt., 59]. Niektórzy autorzy nie wykluczają ponadto udziału innych składowych w mechanizmie działania [11 i lit. cyt., 58]. Richmond i wsp. [11 i lit. cyt.] na podstawie badań *in vitro* znajdują podstawy, aby sądzić, że efekt synergistyczny jest wynikiem nałożenia się kilku procesów: (1) reakcji cisplatyny z uwodnionymi elektronami i innymi wolnymi rodnikami, (2) reakcji, w których pośrednim produktem jest Pt(I) oraz (3) modyfikacji uszkodzonej radiacyjnie struktury DNA przez utworzenie wiązań z Pt(II).

#### 4.2. ANALOGI CISPLATYNY – WŁAŚCIWOŚCI PROMIENIOMODULUJĄCE I MECHANIZM DZIAŁANIA

Prowadzone równocześnie badania nad analogami cisplatyny, chociaż nie są tak zaawansowane jak dla związku macierzystego, wskazują, że stosowane obecnie cytostatyki, karboplatyna i iproplatyna, oraz niektóre inne obojętne

kompleksy platyny, o stwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej, współdziałają z promieniowaniem, dając efekt supraaddytywny [30, 65 i lit. cyt., 66, 67].

Najgruntowniejsze badania nad promieniuczulającym działaniem kompleksów platyny, które znajdowały się w próbach przedklinicznych, prowadzili Nias i Szumiel ze wsp. [59, 67, 68]. Przedmiotem badań były w szczególności *cis*-dichlorobis(cyklopentyloamina)platyna(II) (PAD) oraz *cis*-dichlorobis(izopropyloamina)-*trans*-dihydroksoplatyna(IV), która została wprowadzona w roku 1986 do leczenia pod nazwą iproplatin (iproplatin). Ustalono, że w odniesieniu do hodowli komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) obydwie związki wykazują synergistyczne współdziałanie z promieniowaniem X, a ostateczny efekt zależy od fazy cyklu komórkowego i od sposobu dawkowania [67]. Korzystne jest, aby promieniowanie i lek działały letalnie na komórki znajdujące się w różnych fazach cyklu. Związek PAD ma zdolność hamowania syntezy DNA, co powoduje zmniejszenie przechodzenia komórek z fazy G1 do S; zatrzymane w fazie G1 komórki są najbardziej wrażliwe na cytotoksyczne działanie promieniowania [67 i lit. cyt.]. Oba związki działały skuteczniej, gdy stosowano odpowiednio niskie dawki, aby nie wywołać oporności na lek, a jednocześnie zapewnić optymalny efekt uwrażliwiający komórki hipoksydyczne [69]. Dalszych prac nad działaniem PAD zaniechano, ponieważ związek ten bardzo trudno rozpuszcza się w wodzie i z tego powodu został wycofany z badań klinicznych [69 i lit. cyt.]. Prace nad iproplatiną są kontynuowane [11 i lit. cyt., 61, 69–71], aczkolwiek nie jest ona lekiem zbyt szeroko stosowanym.

### **Badania przedkliniczne nad efektami promieniuczulającymi karboplatyny**

Spośród analogów cisplatyny największe zainteresowanie jako potencjalny promieniuczulacz budzi karboplatyna [30, 48, 65 i lit. cyt., 66]. Ten lek drugiej generacji, wprawdzie mniej aktywny od cisplatyny, pozbawiony jest jednak nefro- i neurotoksyczności, co umożliwia podawanie go w dużych dawkach, zapewniających wysoki poziom stężenia we krwi pacjenta, warunek istotny dla promienioterapii. Badania współdziałania karboplatyny z promieniowaniem X przeprowadzone na hodowli komórek nowotworowych RIF1 wykazały, że wprawdzie lek ten działa mniej efektywnie niż cisplatyna, jednakże ze względu na jego mniejszą toksyczność oczekuje się, że wyniki w skojarzonym leczeniu klinicznym będą przynajmniej takie same jak dla cisplatyny. Eksperyment miał również na celu określenie wpływu leku na procesy naprawy uszkodzeń DNA. Podstawowym mechanizmem działania wydaje się zahamowanie naprawy uszkodzeń typu SLD, z niewielkim udziałem innych, lecz trudnych do ustalenia, reakcji. Wykluczono natomiast udział procesów naprawy uszkodzeń typu PLD [30].

Badany w tym samym eksperymencie, znajdujący się wówczas (1986 r.) w próbach klinicznych analog cisplatyny, etylenodiaminamalonianoplatyna(II) (EDMP), wykazywał również, podobny jak karboplatyna, efekt supraaddytywny. Różnice dają się jednak zauważyć w mechanizmie działania; oceniono, że EDMP powoduje ok. 40% zahamowania procesów naprawy uszkodzeń SLD, podczas gdy karboplatyna hamuje naprawę niemal w 100%. Obydwa badane związki są jednak mniej aktywne niż cisplatyna [30]. Wyniki te odnoszą się do utlenowanych komórek RIF1, a nie hipoksycznych, gdzie efekt może być większy, jak sugerują badania wykonane wcześniej dla karboplatyny [30 i lit. cyt.].

Kolejne badania nad modyfikacją efektów popromiennych przez karboplatynę w porównaniu z cisplatyną przeprowadzono na hodowli ludzkich komórek raka języka, NH-1 [65]. Stosowano promieniowanie X w dawkach 2 Gy, pojedynczo lub seriami, a leki podawano w 3 wersjach: przed i po napromienianiu oraz jednocześnie z napromienianiem. Żaden ze związków nie wzmacniał efektu popromiennego, gdy był stosowany przed napromienianiem; oba natomiast podwyższały efekty, gdy podano je po napromienianiu (po 3 godzinach). Największe wzmocnienie następowało przy jednoczesnym podaniu leku i napromienianiu serią dawek; współczynniki ER osiągały niezwykle wysokie wartości, ER cisplatyny = 3,9 oraz ER karboplatyny = 3,2. Przy stosowaniu dawek pojedynczych i jednoczesnym podaniu leku nie obserwowano zwiększenia efektu. Autorzy sądzą, że podstawowym mechanizmem są tutaj procesy utrwalania subletalnych uszkodzeń DNA, ponieważ przy równoczesnym stosowaniu leku i serii dawek promieniowania układy enzymatyczne nie zdolają dokonać napraw, podczas gdy przy napromienianiu pojedynczymi dawkami bezpośrednie naprawy są możliwe. Ze względu na charakter hodowli wykluczono mechanizm polegający na uczulaniu komórek hipoksycznych oraz mechanizm związany z naprawą uszkodzeń PLD [65]. Analiza wyników prowadzi do wniosku, że *in vitro* karboplatyna i cisplatyna działają podobnie, przy czym optymalne efekty można uzyskać przy równoczesnym stosowaniu leku i napromieniania.

O istotnym znaczeniu zaburzeń naprawy DNA dla efektu promieniouczulającego świadczą wyniki prac Yanga i wsp. [63, 64]. W badaniach *in vitro* autorzy zaobserwowali, że efekt cytotoksyczny karboplatyny jest wzmacniany przez napromienianie, a jego wielkość zależy od sprawności mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA w danych liniach komórkowych. W szczególności komórki linii UV41 z upośledzoną zdolnością naprawy uszkodzeń polegających na jednoczesnym zerwaniu obu nici DNA (uszkodzenie ds-DNA) giną przy znacznie niższych dawkach promieniowania niż komórki ze sprawną naprawą, takie jak komórki linii K1 i AA8. Z tymi wynikami koreluje współczynnik promienioczułości, który dla komórek linii UV41 obliczono jako 1,7, a dla pozostałych jako 1,3. Udowodniono ponadto, że pod wpływem promieniowania następuje wzrost liczby międzyniciowych wiązań karboplatyny z DNA

(ds-DNA). Ten wzrost może być, przynajmniej częściowo, odpowiedzialny za wystąpienie efektu promieniuczulającego, zwłaszcza w komórkach wrażliwych na karboplatynę.

### **Działanie karboplatyny i promieniowania w ocenie klinicznej**

Wyniki badań klinicznych nad skojarzonym stosowaniem karboplatyny z promieniowaniem potwierdzają opinię, że lek ten może znaleźć zastosowanie w chemioradioterapii [44, 48 i lit. cyt.]. Pomyślne wyniki uzyskano w próbach, w których wraz z promieniowaniem stosowano karboplatynę łącznie z innymi cytostatykami, takimi jak 5-fluorouracyl lub peplomycyna [44]. Przeprowadzona na takiej zasadzie kuracja u pacjentów z zaawansowanym rakiem jamy ustnej doprowadziła do osiągnięcia bardzo wysokiej (97,6%) pozytywnej odpowiedzi na leczenie (61% — odpowiedź całkowita, 36,6% — odpowiedź częściowa), podczas gdy stosowanie samej chemioterapii lub radioterapii nigdy nie prowadzi do tak pomyślnych reakcji. Po zakończeniu leczenia wykonano zabiegi chirurgiczne, które w wielu przypadkach byłyby niemożliwe bez przedoperacyjnej chemioradioterapii [44].

### **Badania nad mechanizmem działania analogów cisplatyny**

Efektywność poszukiwań nowych środków wspomagających promienioterapię zależy w dużym stopniu od poznania mechanizmu działania dotychczas stosowanych leków. Wnioski uzyskane w badaniach nad cisplatyną mogą być bardzo przydatne w rozpatrywaniu mechanizmu działania jej analogów, chociaż nie wolno dokonywać zbyt daleko idących uogólnień. Szczegółowy mechanizm musi być badany i analizowany indywidualnie dla każdego związku platyny. Duże różnice w aktywności poszczególnych kompleksów oraz zależność efektu biologicznego od parametrów eksperymentu świadczą, że mechanizm jest skomplikowany, łączący w różnym stopniu reakcje z czynnikami dezaktywującymi rodniki OH<sup>•</sup> oraz bezpośrednio oddziaływanie z DNA i innymi kluczowymi cząsteczkami biologicznymi.

Interesujące jest, że aktywnymi czynnikami promieniomodulującymi są nie tylko związki platyny o właściwościach cytostatycznych, lecz również inne kompleksy (np. transplatyna) [1, 29 i lit. cyt., 42]. Ten brak współzależności między aktywnością przeciwnowotworową a zdolnością promieniowrażliwiająca wskazuje, że reakcje kompleksów platyny z DNA odpowiedzialne za efekt przeciwnowotworowy nie wpływają bezpośrednio na hamowanie naprawy uszkodzeń promiennych [1].

Nie ulega wątpliwości, że podobnie jak cisplatyna, również jej analogi nie działają na zasadzie powinowactwa do elektronu, nie są zatem klasycznymi lekami promieniowrażliwiającymi; proponuje się określanie ich mianem czynników wzmacniających (lub wspomagających) skutki promienioterapii [1].

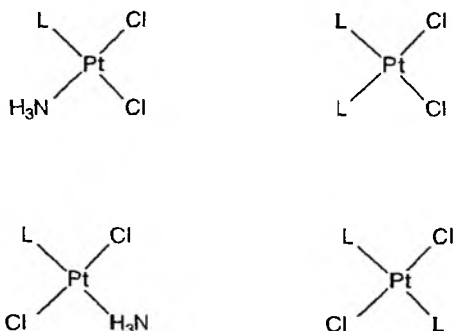
## 5. KOMPLEKSY PLATYNY I PLATYNOWCÓW Z LIGANDAMI NITROHETEROCYKLIKZNYMI

Wychodząc z założenia, że ostateczny popromienny efekt cytotoksyczny może być wynikiem wielu procesów, wydawało się, że wyjątkowo skuteczne w chemioterapii powinny być kompleksy platyny z nitroimidazolami [1, 6, 14, 16, 28, 29, 50–57]. Oczekiwano, że będą one łączyć właściwości „prawdziwych” promieniuczulaczy, ze względu na obecność ligandów o dużym powinowactwie do elektronów, z właściwościami modyfikatorów, zdolnych do pogłębiania uszkodzeń w komórce, ze względu na powinowactwo jonu centralnego do pirymidynowych i purynowych zasad DNA. Sądzono ponadto, że kompleks odegra rolę nośnika, doprowadzającego elektrofilowy ligand do cząsteczki DNA, która po oddaniu elektronu łatwo ulegnie dalszej destrukcji [29]. Oczekiwania wydawały się tym bardziej uzasadnione, że skoordynowanie serii pochodnych nitro-1H-imidazolu z  $Pt^{2+}$  powodowało wzrost potencjału utleniającego grupy nitrowej o 100–200 mV [28], co sugeruje, że kompleksy powinny efektywniej niż ligandy wychwytywać uwodnione elektrony lub elektrony niesparowane, generowane w cząsteczkach biologicznych [1]. Podwyższenie potencjału utleniającego jest spowodowane efektem indukcyjnym, jaki pojawia się w cząsteczce w wyniku utworzenia wiązania koordynacyjnego między metalem a azotem N-3 pierścienia imidazolowego [1].

### 5.1. NITROHETEROCYKLIKZNE KOMPLEKSY PLATYNY

Systematyczne badania mające na celu zarówno poznanie mechanizmu działania tej grupy potencjalnych promieniuczulaczy, jak i wyselekcjonowanie skutecznego leku, podjęto na początku lat osiemdziesiątych [28, 29, 51, 54 i lit. cyt., 72, 73]. Przeprowadzono liczne syntezy nowych kompleksów należących zasadniczo do dwóch serii związków o ogólnych wzorach  $Pt(NO_2Im)_2Cl_2$  (tzw. biskompleksy) oraz  $Pt(NH_3)(NO_2Im)Cl_2$  (tzw. monokompleksy), gdzie  $NO_2Im$  oznacza pochodną nitroimidazolu. Oprócz ligandów nitroimidazolowych do syntezy kompleksów metal-promieniuczulacz stosowano inne związki, jak np. podstawione nitrotiazole, nitrofurany [29 i lit. cyt.], nitroksylowe pochodne aminopirydyny i aminopiperidyny [1 i lit. cyt.].

Najbardziej interesujące wydawały się kompleksy z tymi ligandami, które jako wolne związki znajdowały się w próbach klinicznych, tj. misonidazol i metronidazol (rys. 4). Pierwsze wyniki badań *in vitro* związku  $cis-Pt(metro\text{-}nidazol)_2Cl_2$  na komórkach jajnika chomika (CHO) wskazywały na jego dużą aktywność,  $ER = 2,4$  [14]. Późniejsze jednak eksperymenty nie potwierdziły korzystniejszych właściwości promieniuczulających tego związku i innych bis-nitroimidazolowych kompleksów w porównaniu z samymi ligandami [1, 28



Rys. 4. Kompleksy platyny z ligandami nitroimidazolowymi. L = metronidazol, misonidazol i inne ligandy nitroheterocykliczne

i lit. cyt.]. Wynika to prawdopodobnie z małego stopnia penetracji tego typu związków do wnętrza komórki [1]. Lepszymi czynnikami wspomagającymi popromienny efekt okazały się monokompleksy  $\text{Pt}(\text{NH}_3)(\text{NO}_2\text{Im})\text{Cl}_2$ , zawierające mieszane ligandy obojętne. Polepszenie parametrów przypisuje się obecności skoordynowanej cząsteczki  $\text{NH}_3$ , która dzięki zdolności do tworzenia wiązań wodorowych powoduje silniejsze wiązanie kompleksu z receptorem leku (DNA) [1]. Ponadto biskompleksy mogą słabiej oddziaływać z DNA wskutek większych przeszkód przestrzennych niż w monokompleksach [29].

Prace nad syntezą, testowaniem i mechanizmem działania kompleksów zawierających skoordynowane cząsteczki promienioczułacza prowadzono przede wszystkim w zespołach Skova i Farrella [28, 29 i lit. cyt.] oraz Balesa [14, 16]. Wyniki testów biologicznych uzyskane w poszczególnych grupach związków: (a)  $\text{PtCl}_2(\text{nitroimidazole})_2$ , (b)  $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)(\text{nitroimidazole})$ , (c)  $\text{PtCl}_2(\text{ANT})_2$  ( $\text{ANT} = 2\text{-amino-5-nitroiazol}$ ), próbowano korelować z następującymi parametrami charakteryzującymi cząsteczki: (a) wielkością potencjału utleniającego liganda i kompleksu, (b) zdolnością wiązania z DNA, (c) reaktywnością z grupami  $-\text{SH}$ , (d) budową przestrzenną. Niektóre wyniki, wybrane z prac eksperymentalnych różnych autorów przedstawiono w tab. 1.

### Potencjały redukcji

W obu grupach kompleksów, bis i mono, potencjały utleniające, ( $E_{1/2}$ ,  $E_1^7$ ) mierzone metodą polarograficzną, są w porównaniu z wolnymi ligandami na ogół bardziej dodatnie o 100–200 mV [1, 28]. Nie zaobserwowano jednak wyraźnej zależności między wartościami  $E$  lub  $\Delta E$  dla poszczególnych kompleksów a ich aktywnością promienioczułającą,  $ER$ , co sugeruje, że ważniejszą rolę niż elektropowinowactwo powinny odgrywać oddziaływania z grupami  $-\text{SH}$  lub DNA.



Tabela 1. Właściwości kompleksów platyny z nitrozwiązkami

Związek	Wzrost promienio- czułości [6, 28]		$E_{1/2}$ (mV) <sup>b</sup> [28, 51, 52]	$\Delta E$ (mV) <sup>b</sup> [1, 14, 28, 51, 61, 70–72]	Zawartość Pt w DNA <sup>c</sup> [29]	Wpływ na aktywność enzymu <sup>d,e</sup> [1, 28, 29, 52]
	ER <sup>a</sup>	$c_1$				
misonidazol	1,3	100	–380			– <sup>d</sup>
<i>trans</i> -PtCl <sub>2</sub> (miso) <sub>2</sub>	1,2	100		150	4	– <sup>d</sup>
<i>trans</i> -PtCl <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> )(miso)	1,3	100		150		
<i>cis</i> -PtCl <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> )(miso)			–275	140		55 <sup>e</sup>
	1,25	100		110		
metronidazol	1,11		–480			– <sup>d</sup>
<i>cis</i> -PtCl <sub>2</sub> (metro) <sub>2</sub>			–270	116	1	– <sup>d</sup>
	1,1	100	–470	200		
<i>cis</i> -PtCl <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> )(metro)	1,07	100		140		60 <sup>e</sup>
4(5)-nitroimidazol	1,18		–618			+ <sup>d</sup>
<i>cis</i> -PtCl <sub>2</sub> (5-nitroim) <sub>2</sub>	1,08		–420			
<i>cis</i> -PtCl <sub>2</sub> (4-nitroim) <sub>2</sub>	1,03		–420			
<i>cis</i> -PtCl <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> )(5-nitroim)	1,28		–418			+ + <sup>d</sup>
<i>cis</i> -PtCl <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> )(4-nitroim)	1,16	100	–420	200		+ <sup>d</sup>
ANT	1,3					
<i>trans</i> -PtCl <sub>2</sub> (ANT) <sub>2</sub> (k-N-3)	1,6	100		nikła zmiana	250	
<i>trans</i> -PtCl <sub>2</sub> (ANT) <sub>2</sub> (k-NH <sub>2</sub> )	1,15	100			60	
<i>trans</i> -PtCl <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>					5	12 <sup>e</sup>
<i>cis</i> -PtCl <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1,3	10			6	12 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> ER – wzrost promienioczułości w hipoksycznych komórkach CHO, przy stężeniu  $c_1$  [ $\mu\text{mol dm}^{-3}$ ];

<sup>b</sup>  $\Delta E = (E_{1/2} \text{ kompleksu}) - (E \text{ wolnego liganda})$ ; obie wielkości mierzone w identycznych warunkach; <sup>c</sup> zawartość Pt [ $\text{ng}/10^6$  komórek]; <sup>d</sup> zdolność wiązania z DNA mierzona jako zdolność do zahamowania endonukleazy restrykcyjnej; względna ocena aktywności („–” nie hamuje, „+” „++” działa hamująco) [1, 28, 52]; <sup>e</sup> stężenie związku, [ $\mu\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ ], przy którym następuje 10% zahamowania aktywności enzymu BamHI [29]. Skróty: nitroim – nitroimidazol; miso – misonidazol; metro – metronidazol; ANT – 2-amino-5-nitroiazol.

### Reakcje z –SH

Reakcje między kompleksami a ugrupowaniami tiolowymi przeprowadzono, stosując DTT (ditiotreitrol) oraz NPSH (niebiałkowe związki sulfhydrylowe komórki). Stwierdzono, że reaktywność kompleksów platyny z –SH jest niższa niż ligandów, co wskazuje, że nie może ona odgrywać istotnej roli w mechanizmie uczulania komórek na promieniowanie [28].

### Oddziaływania z DNA

Do badań wiązania kompleksów z DNA zastosowano metodę opartą na reakcjach plazmidów z enzymami restrykcyjnymi. Użyto formy liniowej plazmidu pSV2-gpt i potraktowano endonukleazą BamHI, która rozpoznaje sekwencje CCTAG/G, oraz endonukleazą EcoRI, która rozpoznaje sekwencje CTAA/G, prowadząc do rozcięcia DNA i powstania 2 fragmentów pod wpły-

wem każdego z enzymów [29 i lit. cyt.]. Utworzenie wiązania przez kompleks metalu z DNA w pobliżu miejsca restrykcyjnego utrudnia reakcję z enzymem, wskutek czego pozostaje więcej nie rozciętego plazmidu (DNA) [29]. Analizując skład produktów reakcji, można określić i porównać preferencje związków do obszaru bogatego (gdy występuje hamowanie aktywności BamHI) lub uboższego (gdy występuje hamowanie aktywności enzymu EcoRI) w zasady guaninowe. Zaobserwowano, że podobnie jak cis- i transplatyna, wszystkie badane kompleksy platyny hamują w większym stopniu działanie enzymu BamHI niż enzymu EcoRI. Zatem uprzywilejowanymi miejscami reakcji są reszty gnaninowe [29 i lit. cyt.]. Dzięki połączeniu metody enzymatycznej z atomową spektroskopią absorpcyjną, za której pomocą oznaczano zawartość platyny w komórkach CHO po inkubacji, można było ocenić ogólną zdolność kompleksów do wiązania z DNA. Zgodnie z oczekiwaniami stwierdzono, że monokompleksy, które są efektywniejszymi promieniuczulaczami niż biskompleksy, również w większym stopniu wiążą się z DNA. Jednakże inne wyniki nie wskazują tak jednoznacznie na współzależność między promieniowrażliwością (*ER*) a zdolnością wiązania z DNA [29]. Potwierdzają natomiast, że właściwość wiązania kompleksu z DNA jest niewątpliwie „zasługą” obecności platyny, gdyż ligandy nitroheterocykliczne, z wyjątkiem 4-nitroimidazolu, nie hamowały działania endonukleaz [74].

## 5.2. PROMIENIOMODULUJĄCE DZIAŁANIE NITROIMIDAZOŁOWYCH KOMPLEKSÓW PLATYNOWCÓW

Zainteresowanie właściwościami promieniomodulującymi kompleksów z ligandami nitroimidazolowymi obejmuje, oprócz platyny, związki innych platynowców. Stosunkowo dużo prac poświęcono nitroimidazolowym związkom rutenu(II), które w porównaniu z kompleksami platyny są bardziej biernie kinetycznie i, dzięki temu, mniej toksyczne [28, 73–75]. Przesłankami wskazującymi na racjonalny wybór rutenu jako nośnika promieniuczulającego liganda do DNA są: (1) zdolność do tworzenia silnych wiązań z zasadami purynowymi i pirymidynowymi oraz (2) właściwości przeciwnowotworowe niektórych jego związków [55 i lit. cyt.]. Dotychczas syntetyzowano i testowano na aktywność promieniomodulującą związki rutenu(II):  $\text{RuCl}_2(\text{dms})_2\text{L}_n$ ,  $\text{RuCl}_2(\text{tms})_m\text{L}_n$ ,  $\text{RuBr}_2(\text{dms})_2\text{L}_n$ , gdzie *dms* = S-skoordynowana cząsteczka dimetylosulfotlenku, *tms* = S-skoordynowana cząsteczka tetrametylenosulfotlenku, L = pochodne 2-, 4- lub 5-nitroimidazolu (tab. 2) [6, 54, 55].

Na podstawie zebranych wyników stwierdzono, że najlepsze właściwości promieniuczulające mają  $\text{RuCl}_2(\text{dms})_2(4\text{NO}_2\text{Im})_2$  oraz  $\text{RuCl}_2(\text{tms})_2(4\text{NO}_2\text{Im})_2$  (*ER* = 1,6 przy *c* = 200  $\mu\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ ). Mogą się na to składać następujące czynniki: (a) wysoki wzrost potencjału utleniającego skoordynowanego liganda, (b) tworzenie w środowisku biologicznym produktów hydrolizy łatwo

Tabela 2. Właściwości nitroimidazolowych kompleksów rutenu [1, 6, 28]

Związek	$C_{PE}$ ( $\mu\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ )	$PE^a$	$E_{1/2}^b$ (mV)	$\Delta E^c$ (mV)	$ER^d$	Reaktyw- ność z tiolami <sup>e</sup>
4NO <sub>2</sub> Im	400	0,058	-685		1,2	23
RuCl <sub>2</sub> (dms <sub>o</sub> ) <sub>2</sub> (4NO <sub>2</sub> Im) <sub>2</sub>	200	0,10	-615	70	1,6	0
RuCl <sub>2</sub> (tms <sub>o</sub> ) <sub>2</sub> (4NO <sub>2</sub> Im) <sub>2</sub>	200	0,13	-605	80	1,6	2
RuBr <sub>2</sub> (dms <sub>o</sub> ) <sub>2</sub> (4NO <sub>2</sub> Im) <sub>2</sub>	200	0,32	-645	40	1,25	0
NMe <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> Im	200	0,49	-535		1,3 (1,2)	0
RuCl <sub>2</sub> (dms <sub>o</sub> ) <sub>2</sub> (NMe <sub>4</sub> NOIm) <sub>2</sub>		0,53	-500	35	1,35	
RuCl <sub>2</sub> (tms <sub>o</sub> ) <sub>2</sub> (NMe <sub>4</sub> NOIm) <sub>2</sub>	200	0,53	-500	35	1,4	0
2NO <sub>2</sub> Im	400	0,0031	-400			30
RuCl <sub>2</sub> (dms <sub>o</sub> ) <sub>2</sub> (2NO <sub>2</sub> Im) <sub>2</sub>	200	0,52	-385	15		0
2NO <sub>2</sub> Im		0,003	-445		1,3	
RuCl <sub>2</sub> (dms <sub>o</sub> ) <sub>2</sub> (2NO <sub>2</sub> Im) <sub>2</sub>		0,50	-435	10	1,4	
miso		0,75	-400		1,3	
RuCl <sub>2</sub> (dms <sub>o</sub> ) <sub>2</sub> (miso) <sub>2</sub>		0,77	-385	15	1,4	
De-miso		0,12	-389		1,3	
RuCl <sub>2</sub> (dms <sub>o</sub> ) <sub>2</sub> (De-miso) <sub>2</sub>		0,14	-367	22	1,4	

<sup>a</sup>  $PE$  (wydajność klonowania) – miara toksyczności, oznaczana w hodowli hipoksycznych komórek CHO przy stężeniu  $c_{PE}$ . Wyższe wartości  $PE$  oznaczają niższą toksyczność [6]; <sup>b</sup>  $E_{1/2}$  = potencjał utleniający; <sup>c</sup>  $\Delta E = (E_{1/2} \text{ kompleksu}) - (E \text{ wolnego liganda})$ , mierzone w identycznych warunkach; <sup>d</sup>  $ER$  – iloraz dawek promieniowania, przy których przeżywa 1% komórek w hodowlach hipoksycznych, odpowiednio w próbie kontrolnej (bez związku) i po wprowadzeniu testowanego związku [6]; <sup>e</sup> % obniżenia poziomu NPSH (niebiałkowe grupy tiolowe) w ekstraktach komórkowych. Skrót: 4NO<sub>2</sub>Im = 4-nitroimidazol; NMe<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>Im = N-metylo-4-nitroimidazol; 2NO<sub>2</sub>Im = 2-nitroimidazol; miso = misonidazol; De-miso = desmetylomisonidazol.

wchodzących w reakcje z DNA [55 i lit. cyt.] oraz (c) charakterystyczna dla kompleksów z 4-nitroimidazolem obecność grupy N-H(1), co ułatwia stabilizację adduktu DNA-Ru, dzięki możliwości powstania wiązań wodorowych [1, 55].

