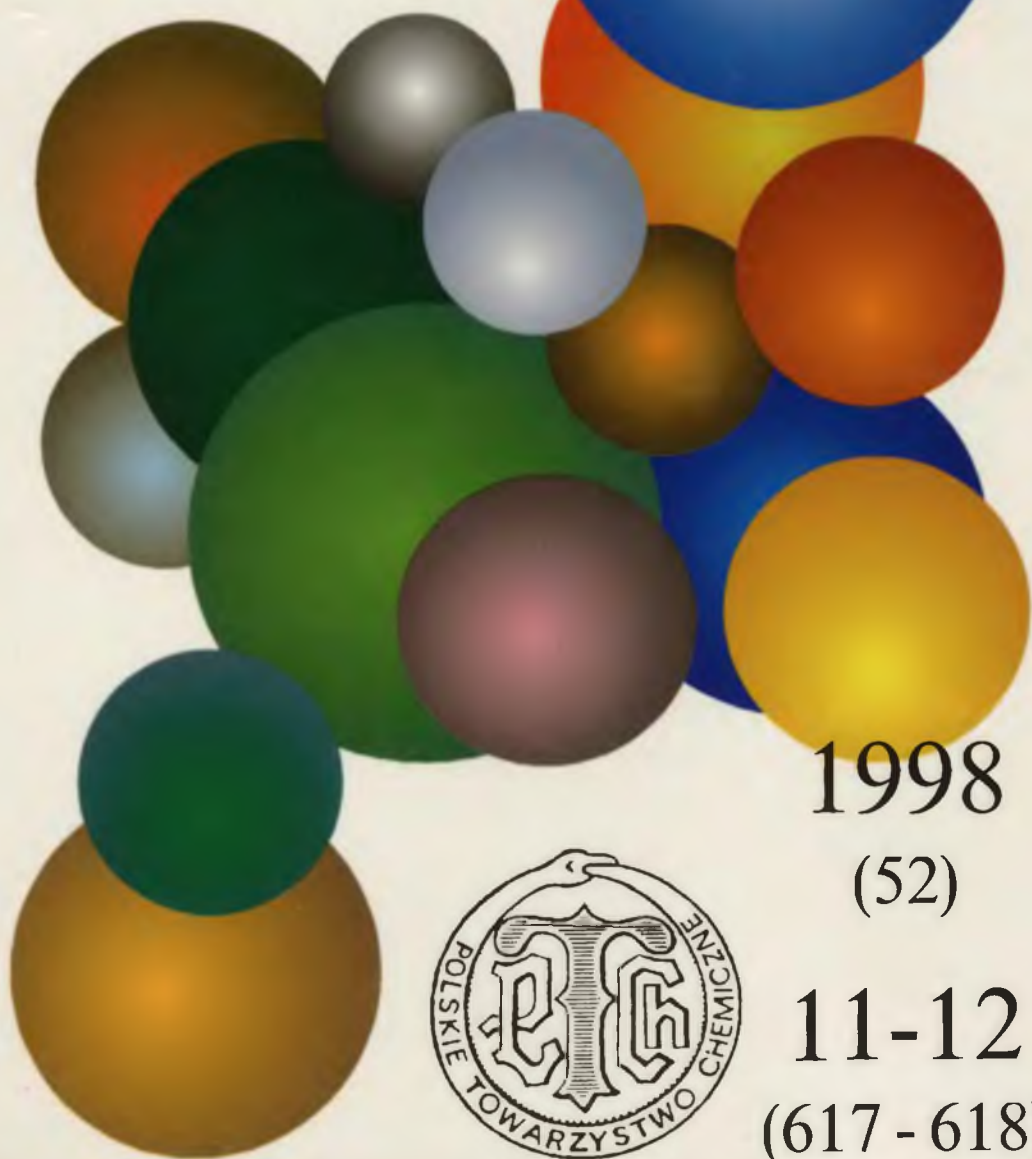


A 1263 II

DI. 3

# WIADOMOŚCI *chemiczne*



1998

(52)

11-12

(617 - 618)



# **CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO**

Publikacja dotowana przez KBN

## **RADA REDAKCYJNA**

JERZY BŁAŻEJOWSKI, RYSZARD BODALSKI, HENRYK BUCHOWSKI,  
HENRYK GÓRECKI, ZDZISŁAW HIPPE, ZBIGNIEW HUBICKI, JERZY KONARSKI,  
JANUSZ LIPKOWSKI, MARIA NOWAKOWSKA, STANISŁAW PENCZEK,  
ZOFIA STASICKA, MIROŚLAW SZAFRAN

## **Z REDAKCJĄ STALE WSPÓŁPRACUJĄ**

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

## **KOMITET REDAKCYJNY**

BOGDAN BURCZYK, JERZY P. HAWRANEK, ANDRZEJ JASIŃSKI, ADAM JEZERSKI,  
ADOLF KISZA, ZDZISŁAW ŁATAJKA, PRZEMYSŁAW MASTALERZ,  
IGNACY Z. SIEMION, MIROŚLAW SOROKA, MARIA SUSZYŃSKA

## **REDAKTOR NACZELNY**

JÓZEF J. ZIÓLKOWSKI

## **SEKRETARZ REDAKCJI**

KRYSTYNA MARKSOWA

Korespondencję należy kierować pod adresem:

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”  
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław  
tel. 20 43 89, tel./fax 22 14 06

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

© Copyright by Polskie Towarzystwo Chemiczne – Redakcja „Wiadomości Chemicznych”

REDAKTOR WYDAWNICTWA  
AGNIESZKA FLASIŃSKA

REDAKTOR TECHNICZNY  
BOŻENA SOBOTA

ISSN 0043-5104

ISBN 83-229-1860-7

Maszynopis niniejszego numeru przekazano Wydawcy w październiku 1998

Opracowanie edytorskie i typograficzne: Wydawnictwo Uniwersytetu Wrocławskiego Sp. z o.o.

Skład, druk i oprawa: Wrocławska Drukarnia Naukowa PAN im. S. Kulczyńskiego Sp. z o.o.

**STRUKTURA CIEKŁEJ WODY**  
**CZEŚĆ I. MODELE STRUKTURY WODY**  
**STRUCTURE OF LIQUID WATER**  
**PART I. MODELS OF THE WATER STRUCTURE**

**Edward Dutkiewicz, Anna Jakubowska**

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

---

Abstract

1. Cząsteczka wody
2. Struktura wody
  - 2.1. Wiązanie wodorowe
  - 2.2. Modele sieci wiązań wodorowych
  - 2.3 Modele struktury wody

Piśmiennictwo cytowane

---

## ABSTRACT

Without doubt, water is the most studied system in chemistry. Despite this fact, water is still far from being satisfactorily described on the molecular level and continues to fascinate new generations of chemists [1]. This situation reflects the difficulty of providing a structural description that accounts for the dynamic behaviour of the H-bonding ability of water, i.e., the ability of water molecules to form different structures. The aim of this work was to present different models describing: 1) a water molecule; 2) hydrogen-bond networks; 3) the water structure.

The first model of a water molecule was created by Bjerrum [7]. Various modifications of this model were proposed later. Water models proposed by Ben-Naim and Stillinger (BNS model) [8] and Stillinger-Rahman (ST2 model) [9] are typical ones among the four-point charge models. The model proposed by Rowlinson [10] is a modified four-point charge model. Matsuoka-Clementi-Yoshimine's model [11] is a three-point charge model of the water molecule. Jorgensen's model [3] is also described in this work. Besides these rigid models of a water molecule, flexible models have also been introduced. Typical ones are the central force (CF) model [13] and its modifications proposed by Bopp-Jancsó-Heinzinger (BJH) [14].

We present also different models describing hydrogen-bond networks: model based on polygons [33], (Fig. 1), bond percolation models [34, 39] and lattice models (square water, Fig. 2 [37], simplified square water [38], brick water [38]).

Models describing the water structure may be divided into two main classes: mixture models (a fluid composed of molecular clusters of various sizes) and *continuum* models [40, 41]. *Continuum* models are not sufficient to explain the unusual behaviour of H<sub>2</sub>O and D<sub>2</sub>O.

Water can also appear to be a macroscopic, space-filling gel-like network [34, 35, 42, 43]. This structural picture of water combines ideas of *continuum* models with ideas of mixture models.