### Porównanie właściwości kompleksów platyny(II) i rutenu(II)

W tab. 3 zestawiono parametry charakteryzujące związek ( $\Delta E$  i zdolność do wiązania z DNA) z wielkością efektu promieniuczulającego ( $ER$ ). Związki rutenu(II) są aktywniejsze od związków platyny(II) zawierających taki sam ligand ( $ER_{Ru} > ER_{Lig} > ER_{Pt}$ ), pomimo że mają niższe wartości  $\Delta E$ . Można zatem sądzić, że wielkość potencjału utleniającego, wbrew wcześniejszym przypuszczeniom nie ma decydującego wpływu na promieniuczulające właściwości *in vitro*. Rola oddziaływań z DNA również wydaje się niejednoznaczna, ponieważ tylko jeden spośród aktywnych kompleksów rutenu, RuCl<sub>2</sub>(dms<sub>o</sub>)<sub>2</sub>(4NO<sub>2</sub>Im)<sub>2</sub>, hamował działanie enzymu restrykcyjnego [6, 54, 55]. Zdolność tego 6-koordynacyjnego kompleksu do reakcji z DNA podaje w wątpliwość wcześniejsze sugestie, że związki stwarzające duże zawady przestrzenne nie mogą tworzyć adduktów z kwasami nukleinowymi. Przyczyny różnic w wartościach  $ER$  nie

Tabela 3. Porównanie właściwości nitroimidazolowych kompleksów rutenu(II) i platyny(II)

Związek	ER <sup>a</sup>	$\Delta E^b$	Zdolność do wiązania z DNA <sup>d</sup>
<i>cis</i> -PtCl <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> )(miso)	1,25	140	+
RuCl <sub>2</sub> (dmso) <sub>2</sub> (miso) <sub>2</sub>	1,4	15	-
miso	1,3		-
<i>cis</i> -PtCl <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> )(4NO <sub>2</sub> Im)	1,16	200	+
RuCl <sub>2</sub> (dmso) <sub>2</sub> (4NO <sub>2</sub> Im) <sub>2</sub>	1,6	70	+
RuCl <sub>2</sub> (tmsso) <sub>2</sub> (4NO <sub>2</sub> Im) <sub>2</sub>	1,6	80	-
4NO <sub>2</sub> Im	1,2		+

<sup>a,b,d</sup> jak w tab. 1.

można się też dopatrzeć w reakcjach z komórkowymi tiolami. Zarówno kompleksy platyny, jak i rutenu wykazują niską reaktywność.

Powyższe analizy potwierdzają, że w materiale biologicznym przebieg procesów współdziałania kompleksów metali i promieniowania jonizującego jest bardzo złożony. Wskazują przy tym na znaczenie określonych parametrów, charakteryzujących związek chemiczny, nie prowadzą jednak do ustaleń zależności typu SAR lub QSAR.

Podobne badania, chociaż mniej systematycznie, prowadzono nad nitroheterocyklicznymi kompleksami innych platynowców [14, 16, 51, 53, 74–83]. Testowane były m.in. kompleksy palladu *trans*-[PdX<sub>2</sub>(L)<sub>2</sub>], gdzie X = Cl, Br; L = metronidazol, misonidazol [1 i lit. cyt., 29, 51, 76]. Związki te ulegają jednak szybkiej dysocjacji w roztworze wodnym, uniemożliwiając ocenę właściwości biologicznych wyjściowego kompleksu [51]. Pomyślne wyniki w badaniach aktywności *in vitro* uzyskano dla karboksylanowych kompleksów rodu(II), zawierających aksjalnie związane ligandy nitroimidazolowe [1 i lit. cyt.]. Do nich należy uzyskany w krystalicznej postaci [Rh<sub>2</sub>(O<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>{1-(2-hydroksy-3-metoksypropylo)-2-metylo-5-nitroimidazol}<sub>2</sub>]. Jednakże w badaniach *in vivo* nie stwierdzono aktywności karboksylanowych kompleksów rodu(II) [1 i lit. cyt.].

## 6. KIERUNKI POSZUKIWAŃ PROMIENIUOCZULAJĄCYCH ZWIĄZKÓW INNYCH METALI

Pomyślne, chociaż dalekie jeszcze od wyraźnego sukcesu, rezultaty badań klinicznych nad zastosowaniem związków platyny w chemioterapii stymulują i podtrzymują poszukiwania nowych promieniuczulaczy pośród związków metali. Najbardziej zaawansowane są badania nad analogami *cis*-platyny oraz nitroheterocyklicznymi kompleksami platyny i rutenu. Związki, znajdujące się obecnie na wcześniejszych etapach badań można podzielić na następujące grupy:

1. Związki platyny z ligandami cyjaninowymi [81], które selektywnie akumulują się w mitochondriach [84] lub w komórkach nowotworowych *in vitro* [85, 86] i *in vivo* [87].

2. Błękity platynowe, w których metal występuje na różnych stopniach utlenienia i może brać udział w wewnątrzkomórkowych procesach redoksowych, co sprzyja modyfikacji efektów popromiennych [1 i lit. cyt.].

3. Związki o dużym powinowactwie do elektronu. Zaliczyć tutaj można niektóre sole i kompleksy Cu(II), zwłaszcza kompleksy z pochodnymi imidazolu [88]. Przyczyną obserwowanego *in vitro* efektu promieniuczulania jest zarówno proces redukcji, szczególnie preferowany w komórkach hipoksycznych, jak i powstający w tym procesie toksyczny produkt Cu(I).

Kompleks nikielu(II) z lapacholem,  $\text{NiL}_2$ , (L = lapachol); można go uznać za umiarkowany promieniuczulacz ze względu na wartość  $ER = 1,3$  (przy  $c = 100 \mu\text{M}$ ) osiąganą *in vitro* w komórkach CHO [1]; zasługuje na uwagę, gdyż jest całkowicie nietoksyczny. Przypuszcza się, że działa podobnie jak nitroimidazole, co znajduje poparcie w podobieństwie wartości potencjałów redukcji:  $E_{1/2}$  misonidazolu =  $-385 \text{ mV}$ ;  $E_{1/2}$   $\text{Ni}(\text{lapachol})_2 = -360 \text{ mV}$  [1 i lit. cyt.]. Dane eksperymentalne zdają się wykluczać znaczenie reakcji z tiolami i oddziaływanie z DNA.

Do tej grupy należą dwurdzeniowe kompleksy renu z pochodnymi nitropirazolu  $[\text{Re}_2\text{O}_3\text{Cl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{C}_3\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_2)_2]$  [77].

4. Związki metali wykazujące jednocześnie powinowactwo do elektronu i zdolność wiązania z DNA. Odpowiedni potencjał utleniający mają sole ferrocenyłowe ( $\text{FeCp}_2^+$ , gdzie Cp = cyklopentadien), które jednocześnie są zdolne do wiązania DNA. Właściwości promieniuczulające stwierdzono zarówno w testach *in vivo*, jak i *in vitro* (*in vitro*  $ER = 2$  przy  $c = 10 \mu\text{m}$ , *in vivo*  $E = 1,3$  przy dawce 200 mg/kg) [1 i lit. cyt.]. Mechanizm działania nie został wyjaśniony [89].

Do tej grupy związków należą aminowe i porfirynowe kompleksy Co(III). Właściwości promieniuczulające stwierdzono również u jonu heksaaminokobaltanowego(III)  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$  oraz chelatu z 1,10-fenantroliną  $\text{cis}-[\text{Co}(\text{fenantrolina})_2(\text{NO}_2)_2]^+$ , który łatwo reaguje z DNA [1 i lit. cyt.].

5. Związki metali reagujące z ugrupowaniami tiolowymi. Należy tutaj zaliczyć karboksylany rtęci, żelazicyjanki oraz karboksylany rodu(II). Już w latach 70. stwierdzono w badaniach *in vitro* na hodowlach bakteryjnych i *in vivo* na myszach, że karboksylanowe sole rtęci mają zdolność znacznego zwiększenia efektu napromieniania, co korelowało z powinowactwem do grup tiolowych [1 i lit. cyt.].

Znane i wykorzystywane w analizie jest powinowactwo żelazicyjanków do grup tiolowych. Podjęte na tej podstawie próby potwierdziły przypuszczenia, że związki te mogą działać promieniuczulająco [1 i lit. cyt.].

Mechanizmowi opartemu na wiązaniu z komórkowymi tiolami przypisuje się promieniuczulające właściwości karboksylanów rodu(II), obserwowane *in vitro* [32].

6. Inne związki metali. Sporadyczne doniesienia informują o właściwościach modyfikowania promienioczułości w hodowlach bakteryjnych przez różne związki metali: Ag(I), Cu(I) i Cu(II), Zn(II), Hg(II), Rh(II), Ru(II), Ru(III), Co(III), Fe(III), [81 i lit. cyt.] oraz Pb(II), Ni(II), Hg(II), Se(IV) [90].

## ZAKOŃCZENIE

Pomyślne wyniki chemiopromienioterapii z udziałem cisplatyny i karboplatyny przyczyniły się do intensywnego rozwoju badań nad związkami metali w celu znalezienia środków leczniczych korzystnie modulujących efekty popromienne. Badaniem obejmuje się nie tylko nowe związki platyny i innych platynowców, lecz również związki innych metali. Niewątpliwie, pomocne przy racjonalnym poszukiwaniu nowych promienioczułaczy byłoby gruntowe poznanie mechanizmu ich działania. Obecnie problem ten daleki jest od wyjaśnienia. Próbuje się przede wszystkim ustalić, indywidualnie dla każdego związku, które z podstawowych składowych tego procesu, takich jak powinowactwo do elektronu, zdolność do reakcji z komórkowymi cząsteczkami o charakterze tioli oraz właściwości tworzenia silnych i specyficznych wiązań z DNA, odgrywają istotną rolę. Najbardziej zaawansowane badania dotyczą platynowców. Wynika z nich, że cisplatyna, karboplatyna oraz ich analogi wywołują efekt promieniuczulający dzięki tworzeniu specyficznych wiązań z DNA, skutecznie zaburzających procesy naprawy uszkodzeń popromiennych. Związki rodzaju natomiast swoje działanie promieniuczulające mogą zawdzięczać reaktywności w odniesieniu do elektronu lub grup tiolowych.

Należy jeszcze raz podkreślić, że dotychczas, podobnie jak w chemioterapii, najważniejszymi związkami metali dla promienioterapii są obojętne kompleksy platyny(II). Jednakże wyniki prac nad nowymi, zawierającymi metal, czynnikami promieniuczulającymi pozwalają przypuszczać, że arsenał chemiopromienioterapeutyków może się wkrótce znacznie wzbogacić. Nie można wykluczyć, że związki innych metali okażą się efektywniejsze od związków platyny.

## Podziękowanie

Wyrażam wdzięczność Pani profesor Irenie Szumiel za przeczytanie manuskryptu niniejszej pracy oraz za cenne uwagi i sugestie.

Pracę przygotowano w ramach badań własnych, finansowanych przez Uniwersytet Wrocławski (2015/W/WCH/98).

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] N. Farrell, *Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents*, [w:] *Catalysis by Metal Complexes*, B. R. James, R. Ugo, Eds, Reidel-Kluwer, Dordrecht 1989, chapter 8, s. 183–207.

- [2] S. L. Zgliczyński, Red., [w:] *Radiologia*, PZWL, Warszawa 1989.
- [3] J. A. Stryker, [w:] *Radiation Oncology*, New Hyde Park 1986.
- [4] S. Helleman, E. E. Vokes, Świat Nauki, 1996, 63(11), 88.
- [5] J. Kroh, Red., [w:] *Wybrane zagadnienia chemii radiacyjnej*, Warszawa 1986.
- [6] P. K. L. Chan, *Can. J. Chem.*, 1989, 67, 508.
- [7] J. M. Henk, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1981, 7, 1125.
- [8] B. A. Teicher, T. S. Herman, R. E. Hopkins, et al., *ibid.*, 1991, 21, 969.
- [9] S. Stern, M. Guichard, *Radiother. Oncol.*, 1996, 41, 143.
- [10] C. N. Coleman, *Stem. Cells*, 1996, 14, 10.
- [11] E. B. Douple, *Platinum Metals Rev.*, 1985, 29, 118.
- [12] J. M. Brown, *Br. J. Cancer*, 1993, 67, 1163.
- [13] P. Howard-Flanders, *Nature*, 1957, 180, 1191.
- [14] J. R. Bales, P. J. Sadler, C. J. Coulson, M. Laverick, A. H. W. Nias, *Br. J. Cancer*, 1982, 46, 701.
- [15] G. E. Adams, I. R. Flockhart, C. E. Smithen, I. J. Stratford, P. Wardman, M. E. Watts, *Radiat. Res.*, 1976, 67, 9.
- [16] J. R. Bales, M. A. Mazid, P. J. Sadler, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1985, 795.
- [17] A. M. Rauth, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1984, 10, 1293.
- [18] A. J. Varghese, G. P. Whitmore, *Chem. Biol. Interact.*, 1981, 36, 141.
- [19] Z. V. Kuropteva, M. E. Kudryavtsev, *Chem. Phys. Reports*, 1995, 14, 1691.
- [20] C. N. Coleman, C. J. Beard, L. Hlatky et al., *Biochemical modifiers: hypoxic cell sensitizers*, [w:] *Radiation Oncology: Technology and Biology*, P. M. Mauch, J. S. Loeffler Eds, W. B. Saunders, Philadelphia 1994, s. 90-112.
- [21] S. Dische, M. I. Saunders, M. E. Lee, G. E. Adams, I. R. Flockhart, *Br. J. Cancer*, 1977, 35, 567.
- [22] T. H. Wasserman, T. L. Philips, R. J. Johnson, C. J. Gomer, G. A. Lawrence, W. Sadee, R. A. Marques, V. A. Levin, G. VanRaalte, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1979, 5, 775.
- [23] K. Sasai, Y. Shibamoto, M. Takahashi, L. Zhou, H. Hori, H. Nagasawa, T. Shibata, S. Inayama, M. Abe, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1990, 26, 112.
- [24] H. Ali, R. Ouellet, J. N. DaSilva, J. E. Van Lier, *J. Chem. Research (S)*, 1993, 92.
- [25] S. Sassai, Y. Shibamoto, M. Takahashi, M. Abe, J. Wang, L. Zhou, S. Nishimoto, T. Kagiya, *Jap. J. Cancer Res.*, 1989, 80, 1113.
- [26] K. A. Skov, *Anti-Cancer Drug Des.*, 1994, 9, 103.
- [27] G. Calcutt, S. M. Ting, A. W. Preece, *Br. J. Cancer*, 1970, 24, 380.
- [28] K. A. Skov, N. P. Farrell, *Int. J. Radiat. Biol.*, 1990, 57, 947.
- [29] K. A. Skov, H. Adomat, D. C. Conway, N. P. Farrell, *Chem.-Biol. Interactions*, 1987, 62, 117.
- [30] A. C. Begg, P. J. van der Kolk, J. Emond, H. Bartelink, *Radiother. Oncol.*, 1987, 9, 157.
- [31] A. C. Begg, P. J. van der Kolk, L. Dewit, H. Bartelink, *Int. J. Radiat. Biol.*, 1986, 50, 871.
- [32] R. Chibber, I. J. Stratford, P. O'Neill, P. W. Sheldon, I. Ahmed, B. Lee, *ibid.*, 1985, 48, 513.
- [33] E. B. Douple, R. C. Richmond, [w:] *Cisplatin, Current Status and New Developments*, A. W. Prestayko, S. T. Crooke, S. K. Carter, Eds, Academic Press, New York 1980, s. 125-147.
- [34] G. P. Raaphorst, H. Yang, D. E. Wilkins, C. E. Ng, *Int. J. Hyperthermia*, 1996, 12, 801.
- [35] A. H. W. Nias, M. Laverick, I. Szumiel, [w:] *Progress in Radio-oncology*, vol. II, Ed. K. H. Karcher, Raven Press, New York 1982, s. 213-222.
- [36] I. Szumiel, A. H. W. Nias, *Br. J. Cancer*, 1976, 33, 450.
- [37] G. P. Raaphorst, G. Wang, D. Stewart, C. E. Ng, *Int. J. Oncol.*, 1995, 7, 1373.
- [38] W. Budach, *Radiother. Oncol.*, 1997, 42, 181.

- [39] L. Dewit, *Int. J. Radiat. Oncol.*, 1987, **13**, 403.
- [40] A. C. Begg, *ibid.*, 1990, **19**, 1183.
- [41] P. Walter, M. Korbelik, I. Spadinger, K. Skov, *Rad. Oncol. Invest.*, 1993, **137**.
- [42] A. H. W. Nias, *Int. J. Radiat. Biol.*, 1985, **48**, 297.
- [43] D. E. Wilkins, D. P. Heller, G. P. Raaphorst, *Anticancer Res.*, 1993, **13**, 2137.
- [44] T. Kirita, K. Ohgi, M. Tsuyuki, N. Kamikaido, K. Yamamoto, M. Sugimura, *J. Surg. Oncol.*, 1996, **63**, 240.
- [45] M. Al-Sarraf, T. F. Pajak, V. A. Marcial et al., *Cancer*, 1987, **59**, 259.
- [46] D. J. Adelstein, V. M. Sharan, A. S. Earle et al., *Cancer Treat Rep.* 1986, **70**, 761.
- [47] N. Zamboglou, W. Achterrath, T. Schnabel et al., *Cancer Invest.*, 1992, **10**, 349.
- [48] F. A. Calvo, D. Ortiz de Urbina, O. Abuchaibe, J. Aristu y M. Santos, *Revista Española de Fisiología*, 1989, **45**, 315.
- [49] J. L. Lagrange, P. Y. Bondiau, E. Tessier, P. Chauvel, N. Renee, M. Ch. Etienne, G. Milano, *Int. J. Cancer*, 1996, **68**, 452.
- [50] P. C. Hydes, M. J. H. Russell, *Cancer and Metastasis Reviews*, 1988, **7**, 67.
- [51] N. Farrell, T. M. Gomes Carneiro, F. W. B. Einstein, T. Jones, K. A. Skov, *Inorg. Chim. Acta*, 1984, **92**, 61.
- [52] N. Farrell, K. A. Skov, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1043.
- [53] F. D. Rochon, P. Ch. Kong, R. Melanson, K. A. Skov, N. Farrell, *Inorg. Chem.*, 1991, **30**, 4531.
- [54] P. K. L. Chan, K. A. Skov, B. R. James, N. P. Farrell, *Chem.-Biol. Interactions*, 1986, **59**, 247.
- [55] P. K. L. Chan, P. K. H. Chan, D. C. Frost, B. R. James, *Can. J. Chem.*, 1988, **66**, 117.
- [56] E. Duhmke, *Strahlentherapie*, 1985, **161**, 367.
- [57] F. M. Macdonald, P. J. Sadler, *Magn. Resonance Chem.*, 1991, **29**, 52.
- [58] M. Korbelik, K. A. Skov, *Radiat. Res.*, 1989, **119**, 145.
- [59] P. Lelieveld, M. A. Scoles, J. M. Brown, R. F. Kallman, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1985, **11**, 111.
- [60] H. J. M. Groen, S. Sleijfer, C. Meijer, H. H. Kampinga, A. W. T. Konings, E. G. E. De Vries, N. H. Mulder, *Br. J. Cancer*, 1995, **72**, 1406.
- [61] K. A. Skov, M. Korbelik, B. Palcic, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1989, **16**, 1281.
- [62] E. Kalecińska, J. Kaleciński, J. Kuduk-Jaworska, *Radiat. Phys. Chem.*, 1997, **50**, 381.
- [63] L.-X. Yang, E. Double, H.-J. Wang, *Int. J. Radiat. Biol.*, 1995, **68**, 609.
- [64] L.-X. Yang, E. Double, *Radiat. Res.*, 1995, **143**, 302.
- [65] J. H. M. Schwachofer, R. P. M. A. Crooijmans, J. Hoogenhout, H. B. Kal, A. G. M. Theeuwes, *Int. J. Radiat. Oncol.*, 1991, **20**, 1235.
- [66] Y. Aratani, K. Yoshiga, H. Muzuuchi, A. Jo, K. Tanimoto, K. Sakurai, *Anticancer Res.*, 1997, **17**, 2535.
- [67] A. H. W. Nias, I. Szumiel, *J. Clin. Hematol. Oncol.*, 1977, **7**, 562.
- [68] E. Bocian, M. Laverick, A. H. W. Nias, *Br. J. Cancer*, 1983, **47**, 503.
- [69] Ph. G. Edwards, A. H. W. Nias, *Cell Tissue Kinet.*, 1986, **19**, 419.
- [70] M. Laverick, M. Gordon, P. R. N. Kind, B. M. Slavin, A. H. W. Nias, *Br. J. Cancer*, 1986, **53**, 761.
- [71] J. A. O'Hara, E. B. Double, R. C. Richmond, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1986, **12**, 1419.
- [72] J. Butler, B. M. Hoey, A. J. Swallow, *Radiat. Res.*, 1985, **102**, 1.
- [73] K. A. Skov, N. P. Farrell, H. Adomat, *ibid.*, 1987, **112**, 273.
- [74] J. R. Bales, C. J. Coulson, D. W. Gilmour, M. A. Mazid, S. Neidle, R. Kuroda, B. J. Peart, C. A. Ramsden, P. J. Sadler, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 432.
- [75] P. K. L. Chan, K. A. Skov, B. R. James, N. P. Farrell, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1986, **12**, 1059.



- [76] N. Farrell, T. M. Gomes de Carneiro, *Inorg. Chim. Acta*, 1987, **126**, 137.
- [77] K. P. Maresca, D. J. Rose, J. Zubieta, *ibid.*, 1997, **260**, 83.
- [78] J. Kuduk-Jaworska, M. Kubiak, T. Głowiak, *Trans. Met. Chem.*, 1994, **19**, 403.
- [79] V. Callaghan, D. M. L. Goodgame, R. P. Tooze, *Inorg. Chim. Acta*, 1983, **78**, L1.
- [80] D. T. T. Yapp, S. J. Retting, B. R. James, K. A. Skov, *Inorg. Chem.*, 1997, **36**, 5635.
- [81] B. A. Teicher, S. A. Holden, *Radiat. Res.*, 1987, **109**, 58.
- [82] F. D. Rochon, R. Melanson, N. Farrell, *Acta Cryst. C*, 1996, **49**, 1703.
- [83] J. Kuduk-Jaworska, [w:] *Poszukiwania cytotatycznych związków koordynacyjnych platyny*, Wydawnictwo UW, Wrocław 1993.
- [84] L. V. Johnson, M. L. Walsh, L. B. Chen, *J. Cell. Biol.*, 1981, **88**, 526.
- [85] I. C. Summerhayes, T. J. Lampidis, S. D. Bernal, J. J. Nadakavukaren, K. K. Nadakavakaren, E. L. Shephard, L. B. Chen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1982, **79**, 5292.
- [86] S. D. Bernal, T. J. Lampidis, I. C. Summerhayes, L. B. Chen, *Science*, 1982, **218**, 1117.
- [87] S. Zigman, P. Gilman, Jr, *Science*, 1980, **208**, 188.
- [88] I. P. Hesselwood, W. A. Cramp, D. C. H. McBrien, P. Williamson, K. a. K. Lott, *Br. J. Cancer*, 1978, **37**, 95.
- [89] A. M. Joy, D. M. L. Goodgame, I. J. Stratford, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1989, **16**, 1053.
- [90] P. Frisk, A. Saetre, B. Couce, B. Stenerlow, J. Carlson, U. Lindh, *Biomaterials*, 1997, **10**, 263.

Praca wpłynęła do Redakcji 29 października 1998



**WOKÓŁ PROBLEMU  
BIOLOGICZNEGO ZNACZENIA CHROMU**  
PROBLEMS CONCERNING THE VALUE  
OF CHROMIUM IN BIOLOGICAL SYSTEMS

**Gabriela Gałuszka, Maria Cieślak-Golonka**

*Instytut Chemii Nieorganicznej i Metalurgii Pierwiastków Rzadkich,  
Politechnika Wroclawska, ul. Smoluchowskiego 23, 50-370 Wrocław*

---

Abstract

Wprowadzenie

Glukoza i jej rola w organizmie

Chrom(III) jako składnik tzw. czynnika tolerancji glukozy

Negatywne działanie chromu(III) na organizmy

Mechanizm działania GTF

Chemia koordynacyjna Cr(III) w odniesieniu do układów biologicznych

Oligopeptydy chromowe (LMWCr)

GTF i LMWCr jako efekty działania mechanizmów obronnych komórki przed ksenobiotykami?

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

## ABSTRACT

Chromium was discovered in 1797 by Louis Nicolas Vauquelin, a French chemist. The element has valences that range from (-2) to (+6). Under environmental conditions chromium in compounds exists in the trivalent and hexavalent state [1]. Chromium was recognized as an essential trace element in 1959 [28]. The essentiality of Cr(III) was established examining rats fed a Torula yeast diet which proved to be Cr-deficient. Rats developed glucose intolerance which could be reversed only by addition of Cr(III) to the diet. Chromium deficiency in humans results in symptoms comparable to those associated with diabetes and cardio-vascular diseases [16]. The Cr(III) complex potentiating the insulin action was called GTF (glucose tolerance factor). The yeast GTF has been found to be a low molecular weight molecule comprised of Cr(III), nicotinic acid, glycine, glutamic acid and cysteine. Among the several possible mechanisms by which GTF might act, *in vivo* and *in vitro* results suggest that the most likely mechanism is a direct enhancement of the insulin activity *via* facilitating its bonding to cellular receptors [29]. As Cr(III) was recognized as an essential element, dietary intake has been found to range from 13 to 56 µg [40]. However, in contrast to Cr(VI) it is still unanswered question on the level of Cr(III) toxicity [40]. Studies of Cr(III) cellular uptake have determined that much of the intracellular Cr(III) is associated with the nucleus. It has also been shown that Cr(III)-based supplements like Cr(III) picolinate can cause chromosome aberrations in human lymphocytes (Tab. 1). The bioinorganic chemistry of Cr(III) ion is based on investigation of numerous Cr(III) complexes with ligands of biological relevance [1]. With few exceptions, they are six coordinate with the main characteristic of relative kinetic inertness in aqueous solutions. This, for example, rules out the possibility of chromium presence in the enzyme activity centre. Being a hard Lewis acid chromium(III) has an affinity towards oxygen and nitrogen donor ligands. There are several monomeric and dimeric species which may serve as models for GTF (Tab. 2, Fig. 4). As for over 30 years the investigators tried to isolate GTF without success, the view of non-essentiality of this ion received more support [10, 32, 36]. Recently, a candidate for the biologically active form of chromium, low molecular weight substance (LMWCr) has been isolated by Yamamoto *et al.* [69]. LMWCr is an oligopeptide with the molecular weight approximately 1500 which binds 4 chromium ions per molecule [Tab. 3]. The oligopeptide comprises of glycine, cysteine, glutamate and aspartate. Among various model compounds (Fig. 4) the trimer  $[\text{Cr}_3\text{O}(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_3)_6(\text{H}_2\text{O})_3]$  was found to be active and was proposed for a treatment for adult-onset diabetes [73].

In conclusion, it appears very likely that four decades of intensive research on biological chromium resulted in finding the answer to the question on the essentiality of this element. The "new GTF", i.e. the active chromium containing species, primarily functions as the activator of insuline receptors whereas the "old GTF" may serve rather as a readily absorbed chromium dietary supplement.

---

## WPROWADZENIE

Chrom, pierwiastek przejściowy leżący w szóstej grupie układu okresowego, został odkryty w 1798 r. przez francuskiego chemika L. N. Vauquelina. Jego nazwa wywodzi się z greckiego słowa *chromos* – barwny i jest odzwierciedleniem różnokolorowych związków, jakie może tworzyć [1].

Analiza oddziaływania chromu na organizmy żywe wykazała jego zarówno pozytywne, jak i negatywne właściwości. Są one związane z dwoma trwałymi stopniami utlenienia, na których występuje chrom: +3 i +6. Za niekorzystny, a nawet szkodliwy uważany jest chrom na szóstym stopniu utlenienia, wykazujący działanie kancerogenne, teratogenne i mutagenne [2–6]. Ta forma jest łatwo wchłaniana przez organizm w drodze transportu aktywnego. Najważniejszą przyczyną aktywności mutagennej są właściwości utleniająco-redukujące tego jonu. W trakcie przyswajania przez organizm, dzięki obecności licznych reduktorów biologicznych łatwo przechodzi do formy Cr(III) [7]. Ważne jest jednak, aby do redukcji doszło poza komórką, ponieważ jeśli nastąpi ona w komórce, produkty metabolizmu, czyli Cr(V), Cr(IV) i Cr(III) oraz wolne rodniki mogą bezpośrednio oddziaływać z DNA. Efektem tego oddziaływania może być rozerwanie nici, powstawanie wiązań krzyżowych między niemi DNA oraz cząsteczkami DNA i białek. To wszystko powoduje niebezpieczeństwo genotoksyczności. Kancerogenność tej formy chromu objawia się możliwością wywoływania raka płuc [2, 3, 5, 6].

Dobroczynna moc chromu była do tej pory wiązana z trzecim stopniem utlenienia tego pierwiastka. Jednak bardzo słaba rozpuszczalność związków Cr(III) w wodzie przy pH 7 powoduje, iż jon ten w bardzo małym stopniu przechodzi przez błonę komórkową [8–10].

Chrom znajdujący się we krwi może być wiązany do transferyny i albuminy. Transferyna jest białkiem o masie 77 kDa, mającym dwa miejsca wiążące: A i B, które różnią się powinowactwem do jonów żelaza i chromu. Domena A jest preferowana przez jony żelazowe, B natomiast przez jony chromu. Jeśli możliwości transferyny do wiązania jonów Cr(III) zostaną całkowicie wykorzystane, albumina przejmuje część jonów, odciążając w ten sposób transferynę [10].

Biorąc pod uwagę zdolności wchłaniania jonu Cr(III) przez organizm człowieka, określono dawkę niezbędną do utrzymania optymalnego poziomu tego pierwiastka. Uznano, że dzienne zapotrzebowanie konieczne dla normalnego rozwoju człowieka wynosi ok. 13–56 µg. Wyznaczenie dokładniejszego zakresu jest bardzo trudne, gdyż popyt na chrom zależy od spożywanych pokarmów. Jedzenie słodczy np. powoduje wzrost wydalania chromu z moczem, a co za tym idzie, zwiększa zapotrzebowanie na ten pierwiastek. Ogólnie stwierdzono jednak, iż zawartość chromu w diecie w pełni pokrywa zapotrzebowanie na ten pierwiastek. Do żywności chrom przedostaje się głównie z pokarmem roślinnym, ponieważ rośliny pobierają rozpuszczalne formy tego pierwiastka z gleby.

Poziom chromu w tkankach zwierzęcych szacuje się na 0,02–2 ppm, jednak jego ilość jest zależna od rodzaju tkanki, wieku oraz cech osobniczych. U człowieka chrom jest rozmieszczony dość równomiernie. Najwięcej można go znaleźć we włosach (200–2000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), płucach (140  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), nerkach (40  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) i wątrobie (30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Prawidłowy poziom chromu we krwi wynosi 20–30  $\mu\text{g}/\text{l}$ . Wydalanie wraz z moczem wynosi około 10  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ . Zarówno w wymienionych, jak i w pozostałych organach, stężenie chromu maleje wraz z wiekiem. Wyjątek stanowią płuca, w których ilość tego pierwiastka rośnie. Tłumaczy się to akumulacją pierwiastka wdychanego wraz z zanieczyszczonym powietrzem [11].

Chrom występuje w wysokich stężeniach w kwasach nukleinowych [12], jednak jego funkcja nie została jeszcze dokładnie poznana. Uznano go także za czynnik związany z prawidłowym funkcjonowaniem tarczycy [12, 13]. Badania wykazały również, że Cr(III) może działać jako antyutleniacz, uczestnicząc w przemianie toksycznego  $\text{CCl}_4$  w rodniki trichlorometylowe [14]. Spełnia także istotną funkcję w metabolizmie białek, wchodzi w skład niektórych enzymów oraz pobudza ich aktywność. Niedawno stwierdzono również, że zarówno proste związki kompleksowe Cr(III) z 5-fluorouracylem, jak i mieszane z tym właśnie ligandem oraz histydyną, wykazują wyższą aktywność antynowotworową niż sam 5-fluorouracyl, znany lek antynowotworowy [15].

Podkreśla się obecność chromu w metabolizmie lipidów, a także cholesterolu [16]. W 1968 r. Schroeder przedstawił hipotezę głoszącą, że niedobór chromu ma znaczący wpływ na zachorowalność na choroby układu krążenia i serca (cyt. za [13]). Jego sugestia spowodowała początek intensywnych badań mających na celu bardziej szczegółowe wyjaśnienie tej zależności. Porównywano zmniejszoną wartość stężenia tego pierwiastka w aorcie osób zmarłych na skutek chorób serca w stosunku do tych, które zginęły w wypadkach i nie wykazywały symptomów tej choroby. Analizowano także różnice w koncentracji chromu w tkankach osób zamieszkujących poszczególne regiony geograficzne i ich skłonność do zapadania na choroby serca. Na podstawie wykonanych doświadczeń i obserwacji stwierdzono istnienie zależności między stężeniem chromu a możliwością zapadania na choroby serca i układu krążenia [10, 16].

W ostatnich latach najwięcej energii i czasu poświęcono analizie jonu Cr(III) jako aktywnego składnika tzw. czynnika tolerancji glukozy (GTF – ang. *Glucose Tolerance Factor*) [17]. Pojawiały się zarówno entuzjastyczne, jak i negatywne opinie na ten temat. Od lat 70. wraz z udoskonaleniem metod analitycznych zaczęły ukazywać się prace negujące jakiegokolwiek znaczenie biologiczne chromu. Z chemicznego punktu widzenia jon Cr(III) będący jodem kinetycznie inertnym, silnie hydrolizującym i mającym niewielkie powinowactwo do siarki, nie jest najlepszym kandydatem do roli biopierwiastka. Z drugiej jednak strony, jeśli rozważymy znaczenie biologiczne pierwszego szeregu pierwiastków przejściowych, luka przy pierwiastku o numerze 24 wydaje się dość zagadkowa,

tym bardziej że niezbędność dwóch innych pierwiastków szeregu 3d elektro- nowego, których znaczenie biologiczne wydawało się dotychczas niewielkie bądź żadne, tj. tytanu i wanadu, uzyskuje rosnące potwierdzenie [18–20].

Celem niniejszej pracy jest zestawienie różnych, często bardzo odmiennych poglądów dotyczących własności biologicznych chromu. Bez wątplenia naj- więcej miejsca zajmą tu rozważania nad rolą Cr(III) w GTF, ale to właśnie czynnik tolerancji glukozy dostarczał najwięcej emocji w ciągu ostatnich 40 lat. Mamy nadzieję, że ta przeglądowa praca, stanowiąca podsumowanie wielolet- nych badań prowadzonych w wielu laboratoriach, będzie bodźcem do zaintere- sowania się biologiczną rolą związków chromu.

## GLUKOZA I JEJ ROLA W ORGANIZMIE

Aby móc dokładnie omówić rolę, jaką chrom może odgrywać w procesie przyswajania glukozy, należy na moment zatrzymać się i zastanowić, czym dla naszego organizmu jest ten najprostszy węglowodan.

Glukoza jest kluczowym cukrem w metabolizmie istot żywych. Glony i rośliny wytwarzają ją z dwutlenku węgla i wody, wykorzystując jako źródło energii światło słoneczne [21]. Glukoza jest substratem energetycznym. Or- ganem, który ją pobiera i jest odpowiedzialny za jej magazynowanie, jest wą- troba. W wątrobie znajdują się zapasy tego węglowodanu w formie glikogenu, czyli polisacharydu zbudowanego z D-glukozy o wiązaniach  $\alpha(1 \rightarrow 4)$  [22]. Może on być w razie potrzeby przekształcany ponownie w glukozę i uwalniany do krwi, gdzie jej stężenie u prawidłowo odżywionego człowieka waha się w granicach 80 mg/100 ml do 120 mg/100 ml [23, 24].

Hormonami odgrywającymi kluczową rolę w regulacji metabolizmu glu- kozy są glukagon i insulina.

**Glukagon** jest polipeptydowym hormonem o masie 3,5 kDa, należącym do grupy peptydów długołańcuchowych, zawierających około 30 reszt aminokwa- sowych. W odpowiedzi na małe stężenie cukru we krwi jest wydzielany przez komórki  $\alpha$  wysepek Langerhansa znajdujących się w trzustce [9, 23].

**Insulina** to hormon odpowiedzialny za usuwanie glukozy z krwi. Proces ten odbywa się przez pobudzenie komórek mięśni szkieletowych i komórek tłuszczowych do wychwytu glukozy. Insulina to hormon białkowy o masie 6 kDa, zbudowany z dwóch łańcuchów polipeptydowych połączonych ze sobą dwoma mostkami disiarczkowymi. Jest wydzielana przez komórki  $\beta$  wysepek Langerhansa. Czynnikiem stymulującym wydzielanie jest obecność glukozy, dlatego po posiłku stężenie insuliny we krwi wzrasta, ułatwiając glukozie wni- kanie do komórek. Z chwilą ustabilizowania się poziomu glukozy ilość wy- dzielanej przez trzustkę insuliny maleje.

W istocie insulina sygnalizuje stan nasycenia organizmu substancjami energetycznymi i stymuluje ich magazynowanie [24].

Zależność między stężeniem glukozy a wydzielaniem hormonów regulujących jej poziom można przedstawić jak na rys. 1.

$$[\text{glukoza}] \uparrow \rightarrow [\text{glukagon}] \downarrow \rightarrow [\text{insulina}] \uparrow$$

$$[\text{glukoza}] \downarrow \rightarrow [\text{glukagon}] \uparrow \rightarrow [\text{insulina}] \downarrow$$

Rys. 1. Zależność między stężeniami glukozy a stężeniami hormonów regulujących jej stężenie

Podstawowym objawem zaburzeń w pracy omówionych hormonów trzustki jest cukrzyca (*diabetes mellitus*). Istotą tej choroby jest względny lub bezwzględny niedobór insuliny, który powoduje zaburzenia metabolizmu węglowodanów [25].

Ogólnie cukrzycę można podzielić na dwa typy: cukrzycę typu I – insulinozależną i cukrzycę typu II – insulinoniezależną [26, 27].

Ze względu na zaburzenia w wydzielaniu insuliny zarówno w cukrzycy typu I, jak i II występuje zwiększony poziom glukozy we krwi. Obficie produkowana przez wątrobę i dostarczana wraz z pożywieniem gromadzi się we krwi, często w niezwykle wysokich stężeniach – od 300 do 1000 mg/100 ml (hiperglikemia). Jednocześnie pomimo ogromnych stężeń nie jest wykorzystywana jako substrat energetyczny [27].

Jeśli poziom glukozy we krwi przekracza próg nerkowy, nie dochodzi do całkowitej resorpcji w kanalikach nerkowych i glukoza wydalana jest z moczem (obecność cukru w moczu jest wstępnym krokiem w rozpoznawaniu schorzenia). W efekcie dochodzi do długotrwałego wyniszczenia organizmu, a częstymi następstwami choroby są: uszkodzenia nerek, nerwów, miażdżyca czy zwyrodnienie siatkówki oka [25, 27].

Duże niebezpieczeństwo, jakie niesie za sobą cukrzyca, było i nadal jest silnym bodźcem do poszukiwania nowych, skutecznych leków do walki z tą chorobą.

### CHROM(III) JAKO SKŁADNIK TZW. CZYNNIKA TOLERANCJI GLUKOZY

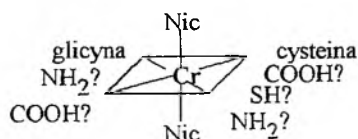
Pierwsze wzmianki o ewentualnych funkcjach jonu Cr(III) w regulowaniu metabolizmu glukozy ukazały się pod koniec lat 50., a prekursorami tych badań byli Walter Mertz i Klaus Schwarz. Badali oni zależność między zdolnością usuwania glukozy z krwi a stosowaną dietą. Ich wyniki wskazywały, iż istnieje ścisła relacja między rodzajem spożywanego pokarmu a zakłóceniami



w prawidłowym metabolizmie glukozy [28]. Podczas jednego z doświadczeń grupę szczurów karmiono pokarmem, którego głównym składnikiem (źródłem białka) były drożdże Tolura (rodzaj drożdży stosowanych do testów laboratoryjnych). Po pewnym czasie stwierdzono, że tolerancja glukozy w badanej grupie szczurów znacznie się obniżyła. Zauważono także upośledzenie w usuwaniu glukozy z krwi. Jeśli jednak w podawanej szczurom diecie drożdże Tolu- ra zastąpiono drożdżami browarnianymi, tolerancja glukozy powracała do normy, a ilość glukozy odprowadzanej z krwi była prawidłowa [29].

Wzrost zdolności usuwania glukozy z krwi pod wpływem diety opartej na drożdżach browarnianych sugerował, że w jej skład wchodzi czynnik odpowiedzialny za taką reakcję organizmu. Ze względu na powiązanie nowo odkrytej substancji z metabolizmem glukozy nazwano ją czynnikiem tolerancji glukozy (GTF).

Odkryta przez Mertza i Schwarza substancja działała na organizm szczurów i poprawiała tolerancję glukozy. Dalsze badania miały na celu opisanie mechanizmu działania i składu GTF. Rozpoczęły się próby wyizolowania czynnika, które zakończyły się jedynie połowicznym sukcesem, gdyż wydzielana frakcja okazała się nietrwała, a uzyskany związek mógł być fragmentem większej całości [29]. Otrzymana substancja, aktywna biologicznie, zawierała jony Cr(III), a także kwas nikotynowy, glicynę, cysteinę i kwas glutaminowy (rys. 2).



Rys. 2. Hipotetyczny kompleks Cr(III) odpowiedzialny za regulowanie poziomu glukozy [29]

Wyniki pierwszych doświadczeń i analiz odkrytej przez Mertza substancji spowodowały zainteresowanie chromem na trzecim stopniu utlenienia. Sugerowano, że GTF to prawdopodobnie związek kompleksowy chromu z grupą aminokwasów, a jon Cr(III) może decydować o aktywności całego GTF. Chcąc się przekonać o słuszności założonej tezy, w 1963 r. Schroeder postanowił wykonać doświadczenie, w którym zwierzętom dostarczano chrom i badano odpowiedź ich organizmów na niedobór lub nadmiar pierwiastka [30]. W tym celu zbudowano specjalne pomieszczenia, w których środowisko było ściśle kontrolowane. Sterylne warunki miały zapobiegać wprowadzaniu zanieczyszczeń mogących fałszować otrzymane wyniki. Klatki, w których trzymano szczury, wyłożono specjalną żywicą, a powietrze dodatkowo filtrowano. W takich warunkach umieszczono dwie grupy szczurów. Pierwszej przez 11 dni podawano dietę całkowicie pozbawioną jonu Cr(III), drugą grupę natomiast w tym samym czasie karmiono pożywieniem o kontrolowanej ilości tego pierwiastka. Wyniki wykazały, że u tych zwierząt, które nie przyjmowały chromu, szybkość usuwania glukozy znacznie spadła, w przeciwieństwie do szczurów

z drugiej grupy, u których tolerancja na glukozę była prawidłowa. Wynik opisanego eksperymentu potwierdzał opinię, że to właśnie związek kompleksowy chromu(III) jest czynnikiem odpowiedzialnym za poprawę tolerancji glukozy.

Od odkrycia Mertza i Schwarza minęło już wiele lat. Obiecujące wyniki pierwszych eksperymentów były zachętą do dalszych badań nad GTF i funkcją, jaką może w nim pełnić chrom. Bardzo pomocne w dalszych pracach okazały się nowoczesne analityczne metody badawcze [31], pozwalające dokładniej zbadać skład ekstraktu drożdżowego i sposób oddziaływania związków Cr(III) na organizm. Jednocześnie pojawiły się prace, których wyniki kwestionowały odkrycie Mertza i Schwarza.

O takich wątpliwościach donosi Simonoff [32], który wraz ze swoimi współpracownikami wyizolował z ekstraktu drożdżowego frakcję anionową i kationową. Obie zawierały jony Cr(III), jednak stężenie tych jonów w części anionowej było znacznie większe. Obie frakcje poddano analizie pod względem wpływu na tolerancję glukozy. Wyniki wskazywały, że Cr(III) obecny w bardzo różnych stężeniach nie powoduje zmian aktywności badanej frakcji. Znaczyłoby to, że nie ma on wpływu na skuteczność działania GTF. Jednak, jak podkreślają sami autorzy, taki rezultat powinien być bodźcem do kolejnych, bardziej szczegółowych analiz GTF, a także ogólnych badań nad rolą Cr(III) jako pierwiastka niezbędnego do prawidłowego funkcjonowania organizmu [32].

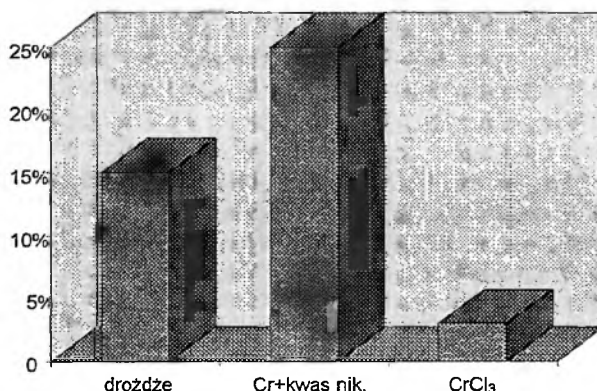
Odmienne zdania są Yashimoto i jego grupa [33], którzy stwierdzili, że chrom może nawet pełnić funkcje terapeutyczne. Dawka uznana przez autorów za terapeutyczną (20 µg/kg/dzień) wpływała pozytywnie na poprawę tolerancji glukozy. Jako źródło jonów Cr(III) stosowano CrCl<sub>3</sub>, który podawano analizowanej grupie szczurów. Wyniki porównano z danymi grupy kontrolnej. Yashimoto rozważał również ewentualne różnice w oddziaływaniu Cr(III) na ludzi chorych na cukrzycę insulinozależną i insulinoniezależną [33]. Podobne badania przeprowadzał także Ravina ze współpracownikami, który analizował grupę 162 pacjentów w wieku 7–80 lat [34]. Wśród badanych było 48 chorych na cukrzycę typu I i 114 chorych na cukrzycę typu II. Dokładnie opisane przypadki leczenia obu rodzajów cukrzycy za pomocą związków chromu wskazywały na jego pozytywne działanie. U pacjentów cierpiących na cukrzycę insulinozależną stwierdzono, że dzienna dawka insuliny może być zmniejszona do 60% przy jednoczesnym aplikowaniu chromu (w tym wypadku w postaci kompleksu z kwasem pikolinowym). U chorych na cukrzycę insulinoniezależną leczonych insulinią i dodatkowymi środkami stwierdzono możliwość znacznego, a w niektórych przypadkach całkowitego obniżenia dawki insuliny, a także stosowanych środków doustnych [33]. Również Anderson w swoich badaniach potwierdza skuteczność działania chromu jako czynnika obniżającego ilość insuliny potrzebnej w leczeniu chorych na cukrzycę [35]. Analizując zależność między stopniem zaawansowania choroby a skutecznością podawanych związków

ków chromu stwierdził on, że nieodłącznym czynnikiem mającym wpływ na pozytywny wynik kuracji jest wiek pacjenta. Tolerancja glukozy spada wraz z wiekiem, podobnie jak i poziom chromu. Na podstawie badań przeprowadzonych na osobach w różnym wieku i z różnym stopniem zaawansowania choroby zauważono poprawę tolerancji glukozy u osób starszych, u których choroba jeszcze się nie rozwinęła [35]. U pacjentów z rozwiniętą formą cukrzycy nie następowała znacząca poprawa. Stąd wniosek, że chrom nie pełnił u badanych pacjentów roli terapeutycznej, ale był czynnikiem zapobiegawczym; przez poprawę tolerancji glukozy oddalał możliwość rozwoju cukrzycy insulinoniezależnej. Analizując wielkość dawki i czas trwania kuracji stwierdzono, że wzrost obu tych czynników dawał lepsze efekty. Nie bez znaczenia okazały się także płeć badanych osób, a nawet region geograficzny, z którego pochodzili [35].

Niestety, jak już wspomniano, oprócz tych zdecydowanie pozytywnych wyników, pojawiły się doniesienia wskazujące na niejednoznaczną rolę chromu [10, 32, 36]. Na przykład w jednym z doświadczeń stwierdzono, że u osób starszych z zaawansowaną formą cukrzycy podawanie związków chromu nie powoduje żadnej poprawy [37]. Opublikowano również wyniki sugerujące, że u ludzi, u których tolerancja glukozy jest jedynie lekko osłabiona, podawanie nieznacznych ilości chromu (50  $\mu\text{g}/\text{dzień}$ ) nie daje pozytywnego efektu [38].

W wielu przeprowadzonych doświadczeniach bardzo ważną okazała się forma, w jakiej podawany był chrom. Z tego powodu prowadzono także badania, podczas których uwzględniano ten właśnie czynnik [35].

Analizowanej grupie zwierząt aplikowano chrom w trzech formach: soli  $\text{CrCl}_3$ , kompleksu z kwasem nikotynowym i ekstraktu drożdżowego. Wykazano, że najbardziej skuteczny jest kompleks z kwasem nikotynowym, najgorzej natomiast działa sól nieorganiczna. Schematyczną zależność przedstawia rys. 3.



Rys. 3. Wykres zależności między formą chromu a skutecznością w regulowaniu poziomu glukozy [35]

Podstawową cechą decydującą o skuteczności działania zastosowanych form była ich przyswajalność przez organizmy żywe. Organiczne kompleksy chromu były znacznie lepiej absorbowane niż sole proste, dlatego ich skuteczność była zdecydowanie wyższa [10].

## NEGATYWNE DZIAŁANIE CHROMU(III) NA ORGANIZMY

Grupa kierowana przez niedawno zmarłą prof. Karen Wetterhahn z Dartmouth College (USA) wykonała doświadczenia, które miały dać odpowiedź na pytanie, czy gromadzenie się nadmiernych ilości jonów Cr(III) w organizmach żywych może w jakikolwiek negatywny sposób wpływać na ich funkcje życiowe. Pokazały one, w jakim stopniu poszczególne formy mogą powodować występowanie aberracji chromosomowych [39, 40]. Doświadczenia przeprowadzono na szczurach, a wszystkie analizowane związki: prosta sól i związki kompleksowe z ligandami organicznymi, są dostępne na rynku jako suplementy chromu.

Przedstawione wyniki wskazywały na lepsze możliwości wchłaniania przez organizm związków kompleksowych niż związków nieorganicznych, np. prostych soli. Dlatego w wypadku podawania jonu Cr(III) w postaci kompleksów rośnie zagrożenie wynikające z akumulacji w organizmie. Zauważono także różnice w działaniu poszczególnych związków kompleksowych (tab. 1). Analizowane substancje podawane w postaci roztworów bądź substancji stałych były przyczyną występowania aberracji chromosomowych w badanej grupie zwierząt [39, 40]. Niepokojące wyniki przedstawione w tej tabeli wskazują, iż znacznie łatwiej absorbowane formy kompleksowe Cr(III) są dużo bardziej szkodliwe.

Tabela 1. Wpływ poszczególnych form Cr(III) na liczbę aberracji chromosomów [39]

Forma Cr(III)	Dawka	Liczba aberracji/100
Cr(pic) (roztwór)	0,025 mM	4 ± 2
	0,050 mM	9 ± 1
	0,1 mM	12 ± 1
	0,5 mM	56 ± 9
	1,0 mM	84 ± 6
Cr(pic) (stały)	4,0 µg/cm <sup>2</sup>	5 ± 2
	8,0 µg/cm <sup>2</sup>	13 ± 3
	40 µg/cm <sup>2</sup>	49 ± 5
Cr(nic) (roztwór)	0,50 mM	4 ± 2
	1,0 mM	5 ± 2
Cr(nic) (stały)	40 µg/cm <sup>2</sup>	3 ± 2
CrCl <sub>3</sub> · 6H <sub>2</sub> O	1,0 mM	5 ± 1

Szeroko analizowano również oddziaływanie związków Cr(III) na DNA. Doświadczenia przeprowadzone na izolowanym DNA i jądrach komórkowych wykazały możliwość wiązania się jonów Cr(III) do DNA [41, 42]. Jednak inertność jonów Cr(III) powoduje, że proces wiązania trwa bardzo długo. Miejscem wiązania do DNA są grupy fosforanowe oraz zasady azotowe. W przypadku procesu red-oks zachodzącego w układzie Cr(VI)-GSH(H<sub>2</sub>Asc) istnieje również możliwość ataku reaktywnych nadtlenkowych i ponadtlenkowych metabolitów Cr(VI) również na węgiel C4' części cukrowej DNA [43]. Wiązanie się jonów Cr(III) do fosforanów powoduje silną kondensację cząsteczek kwasu nukleinowego. Wiązanie do zasad azotowych (guaniny i cytozyny) natomiast jest przyczyną tworzenia się wewnątrz- lub międzycząsteczkowych wiązań między niemi DNA, co prowadzi do błędów w replikacji, a w konsekwencji do mutacji [41].

O własnościach mutagennych donoszą także Beyersman i współpracownicy [44], analizujący kompleksy z glicyną i fenantroliną, a także Borges i współpracownicy [45] oraz Warren i współpracownicy [46].

Należy jednak podkreślić, że błona komórkowa stanowi silną barierę, która w dużym stopniu utrudnia wnikanie związków chromu(III) do wnętrza komórki. Jedynie małe ilości związków dostają się do cytoplazmy w drodze pinocytozy lub fagocytozy [41]. Dlatego trzeba pamiętać, że wszelkie badania wykonywane na izolowanym DNA lub jądrze komórkowym muszą być odniesione do naturalnych warunków z uwzględnieniem zdolności przenikania do zagrożonych organelli. Warto również zaznaczyć, że znane są wyniki, które nie potwierdzają własności mutagennych kompleksów chromu(III) [47].

Pomimo niepokojących sygnałów chrom na trzecim stopniu utlenienia jak dotąd nie został zaliczony do potencjalnych kancerogenów. I chociaż nie jest to jednoznaczne z brakiem własności rakotwórczych, to istnieje nadal potrzeba prowadzenia badań nad biologiczną rolą chromu; także w odniesieniu do GTF [40].

## MECHANIZM DZIAŁANIA GTF

Bardzo ważnym krokiem na drodze do wyjaśnienia roli czynnika tolerancji glukozy w organizmach było zrozumienie zasady jego działania. Wyniki pierwszych przeprowadzonych doświadczeń wskazywały, że jon Cr(III), a wraz z nim odkryty czynnik, są związane z prawidłowym usuwaniem glukozy z krwi. Dlatego zaczęto szukać korelacji między tymi substancjami a insuliną, która jest hormonem odpowiedzialnym za ten proces.

Pod koniec lat 60. Mertz zaproponował kilka możliwych mechanizmów działania GTF. W każdym z nich chrom był jednostką aktywną, oddziałującą z insuliną [28].

Pomocny przy rozważaniu mechanizmu działania GTF stał się eksperyment, w którym zbadano, czy możliwe jest poprawienie tolerancji glukozy za pomocą samego jonu Cr(III) bez udziału insuliny. W tym celu badanej grupie zwierząt podawano chrom, blokując jednocześnie wydzielanie insuliny. Równocześnie analizowano odpowiedź organizmów tych zwierząt, którym podawano dodatkowo pierwiastek przy normalnym dostępie hormonu [29, 35]. W wyniku przeprowadzonego eksperymentu stwierdzono, że o ile sama insulina pomaga w przenikaniu glukozy z krwi do potrzebujących jej komórek mięśni szkieletowych i komórek tłuszczowych, o tyle sam jon chromu nie usprawnia transportu glukozy. Stąd wniosek, iż jego funkcja sprowadza się do wzmocnienia działania insuliny. Taka opinia została potwierdzona w najnowszych badaniach [48] nad „nowym” GTF, czyli oligopeptydem zawierającym chrom, a odkrytym przez Yamamoto [49] (*vide infra*). Obecnie za najbardziej prawdopodobny uważa się mechanizm, w którym *GTF wzmacnia działanie insuliny poprzez stymulację pracy jej receptora — kinazy tyrozynowej*.

Sposoby oddziaływania chromu z insuliną badali także Evans i współpracownicy [50]. Analizowali m.in. liczbę receptorów, do których insulina wiązana jest w obecności chromu. Brali pod uwagę trzy różne formy, w jakich pierwiastek był podawany, tzn. związki kompleksowe z kwasem nikotynowym i pikolinowym oraz  $\text{CrCl}_3$ . Wyniki wykazały wzrost liczby receptorów insuliny w obecności chromu. Może to świadczyć o tym, że jon Cr(III) spełnia funkcję bodźca syntezy tych receptorów [50].