---

## 1. CZĄSTECZKA WODY

Cząsteczkę wody można traktować jako „sztywny” układ, w którym ściśle określone i doświadczalnie wyznaczone długości wiązań O—H wynoszą  $0,9572 \text{ \AA}$ , a kąt wiązania H—O—H jest równy  $104,5^\circ$  [2, 3, 4]. Przyjmuje się, że cząsteczka wody jest izotropową, zdolną do polaryzacji kulą (przy czym pomija się szczegółowe rozmieszczenie ładunku), mającą trwały elektryczny moment dipolowy [5]. Wartość momentu dipolowego izolowanej cząsteczki wody wynosi  $6,3 \cdot 10^{-30} \text{ C} \cdot \text{m}$  [6].

Twórcą pierwszego modelu, który miał umożliwiać opisanie międzycząsteczkowych oddziaływań w wodzie, był Bjerrum. W jego modelu [7] cząsteczka wody jest regularną, tetraedryczną strukturą z atomem tlenu umiejscowionym centrycznie pomiędzy znajdującymi się w wierzchołkach czworoscianu dwoma atomami wodoru i dwiema swobodnymi parami elektronowymi. W tym modelu odległości atom–atom i elektron–atom są stałe. W izolowanej cząsteczce wody rozmieszczone asymetrycznie na atomach ładunki wytwarzają trwały moment dipolowy. Model Bjerruma był jednak zbyt prosty, aby opisać zachowanie cząsteczek wody w fazie wodnej. Wprowadzano więc różne modyfikacje do modelu, tak, aby móc określić strukturalne i dynamiczne właściwości wody. Modele cząsteczki wody zaproponowane przez Ben-Naima i Stillingera (model BNS), [8] oraz Stillingera i Rahmana (model ST2), [9] są typowe pośród tzw. modeli czteropunktowego ładunku. Model BNS [8] zakłada, że każda cząsteczka wody jednocześnie oddziałuje z otaczającymi ją cząsteczkami za pomocą dwóch odrębnych oddziaływań: bliskiego zasięgu Lennard-Jonesa oraz elektrostatycznych dalekiego zasięgu. W modelu tym dipol cząsteczki wody jest rozważany jako układ dwóch dodatnich i dwóch ujemnych ładunków punktowych, które są odpowiednio donorami i akceptorami wytwarzanego przez cząsteczkę wody wiązania wodorowego. Z kolei model cząsteczki wody zaproponowany przez Rowlinsona [10] jest zmodyfikowanym modelem czteropunktowego ładunku, natomiast model Matsuoki–Clementiego–Yoshimiego [11] jest tzw. modelem trójpunktowego ładunku. Szczególnie prostym modelem umożliwiającym dość dobry opis strukturalnych i termodynamicznych właściwości wody w temperaturze  $25^\circ \text{C}$  i pod ciśnieniem 1 atm jest model Jorgensena (TIP4P), [3]. Zgodnie z nim w każdej cząsteczce wody można wyodrębnić cztery miejsca oddziaływań. Atomy wodoru przenoszą ładunek po  $+0,52|e|$ , a równoważący go ładunek  $-1,04|e|$  jest umiejscowiony na osi  $C_2$  w odległości  $0,15 \text{ \AA}$  od jądra atomu tlenu z przesunięciem w stronę atomów wodoru. Energia oddziaływań między dwoma cząsteczkami wody jest energią kulombowskiego oddziaływania między ładunkami.

Wszystkie wymienione modele są modelami „sztywnej” cząsteczki wody (długości wiązań i kąt wiązania między atomami wodoru a tlenu w cząsteczce wody są stałe) [12]. Opracowano również modele „giętkiej” cząsteczki wody, czyli modele uwzględniające drgania cząsteczki. W tych modelach uwzględ-

niono więc to, że w drgającej cząsteczce wody długości wiązań i kąt wiązania między atomami wodoru i tlenu zmieniają się (nie są stałe). Jednym z takich modeli jest tzw. model siły centralnej (CF) Stillingera i Rahmana [13]. W tym modelu atomy wodoru i tlenu są traktowane jako oddzielne, odrębne cząsteczki, ale z potencjałem między nimi takim, jak między atomami H i O w cząsteczce wody. Model CF został później zmodyfikowany przez Boppa–Jancsó–Heinzingera (model BJH), [14].