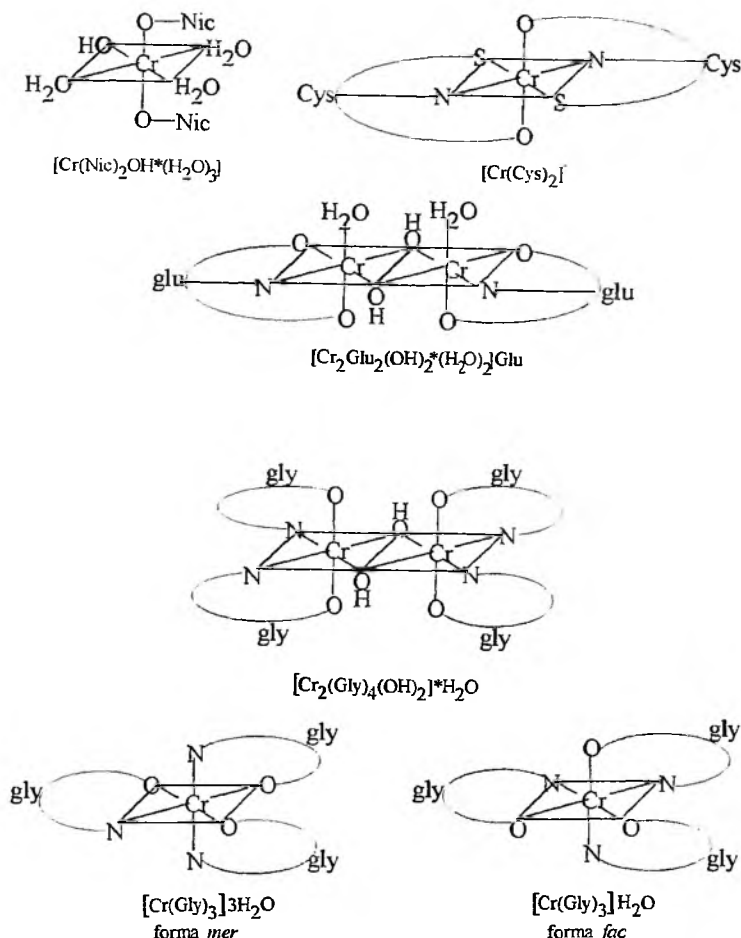
## CHEMIA KOORDYNACYJNA Cr(III) W ODNIESIENIU DO UKŁADÓW BIOLOGICZNYCH

W opisanych w niniejszej pracy doświadczeniach bardzo często wykorzystywano syntetyczne związki kompleksowe chromu. Chemią koordynacyjną tego pierwiastka zajął się jako pierwszy Pfeiffer. Prowadził on badania chromu, które były analogiczne do badań Wernera nad kompleksami kobaltu.

Dziś rola chromu jako klasycznego pierwiastka kompleksotwórczego jest dobrze znana [1]. Będąc twardym kwasem Lewisa, ma szczególne powinowactwo do twardych zasad, czyli ligandów zawierających jako donory elektronów atomy tlenu i azotu. Nieco słabiej łączy się chrom do ligandów poprzez siarkę czy fosfor [1, 51]. Wymienione atomy donorowe występują m.in. w aminokwasach, będących składnikami omówionego wcześniej ekstraktu drożdżowego, z którego próbowano wyizolować GTF. Są to: glicyna, cysteina, kwas nikotynowy, kwas glutaminowy. Od bardzo dawna znane są związki koordynacyjne Cr(III) z glicyną [52]. Glicyna jest bowiem najprostszym aminokwasem zawierającym oprócz grupy karboksylowej i aminowej, charakterystycznych dla wszystkich aminokwasów, jedynie atomy wodoru. Dzięki takiej budowie, koordynacja może następować zarówno przez atom tlenu, jak i azotu, co można

zauważyć w wielu znanych i przebadanych związkach. Spośród nich jednymi z najstarszych i najlepiej poznanych są związki kompleksowe:  $[\text{Cr}(\text{gly})_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$  (forma *fac* i *mer*) i  $[\text{Cr}_2(\text{gly})_4(\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  [53, 54]. W wypadku kompleksu monocentrowego trzy cząsteczki glicyny całkowicie wypełniają oktaedryczną sferę koordynacyjną chromu (rys. 4). Pomocna przy identyfikacji tych związków jest m.in. analiza widm w podczerwieni [54]. W kompleksie dwucentrowym jony chromu są połączone za pomocą mostków hydroksylowych, a pozostałe miejsca koordynacyjne wypełniają atomy donorowe glicyny.

Kompleksy dwurdzeniowe może tworzyć kwas glutaminowy (rys. 4), który również został znaleziony w ekstrakcie drożdżowym. W wypadku tego aminokwasu dwie cząsteczki liganda wchodzi w sferę koordynacyjną, a trzecia



Rys. 4. Wzory strukturalne związków kompleksowych chromu(III) – modeli czynnika tolerancji glukozy (GTF) [57] (Nic – kwas nikotynowy, Cys – cysteina, Glu – kwas glutaminowy, Gly – glicyna)

znajduje się poza nią [57]. Wolne miejsca sfery koordynacyjnej chromu mogą być wypełnione cząsteczkami wody i grupami hydroksylowymi [55, 56]. Z wszystkich możliwych miejsc koordynacyjnych może korzystać także cysteina tworząc związki kompleksowe z chromem [58, 59]. Sposób wiązania poszczególnych atomów w opisanych związkach koordynacyjnych badano w pracach [60, 61]. Jest to szczególnie ważne ze względu na istnienie wielu możliwości koordynacji cysteiny: koordynacji jednomiejscowej {S}, {N}, {O},

Tabela 2. Przykłady związków koordynacyjnych chromu z ligandami naturalnymi (glic – glicyna, nic – kwas nikotynowy, pic – kwas pikolinowy, glu – kwas glutaminowy, cys – cysteina)

Wzór kompleksu	Piśm.
Cr(glic) <sub>3</sub>	[44, 47]
[Cr <sub>2</sub> (glic) <sub>4</sub> (OH) <sub>2</sub> ] · H <sub>2</sub> O	[53]
[Cr(glic) <sub>n</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>6-n</sub> ] <sup>3+</sup>	[64]
Cr(glic) <sub>3</sub> · H <sub>2</sub> O	[64]
[Cr(glic) <sub>2</sub> OH] <sub>2</sub>	[64]
[Cr(glic) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)] <sup>+</sup>	[64]
Cr(nic) <sub>2</sub> · 4H <sub>2</sub> O	[29]
Cr(nic)	[36, 39]
Cr(nic) <sub>2</sub>	[36]
Cr(nic) <sub>3</sub>	[36]
Cr(nic-H) <sub>3</sub> py <sub>3</sub>	[65]
[Cr(nic) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> OH]	[63]
[Crnic <sub>2</sub> (OH) <sub>4</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ]	[57]
[Cr(nic) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] <sup>3+</sup>	[63]
[Cr(nic) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>	[63]
[Cr(nic)(H <sub>2</sub> O) <sub>5</sub> ] <sup>2+</sup>	[63]
Na[Cr <sub>3</sub> O(nicH) <sub>5</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> ](ClO <sub>4</sub> ) <sub>8</sub> · nicH · 6H <sub>2</sub> O	[67]
Cr <sub>2</sub> (nic) <sub>4</sub> Cl <sub>6</sub>	[65]
Cr(pic)	[36, 39]
Cr(pic) <sub>2</sub>	[36]
Cr(pic) <sub>3</sub>	[36]
Cr <sub>2</sub> (glu) <sub>3</sub> (OH) <sub>2</sub> · 2H <sub>2</sub> O · KCl	[55, 56]
K[Cr(cys) <sub>2</sub> ] · 4H <sub>2</sub> O	[55, 56]
K[Cr(L-cys) <sub>2</sub> ] · 2H <sub>2</sub> O	[60]
Na[Cr(cys) <sub>2</sub> ] · 2H <sub>2</sub> O	[29, 47, 59, 64]
[Cr(cysSH) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup>	[60]
Cr(cysH) <sub>3</sub>	[65]
Cr <sub>2</sub> (cysH) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	[65]
Cr(cysH) <sub>4</sub>	[65]
Cr(cys) <sub>2</sub> Cl · 2H <sub>2</sub> O	[61]



dwumiejscowej {SO}, {SN}, {NO} bądź trójmiejscowej {SNO} [62]. Warto również zaznaczyć, że dla jednego ze związków chromu z cysteiną wyznaczono strukturę krystalograficzną –  $\text{Na}[\text{Cr}(\text{L-cys})_2]$  [59].

Wiele kontrowersji jest związanych ze sposobem koordynacji w związkach kompleksowych z kwasem nikotynowym. W momencie rozpoczęcia prób syntezy modelowego GTF i po otrzymaniu pierwszych stałych związków stwierdzono, iż obecność dwóch atomów donorowych (tzn. N i O) łatwo koordynujących do Cr(III) daje możliwość otrzymania dwóch grup tych związków [63, 64]. Różnią się one sposobem przyłączenia liganda do jonu centralnego. Można wśród tych związków wyróżnić te, które koordynują przez azot, jak i te, które koordynują przez tlen. Ta różnica stała się powodem sporów dotyczących aktywności biologicznej obu form. Część autorów uważa, że aktywna jest ta, w której kwas nikotynowy łączy się z chromem przez azot, inni natomiast, że przez tlen [63–67].

Podobna sytuacja występuje w związkach kompleksowych z kwasem pikolinowym, który, mając atomy donorowe w pozycji *orto*, jest bardzo efektywnym chelatorem zarówno dla jonów chromu, jak i innych metali. Ze względu na jego dobrą przyswajalność przez organizm zaczęto go stosować jako składnik leków podnoszących zbyt niski poziom chromu w organizmie [39, 40]. Dla związków z kwasem pikolinowym wykonano również badania zależności między rodzajem koordynacji (tlen, azot) a aktywnością biologiczną [36, 67, 68].

Przykłady związków koordynacyjnych Cr(III) mających odniesienie do czynnika tolerancji glukozy podaje tab. 2.

## OLIGOPEPTYDY CHROMOWE (LMWCr)

Pomimo wieloletnich wysiłków nie wyizolowano czynnika tolerancji glukozy, co jest koronnym argumentem przeciwników biologicznego znaczenia chromu.

Być może, przełomem okaże się odkryty przez Yamamoto i współpracowników oligopeptyd nazwany w skrócie LMWCr (ang. *Low-Molecular-Weight-Chromium-binding substance*), o masie ok. 1500 Da [69]. Został on wyizolowany z wątroby psa, krowy i królika, a także wołowej smółki [69, 70]. Oprócz 4 atomów chromu nowo odkryty oligopeptyd zawiera aminokwasy: glicynę, cysteinę, kwasy glutaminowy i asparaginowy oraz ich aminowe pochodne [71]. Skład aminokwasów wchodzących w LMWCr zależy od miejsca, z którego oligopeptyd został wyizolowany (tab. 3).

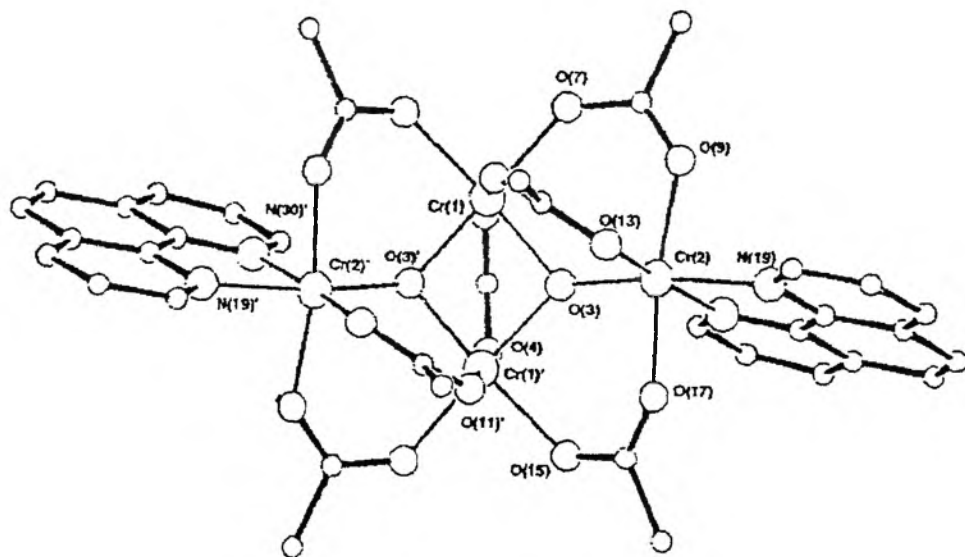
Jon chromu(III) z wymienionymi związkami organicznymi łączy się poprzez atomy azotu, tlenu czy grupy hydroksylowe [70]. Co więcej, niedawno zasugerowano, że „stary GTF” jest produktem hydrolizy oligopeptydu LMWCr [72], powstającym w czasie próby izolacji „biologicznego” chromu.

Tabela 3. Liczba poszczególnych aminokwasów występujących na N-końcu białka [70]

Źródło	Glicyna	Kwas glutaminowy	Kwas asparaginowy	Cysteina
Wątroba królika	3,22	3,91	1,98	1,75
Wątroba psa	2,71	4,3	1,00	2,23
Wątroba krowy	1,98	5,0	4,12	0,98
Smółka wołowa	2,47	4,47	2,15	2,19

Zostały już podjęte pierwsze próby syntezy związków modelowych dla LMWCr. Przykładem mogą być związki koordynacyjne zawierające dwa [73], trzy [73–76] i cztery [71, 73] atomy chromu w cząsteczce. Wszystkie w swojej budowie naśladują oligopeptydy występujące w znalezionych białkach chromowych. Nie wszystkie jednak są aktywne biologicznie. Na przykład trimer  $[\text{Cr}_3\text{O}(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_3)_6(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  aktywuje receptor insuliny i dlatego został zaproponowany jako lek dla chorych na cukrzycę. Inne analogi tego związku są nieaktywne bądź są inhibitorami zależnymi od enzymu insuliny – kinazy [48]. Na rys. 5 przedstawiono jeden z modelowych tetramerów chromowych [71].

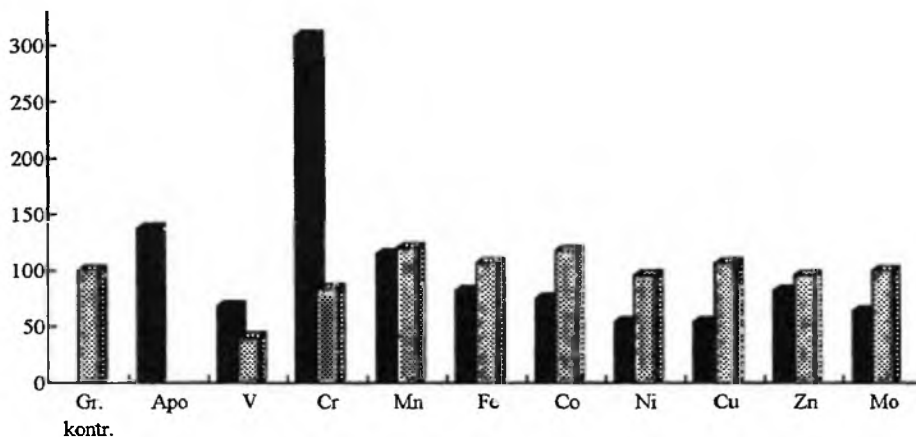
Badania wykazały, że aktywność biologiczna naturalnych ekstraktów chromowych i układów modelowych jest związana ze wspomaganiami działania insuliny. Najbardziej prawdopodobny wydaje się mechanizm, w którym LMWCr ułatwia wiązanie insuliny do miejsc receptorowych w komórce przez



Rys. 5. Związek kompleksowy Cr(III) – analog niskocząsteczkowego białka chromowego [71]

aktywację receptora insuliny kinazy tyrozynowej [78]. Dzięki temu istnieje możliwość przywracania prawidłowego metabolizmu glukozy.

Bardzo interesujące wydaje się doświadczenie, w którym jon  $\text{Cr(III)}$  został zastąpiony przez inne pierwiastki biologicznie ważne [78]. (Podobne próby przeprowadzono również ze „starym” GTF [79].) Analizowano skuteczność działania LMWCr w stosunku do insuliny, w zależności od wprowadzonego jonu. Wyniki wskazują, iż żaden z zastosowanych jonów metali nie wykazywał choćby porównywalnej aktywności z jonem chromu(III) (rys. 6) [78].



Rys. 6. Aktywność oligopeptydu chromowego w zależności od wprowadzonego jonu metalu [78]

### **GTF I LMWCr JAKO EFEKTY DZIAŁANIA MECHANIZMÓW OBRONNYCH KOMÓRKI PRZED KSENOBIOTYKAMI?**

Do rozważań nad biologiczną rolą chromu(III) można dodać jeszcze inny aspekt tego problemu, który opiera się na założeniu, że jon  $\text{Cr(III)}$  nie pełni żadnej funkcji biologicznej. Według tego założenia to, co zostaje wydzielone jako GTF, a ostatnio LMWCr, jest rezultatem działania mechanizmów detoksykacyjnych komórki na niepożądane jony metali. Na takie spojrzenie ma wpływ fakt, że glutation jest jednym z najważniejszych detoksykatorów komórkowych, a w skład „starego” GTF wchodzi fragmenty GSH i kwasu nikotynowego, oligopeptyd LMWCr natomiast „składa się” również z fragmentów GSH i asparagianinu [29, 74]. Sugerowałoby to udział GSH w procesie wiązania  $\text{Cr(III)}$  jako rezultat obrony komórki przed toksycznym  $\text{Cr(III)}$ .

Wśród mechanizmów obronnych komórki przed metalami możemy wyróżnić dwie podstawowe grupy: specyficzne i niespecyficzne [6]. Tworzenie wiązań: jon metalu-aktywny fragment cząsteczki związku egzogenego jest

molekularną podstawą detoksykacji [6, 80]. Do najważniejszych nieenzymatycznych czynników obronnych komórki przed toksycznym działaniem metali należą metalotioneiny i glutation [6, 80]. Te pierwsze są białkami, których działanie i funkcje jeszcze do końca nie są poznane [6, 80, 81]. Przyjmuje się, że jednym z podstawowych zadań tej grupy związków jest zdolność do selektywnego wychwytywania jonów metali ciężkich. Niedawno metalotioneinom poświęcono osobną pracę w „Wiadomościach Chemicznych” [81].

Drugim ważnym nieenzymatycznym czynnikiem detoksykacyjnym w komórce jest glutation. Tripeptyd glutation  $\gamma$  Glu-Cys-Gly odkryty został w 1888 r. przez Ray-Palihade [82]. Jest to podstawowy tiol wewnątrzkomórkowy obecny w cytoplazmie większości organizmów żywych w stężeniach 0,1–10 mM. W skład glutationu wchodzi część L-glutamylowa, L-cysteinowa i glicynowa. Glutation bierze udział m.in. w takich reakcjach, jak [82]:

- 1) dostarczanie grupy glutamylowej potrzebnej do transportu przez błonę komórkową aminokwasów i prawdopodobnie małych peptydów,
- 2) wprowadzenie grupy tiolowej, która bierze udział w tworzeniu białek i ich rozkładzie,
- 3) tworzenie deoksyrybonukleotydów i rybonukleotydów,
- 4) eliminacja nadtlenu wodoru, nadtlenków organicznych, wolnych rodników i innych ksenobiotyków.

W tym ostatnim zadaniu GSH spełnia rolę detoksykatora elektrofilnych ksenobiotyków, czyli także jonów metali. Poprzez swoje możliwości koordynacyjne tripeptyd GSH ( $H_5L$ ) może występować na różnym stopniu deprotonacji i koordynować, tworząc mono-, di- i tridentne połączenia kompleksowe z jonami metali [9, 58]. Dopóki nie zostanie określona struktura LMWCr oraz poznany mechanizm jego działania, nie można całkowicie wykluczyć występowania chromu w organizmie w postaci form kompleksowych jako produktu(ów) detoksykacji układów biologicznych przez mechanizmy obronne komórki. Jednak ostatnie prace Vincenta [70, 74–78, 83] świadczą o tym, że prawdopodobnie już wkrótce poznamy strukturę wyizolowanej niedawno w ilościach miligramowych poszukiwanej przez 40 lat biologicznie aktywnej formy chromu.

## UWAGI KOŃCOWE

Od odkrycia Mertza i Schwarza minęło już czterdzieści lat, a od oficjalnego uznania jonu Cr(III) za niezbędny biologicznie – prawie dwadzieścia lat. Dopiero historia ostatnich dziesięciu lat po odkryciu oligopeptydu LMWCr była dla chromu nieco łaskawsza, wciąż jednak brakuje jednoznacznego, uporządkowanego obrazu jego roli w biologii. Być może, punktem zwrotnym okaże się konferencja poświęcona tylko temu zagadnieniu, która odbyła się w maju 1998 r. w USA. Profesor Anderson, wieloletni badacz chromu, powiedział tam m.in.: „... i nie stawia się teraz pytania, czy chrom jest

niezbędny lub czy chrom bierze udział w regulacji poziomu glukozy we krwi, lecz jak można wpłynąć na szczególnie korzystne formy występowania chromu prowadzące do poprawy zdrowia”. Istotnie, niedobór chromu w organizmie zwany syndromem X [84] jest według wielu autorów odpowiedzialny za liczne choroby, w tym za nieprawidłową tolerancję glukozy. Niestety, nie ma jeszcze sposobu diagnozowania niedoboru chromu, stąd brak leków chromowych (choć pojawiły się już takie propozycje) [33, 48]. „Stary GTF”, czyli związki kompleksowe Cr(III) na bazie kwasu nikotynowego będą pełniły ważną funkcję związków dostarczających łatwo przyswajalne formy trójwartościowego chromu.

### Podziękowanie

Autorki serdecznie dziękują dr. B. Gulanowskiemu z Dartmouth College (USA) za przesłanie kilku interesujących publikacji ważnych dla tematyki omówionej w tej pracy. Praca powstała w ramach zlecenia dziekańskiego Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej Nr 331-403.

### PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] A. Bartecki, *Chemia pierwiastków przejściowych*, Wrocław 1996.
- [2] M. Cieślak-Golonka, *Wiad. Chem.*, 1994, **48**, 60.
- [3] B. Gulanowski, J. Świątek, H. Kozłowski, *J. Inorg. Biochem.*, 1992, **48**, 289.
- [4] M. Cieślak-Golonka, *Polyhedron Report*, 1996, **61**, 3667.
- [5] N. D. Hadjiliadis, *Cytotoxic, Mutagenic and Carcinogenic Potential of Heavy Metals Related to Human Environment*, NATO ASI Series, 1997.
- [6] R. A. Goyer, C. D. Klaassen, M. P. Waalkes Ed., *Metal Toxicology*, Academic Press, S. Diego, Boston, London, Sydney, Tokyo, Toronto 1995.
- [7] P. H. Connert, K. E. Wetterhahn, *Struct. Bonding*, 1983, **54**, 94.
- [8] R. W. Hey, *Chemia bionieorganiczna*, PWN, Warszawa 1990.
- [9] W. Kaim, B. Schwederski, *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life*, Wiley, 1995.
- [10] H. G. Selier, A. Sigel, H. Sigel, *Handbook on Metals in Clinical and Analytical Chemistry*, 1992, **25**, 321.
- [11] W. Seńczuk, *Toksykologia*, PWN, Warszawa 1994.
- [12] W. Mertz, *Biol. Trace Elem. Res.*, 1992, **32**, 3.
- [13] M. J. Kendrick, M. T. May, M. J. Plishka, K. D. Robinson, *Metals in Biological Systems*, E. Horwood Series, New York, London, Toronto 1992.
- [14] M. Tezuka, K. Momiyama, T. Edana, S. Okada, *J. Inorg. Biochem.*, 1991, **42**, 1.
- [15] K. K. Narang, V. P. Singh, D. Bhattacharya, *Polyhedron*, 1997, **16**, 2497.
- [16] W. Mertz, *J. Nutr.*, 1993, **123**, 626.
- [17] S. Bhanot, K. H. Thompson, J. H. McNeill, *Nutr. Res.*, 1994, **14**, 593.
- [18] J. J. R. F. Da Silva, R. J. P. Williams, *The Biological Chemistry of the Elements*, Clarendon Press, Oxford 1991.
- [19] E. J. Baran, *Biol. Soc. Chil. Quim.*, 1997, **42**, 247.
- [20] B. J. Hamstra, G. J. Colpas, V. L. Pecoraso, *Inorg. Chem.*, 1998, **37**, 945.

- [21] V. Ville, *Biologia*, Warszawa 1997.
- [22] A. L. Lehninger, *Biochemia*, PWRiL, Warszawa 1979.
- [23] H. A. Harper, *Zarys chemii fizjologicznej*, Warszawa 1995.
- [24] W. Stryer, *Biochemia*, Warszawa 1996.
- [25] B. Kowal-Gierczak, *Cukrzyca* (skrypt Akademii Medycznej), Wrocław 1994.
- [26] B. Górnicki, B. Dębiec, J. Baszczyński, *Pediatrics*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1995.
- [27] F. Kokot, *Choroby wewnętrzne*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1996.
- [28] W. Mertz, K. Schwarz, *Am. J. Physiol.*, 1959, **196** (3), 614.
- [29] J. Barrett, P. O'Brien, J. Pedrosa de Jesus, *Polyhedron Report*, 1985, **9** (1), 1.
- [30] A. J. Indulski, *Kryterium zdrowotne środowiska*, Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej, Łódź 1992, tom 61.
- [31] M. Beran, R. Stahal, M. Beran Jr, *Analyst*, 1995, **120**, 979.
- [32] M. Simonoff, D. Shapcott, S. Alameddine, M. T. Sutter-Dub, G. Simonoff, *Biol. Trace Elem. Res.*, 1992, **32**, 25.
- [33] S. Yashimoto, K. Sakamoto, I. Wakabayashi, H. Masui, *Metabolism*, 1992, **41**, 636.
- [34] A. Ravina, L. Slezak, A. Rubal, N. Mirsky, *J. Trace Elem. Experim. Med.*, 1995, **8**, 183.
- [35] R. A. Anderson, *Biol. Trace Elem. Res.*, 1992, **32**, 19.
- [36] G. W. Evans, D. J. Pouchnik, *J. Inorg. Bioch.*, 1993, **49**, 177.
- [37] M. Uusitupa, L. Mykkanen, O. Shtonen, M. Laakso, H. Sarlund, P. Kolenmainen, *British J. Nutr.*, 1992, **68**, 209.
- [38] R. A. Anderson, M. M. Polanski, N. A. Bryden, J. J. Canary, *Am. J. Clin. Nutr.*, 1991, **54**, 909.
- [39] D. M. Stearns, J. P. Wise, S. R. Patierno, K. E. Wetterhahn, *FASEB*, 1995, **9**, 1643.
- [40] D. M. Stearns, J. J. Belbruno, K. E. Wetterhahn, *FASEB*, 1995, **9**, 1650.
- [41] B. Gulanowski, praca doktorska, Wrocławska Akademia Medyczna, 1995.
- [42] B. Gulanowski, M. Cieślak-Golonka, K. Szyba, J. Urban, *BioMetals*, 1994, **7**, 177.
- [43] A. Kortenkamp, M. Casadevall, P. DaCruz Fresco, *Ann. Clin. Lab. Sc.*, 1996, **26**, 160.
- [44] D. Beyersman, A. Koster, *Toxic. Envir. Chem.*, 1987, **14**, 11.
- [45] K. M. Borges, J. S. Howell, R. H. Leibross, K. E. Wetterhahn, *Carcinogenesis*, 1991, **12**, 551.
- [46] G. P. Warren, D. Schultz, K. Bancroft, E. H. Bennett, R. Abbot, S. Rogers, *Mut. Res.*, 1981, **90**, 111.
- [47] A. Kortenkamp, P. O'Brien, D. Beyersmann, *Toxic Envir. Chem.*, 1992, **35**, 149.
- [48] C. M. Davis, A. C. Royer, J. B. Vincent, *Inorg. Chem.*, 1997, **36**, 5316.
- [49] A. Yamamoto, O. Wada, H. Suzuki, *J. Nutr.*, 1988, **118**, 39.
- [50] G. W. Evans, T. D. Bowman, *J. Inorg. Bioch.*, 1992, **46**, 243.
- [51] J. D. Lee, *Związła chemia nieorganiczna*, PWN, Warszawa 1994.
- [52] L. A. Chugejev, E. Serbin, *Compt. Rend.*, 1910, **151**, 361.
- [53] H. Oki, K. Otsuka, *Biul. Chem. Soc. Jap.*, 1976, **49**, 1841.
- [54] K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, Wiley & Sons, 1978.
- [55] K. Giełzak, W. Wojciechowski, *Chem. Papers*, 1994, **48(6)**, 380.
- [56] K. Giełzak, W. Wojciechowski, *ibid.*, 1995, **49(2)**, 54.
- [57] G. Gałuszka, M. Cieślak-Golonka, A. Szeląg, J. Starosta, A. Wojciechowska, *Polyhedron*, 1998, **17**, 3785.
- [58] M. Abdullah, J. Barrett, P. O'Brien, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1985, 2085.
- [59] P. Meester, D. J. Hodgson, H. C. Freeman, C. J. Moore, *Inorg. Chem.*, 1977, **16(6)**, 1494.
- [60] T. M. Santos, J. Pedrosa de Jesus, P. O'Brien, *Polyhedron*, 1992, **11**, 1687.
- [61] M. Vincent, J. J. Fiol, A. Terron, *Inorg. Chim. Acta*, 1989, **157**, 127.

- [62] M. Cieślak-Golonka, M. Raczko, Z. Staszak, *Polyhedron*, 1992, **11**, 2549.
- [63] J. A. Cooper, B. F. Anderson, P. D. Buckley, L. F. Blackwell, *Inorg. Chim. Acta*, 1984, **91**, 1.
- [64] J. A. Cooper, L. F. Blackwell, P. D. Buckley, *ibid.*, 1984, **92**, 23.
- [65] M. S. El-Shahawi, *Spectrochim. Acta*, 1995, **51A**, 161.
- [66] J. Barrett, M. K. Kormoh, P. O'Brien, *Inorg. Chim. Acta*, 1985, **107**, 269.
- [67] C. L. Broadhurst, W. F. Schmidt, J. B. Reeves, *J. Inorg. Biochem.*, 1997, **66**, 119.
- [68] H. Ding, L. Olson, J. A. Caruso, *Spectrochim. Acta*, 1996, **51B**, 1801.
- [69] A. Yamamoto, O. Wada, H. Suzuki, *J. Nutr.*, 1988, **118**, 39.
- [70] C. M. Davis, J. B. Vincent, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1997, **339**, 335.
- [71] T. Ellis, M. Glass, A. Harton, K. Folting, J. C. Huffman, J. B. Vincent, *Inorg. Chem.*, 1994, **33**, 5522.
- [72] K. Heather Sumrall, J. B. Vincent, *Polyhedron*, 1997, **16**, 4171.
- [73] A. Harton, K. Terrell, J. C. Huffman, Ch. McDonald, *Inorg. Chem.*, 1997, **36**, 4875.
- [74] J. B. Vincent, *J. Nutr.*, 1994, **124**, 117.
- [75] A. Harton, M. K. Nagi, M. M. Glass, P. C. Junk, J. L. Atwood, J. B. Vincent, *Inorg. Chim. Acta*, 1994, **217**, 171.
- [76] K. Belmore, X. J. Madison, A. Harton, J. B. Vincent, *Spectrochim. Acta*, 1994, **50A**, 2365.
- [77] C. M. Davis, K. H. Sumrall, J. B. Vincent, *Biochem.*, 1996, **35**, 12963.
- [78] C. M. Davis, J. B. Vincent, *ibid.*, 1997, **36**, 4382.
- [79] P. R. Shepherd, C. Elwood, P. D. Buckley, L. F. Blackwell, *Biol. Trace Elem. Res.*, 1992, **32**, 109.
- [80] J. A. Cowan, *Inorganic Biochemistry – an Introduction*, wyd. II, Wiley, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto 1997.
- [81] W. Peczyńska-Czoch, *Wiad. Chem.*, 1995, **49**, 515.
- [82] I. Bartosek, A. DeVincentiis, B. Ginelli, G. Vargin, *Drugs in Gastroenteral Diseases*, Eds P. C. Brago, M. Guslandi, A. Tittobello, Raven Press, New York 1991.
- [83] J. B. Vincent, Abstracts of the Int. Symp. Health Effects of Dietary Chromium, 1–2 V, 1998.
- [84] W. Mertz, Abstracts of the Int. Symp. Health Effects of Dietary Chromium, 1–2 V, 1998.

Praca wpłynęła do Redakcji 16 stycznia 1998





**METODY SYNTEZY WITAMINY K<sub>3</sub>**  
**THE METHODS OF VITAMIN K<sub>3</sub> SYNTHESIS**

**Jan Kowalski, Jolanta Płoszyńska, Andrzej Sobkowiak**

*Katedra Chemii Ogólnej i Elektrochemii, Wydział Chemiczny,  
Politechnika Rzeszowska  
skr. poczt. 85, 35-959 Rzeszów*

---

---

**ABSTRACT**

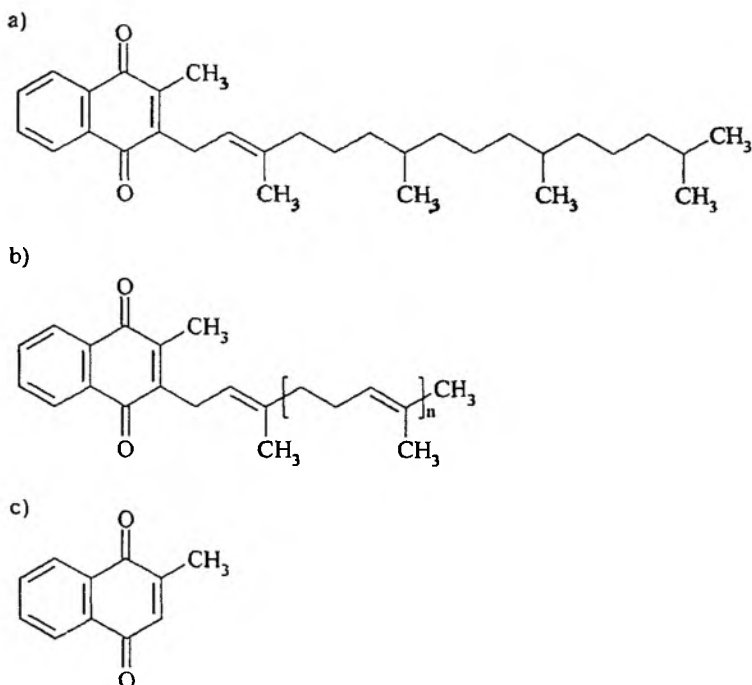
The preparation of 2-methyl-1,4-naphthoquinone (menadione) is a challenging problem in catalysis research. This reaction is the key step in the synthesis of vitamin K and its derivatives.

The preparation of naphthoquinones usually requires the direct oxidation of arenes by stoichiometric quantities of chromic acid/sulfuric acid [3–6]. The reaction can be also achieved by the use of Ce(IV) compounds and other transition metal compounds as oxidants [7–11] and with hydrogen peroxide [13, 14]. The other approach is to use Diels–Alder reaction between 1,3-butadiene and *p*-benzoquinone with the subsequent oxidation of the adduct formed [20, 21]. The indirect electrolysis with ruthenium compounds and dichromate as mediators were also applied in the process [25, 26]. In the previous work [34] we reported that the electrochemical oxidation of 2-methylnaphthalene in glacial acetic acid gives monoacetates, mainly 2-methylnaphthalene-1-acetate, but 2-methylnaphthalene-1,4-diacetate and 2-methyl-1,4-naphthoquinone were also formed. This prompted us to investigate the electrochemical behavior of 2-methylnaphthalene-1,4-diacetate [38]. It is shown that the electrochemical oxidation of the compounds in glacial acetic acid yields 2-methyl-1,4-naphthoquinone as a sole product. The process is irreversible and diffusion controlled. The material and current yields of the process are 94 and 99%, respectively.

---

---

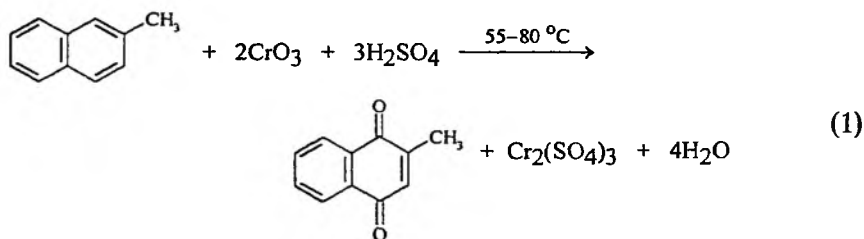
Utlenianie 2-metylnaftalenu do 2-metylo-1,4-naftochinonu to ważny problem w badaniach nad procesami katalitycznymi, reakcja ta jest bowiem kluczowym etapem w procesie syntezy serii witamin K (rys. 1), które są czynnikami zwiększającymi krzepliwość krwi [1] i są używane jako dodatek do pasz [2].



Rys. 1. Wzory strukturalne serii witamin K: a) witamina K<sub>1</sub> – filochinon, b) witamina K<sub>2</sub> – menachinon i c) witamina K<sub>3</sub> – menadion (2-metylo-1,4-naftachinon)

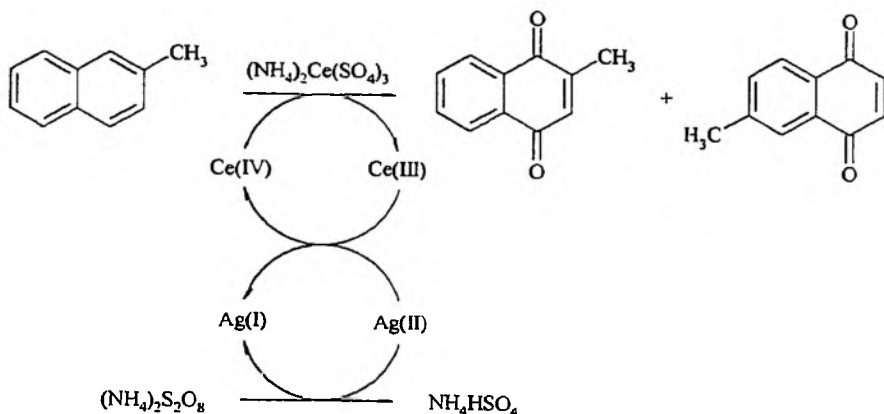
Pojęcie witamina K odnosi się do 2-metylo-1,4-naftochinonu i jego pochodnych. Istnieje wiele pochodnych wykazujących właściwości witaminy K, jednak wyróżnia się trzy związki, dwa ze względu na ich znaczną aktywność biologiczną (witamina K<sub>1</sub> i K<sub>2</sub>), trzeci zaś jest ich prekursorem (witamina K<sub>3</sub>). Witamina K<sub>1</sub> – filochinon (rys. 1a) – występuje w roślinach zielonych. Witamina K<sub>2</sub> nazywana menachinonem (rys. 1b) jest wytwarzana przez bakterie i występuje w tkankach zwierzęcych. Witamina K<sub>3</sub> (menadion) to 2-metylo-1,4-naftochinon (rys. 1c). Jest on uważany za syntetyczną formę witaminy K, która nie jest biologicznie aktywna. W wątrobie 2-metylo-1,4-naftochinon może być jednak alkilowany i uzyskuje wówczas aktywność biologiczną.

Klasyczne metody otrzymywania naftochinonów polegają na utlenianiu odpowiednich arenów stechiometryczną ilością związków chromu(VI) w środowisku kwasu siarkowego [3–5].



Uzyskiwane wydajności dochodzą do 60%, jednak metody te powodują powstawanie dużych ilości ścieków (około 18 kg na 1 kg produktu) zawierających związki chromu. Stwierdzono, że dodatek katalitycznych ilości  $\text{RuCl}_3$  pozwala na obniżenie temperatury prowadzenia tego procesu [6]. Zastosowanie siarczanu manganu(III) [7] jako utleniacza też powoduje konieczność użycia jego stechiometrycznych ilości. Takie rozwiązania są nieakceptowalne z powodów zarówno ekonomicznych, jak i wymagań ochrony środowiska. Poza tym, w wypadku użycia  $\text{Mn}_2(\text{SO}_4)_3$  jako utleniacza również oprócz 2-metylo-1,4-naftochinonu (55%) powstaje również 6-metylo-1,4-naftochinon z 10% wydajnością.

Sole ceru(IV) były od dawna stosowane do utleniania wielu związków organicznych [8, 9]. Zastosowanie nadchloranu ceru(IV) do utleniania 2-metylonaftalenu [10] daje, oprócz dwóch głównych produktów 2-metylo-1,4-naftochinonu i 6-metylo-1,4-naftochinonu (w stosunku molowym 3:1), również dimery, produkty wielkocząsteczkowe oraz produkty rozerwania pierścienia. Poza tym, ponad 6-krotny nadmiar soli ceru w stosunku do substratu jest konieczny, aby uzyskać 70–80% wydajność mieszaniny chinonów. Fakty te wykluczają możliwość zastosowania ceru(IV) jako stechiometrycznego utleniacza. W celu pokonania tych niedogodności wykorzystano fakt, że  $\text{Ce(III)}$  może być łatwo utleniony do  $\text{Ce(IV)}$  przez nadsiarczan ( $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ ) w obecności  $\text{Ag(I)}$  jako katalizatora i użyto jedynie katalitycznych ilości  $\text{Ce(IV)}$  jako utleniacza [11]. Schemat reakcji, jakie przebiegają w tym układzie przedstawia rys. 2.

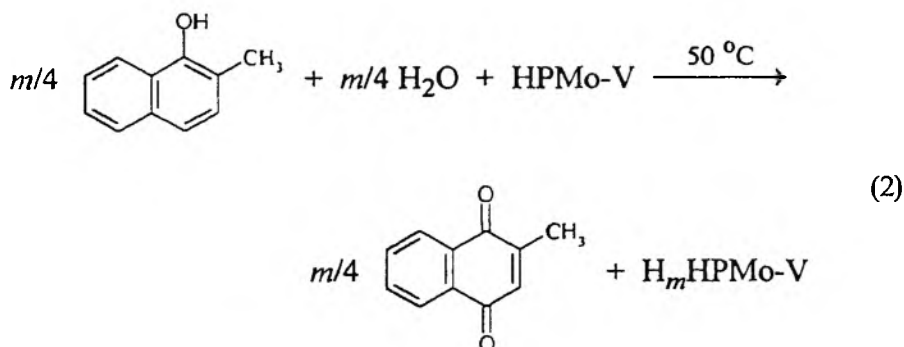


Rys. 2. Schemat reakcji zachodzących podczas utleniania 2-metylonaftalenu przez nadsiarczan amonu

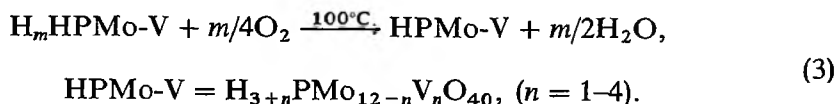


wartość procentowa powstającego 2-metylo-1,4-naftochinonu) wynosi 60% w pierwszym procesie i 90% w drugim. Jednak konieczność zastosowania stosunkowo dużych stężeń nadtlenu wodoru (60% w pierwszym wypadku i 85% w drugim) czyni te metody nieakceptowalnymi ze względu na bezpieczeństwo. Zastosowanie peroksojarczynu potasu ( $\text{KHSO}_5$ ) jako utleniacza w katalizowanym rozpuszczalnymi w wodzie kompleksami żelaza(II) i manganu(II) z porfirynami procesie utleniania 2-metylonaftalenu prowadzi do powstania prawie równomolowych ilości 2-metylo-1,4-naftochinonu i 6-metylo-1,4-naftochinonu [15].

Użycie tlenu cząsteczkowego jako utleniacza związków organicznych jest bardzo pożądane zarówno z powodów ekonomicznych, jak i ochrony środowiska. Jest on bowiem dostępny i tani, a produktem ubocznym procesu utleniania jest woda. Tlen cząsteczkowy jako utleniacz nie został zastosowany do utleniania 2-metylonaftalenu, lecz do 2-metylo-1-naftolu [16–18].

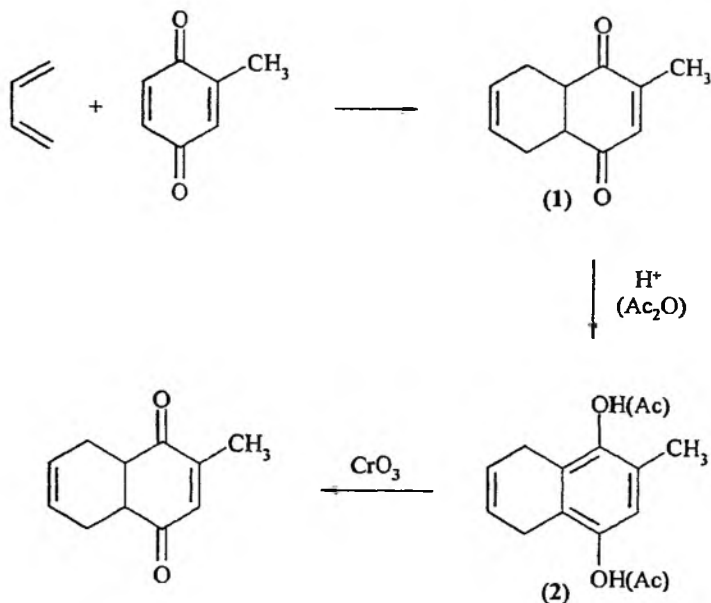


Związek ten był utleniany w fazie organicznej (chloroform, heksan, heptan) z wykorzystaniem katalizy międzyfazowej. Katalizator – heterolityczne kwasy molibdeno-wanado-fosforowe ( $\text{H}_{3+n}\text{PMo}_{12-n}\text{V}_n\text{O}_{40}$ ,  $n = 1-4$ ) – był rozpuszczalny w wodzie. Produkt reakcji – 2-metylo-1,4-naftochinon – pozostawał w fazie organicznej, skąd po rozdzielaniu faz był wydzielany. Zredukowany katalizator pozostający w fazie wodnej był utleniany tlenem cząsteczkowym w temp.  $100^\circ\text{C}$ .



Proces przebiegał z wydajnością 70–80%, nie stwierdzono występowania 6-metylo-1,4-naftochinonu, jednak procesy dimeryzacji 2-metylo-1-naftolu prowadziły do powstania produktów ubocznych.

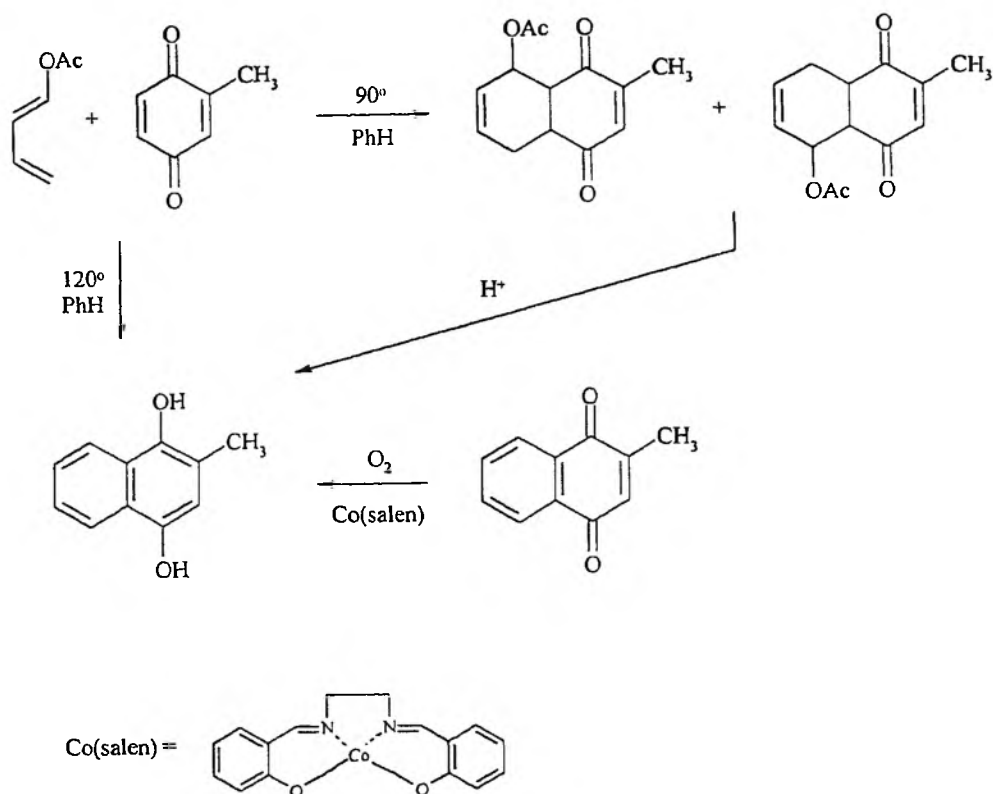
Innym sposobem syntezy witaminy  $\text{K}_3$  jest wykorzystanie reakcji Dielsa-Aldera. Addycja buta-1,3-dienu i metylo-*p*-benzochinonu daje 2-metylo-



Rys. 4. Otrzymywanie 2-metylo-1,4-naftachinonu z wykorzystaniem reakcji Dielsa–Aldera

-5,8,9,10-tetrahydro-1,4-naftochinon (1). Addukt ten w środowisku kwaśnym [19] lub pod wpływem bezwodnika octowego [20] przechodzi w pochodną (2), która utleniana bezwodnikiem chromowym daje 2-metylo-1,4-naftochinon (rys. 4). Metody te pozwalają na otrzymanie dość dobrych wydajności produktu (84%), jednak mają również niedogodności. Reakcja Dielsa–Aldera przebiega stosunkowo powoli i jej produkt musi być dalej utleniany, a użycie bezwodnika chromowego stwarza problemy opisane wcześniej. Podobnie reakcja między 1-acetoksy-1,3-butadienem a metylo-*p*-benzochinonem daje 2-metylo-1,4-dihydroksynaftalen, który utleniany jest do 2-metylo-1,4-naftochinonu za pomocą tlenu cząsteczkowego w obecności Co(salen) [21] (rys. 5). Wydajność produktu (56%) w tej metodzie jest jednak mniejsza niż w poprzedniej.

W ostatnich latach w syntezie organicznej duże zainteresowanie budzą metody elektrochemiczne, które można podzielić na metody bezpośrednie i pośrednie [22, 23]. W tych ostatnich aktywny reagent jest wytwarzany elektrochemicznie lub też elektrochemicznie regenerowany. Jak pokazano wcześniej, sole metali przejściowych [Cr(VI), Mn(III) i Ce(IV)] są dobrymi utleniaczami 2-metylonaftalenu. Jednak konieczność użycia ich stechiometrycznych ilości jest bardzo poważnym ograniczeniem, dlatego zwrócono uwagę na możliwość elektrochemicznej regeneracji tych utleniaczy [24] w procesie elektrolizy pośredniej. Elektroliza pośrednia może być przeprowadzona metodą zewnętrznego elektrolizera i wówczas procesy elektrochemiczny i chemiczny są rozdzielone lub też metodą wewnętrznego elektrolizera, gdy oba procesy zachodzą w elektrolizerze.

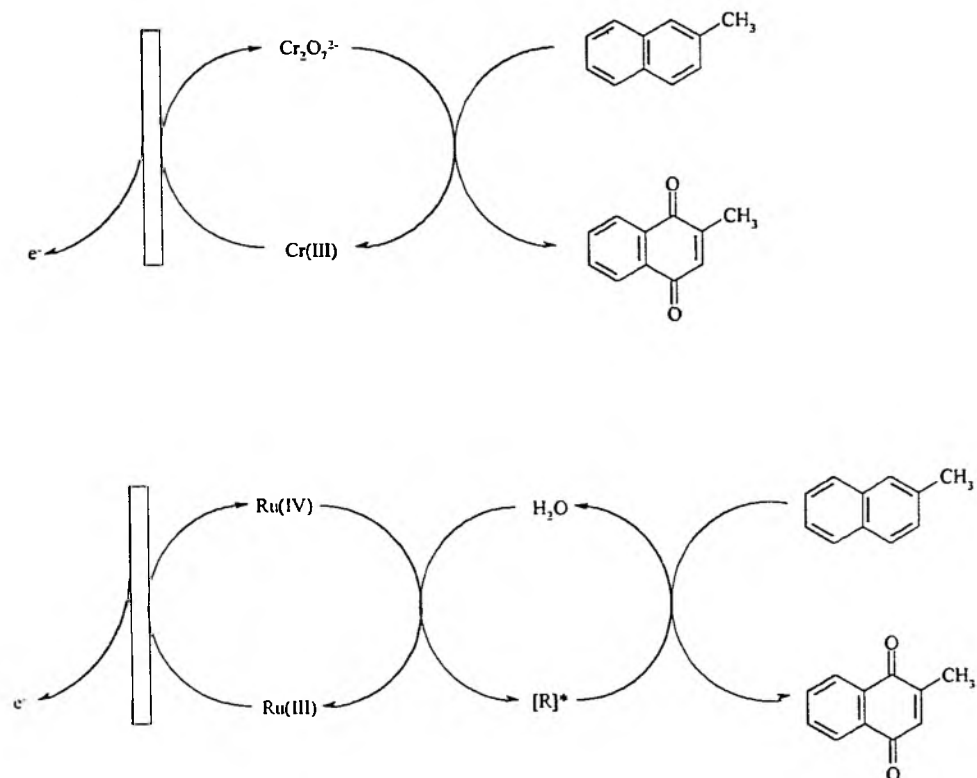


Rys. 5. Modyfikacja metody Diels–Aldera do otrzymania 2-metylo-1,4-naftachinonu

Metodę elektrolizy pośredniej stosowano do utlenienia 2-metylonaftalenu z użyciem Cr(VI)/Cr(III), [25] Ru(IV)/Ru(III) [26] oraz Ce(IV)/Ce(III) [27]. W pracach, w których stosowano układy Cr(VI)/Cr(III) i Ru(IV)/Ru(III) jako mediatory, podano jedynie szybkość utleniania substratu, nie ma natomiast informacji o wydajności i selektywności procesu. Stwierdzono, że dodatek katalitycznych ilości rutenu do układu Cr(VI)/Cr(III) przyspiesza utlenianie. W wypadku użycia rutenu jako mediatora, Ru(IV) utlenia wodę i powstające w tym procesie reaktywne cząstki zawierające tlen są właściwymi utleniaczami (rys. 6). W tym wypadku dodatek do układu diizobutyloaminy znacznie przyspiesza proces.

Z metali, które były używane jako mediatory w procesach elektrolizy pośredniej, sole chromu(III) są najlepiej rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych i chrom(III) ma najniższy potencjał utleniania, a więc najłatwiej można go zregenerować elektrochemicznie. Dlatego budzi zdziwienie fakt, że nie był on częściej stosowany do utleniania 2-metylonaftalenu. Zastosowanie ceru jako mediatora w elektrolizie pośredniej jest ograniczone przez aniony, które: a) mogą być łatwo utleniane (chlorki, benzenosulfoniany), b) mogą reagować





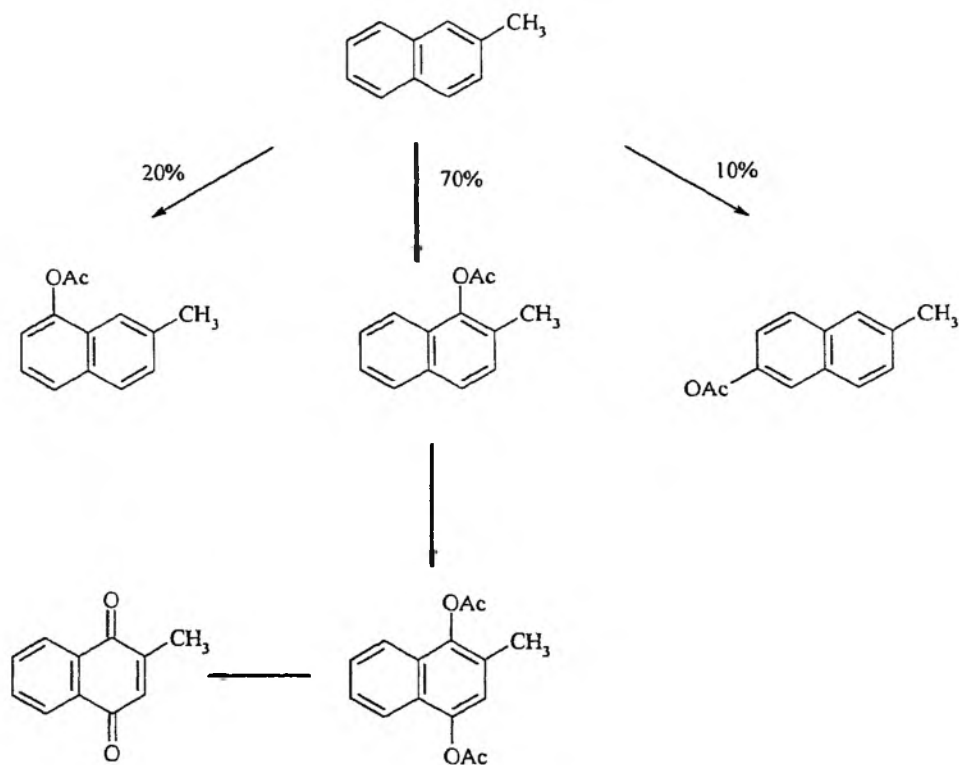
Rys. 6. Utlenianie 2-metylnaftalenu w procesie elektrolizy pośredniej z użyciem soli chromu i rutenu jako mediatorów

z substratem organicznym (azotany, chlorki, nadchlorany) i c) mogą wykazywać niewielką rozpuszczalność (siarczany, octany, trifluorooctany, fluorki, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>). Zastosowanie soli cerowych kwasu metanosulfonowego (CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H) dało dość dobre rezultaty. Osiągnięto 94% wydajność procesu (stopień przereagowania substratu), jednak selektywność powstawania 2-metylo-1,4-naftochinonu wynosiła 67%, a 6-metylo-1,4-naftochinonu 17%.

Bezpośrednie, anodowe utlenienie 2-metylnaftalenu jest trudne. W przeciwieństwie bowiem do benzenu i antracenu, które można stosunkowo łatwo utlenić na elektrodach z platyny i dwutlenku ołowiu do odpowiednich *p*-chinonów nawet w emulsji w środowisku wodnym, naftalen utlenia się w tych warunkach z niewielką wydajnością, dając mieszaninę produktów zawierających: 1-naftol, 1,4-naftochinon, kwas tereftalowy i 2-(1,4-naftochinon)-1-naftol [17]. Jako jedyny produkt utleniania elektrochemicznego, 1,4-naftochinon powstaje z wydajnością 30% wówczas, gdy naftalen jest składnikiem pasty węglowej. Tego typu rozwiązanie powoduje jednak duże trudności przy wydzielaniu produktu [28]. Spowodowało to, że podjęliśmy próbę zastosowania lodowatego kwasu octowego jako rozpuszczalnika w reakcji bezpośredniego utleniania

2-metylnaftalenu w procesie anodowym. Wiadomo było bowiem, że w środowisku tym związki aromatyczne ulegają acylowaniu [29, 30], a acylowe pochodne mogą być utlenione do odpowiednich chinonów [31, 32]. Ponadto stwierdzono [33], że difosforanowe estry 2-metylnaftalen-1,4-diyłu ulegają anodowemu utlenianiu, dając 2-metylo-1,4-naftochinon.

W naszych badaniach nad elektrochemicznym utlenianiem 2-metylnaftalenu w lodowatym kwasie octowym [34] stwierdzono, że jego utlenianie na elektrodzie platynowej daje jako produkty jednocześnie mono- i dioctany (rys. 7). Pomiarzy chronopotencjometryczne wykazały, że różnice między poten-



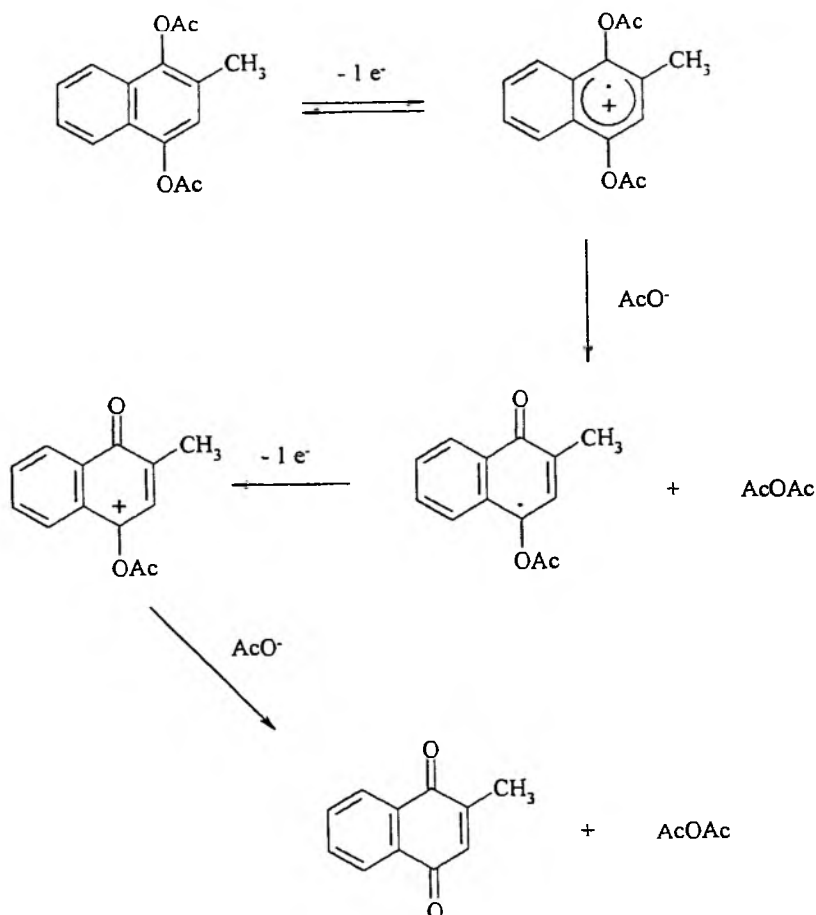
Rys. 7. Produkty elektrochemicznego utleniania 2-metylnaftalenu w lodowatym kwasie octowym na elektrodzie platynowej

cjami utleniania 2-metylnaftalenu do mono- i dioctanów 2-metylnaftalen-1,4-diyłu są mniejsze niż 0,05 V. Tak więc, utlenianie 2-metylnaftalenu do monoocjanu, a następnie do dioctanu może zachodzić jednocześnie, jednak główna droga reakcji będzie przebiegać przez octan 2-metylnaftalen-1-ol, gdyż z procentowego udziału monoocjanów wynika, że podstawienie grupy acetoksylowej zachodzi głównie w położeniu 1.

Pierwszy etap anodowego utleniania 2-metylnaftalenu możemy traktować jako substytucję elektrofilową z anodą spełniającą funkcję czynnika elek-

trofilowego. Uzyskane wyniki wskazują, że grupa acetylowa podstawiana jest głównie w pozycji 1. Jak wynika z danych literaturowych, obecność grupy metylowej w położeniu 2 w naftalenie powoduje w reakcjach aromatycznej substytucji elektrofilowej aktywację pierścienia A, a nie pierścienia B. Grupa metylowa w pozycji 2 aktywuje pozycje 1 i 3, które są w położeniu *orto* do niej, natomiast pozycja 4 będąca w położeniu *meta* nie jest aktywowana. Jednakże, w przeciwieństwie do pozycji 1, podstawienie w pozycji 3 prowadzi do powstania jonu arenowego, dla którego nie jest możliwe zapisanie formy rezonansowej, która w pierścieniu B miałaby kompletny sekstet. Dlatego substytucja powinna zachodzić na węglu 1 [35]. Potwierdzają to względne współczynniki cząstkowej szybkości w reakcji wymiany trytu na wodór w 2-metylnaftalenie [36, 37].

Biorąc pod uwagę opisane wcześniej fakty, że diestry hydrochinonu są niezbyt łatwo utleniane [31], a utlenianie diacetylowych i dimetylowych pochod-



Rys. 8. Mechanizm utleniania dioctanu 2-metylnaftalen-1,4-dyilu

nych durohydrochinonu [32] do durochinonu przebiega ilościowo, można zadać pytanie, czy 2-metylo-1,4-naftochinon tworzy się niezależnie, czy też przez dioctan 2-metylonaftalen-1,4-dyilu. Spowodowało to podjęcie badań nad elektrochemicznymi właściwościami dioctanu 2-metylonaftalen-1,4-dyilu [38]. Stwierdziliśmy, że związek ten w lodowatym kwasie octowym utlenia się przy potencjale +1,45 V (wzgl. Nas. E. Kal.) wyłącznie do 2-metylo-1,4-naftochinonu z wydajnością materiałową 94%. Na tej podstawie zaproponowano mechanizm procesu przedstawiony na rys. 8. Z zaproponowanego mechanizmu wynika, że jako produkt uboczny musi powstawać bezwodnik octowy, którego powstawanie potwierdzono w reakcji z *m*-nitroaniliną [39].

Przedyskutowane w pracy problemy pokazują, że utlenianie 2-metylonaftalenu do 2-metylo-1,4-naftochinonu jest trudnym do zrealizowania procesem, jeżeli uwzględnione zostaną wymagania ekonomiczne i przede wszystkim ochrony środowiska. Dlatego fakt, że elektrochemiczne utlenianie dioctanu 2-metylonaftalen-1,4-dyilu w lodowatym kwasie octowym daje jako jedyny produkt 2-metylo-1,4-naftochinon, pozwala stwierdzić, że proces ten może być rozważany jako alternatywny etap w syntezie witaminy K. W świetle przedstawionej dyskusji wydaje się, że otrzymanie wydajnej metody elektrochemicznego utleniania 2-metylonaftochinonu do chinonu będzie sprowadzało się do ustalenia takich warunków (materiał elektrody, skład elektrolitu), w których z dużą wydajnością będzie zachodził proces utleniania 2-metylonaftochinonu do dioctanu 2-metylonaftalen-1,4-dyilu.

#### PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] P. Dowd, R. Hershline, S. W. Ham, S. Naganathan, *Science*, 1995, **269**, 1684.
- [2] J. W. Suttie, *The Fat-soluble Vitamins*, H. F. DeLuca Ed., Chapter 4 „Vitamin K”, Plenum Press, London 1978.
- [3] *Houben-Weyl Methoden der organischen Chemie*, 4 Aufl. Band VII/2a, „Chinone”, Teil 1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977, s. 23.
- [4] M. Hudlicky, *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph 186, American Chemical Society, Washington 1990, s. 94.
- [5] R. A. Sheldon, J. K. Kochi, *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*, Academic Press, New York 1981, s. 257.
- [6] S. Chocron, M. Michman, *Appl. Catal.*, 1990, **62**, 119.
- [7] M. Periasamy, M. V. Bhatt, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 4561.
- [8] T. L. Ho, *Synthesis*, 1973, 347.
- [9] *Houben-Weyl Methoden der organischen Chemie*, 4 Aufl., Band IV/1b, „Oxidation”, Teil 2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973, s. 153.
- [10] V. Steglinska, A. Gzheidzyak, Y. Dzegets, *Zh. Obshch. Khim.*, 1996, **66**, 847.
- [11] J. Skarżewski, *Tetrahedron*, 1984, **40**, 4997.
- [12] S. Naganathan, R. Hershline, S. W. Ham, P. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 9831.
- [13] S. Yamaguchi, M. Inone, S. Enomoto, *Chem. Lett.*, 1985, 827.
- [14] W. Adam, W. A. Herrmann, J. Lin, C. R. Saha-Möllner, R. W. Fischer, J. D. G. Correia, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1994, **33**, 2475.

- [15] Z. Song, A. Sorokin, J. Bernadou, B. Meunier, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 673.
- [16] K. I. Matveev, E. G. Zhizhina, V. F. Odyakov, V. N. Parmon, *Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim.*, 1994, 1208.
- [17] K. I. Matveev, E. G. Zhizhina, V. F. Odyakov, *React. Kinet. Catal. Lett.*, 1995, **55**, 47.
- [18] K. I. Matveev, E. G. Zhizhina, V. F. Odyakov, N. S. Kotsarenko, V. P. Shmachkova, *React. Kinet. Catal. Lett.*, 1996, **57**, 375.
- [19] *Houben-Weyl Methoden der organischen Chemie*, 4 Aufl., Band VII/2a, „Chinone”, Teil 1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977, s. 80.
- [20] F. Farina, E. Fernandez, V. Gimeno, J. A. Valderrama, *Ann. Quim.* 1995, **91**, 220.
- [21] A. V. Rama Rao, V. H. Deshpande, K. Ravichandran, *Indian J. Chem.*, 1985, **24B**, 233.
- [22] J. D. Genders, D. Pletcher, *Chem. Ind.*, 1996, 682.
- [23] *New Challenges in Organic Electrochemistry*, T. Osa Ed., Gordon and Breach Science Publishers, Amsterdam 1998.
- [24] E. Steckhan, *Top. Curr. Chem.*, 1987, **142**, 1.
- [25] S. Chocron, M. Michman, *J. Mol. Catal.*, 1991, **66**, 85.
- [26] S. Chocron, M. Michman, *Appl. Catal.*, 1993, **83**, 251.
- [27] R. P. Krah, R. M. Spotnitz, J. T. Lundquist, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 1526.
- [28] N. L. Weinberg, w: *Technique of Electroorganic Synthesis*, N. L. Weinberg Ed., Wiley, New York 1974, s. 252.
- [29] L. Ebersson, K. Nyberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, **88**, 1686.
- [30] L. Ebersson, *ibid.*, 1967, **89**, 4669.
- [31] V. M. Clark, M. R. Eraft, D. W. Hutchinson, *J. Chem. Soc. (C)*, 1969, 79.
- [32] V. D. Parker, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1969, 610.
- [33] E. P. Meier, J. Q. Chambers, *J. Electroanal. Chem.*, 1970, **25**, 435.
- [34] J. Kowalski, J. Płoszyńska, *Electrochim. Acta*, 1990, **35**, 1739.
- [35] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed. Wiley, New York 1992, s. 515 i literatura tam cytowana.
- [36] R. W. Alder, R. Baker, J. M. Brown, *Mechanizmy reakcji w chemii organicznej*, PWN, Warszawa 1977, s. 267.
- [37] C. Eaborn, P. Folborn, R. E. Spillett, R. Taylor, *J. Chem. Soc. (B)*, 1968, 1112.
- [38] J. Kowalski, J. Płoszyńska, A. Sobkowiak, *J. Appl. Electrochem.*, 1998, **28**, 1261.
- [39] *Houben-Weyl Methoden der organischen Chemie*, 4. Aufl., Band II, „Analytische Methoden”, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953, s. 510.

Praca wpłynęła do Redakcji 4 sierpnia 1998



**TAUTOMERIA PROTOTROPOWA I STRUKTURA  
SIARKOWYCH ANALOGÓW URACYLI**  
**THE PROTOMERIC TAUTOMERISM  
AND STRUCTURE  
OF THIO-SUBSTITUTED URACILS**

**Zdzisława Nowakowska, Elżbieta Wyrzykiewicz**

*Zakład Spektrometrii Masowej Związków Organicznych, Wydział Chemii,  
Uniwersytet im. A. Mickiewicza, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań*

---

Abstract

Wprowadzenie

Tautomeria prototropowa siarkowych analogów zasad pirymidynowych

Struktura tiouracyli

Piśmiennictwo cytowane

---

---

**ABSTRACT**

The essential biological importance of uracil and its thio-derivatives, as well as the relatively small size of the parent uracil molecule, have motivated a number of experimental and theoretical studies of this species. There are many examples of biological processes in which the knowledge of the relative stability of different tautomers of one molecule can be very helpful in understanding the molecular mechanism involved.

Tautomerism of pyrimidine bases has been studied extensively in the past decades. Both theoretical [1-3] and experimental [3, 4] efforts have been directed toward the prediction of the molecular structure and properties of possible tautomers. 2-Thiouracil and 4-thiouracil can exist in six tautomeric forms with completed cyclic conjugation (aromatic tautomers). Non-ring conjugated tautomers also exist, but are likely to be of little importance [5, 6]. 2-Thiouracil and 4-thiouracil can form four mono O-, S- or N-methyl derivatives, each of which can exist in three tautomeric forms. It has been realized that the relative population of these forms strongly depends on the environment [7]. In particular, the form dominating in the gas phase, or in the nonpolar solvents, may completely disappear in the crystalline state, or in the polar solvents and may be replaced by another tautomeric form. Theoretical calculations based on the quantum mechanical principles may certainly help to resolve the question of the relative stability of various tautomeric forms of thiouracils and to predict the relative gas-phase abundances of those forms. Because of the considerable size of thiouracils by quantum mechanical standard, only semiempirical *quasi-ab initio* methods have been applied so far.

Crystallographic studies of nucleosides and nucleobases and their derivatives are informative [8, 9] and can be used as a basis for the theoretical evaluation of their electronic structures by a quantum-mechanical approach [10, 11].

---



## WPROWADZENIE

Występowanie tautomerii prototropowej w siarkowych analogach zasad pirymidynowych jest obiektem szeroko zakrojonych badań prowadzonych już od połowy naszego wieku. Badania te — teoretyczne i eksperymentalne — dotyczą zarówno ustalania równowag tautomerycznych, jak i właściwości fizykochemicznych tautomerów. Populacja względna tautomerycznych form prototropowych jest silnie uzależniona od środowiska. Te z nich, które są dominujące w fazie gazowej lub w rozpuszczalniku niepolarnym, mogą całkowicie zanikać w stanie krystalicznym czy w rozpuszczalniku polarnym lub też być zastępowane formami o innej strukturze. Znajomość rzeczywistych równowag tautomerycznych i właściwości fizykochemicznych poszczególnych tautomerów jest szczególnie ważna ze względu na wykazywane przez siarkowe analogi zasad pirymidynowych rozmaite typy aktywności biologicznej, w tym farmakologicznej. Pozwala ona na przewidywanie reaktywności tych połączeń i zrozumienie oddziaływań typu lek-receptor oraz analogicznych zachowań w różnorodnych środowiskach biologicznych.

Tautomeria prototropowa tych połączeń może być analizowana metodami chemicznymi i fizycznymi, a także za pomocą różnorodnych technik obliczeniowych, wykorzystujących metody mechaniki molekularnej oraz kwantowomechaniczne, zarówno *ab initio*, jak i semiempiryczne. Obliczenia teoretyczne pomagają bowiem rozstrzygać kwestie względnej stabilności form tautomerycznych i oszacować wielkość ich względnych populacji istniejących w analizowanych formach.

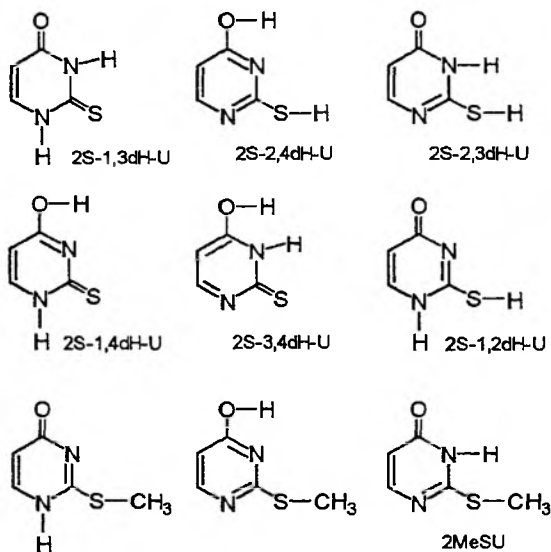
Chemiczne metody określania równowag tautomerycznych, bazujące na reaktywności analizowanych połączeń, nie dają dobrych efektów w szeregu siarkowych analogów zasad pirymidynowych. Metody fizyczne, sprawdzające się bardzo dobrze w tej serii związków, bazują głównie na analizie spektralnej obejmującej przede wszystkim spektroskopię absorpcyjną w ultrafiolecie i świetle widzialnym, podczerwieni, spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego, tak protonowego, jak i węglowego, spektroskopię ramanowską i spektrometrię masową. Często wykorzystywane są ponadto pomiary momentów dipolowych, stałych jonizacji i powinowactwa do protonów.

## TAUTOMERIA PROTOTROPOWA SIARKOWYCH ANALOGÓW ZASAD PIRYMYDYNOWYCH

Teoretycznie siarkowe analogi zasad pirymidynowych mogą istnieć w sześciu głównych formach tautomerycznych laktamowo-laktimowych, będących odmianą tautomerii prototropowej amidowo-imidowej. Struktury form tautomerycznych w niej występujących charakteryzuje różne usytuowanie wodorów i skoniugowanych wiązań C=C, C=N i C=O w cząsteczce. Wodory bowiem

mogą być podstawione zarówno przy annularnych atomach azotu pierścienia uracylowego, jak i egzocyklicznych atomach tlenu lub siarki grupy hydroksylowej oraz tiolowej. Niektóre z tych form mogą ponadto istnieć w różnych konformacjach.

Ustalono, że N-1, N-3 albo O- i S-metylopodstawione analogi tych połączeń występować mogą tylko w trzech formach tautomerycznych o różnych konformacjach. Związki te są wykorzystywane jako układy modelowe w różnorodnych badaniach fizycznych równowag tautomerycznych. Możliwe formy tautomeryczne tiouracyli i S-metylotiouracyli przedstawione są na przykładzie 2-tiouracylu i 2-S-metylotiouracylu (rys. 1).



Rys. 1. Formy tautomeryczne 2-tiouracylu i 2-S-metylotiouracylu

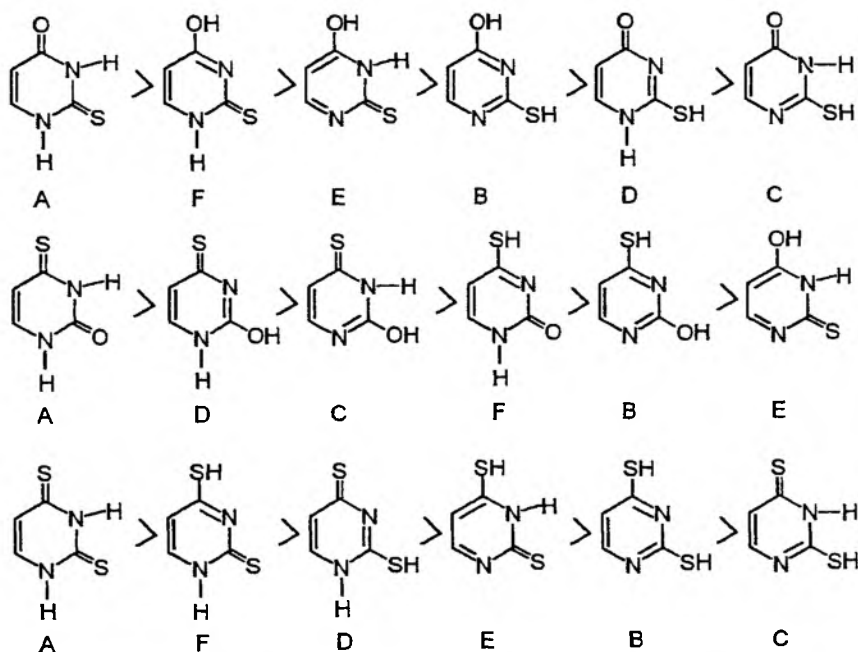
Prototropowe formy tautomeryczne tiouracyli różnią się wartościami energii całkowitej i względnej, ciepłami tworzenia ( $\Delta H_f$ ), momentami dipolowymi ( $\mu$ ) oraz potencjałami jonizacyjnymi. Mogą one być obliczone teoretycznymi metodami semiempirycznymi oraz metodami *ab initio*.

Uzyskane przez Geller, Pohorillę i Jaworskiego [12] przy wykorzystaniu semiempirycznej metody CNDO/2 dane dotyczące wartości energii całkowitej i momentów dipolowych form tautomerycznych 2-tiouracylu i 4-tiouracylu pozwalają stwierdzić, iż dla tych związków najstabilniejszą formą tautomeryczną jest forma ketotjonowa.

Taka sama konkluzja może być wyciągnięta z badań wielu tiouracyli przeprowadzonych przez Budę [13], który obliczył semiempiryczną metodą MNDO stabilności względne, ciepła tworzenia, momenty dipolowe i potencjały jonizacyjne ich sześciu form tautomerycznych (tab. 1). Rozważając zarazem różnice w zdolności do solwatacji, charakteryzujące analizowane tautomery, zaproponował zaprezentowany na rys. 2 szereg ich stabilności.

Tabela 1. Obliczone metodą MNDO wartości  $H_f$ ,  $\mu$ , IP tautomerycznych form tiouracyli

Tautomer (rys. 2)	$\Delta H_f$ (kcal/mol)	$\Delta H_f$ popr. (kcal/mol)	$\mu$ (D)	IP (eV)
2-tiouracyl				
A	-14,77	-17,77	4,96	9,71
B	-18,52	-16,52	2,09	9,76
C	-5,85	-3,85	1,44	9,62
D	-1,41	+0,59	5,51	9,70
E	-6,04	-9,04	6,30	9,13
F	-13,51	-16,51	6,18	9,15
4-tiouracyl				
A	-12,63	-15,63	5,13	9,59
B	-18,34	-16,34	1,55	9,78
C	-14,50	-17,50	4,52	9,17
D	-6,18	-9,18	7,34	8,99
E	-3,14	-1,14	4,57	9,57
F	-8,42	-6,42	4,32	9,70
2,4-ditiouracyl				
A	38,07	32,07	5,29	9,80
B	34,46	38,46	1,61	9,79
C	45,56	44,56	2,89	9,30
D	49,73	48,73	6,95	9,06
E	48,27	47,27	5,92	9,23
F	42,58	41,58	5,82	9,23



Rys. 2. Szereg stabilności tautomerycznych form tiouracyli podany przez Budę [13]

Podobne wyniki uzyskano dla tiouracyli z obliczeń prowadzonych metodą *ab initio* programem PSHONO przez Lesia i Orteę-Blake [14].

Katritzky, Szafran i Stevens [5, 6] z kolei analizowali równowagi tautomeryczne w fazie gazowej 2-tiouracylu i jego N-, O- i S-metylopodstawionych analogów za pomocą obliczeń teoretycznych prowadzonych zarówno semiempiryczną metodą AM1, jak i *ab initio* przy optymalizacji na poziomie 3-21G\* i 6-31G\*. Zamiana wodoru w grupach N—H, O—H lub S—H na grupę metylową wprowadza systematyczne zmiany wartości ciepła tworzenia odpowiednich tautomerów. Grupa metylowa usytuowana przy atomie N (lub O) zwiększa wartość  $\Delta H_f$ , połączona z atomem S natomiast zmniejsza wartość  $\Delta H_f$ .

Badania teoretyczne dotyczące równowag tautomerycznych tiouracyli [5–7, 11–17] wskazują, iż obliczone wartości ich energii względnej, a także wynikający z nich szereg stabilności zależą od sposobu obliczeń. W wypadku 2- i 4-tiouracylu najstabilniejszą formą tautomeryczną jest forma ketotionowa, dla 2,4-ditiouracylu forma ditionowa. W obliczeniach *ab initio* [5–7, 15, 16] przy stosowaniu optymalizacji parametrów na poziomie HF/3-21G\* drugą najstabilniejszą formą dla 2- lub 4-tiouracylu jest tautomer hydroksytionowy, natomiast dla 2,4-ditiouracylu jako drugi w szeregu stabilności stoi tautomer w formie tionowo-tiolowej. Z kolei wg obliczeń na poziomie MBPT(2)/DZ/3-21G\* + ZPE [7] dla monotiouracyli lub MP2/6-31G\* + ZPE [15] dla 2,4-ditiouracylu drugą pozycję w szeregu stabilności tautomerów zajmują odpowiednio formy hydroksytiolowa oraz ditiolowa.

Wyznaczone eksperymentalnie momenty dipolowe ( $\mu$ ) 2-tiouracylu [18], 4-tiouracylu [19] i 2,4-ditiouracylu [18] wynoszą odpowiednio 4,21 D, 4,47 D i 4,67 D. Obliczone i wyznaczone eksperymentalnie momenty dipolowe 2- i 4-tiouracylu i ich S-metylowych pochodnych przedstawione są również w cytowanej już literaturze [5, 7, 11, 13, 15, 17–20] i zebrane w tab. 2. Dane te

Tabela 2. Momenty dipolowe tiouracyli

Metoda obliczeniowa	2-tiouracyl (D)	4-tiouracyl (D)	2,4-ditiouracyl (D)	Lit.
Eksperymentalne	4,21	4,47	4,67	[18, 19]
$\pi$ -HMO + $\sigma$ -Del-Re	4,04	4,53	4,59	[20]
MNDO	4,96	5,13	5,29	[13]
AM1	4,92	—	—	[5]
MNDO	4,94	—	—	[5]
SCF/3-21G*	5,26	5,54	—	[7]
SCF/6-31G*	5,34	5,60	—	[7]
HF/3-21G*/HF/2-21G*	5,26	5,54	5,62	[15]
HF/6-31G*/HF/3-21G*	5,35	5,61	5,70	[15, 11]
HF/6-31G*/HF/6-31G*	5,32	5,67	5,78	[11]

ewidentnie określają trend wzrostu wartości momentu dipolowego wraz ze wzrostem liczby atomów siarki w cząsteczce uracylu, tak jak i miejsca jej usytuowania w pozycji amidowej lub ureidowej. Porównując wartości obliczonych momentów dipolowych, możemy przewidzieć wpływ polarności środowiska na stan równowagi tautomerycznej.

Według ustaleń Lesia i Adamowicza [7] 2- i 4-tiouracyl pozostają w formie ketotionowej zarówno w polarnym, jak i niepolarnym rozpuszczalniku. Powodem jest wysoka stabilność tej formy, dodatkowo powiększona oddziaływaniem ze środowiskiem. Sytuacja zmienia się w serii alkilowych pochodnych tiouracyli. Na przykład 2-metylotiouracyl [7], którego moment dipolowy formy ketonowej wynosi 3,09 D, a formy enolowej 1,46 D, będzie miał w środowisku polarnym uprzywilejowaną formę ketonową. Forma enolowa tego związku, przeważająca w formie gazowej, będzie zastępowana w środowisku polarnym przez formę ketonową. Z kolei 4-metylotiouracyl [17] występuje w fazie gazowej (lub w słabo polarnym roztworze) w mieszaninie form ketonowej i enolowej, z przewagą formy enolowej. Obliczenia teoretyczne przewidują również, że słabo polarne środowisko stabilizuje formę enolową (związki O-alkilowane), podczas gdy silnie polarne środowisko sprzyja występowaniu form ketonowych (związki N-alkilowane).

Rozmieszczenie ładunków elektronowych w cząsteczkach tiouracyli wyznaczone zostało na podstawie obliczeń teoretycznych prowadzonych metodami semiempirycznymi  $\pi$ -HMO-LCAO [20–23],  $\pi$ -SCF MO CI [24], CNDO/2 [2, 12, 25] oraz MNDO [13, 26].

Według Gellera, Pohorilli i Jaworskiego [12] podstawienie atomu siarki w miejsce atomu tlenu w cząsteczkach tiouracyli zwiększa ładunek na atomach węgla związanych z siarką i zmniejsza ładunek usytuowany na N-3 i C-5. Zastąpienie atomu tlenu przez atom siarki zmniejsza absolutną wartość ładunku na wszystkich atomach pierścienia pirymidynowego [13]. W wypadku 2,4-ditiouracylu ładunek na atomie S2 jest dużo większy niż na S4, natomiast ładunki na atomach N1 i N3 są prawie równe. Zmniejszenie ładunku elektronowego na atomie N3 pierścienia 2-tiouracylu w porównaniu z uracylem zmienia jego reaktywność w reakcji alkilowania, przesuwając centrum ataku w tej reakcji z atomu azotu na atom siarki. Podobnie zmniejszenie ładunku elektronowego na C5 utrudnia zachodzenie reakcji substytucji elektrofilowej na tę pozycję w cząsteczkach tiouracyli.

Katritzky, Szafran i Stevens [5, 6] wyznaczyli powinowactwo do protonu dla wielu pochodnych tiouracyli. Tautomer z najniższym powinowactwem będzie dominował w fazie gazowej, podobnie jak tautomer o najniższej zasadowości przeważa w roztworach. Powinowactwo do protonu monoalkilowych pochodnych tiouracyli jest zazwyczaj wyższe niż odpowiednich ich dimetylowych pochodnych.

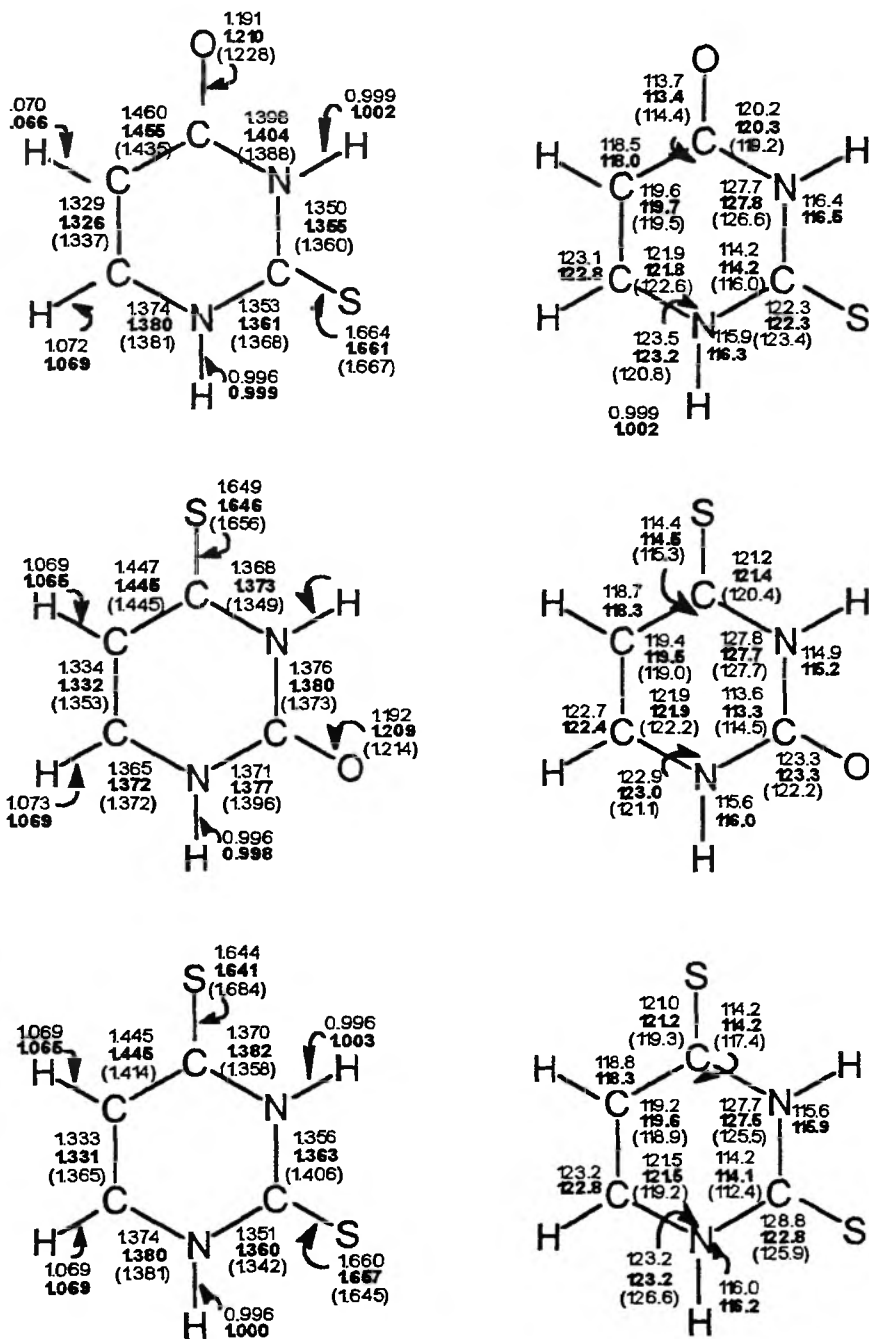
## STRUKTURA TIOURACYLI

Badania krystalograficzne przeprowadzone przez Sundaralingama i wsp. [27–29], Saengera i in. [30–34], Parry’ego i Strachana [35] oraz Okabe i wsp. [36] wykazały, że 2-tiouracyl, 4-tiouracyl oraz 2,4-ditiouracyl, tak jak i ich C-6 alkilopodstawione pochodne są planarne. Związki te w stanie krystalicznym występują w tautomerycznej formie ketotionowej lub ditionowej. Wiązania C—S mają długość 1,65–1,67 Å, co świadczy o ich nienasyconym charakterze [8, 27, 28]. Wiązania C—O, charakteryzujące się długością 1,22–1,24 Å, mają również silnie zaznaczony charakter nienasycony [8]. Wiązania C=S cząsteczki 2,4-ditiouracylu różnią się między sobą długością o ok. 0,01–0,04 Å, przy czym wiązanie C<sub>4</sub>—S jest dłuższe niż C<sub>2</sub>—S.

Badania krystalograficzne przeprowadzone przez wymienionych autorów, a także przez Tsernoglou [37], Sheftera i Mautnera [38] oraz Saengera [39] wskazują, że substytucja siarki w miejsce tlenu w położenia 2-, 4- albo 2,4-cząsteczki uracylu zmienia w niewielkim stopniu geometrię cząsteczki. Podstawienie atomu tlenu przez atom siarki powoduje bowiem skrócenie długości wiązań przylegających do podstawionego atomu węgla o około 0,02 Å, pozostałe wiązania natomiast pozostają nie zmienione. Podstawienie siarki nie ma wpływu na wielkość kątów między wiązaniami pierścienia.

Geometrię tiouracyli ustalano też na podstawie obliczeń teoretycznych prowadzonych metodami semiempirycznymi przez Budę (MNDO) [13], Tripathiego (MINDO/3) [40], Katritzky’ego, Szafrana i Stevensa (AM1) [5, 6], a także metodami *ab initio* przez Lesia i Adamowicza (SCF/3-21G\*) [7], Leszczyńskiego (LCAO-MO/3-21G\*, 6-31G\*) [11] oraz Leszczyńskiego i Lammertsme (HF/3-21G\*) [15]. W 1991 r. Leszczyński [11] zastosował metodę *ab initio* LCAO-MO (przy optymalizacji parametrów cząsteczkowych na poziomach HF/3-21G\* i HF/6-31G\*) do analizy struktury 2-tiouracylu, 4-tiouracylu i 2,4-ditiouracylu. Uzyskane dane, dotyczące długości wiązań i wielkości kątów w analizowanych cząsteczkach, porównał z odpowiadającymi im wartościami uzyskanymi z badań krystalograficznych przeprowadzonych przez Hawkinsona [41], Lesynga i Saengera [42] oraz Sheftera i Mautnera [38] (rys. 3). W dyskusji wyników Leszczyński [11] uwzględnił teoretyczne dane uzyskane dla cząsteczek tiouracyli zarówno z obliczeń metodami *ab initio* przez Persona i wsp. [16], Lesia i Adamowicza (SCF/3-21G\*) [7], jak i semiempiryczną metodą MNDO przez Budę [13] oraz Katritzky’ego i in. (AM1) [5].

Wyniki dyskutowane przez Leszczyńskiego [15] wskazują na większą użyteczność w określaniu geometrii cząsteczek siarkowych analogów zasad pirymidynowych obliczeń metodami *ab initio*. Porównanie uzyskanych teoretycznie i eksperymentalnie danych nie rozstrzyga, który z omawianych typów optymalizacji parametrów (HF/3-21G\*, HF/6-31G\*) w metodzie *ab initio* LCAO-MO pozwala na dokładniejsze odtworzenie geometrii cząsteczek tiouracyli.



Rys. 3. Długości wiązań (Å) i wielkości kątów (°) w cząsteczkach 2-tiouracylu, 4-tiouracylu i 2,4-ditiouracylu uzyskane z obliczeń teoretycznych metodą *ab initio* LCAO-MO przy zastosowaniu optymalizacji geometrii na poziomie HF/6-31G\* i HF/3-21G\* (pogrubione). Dane eksperymentalne uzyskane z pomiarów krystalograficznych podano w nawiasach

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] J. S. Kwiatkowski, T. J. Zieliński, R. Rein, *Adv. Quantum Chem.*, 1986, **18**, 85.
- [2] J. S. Kwiatkowski, B. Pullman, *Tautomerism and Electronic Structure of Biological Pyrimidines*, w: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky, A. J. Boulton Eds, Academic Press, New York 1975, vol. 18, p. 312.
- [3] M. Szcześniak, M. Szczepaniak, J. S. Kwiatkowski, K. Ku Bulat, W. B. Person, *JACS*, 1988, **110**, 8319.
- [4] J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky, P. Linda, *The Tautomerism of Heterocycles*, w: A. R. Katritzky, A. J. Boulton Eds, Suppl. 1, Academic Press, New York 1976.
- [5] A. R. Katritzky, M. Szafran, J. Stevens, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1989, 1507.
- [6] A. R. Katritzky, G. Baykut, S. Rachwał, M. Szafran, K. C. Caster, J. Eyley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1989, 1499.
- [7] A. Leś, L. Adamowicz, *JACS*, 1990, **112**, 1504.
- [8] D. Voet, A. Rich, *Progr. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, 1970, **10**, 183.
- [9] W. Saenger, D. Suck, *Eur. J. Bioch.*, 1973, **32**, 473.
- [10] A. Pullman, B. Pullman, *Nature, Lond.*, 1963, **199**, 467.
- [11] J. Leszczyński, *Int. J. Quantum Chem.: Quantum Biology Symp.*, 1991, **18**, 9.
- [12] M. Geller, A. Pohorille, A. Jaworski, *Biochim. Biophys. Acta*, 1973, **331**, 1.
- [13] A. Buda, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 1987, **149**, 185.
- [14] A. Leś, I. Ortega-Blake, *Int. J. Quantum Chem.*, 1986, **XXX**, 225.
- [15] J. Leszczyński, K. Lammertsma, *J. Phys. Chem.*, 1991, **95**, 3128.
- [16] H. Rostkowska, K. Szczepaniak, M. J. Nowak, J. Leszczyński, K. Ku Bulat, W. B. Person, *JACS*, 1990, **112**, 2147.
- [17] A. Leś, L. Adamowicz, *J. Phys. Chem.*, 1990, **94**, 7021.
- [18] W. C. Schneider, I. F. Halverstadt, *JACS*, 1967, **89**, 1249.
- [19] W. C. Schneider, I. F. Halverstadt, *ibid.*, 1948, **70**, 2626.
- [20] H. Berthod, A. Pullman, *C. R. Acad. Sci.*, 1966, **262C**, 76.
- [21] J. Pitha, S. Vasickava, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1965, **30**, 1792.
- [22] H. Mautner, G. Bergson, *Acta Chem. Scand.*, 1963, **17**, 1694.
- [23] A. Pullman, B. Pullman, *Compt. Rend.*, 1958, **246**, 611.
- [24] J. S. Kwiatkowski, B. Lesyng, *Int. J. Quantum Chem.: Quantum Biology Symposium*, 1979, **6**, 391.
- [25] S. Aruna, G. Shanmugam, *Indian J. Chem.*, 1986, **25A**, 256.
- [26] K. Singh, D. K. Rai, R. Rai, *Asian J. Phys.*, 1994, **3(3)**, 153.
- [27] G. H.-Y. Lin, M. Sundaralingam, S. K. Arora, *JACS*, 1971, **93**, 1235.
- [28] M. Sundaralingam, *The Purines – Theory and Experiment*, E. D. Bergman and B. Pullman Eds., p. 73, Israel Acad. Sci. Humanities, Jerusalem, Academic Press, New York 1972.
- [29] G.H.-Y. Lin, M. Sundaralingam, *Acta Crystallogr.*, 1971, **Sect. B. 27**, 961.
- [30] W. Saenger, D. Suck, *J. Mol. Biol.*, 1971, **60**, 87.
- [31] W. Saenger, K. H. Scheit, *ibid.*, 1970, **50**, 153.
- [32] W. Saenger, *JACS*, 1972, **94**, 621.
- [33] W. Saenger, D. Suck, *Acta Crystallogr.*, 1971, **Sect. B. 27**, 2105.
- [34] W. Saenger, D. Suck, K. H. Scheit, *FEBS Lett.*, 1969, **5**, 262.
- [35] G. S. Parry, F. Strachan, *Acta Crystallogr.*, 1971, **13**, 1035.
- [36] N. Okabe, T. Fujiwara, Y. Yamagata, K. Tomita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1983, **56**, 1543.
- [37] D. Tsernoglou, Ph. D. Thesis, Yale Univ., New Haven 1966.
- [38] E. Shefter, H. G. Mautner, *JACS*, 1967, **89**, 1249.
- [39] W. Saenger, D. Suck, *Acta Crystallogr.*, 1971, **Sect. B. 27**, 1178.
- [40] P. K. Tripathi, M. M. Husain, K. Singh, *Asian J. Phys.*, 1994, **3(2)**, 89.
- [41] S. W. Hawkinson, *Acta Crystallogr.*, 1977, **Sect. B. 33**, 80.
- [42] B. Lesyng, W. Saenger, *Z. Naturforsch.*, 1981, **36C**, 956.



**FELIETON NAUKOWY**



**NOTATKI CHAOTYCZNE**  
**XXIII. MENDELEJEW O WODZIE WARSZAWSKIEJ**

**Ignacy Z. Siemion**

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

---

Kiedy w 1985 r. wydawaliśmy okolicznościowy numer „Wiadomości Chemicznych”, poświęcony 150. rocznicy urodzin D. Mendelejewa, niewiele jeszcze wiedziałem o jego polskich kontaktach, przyjaźniach i powiązaniach. Wiedziałem, że warszawski fizykochemik, Józef Boguski, był jakiś czas asystentem Mendelejewa w Petersburgu. Dlatego odszukaliśmy i przedrukowaliśmy z XIX-wiecznych czasopism korespondencje Boguskiego, jakie do tych czasopism nadsyłał, przebywając w tej północnej stolicy. Był tam m.in. ciekawy opis laboratorium wielkiego rosyjskiego uczonego. Udało się nam także odszukać pierwszą (jak się wydaje) polską publikację układu okresowego pierwiastków chemicznych, z 1877 r. Nie miałem natomiast pojęcia o młodzieńczej i tragicznie zakończonej przyjaźni Mendelejewa z Polakiem, Władysławem Olewińskim. Przyjaźń ta i bliskie kontakty Olewińskiego z Aleksandrem Butlerowem odegrały istotną rolę w kształtowaniu się poglądów tego ostatniego na kwestie struktury związków organicznych [1].

Znacznie później Jerzy Różewicz, profesor Instytutu Historii Nauki PAN, opowiedział mi o petersburskich wyczynach Faustyna Rasińskiego. Również ten polski chemik był przez pewien czas asystentem Mendelejewa i wsławił się doszczętnym porozbijaniem, w jakimś napadzie szału, wyposażenia laboratorium swego preceptora.

Nie tak dawno natrafiłem na ślad pobytu Mendelejewa w Warszawie. Przyjechał on do naszej stolicy w związku z odbywającym się tutaj w dniach 12–23 września 1876 r. Zjazdem Rosyjskich Przyrodników i Lekarzy. O towarzyszącym Zjazdowi skandalu politycznym pisałem w jednej z wcześniejszych notatek [2].

Jak można przypuszczać, ten właśnie pobyt uczonego w stolicy „Priwislanskogo Kraja” zaowocował niedługo potem przeprowadzonymi przez Mendelejewa analitycznymi badaniami wartości spożywczej wody wiślanej. Na fakt ten natknąłem się w dość okrężny sposób. Przerzucając zbiorowe wydanie *Kronik* Bolesława Prusa, w trzecim ich tomie napotkałem następujący akapit: „W sławnym mieście Warszawie, które cieszy się wielką liczbą pięknych kobiet i pożałowania godnych studzien, badaniem chemicznym wody zajmowali się w ostatnich czasach Panowie Weinberg, Leppert i Mendelejew” [3]. Wydawca tekstu *Kronik* informował w przypisach, że Mendelejew badał wodę z Wisły na prośbę magistratu Warszawy, ponieważ wykonania analiz odmówili rosyjscy profesorowie Uniwersytetu Warszawskiego (zrusyfikowanego w roku 1869). Tłumaczyli się oni nawałem innych zajęć.

Jak odnotował Prus w swoich *Kronikach*, jeszcze w 1874 r. „municipalność wyznaczyła znanego chemika, p. Milicera, do zbadania: a) wody wiślanej w różnych miejscach i głębokościach rzeki b) wody wodociągowej w różnych okolicach miasta” [4]. Cel planowanych analiz był jasno określony. „Porównanie ilości materii organicznych — pisał Prus — i w ogóle składu chemicznego tych próbek pozwoli ocenić, o ile wodociąg warszawski przyczynia się do polepszenia warunków sanitarnych miasta i o ile Wisła posiada wodę zdatną

do picia” [5]. Analizy, zamówione u Milicera, musiały jednak nie dojść do skutku. Podjął się ich Aleksander Marian Weinberg, dyrektor Instytutu Wód Mineralnych (w gruncie rzeczy czegoś w rodzaju wytwórni wód gazowanych) w warszawskim Ogrodzie Saskim, syn lekarza, Juliana Weinberga. Wyniki analiz ogłosił Weinberg w roku 1877, w „Pamiętniku Towarzystwa Lekarskiego Warszawskiego” oraz w osobnej broszurze [6].

Jak tam czytamy, wodociąg miejski zaprowadzono w Warszawie w roku 1853. Czerpał on wodę z Wisły „około 200 sążni powyżej Aleksandrowskiego Mostu [później Most Kierbedzia, I. S.] w odległości 280 stóp od bulwarku Warszawskiego”. Wodę rzeczną filtrowano, przepuszczając ją przez pokład żwiru i piasku, po czym maszyna parowa pompowała ją do zbiornika usytuowanego w Ogrodzie Saskim, skąd ją prowadzono do odbiorców. W chwili gdy Weinberg podejmował swoje prace, wodę pompowały trzy maszyny parowe i budowano właśnie kolejną maszynę. Weinberg pobierał próby wody przy „smoku wodociągowym” i w górze rzeki, przy Czerniakowskiej. Zanalizował też liczne próbki wód studziennych i wykazał, że „takowe z małym wyjątkiem nie tylko najskromniejszym wymaganiom jakie stawiamy wodzie za napój używany nie czynią zadość, ale w większej liczbie przypadków wcale nie odpowiadają swojemu celowi, a często bardzo za wprost zdrowiu szkodliwe poczytywane być winny”.

Razem z wynikami Weinberga Redakcja „Pamiętnika” opublikowała wyniki Mendelejewa, zawarte w liście, skierowanym zapewne do warszawskiego Municipium. List ten wydrukowano również w „Gazecie Polskiej” (nr 91 z 26 kwietnia 1877 roku). Miał on też być podobno drukowany w „Gazecie Warszawskiej”. Ten niedługi tekst, ogłoszony rzecz jasna w polskim tłumaczeniu, z pewnymi widocznymi skrótami, warto tu przytoczyć w całości. Jest to bądź co bądź spora osobliwość. Nikt z nas nie spodziewałby się przecież, że Mendelejew mógł coś takiego „popęłnić”.

„List prof. Mendelejewa w kwestyi rozbioru wody wiślanej.

Jako nader ciekawe dopełnienie do pomieszczonego w obecnym zeszycie artykułu P. Weinberga Al. M. «Warszawska woda do picia», podajemy list prof. Mendelejewa, do którego zarząd miasta Warszawy odnosił się z prośbą o dokonanie rozbioru wody wiślanej. List ten podajemy tak, jak był wydrukowany w Gaz. Polskiej z d. 26 kwietnia 1877 N. 91.

«Woda wiślana w metrze sześciennym, to jest w milionie grammów, zawiera około 260 gram. materji rozpuszczonych i około 15 gram. materji nierozpuszczonych, w zawieszeniu będących. Ilość ta jest tak wielka, że należałoby, jeżeli jest to możliwem, zaprzestać używania takowej wody do picia i pokarmów. Taka woda musi z czasem wywierać szkodliwy wpływ na zdrowie mieszkańców.

Woda Renu zawiera materji stałych od 100 do 320 gram., Dunaju od 120 do 240, a z nich, jak również i z wielu innych rzek, zawierających mniejszą od Wisły ilość materji stałych, wody do picia starają się zupełnie nie używać.

Wprawdzie woda Tamizy (od 400 do 1 600 gr.), Nilu (1 580), Jordanu (1 050 gr.) i innych rzek, gorszą jest od wody wiślanej, lecz wody te stanowczo uważane są za szkodliwe zdrowiu; taka zaś woda jak w Wiśle może być używana, lecz tylko w razie ostatecznym, jeśli już nie można mieć lepszej. Jeżeli więc można znaleźć dla wodociągu warszawskiego inną jaką wodę, prócz wody wiślanej, potrzeba poddać tę nową wodę ścisłemu rozpoznaniu i jeżeli się okaże lepszą od wody wiślanej, używać jej bezwarunkowo w miejsce ostatniej. Uważam za potrzebne zwrócić na to uwagę dlatego, że lepiej jest obecnie całą rzecz zbadać, niż potem cofać się do jej rozpoznania. Gdyby zaś nie było środka otrzymania lepszej wody i z konieczności wypadało poprzestać na wodzie wiślanej, w takim razie miejsce, z którego ma być czerpana woda do projektowanego wodociągu powyżej miasta, mieć będzie pierwszeństwo przed miejscem z którego obecnie woda się czerpie, a to z powodu, że ilość materii organicznych zawierających się w tej ostatniej jest znacznie większą, niż w wodzie zaczerpniętej powyżej Warszawy, około rogatek Czerniakowskich. Względna dobroć wód zbliżonych co do swej natury, jest w odwrotnym stosunku do ilości zawartych w nich materii organicznych, a mianowicie węgla i azotu.

Węgiel w formie materii organicznych woda, dostarczana obecnie, zawiera 22 gram. w metrze sześciennym (ilość ta jest tak wielką, iż już ta jedna okoliczność zmusza szukać dla Warszawy innej wody); woda zaś zaczerpnięta z Wisły około rogatek Czerniakowskich ma 17 gr. Azotu w pierwszej znajdujemy 2,0, w drugiej 1,8 gr. Taki też sam jest stosunek azotu, zawierającego się w formie kwasu azotawego (i innych związków tlenowych), mianowicie w pierwszej średnio 3,6, w drugiej 2,7 gram.

O odnośnych własnościach wody sądzą częstokroć wprost podług zawierającej się w niej ilości azotu w formie kwasu azotawego; ilość ta bowiem zależy od obecności przeistoczonych materii zwierzęcych i roślinnych. Jeżeli weźmiemy to za zasadę, w takim razie dobroć obecnie używanej w Warszawie wody będzie się miała do dobroci wody, mającej się dostarczać przez nowy wodociąg, jak 27 do 36, czyli jak 3 do 4. To znaczy, że woda mająca się dostarczać jest o 33% lepszą od obecnie dostarczanej. Wszakże w wodzie obecnie używanej znaleziono mniej węglanu wapna (112 gr.), niż w wodzie zaczerpniętej powyżej miasta (133 gr.), to jest ta ostatnia twardszą od obecnie używanej, skąd należy wnosić, że woda Wisły wydziela część wapna w przepływie swym do wodociągu. Pomimo to obie te wody zawierają tak wielką ilość wapna, że różnica w stopniu ich twardości jest prawie nic nie znaczącą i wynosi najwyżej 20%.

A zatem podług mego zdania, dodaje pan Mendelejew, należy obmyśleć środki, ażeby Warszawa mogła być zaopatrywana w inną wodę, nie zaś z Wisły pochodzącą. Jeżeli to okaże się niemożliwym, w takim razie woda wiślana powinna być brana powyżej miast, nie zaś z punktu, gdzie obecnie się znajdują rury wodociągowe, chociaż i wtedy miasto niewiele zyska pod względem sanitarnym, do takiego bowiem stopnia jest nieczystą całą woda w Wiśle. Jeżeli już

koniecznie ma być używaną woda wiślana, to przynajmniej powinna być silnie i należycie filtrowaną, co chociaż w części może usunąć jej złe własności. W końcu mam sobie za obowiązek nadmienić, że części do składu rzecznej wody wchodzące zmieniają się odpowiednio do pory roku i innych okoliczności, oraz że byłoby pożytecznie oznaczyć ilość gazów, zawierających się w wodzie wiślanej, co wszakże tylko na miejscu dokonanym być może.» [7].

Dokładniejsze wyniki analiz Mendelejewa przytoczył B. Znatowicz, w opublikowanym w 1885 roku zestawieniu 12 niezależnych chemicznych analiz wody wiślanej [8]. Sam zresztą Znatowicz analizom wód Warszawy poświęcił też wiele własnego wysiłku.

W cytowanym fragmencie *Kronik* B. Prusa, obok Mendelejewa i Weinberga wymieniony jest, jako trzeci zasłużony analityk, Władysław Leppert. Ten bardzo dobrze zapowiadający się organik, jakiś czas nawet współpracownik Marcelego Nenckiego, w kraju nie znalazł szans pracy badawczej. Działał jako organizator przemysłu chemicznego, był animatorem działań rozwijającego się przecież, mimo przeraźliwych trudności, warszawskiego środowiska chemicznego. Jeszcze w 1876 r. pisał on o chemicznych kryteriach „dobrej wody” [9]. W 1878 r. – o wodzie studzien warszawskich [10]. Nieco później – wraz z innymi warszawskimi chemikami – o wodzie studzien głębinowych, znajdujących się na terenie miasta [11]. Napisał wreszcie, na zlecenie Warszawskiego Towarzystwa Lekarskiego, podręcznik analizy chemicznej wód [12].

Ale wróćmy do listu Mendelejewa. Mówiliśmy już, że Mendelejew podjął się analizy wody wiślanej, bo nie chcieli jej wykonać chemicy Uniwersytetu Warszawskiego. A przecież w tym czasie Mendelejew był już osobą powszechnie znaną i sławną. W 1875 r. jego układ okresowy pierwiastków chemicznych uzyskał wspaniałe potwierdzenie, w postaci odkrycia galu, przewidywanego przez Mendelejewa „ekaaluminium”. Społeczność chemiczna była zdumiona zgodnością stałych fizykochemicznych, jakie dla „ekaaluminium” przewidywał Mendelejew, ze stałymi wyznaczonymi dla galu. Był to prawdziwy tryumf naukowy rosyjskiego uczonego. Na tym tle jego gotowość służenia pomocą potrzebom magistratu Warszawy jest dość niezwykła. Można przypuszczać, że mógł on chcieć dotkliwie pouczyć swoich warszawskich kolegów. I można też sądzić, że to pouczenie odniosło właściwy skutek. W dalszych bowiem latach Rosjanie, pracujący na Uniwersytecie, nie uchylali się już od uczestnictwa w pracach analitycznych nad wodą, tak Wisłą, jak i studzien warszawskich [13].

Poczynanie Mendelejewa zawiera więc pewną naukę moralną. Że uczonego nie powinien się uchylać od prac potrzebnych, czy niezbędnych nawet, jego najbliższemu otoczeniu. Taka doraźna i jakże daleka od spełnienia ambicji badawczych pomoc była konieczna zwłaszcza w tamtych czasach, kiedy nie istniały jeszcze wyspecjalizowane placówki kontroli jakości wody czy produktów żywnościowych.

Niedościgłym przykładem uczonego, którego największe nawet odkrycia wynikały z chęci rozwiązania doraźnych praktycznych kwestii, absorbujących uwagę współobywateli, jest Ludwik Pasteur. Do zajęcia się problemem fermentacji alkoholowej i fermentacji kwasu mlekowego skłoniły go kłopoty wytwórcy spirytusu w Lille, gdzie podówczas pracował. Prace Pasteura nad fermentacją octową stymulowała chęć wyjaśnienia przyczyn kiśnięcia win białych i czerwonych, wytwarzanych w Jurze Francuskiej. Epidemie niszczące hodowle jedwabników były powodem kilkuletnich prac Pasteura nad biologią jedwabnika i nad mikroorganizmami pasożytującymi na owadzie. Idea pasteryzacji produktów żywnościowych wynikała z potrzeby przeciwdziałania niedoli załóg statków morskich, skazanych na picie skiśniętego wina. Wspomnijmy jeszcze o badaniach Pasteura nad zarazą zwierząt domowych, wąglikiem i nad wściekliczną. Przyczyny społeczne tych ostatnich badań nie wymagają w ogóle komentarza.

Ale powiedzmy też coś na obronę postawy chemików Uniwersytetu Warszawskiego. Stosunki uczonego–społeczeństwo są zawsze dwustronne. Szlachetna misja służenia potrzebom społecznym tylko wtedy nie budzi u ludzi nauki oporów, gdy społeczeństwo zapewnia im jaki taki poziom życia i należyte warunki pracy. Kiedy zaś społeczeństwo nie wypełnia warunków tej niepisanej umowy, idące z jego strony, często niecierpliwe żądanie, by, jak to się mówi, pracownik naukowy coś tam pilnego wykonał, zakrawa często na żart. Jak zaś wyglądały te sprawy w czasach, o których tu mówimy?

Oto mam pod ręką tekst sprawozdania prof. A. Popowa, zamieszczonego w postaci wstępu do wydanego w Warszawie w 1876 r. zbioru prac laboratorium chemicznego Uniwersytetu Warszawskiego. To dokładnie te czasy, kiedy Mendelejew analizował wodę wiślaną. Obraz uniwersyteckiego laboratorium, jaki kreśli Popow, jest nadzwyczaj żalony [14].

„Wszystkie inne chemiczne laboratoria uniwersytetów rosyjskich – pisze Popow – mają po dwóch laborantów [tak nazywano wtedy asystentów, I. S.] i konserwatora, i jest to liczba wystarczająca, przy małej liczebności praktykantów. Nasze laboratorium nie ma nawet tylu laborantów i zupełnie nie ma konserwatora, mimo znacznej ilości pracujących w nim. Mamy tylko jednego laboranta, który dostaje niedużą płacę (500 rb na rok) oraz ma mieszkanie przy laboratorium. Tak więc, środki warszawskiego chemicznego laboratorium są bardzo małe, nawet jeśli je porównać z innymi laboratoriami rosyjskich uniwersytetów. A cóż dopiero, gdy je porównamy ze środkami, jakimi dysponują laboratoria zagraniczne. I tak np. w „Etat für das Ministerium der geistlichen, Unterrichts- und Medizinal-Angelegenheiten für das Jahr 1875” znajdujemy nstp. sumy nakładów na poszczególne pruskie laboratoria uniwersyteckie:

Königsberg	7 158 marek	
Berlin	20 367	„
Greifswald	12 483	„
Breslau	7 079	„
Halle	12 174	„

Kiel	11 430	marek
Göttingen	17 820	„
Marburg	7 695	„
Bonn	23 783	„ „

Gdy czyta się sprawozdanie Popowa, jakoś trudno oburzać się na opory chemików Uniwersytetu wobec próśb magistratu Warszawy. I rodzi się przy tym jeszcze jedna refleksja. Przecież gdyby dziś porównać świadczenia na rzecz laboratoriów uniwersyteckich – te za bliską zachodnią granicą – z tymi, które są naszym udziałem, obraz byłby podobny do obrazu zarysowanego przez Popowa. Czyżby zegar czasu w naszym kącie Ziemi miał się na dobre zatrzymać?

#### PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] J. Róziewicz, N. G. Karpiło, *Władysław Olewiński (1832–1862). Sylwetka człowieka i uczonego, przyjaciela Dmitryja Mendelejewa*, Kwart. Hist. Nauki i Techn., 1989, 29, 548–587; L. A. Karcowa, N. G. Karpiło, *Prace chemiczne Władysława Olewińskiego*, *ibid.*, 589–599.
- [2] I. Z. Siemion, *Wiad. Chem.*, 1997, 51, 735.
- [3] B. Prus, *Kroniki*, T. 3, PIW, Warszawa 1954, s. 202.
- [4] B. Prus, *Kroniki*, T. 1, PIW, Warszawa 1956, s. 116.
- [5] B. Prus, *Kroniki*, T. 1, Cz. 2, PIW, Warszawa 1956, s. 365.
- [6] *Warszawska woda do picia pod względem sanitarnym, napisał Aleksander Marian Weinberg, Doktor Filozofii, Magister Nauk Przyrodzonych (z mapką geologiczną gruntu Warszawy)*, Warszawa 1877.
- [7] *List prof. Mendelejewa w kwestyi rozbioru wody wiślanej*, Pamiętnik Tow. Lek. Warsz. 1877, LXXIII, 172–174.
- [8] B. Znatowicz, *Rozbiory chemiczne wody wiślanej przez różnych badaczy wykonane*, Pamiętnik Fizjograficzny, 1885, 5, 75–76.
- [9] W. Leppert, *Ogólne własności dobrej zwyczajnej wody i krytyczne rozpatrzenie sposobów używanych do oznaczenia jej wartości pod względem higienicznym*, Pamiętnik Tow. Lek. Warsz., 1876, 72, 626.
- [10] W. Leppert, *O wodach studzien publicznych miasta Warszawy*, *Zdrowie*, 1878, Nr 1, 2, 4, 21.
- [11] W. Leppert, W. Mayzel, A. Weinberg, Katarzyński, *O wodach studzien głębokich wierconych, znajdujących się w Warszawie*, Warszawa 1879. Tekst ten przedrukowany był też w czasopiśmie: *Zdrowie i Przegląd Techniczny*.
- [12] W. Leppert, *Przewodnik do chemicznego badania wody pod względem higienicznym*, Pamiętnik Tow. Lek. Warsz., 1880, 76, 201; 444; 927. Praca była wydana również jako oddzielny druk: *Przewodnik do chemicznego badania wody pod względem higienicznym*. Rzecz napisana z polecenia Warsz. Tow. Lek., Warszawa 1881.
- [13] W. Hemiljan, B. Znatowicz, W. Ławrow, *Wyniki badania wody studzien miejskich oraz rzeki Wisły w Warszawie*, *Zdrowie*, 1885, Nr 2, 3; 1886, Nr 4, 5, 7, 8. Ci sami: *Woda do picia w Warszawie*, *Zdrowie*, 1887, Nr 23.
- [14] *Sbornik Rabot Chemiczeskoj Laboratorii Warszawskogo Uniwersiteta (1870–1876 g) izdannij professorom A. Popowym*, Warszawa 1876, s. VII–VIII.

## REGULAMIN DLA AUTORÓW

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

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

Pod tytułem polskim należy umieścić tytuł w języku angielskim, adres autora oraz obszernie streszczenie w języku angielskim (do 2 stron maszynopisu z cytowaniem piśmiennictwa i odsyłaczami do tabel i rysunków w tekście).

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”. W wypadku prac wykonywanych za pomocą komputera, proszę zwrócić szczególną uwagę na jakość wydruku i czytelność wzorów. Jeśli nie będą wyraźne, to artykuł **nie będzie przyjęty do Wydawnictwa**. Redakcja prosi – jeżeli to możliwe – o dołączenie dyskietki z tekstem pracy wraz z informacją o używanym edytorze (i jego wersji). Redakcja zapewnia zwrot dyskietki.

**Rysunki** (mogą być kolorowe) 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 rysunkami. **Wzory chemiczne i schematy reakcji chemicznych, których nie można w prosty sposób napisać na maszynie**, 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 tytuł.

**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 jedynie 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 nadtętekt.



## INFORMACJE

### STAŁY KOMITET KONGRESÓW TECHNOLOGII CHEMICZNEJ

oraz

### WYDZIAŁ CHEMICZNY POLITECHNIKI ŚLĄSKIEJ W GLIWICACH

**mają zaszczyt zaprosić**

Koleżanki i Kolegów – technologów chemików,  
pracowników nauki i przemysłu na  
**III Kongres Technologii Chemicznej,**  
który odbędzie się w **Gliwicach, w dniach 5–8 września 2000 r.**

Kongres odbędzie się już po raz trzeci, w cyklu zapoczątkowanym w Szczecinie w 1994 r. i kontynuowanym we Wrocławiu w 1997 r.

Hasłem III Kongresu jest „Technologia chemiczna na przełomie wieków”. Zadaniem tego Kongresu będzie przedstawienie najnowszych osiągnięć w dziedzinie badań naukowych i rozwojowych w technologii chemicznej oraz dokonania w przemyśle chemicznym i przemysłach pokrewnych. Na tym tle podjęte zostaną próby określenia kierunków rozwoju technologii chemicznej jako nauki, przedmiotu nauczania oraz fundamentu przemysłu chemicznego u progu nadchodzącego stulecia.

Bliższe informacje uzyskać można na stronie internetowej: [www.polsl.gliwice.pl/~techem](http://www.polsl.gliwice.pl/~techem) Zgłoszenia uczestnictwa proszę przesyłać pod adresem:

Komitet Organizacyjny III Kongresu Technologii Chemicznej  
Dziekanat Wydziału Chemicznego  
44-101 Gliwice, ul. Ks. M. Strzody 9  
tel. (032) 237 15 74, 237 15 49  
fax (032) 237 15 49  
E-mail: [techem@zeus.polsl.gliwice.pl](mailto:techem@zeus.polsl.gliwice.pl)

Serdecznie zapraszamy!

Prof. M. Taniewski  
Przewodniczący Stałego Komitetu  
Kongresów Technologii Chemicznej  
oraz  
Przewodniczący Komitetu Naukowego  
III Kongresu Technologii Chemicznej

Dr hab. J. Zawadiak, Prof. Politechniki Śl.  
Dziekan Wydziału Chemicznego  
Politechniki Śląskiej  
oraz  
Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego  
III Kongresu Technologii Chemicznej

## NOWE WYDAWNICTWA



Edward T. Dutkiewicz, *Fizykochemia powierzchni*, WNT Warszawa 1998, s. 242, opr. miękka, cena 22 zł.

Czytelnik polski otrzymuje od kilku lat pozycje z serii „Wykłady z chemii fizycznej” wydawanej pod redakcją Komitetu pod przewodnictwem prof. dr. hab. Henryka Buchowskiego, a przeznaczanej przede wszystkim dla studentów wydziałów chemicznych i pokrewnych. Inicjatywę tę uważam za ze wszech miar uzasadnioną: seria wykładów, napisanych przez specjalistów, może mieć pewne akcenty „osobiste”, przybliżające czytelnikowi opisywaną przez nich tematykę. Recenzowana tu książka prof. dr. hab. Edwarda T. Dutkiewicza jest kolejną pozycją ze wspomnianej serii. Książka składa się z 16 krótkich rozdziałów, poprzedzonych słowem od Autora i pełniącym rolę wstępu rozdziałem 1, a zakończonych dodatkiem, zawierającym symbole jednostek, wartości podstawowych stałych, przeliczenia jednostek energii oraz wartości stałej gazowej.

Zawartość omawianej książki można dobrze scharakteryzować wymieniając tytuły rozdziałów: „Ogólna charakterystyka termodynamiczna i molekularna powierzchni”, „Oddziaływania międzycząsteczkowe i oddziaływania między układami makroskopowymi”, „Napięcie powierzchniowe i energia powierzchniowa”, „Adsorpcja na granicy faz ciecz/gaz”, „Adsorpcja na granicy faz ciało stałe/gaz i ciało stałe/ciecz”, „Adsorpcja na granicy faz ciecz/ciecz”, „Układy koloidalne”, „Metody otrzymywania układów koloidalnych”, „Właściwości kinetyczne układów koloidalnych”, „Optyczne właściwości układów koloidalnych”, „Zjawiska elektrokinetyczne w układach koloidalnych”, „Flokulacja”, „Układy koloidalne różnych typów”, „Koloidy asocjacyjne”, „Procesy chemiczne i fizyczne w roztworach micelarnych”, „Procesy chemiczne i fizyczne w mikroemulsjach typu W/O”. Zamierzeniem Autora było przedstawienie zjawisk powierzchniowych w ujęciu nieco szerszym od zwykłe spotykanego w podręcznikach, dlatego też w książce znalazło się obszernie omówienie zagadnień związanych z fizyką i fizykochemią układów koloidalnych; te ostatnie rozdziały oceniam najwyżej, czytelnik może w nich bowiem znaleźć omówienie problemów, które w wielu podręcznikach chemii fizycznej bywają opuszczane lub traktowane skrótowo.

Książka może stanowić wartościowe uzupełniające źródło wiadomości dla studentów, tym wartościowsze, że w wielu miejscach Autor odsyła czytelnika do monografii, a nawet do pozycji źródłowych. Zawahałbym się jednak przed poleceniem jej bezkrytycznemu czytelnikowi jako podręcznika podstawowego: przy dobrym zamyśle (i, co za tym idzie, układzie) książki, wiele wiadomości w niej zawartych przedstawionych zostało w sposób niefortunny. Nie jest rolą tej recenzji przedstawianie szczegółowego wykazu napotkanych przy lekturze pomyłek, toteż ograniczę się do przedstawienia przykładów.

1. Krytyczny czytelnik zauważy nieścisłość w zapisie prawa Coulomba (wzór 3.1), niezgodną z obowiązującą obecnie konwencją definicję zwrotu wektora momentu dipolowego (po wzorze 3.2)

i związane z tym dalsze niekonsekwencje w zapisie energii oddziaływań, nie dającą się zastosować bez dodatkowych wyjaśnień definicję kwadrupola (wzór 3.25) — sędzę, że może się to stać przyczyną rozterki studenta, który zamiera do dopiero zgłębiać przedmiot. Rolą każdego podręcznika — książki przeznaczonej przecież dla czytelnika nie zorientowanego w przedmiocie — jest prezentacja zgodna z obowiązującymi konwencjami, z którymi czytelnik ten mógł już się zetknąć w innych podręcznikach.

2. Rolą podręcznika jest także prezentacja materiału w taki sposób, aby jak najrzadziej wyniki pojawiały się jak *Deus ex machina*. W ocenianym podręczniku wiele zagadnień, szczególnie w początkowych rozdziałach, zostało podanych w formie równań „do uwierzenia”, bez odniesienia do książek głębiej traktujących przedmiot. Rozumiem, że skrótowe opisanie wielu zagadnień było koniecznością ze względu na ograniczoną objętość podręcznika, myślę, że książka zyska wiele, jeżeli w jej następnym wydaniu przy zagadnieniach potraktowanych w ten sposób podane zostaną odnośniki do podręczników, monografii, artykułów przeglądowych — byłoby to przecież zgodne z konwencją zastosowaną przez Autora w dalszych rozdziałach, gdzie odwołuje się do wielu pozycji literaturowych (o różnej zresztą dostępności).

3. Muszę, niestety, zwrócić uwagę na partie książki, które najprawdopodobniej nie będą zrozumiałe dla czytelnika nie zorientowanego w omawianej w nich tematyce. Partie te powinny zostać przerezegowane w ewentualnych przyszłych wydaniach. Za przykład może służyć rozdział 5.3, a zwłaszcza podrozdział „Właściwości fizykochemiczne monomolekularnych warstw powierzchniowych” (s. 91–92), oraz rozdział 16, a przede wszystkim 16.2 i 16.6. Nie rozumiem, dlaczego „Fosforescencja” (podrozdz. 16.6) została opisana odrębnie od „Luminescencji” (rozdz. 16.2).

4. Przy lekturze książki napotkałem określenia niejednoznaczne lub nieściśle, czyli to, czego autor podręcznika powinien wystrzegać się najbardziej. Przytoczę gwoli przykładu niektóre z nich:

— „Elektryczny moment dipolowy jest wynikiem nierównomiernego rozkładu ładunku elektrycznego w cząsteczce” (s. 22) — w każdej cząsteczce ładunek jest rozłożony nierównomiernie. Autorowi chodziło zapewne o rozkład *niecentrosymetryczny*.

— „Kwadrupol jest tensorem, który ma wartość, lecz nie ma zwrotu” (s. 31) — nie kwadrupol, lecz *moment kwadrupolowy* jest tensorem (a ściślej tensorem 2. rzędu, czyli w ogólnym przypadku zbiorem 9 liczb). Kwadrupol jest jedynie pewnym rozkładem ładunków; przeskok myślowy, dopuszczalny w artykule przeznaczonym dla dojrzałego czytelnika, może być źródłem konfuzji w podręczniku.

— „ $\epsilon$  — względna przenikalność elektryczna, którą można wyznaczyć z pomiaru współczynnika załamania światła” (s. 41) — w kontekście zawartości tabeli 3.3 (s. 42), podającej wartości stałej Hamakera wyliczone ze *statycznych* przenikalności elektrycznych, jest to zdanie mylące.

— „Cząsteczki poruszają się [...] translacyjnym ruchem molekularno-kinetycznym” (s. 89).

— „Metoda Langmuira–Blodgetta” (s. 90) — raczej „[...] Langmuira-Blodgett”: K. B. Blodgett, wieloletnia współpracownica Langmuira, była kobietą.

— „W zależności od drogi przejścia za stanu wzbudzonego do stanu podstawowego [...] wyróżniamy *fluorescencję*, *fosforescencję* i *chemiluminescencję* (będącej odmianą fluorescencji) [...]” (s. 218) — pierwsze dwa pojęcia dotyczą drogi dezaktywacji promienistej, trzecie — sposobu populacji stanu wzbudzonego, nie wiem więc, jak można je zestawiać.

Reasumując uważam, że Wydawnictwa Naukowo-Techniczne oddały do rąk polskiego czytelnika podręcznik ciekawie pomyślany, lecz niestety o zróżnicowanym poziomie prezentacji materiału.

Juliusz Sworakowski



# I KRAJOWY KONGRES BIOTECHNOLOGII

Adres Komitetu Organizacyjnego:

**POLITECHNIKA  
WROCLAWSKA**  
Instytut Chemii Organicznej,  
Biochemii i Biotechnologii

ul. Wyb. Wyspiańskiego 27, 50-370 Wrocław  
tel. (071) 320-36-82 tel./fax (071) 328-40-64  
e-mail: KAFARSKI@kchf.ch.pwr.wroc.pl

Wrocław, 20-25 września 1999

I Krajowy Kongres Biotechnologii organizowany jest przez wrocławskie środowisko naukowe i Komitet Biotechnologii przy Prezydium Polskiej Akademii Nauk. Współorganizatorami Kongresu są przedstawiciele wszystkich środowisk biotechnologicznych w Polsce. Podstawowym celem Kongresu jest diagnoza stanu polskiej biotechnologii, integracja środowiska zajmującego się tą dziedziną nauki oraz pokazanie możliwości rozwoju biotechnologii w Kraju.

Obrazy odbędą się w 14 sekcjach tematycznych:

1. **Biotechnologia molekularna** (org.: prof. Grzegorz Węgrzyn, Uniwersytet Gdański)
2. **Biologia komórki i tkanek** (org.: prof. Jan J. Rybczyński, Ogród Botaniczny PAN Warszawa)
3. **Inżynieria bioprosesowa** (org.: prof. Ryszard Pohorecki, Politechnika Warszawska)
4. **Inżynieria białka** (org.: prof. Jacek Otlewski, Uniwersytet Wrocławski)
5. **Agrobiotechnologia** (org.: prof. Stefan Małepsz, SGGW Warszawa)
6. **Biokataliza w syntezie organicznej** (org.: prof. Marian Mikołajczyk, Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi)
7. **Legislacja w biotechnologii** (org.: prof. Tomasz Twardowski, Instytut Chemii Bioorganicznej PAN w Poznaniu)
8. **Komercjalizacja biotechnologii** (org.: Maciej Sip, Monsanto Polska)
9. **Modelowanie molekularne w biotechnologii** (org.: prof. Andrzej W. Sokalski, Politechnika Wroclawska)
10. **Biotechnologia w diagnostyce i ochronie zdrowia, terapie genowe** (org.: prof. Andrzej Mackiewicz, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu)
11. **Biotechnologia w produkcji zwierzęcej** (org.: prof. Zdzisław Smorag, Instytut Zootechniki w Balicach k. Krakowa)
12. **Biotechnologia w produkcji żywności** (org.: prof. Stanisław Bielecki, Politechnika Łódzka)
13. **Biotechnologia przemysłu farmaceutycznego** (org.: prof. Aleksander Chmiel, Akademia Medyczna w Łodzi)
14. **Biotechnologia w ochronie środowiska** (org.: prof. Korneliusz Miksch, Politechnika Śląska w Gliwicach)
15. **Kształcenie w obszarze biotechnologii** (org.: prof. Antoni Polanowski, Uniwersytet Wrocławski)

Ponadto Kongresowi towarzyszyć będą 3 minisympozja:

1. **Biologiczne metody ochrony roślin** (org.: prof. Andrzej Ożyhar, Politechnika Wroclawska)
2. **Technologia liposomowa** (org.: prof. Arkadiusz Kozubek, Uniwersytet Wrocławski)
3. **VII Konferencja „Postępy inżynierii bioreaktorowej”** (org.: prof. Stanisław Ledakowicz, Politechnika Łódzka)

Przewodnicząca Komitetu Programowego: prof. dr hab. Bronisława MORAWIECKA  
Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego: prof. dr hab. Paweł KAFARSKI

Więcej szczegółów można znaleźć pod adresem internetowym:

<http://www.iic.pwr.wroc.pl~chemia>



**DO CZYTELNIKÓW  
„WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH”**

Redakcja miesięcznika PTCh „Wiadomości Chemiczne” zawiadamia, że wysokość prenumeraty rocznej „Wiadomości Chemicznych” za 1999 r. ustaliliśmy na 48 zł dla instytucji i nie zrzeszonych prenumeratorów indywidualnych oraz 24 zł dla bibliotek szkół średnich i podstawowych. Należność za prenumeratę prosimy przekazywać na konto:

Bank Przemysłowo-Handlowy S.A.  
I Oddział we Wrocławiu  
pl. Powstańców Śl. 9, 53-316 Wrocław  
Redakcja „Wiadomości Chemicznych”  
Nr 10601679-060280-27000-520101

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

- prenumerata „Wiadomości Chemicznych” na rok 1999 wraz ze składką członkowską, w ramach której dostarczany jest „Orbital”, wynosi 40 zł (składka – 30 zł, prenumerata – 10 zł);
- emeryci oraz nauczyciele szkół średnich i podstawowych płacą 25 zł (składka – 15 zł, prenumerata – 10 zł);
- dla studentów, członków PTCh, składka wraz z prenumeratą „Wiadomości Chemicznych” wynosi 18 zł (składka – 8 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  
BG IV O/Warszawa, Nr 10401019-6594-132

*Redakcja „Wiadomości Chemicznych”*



## SPIS TREŚCI

Lucjan SOBCZYK: Pół wieku z chemią wrocławską . . . . .	283
Julita EILMES, Marcin PTASZEK: Dibenzotetraaza[14]annuleny. Część I . . . . .	305
Julita EILMES, Marcin PTASZEK: Dibenzotetraaza[14]annuleny. Część II . . . . .	329
Janina KUDUK-JAWORSKA: Związki metali jako potencjalne środki wspomagające pro- mienioterapię . . . . .	349
Gabriela GAŁUSZKA, Maria CIEŚLAK-GOLONKA: Wokół problemu biologicznego znaczenia chromu . . . . .	379
Jan KOWALSKI, Jolanta PŁOSZYŃSKA, Andrzej SOBKOWIAK: Metody syntezy wita- miny K <sub>3</sub> . . . . .	401
Zdzisława NOWAKOWSKA, Elżbieta WYRZYKIEWICZ: Tautomeria prototropowa i struktura siarkowych analogów uracyli . . . . .	415
<b>Felieton naukowy</b>	
Ignacy Z. SIEMION: Notatki chaotyczne. XXIII. Mendelejew o wodzie warszawskiej . . . . .	425
<b>Informacje</b> . . . . .	433
<b>Nowe wydawnictwa</b> . . . . .	435

## W NASTĘPNYM ZESZYCIE UKAZĄ SIĘ:

Stanisław OLSZEWSKI: Śp. profesor Piotr Modrak  
Bohdan BARANOWSKI: 40 lat wodorku niklu  
Beata LIBEREK, Zygfryd SMIATACZ: Hydroksyiminowe pochodne cukrów  
Krzysztof WINKLER: Elektrochemiczne właściwości fulerenów i ich pochodnych w roztworach  
Bogusław TENDAJ, Krystyna MARCZEWSKA-BOCZKOWSKA: Budowa i właściwości ogniw  
paliwowych z membranami protonowymiennymi  
Jan KALEMBKIEWICZ, Elżbieta SITARZ-PALCZAK: Specjacja manganu w glebie i wodach  
powierzchniowych  
Józef J. ZIÓŁKOWSKI: 50 lat „Wiadomości Chemicznych”

### Felieton naukowy

Ignacy Z. SIEMION: Notatki chaotyczne. XXIV. O języku chemii

### Nowe wydawnictwa

ISBN 83-229-1909-3



9 788322 919095 >