## 2. STRUKTURA WODY

Wyniki wielu badań świadczą o tym, że ciekła woda nie jest zbiorem samych pojedynczych, poruszających się niezależnie od siebie cząsteczek. Można zauważyć np., że współczynnik samodyfuzji wody ( $D_w = 2,23 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$  [15]) jest znacznie mniejszy od współczynników samodyfuzji innych cieczy o znacznie większych cząsteczkach, takich jak np. acetonitryl ( $D_{AN} = 4,34 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$  [16]) i metanol ( $D_M = 2,415 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$  [17]). Mała wartość  $D_w$  wskazuje, że samodyfuzja wody nie jest spowodowana niezależnymi ruchami pojedynczych cząsteczek, lecz jest wynikiem skorelowanych ruchów molekularnych. Wyniki przeprowadzonych obliczeń [15] świadczą o tym, że w elementarnym ruchu dyfuzyjnym uczestniczą trzy cząsteczki wody. Oznaczenia efektu izotopowego samodyfuzji wody przez Easteala i in. [18] również prowadzą do wniosku, że samodyfuzja wody wymaga jednoczesnych, skorelowanych ruchów co najmniej trzech sąsiadujących ze sobą cząsteczek wody. Jest to zgodne z tym, co już wcześniej zostało ustalone przez Nartena i in. [19], że w temperaturze pokojowej cząsteczka wody ma średnio czterech najbliższych sąsiadów. Na tej oraz na innych podstawach można sądzić, że cząsteczki wody tworzą w ciekłej wodzie pewne ugrupowania i struktury.

### 2.1. WIĄZANIA WODOROWE

Wspomniane ugrupowania i struktury powstają w ciekłej wodzie dzięki bliskozasięgowym oddziaływaniom między sąsiadującymi ze sobą cząsteczkami wody i wytwarzaniu się międzycząsteczkowych wiązań wodorowych. W ten sposób w ciekłej wodzie powstaje połączona w sposób przypadkowy sieć wiązań wodorowych. Rahman i Stillinger przyjęli [9, 20], że *wiązanie wodorowe powstaje między dwoma cząsteczkami i oraz j wówczas, gdy energia oddziaływań tych cząsteczek  $V_{ij}$  jest większa (bardziej ujemna) od arbitralnie przyjętej wartości energii  $V_{HB}$* . Jeśli wartość energii  $V_{HB}$  jest niewielka, to powyższa czysto energetyczna definicja wiązania wodorowego obejmie również i takie oddziaływania, które nie są zgodne z akceptowanymi koncepcjami wiązań wodorowych (np. oddziaływania elektrostatycznego przyciągania między następnymi sąsied-

nimi cząsteczkami wody). W związku z tym pojawiają się cząsteczki wody mające więcej niż cztery trwałe (stabilne) wiązania. Blumberg i in. [21] wprowadzili więc dodatkowo dwie różne definicje wiązania wodorowego:

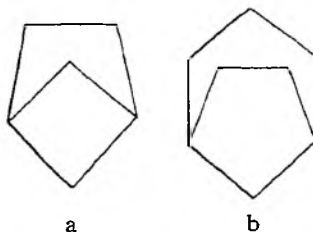
– energetyczna definicja z liczbową granicą: *jeżeli więcej niż cztery wiązania przypadające na jedną cząsteczkę spełniają kryterium energetyczne, to przyjmuje się, że jedynie cztery najsilniejsze wiązania są trwałe, stabilne;*

– mieszanina energetyczno/geometryczna definicja: *jeżeli w jakimś wiązaniu, spełniającym kryterium energetyczne, odległość między atomami tlenu jest większa niż 3,5 Å, to wiązanie to uważa się za zerwane.* Wyznaczona bowiem przez Olovssona i in. [22] odległość graniczna między atomami tlenu dwóch cząsteczek wody połączonych wiązaniem wodorowym wynosi 3,4 Å.

Wiązanie wodorowe jest tym silniejsze, im jest ono bardziej liniowe [23]. Energia typowego wiązania wodorowego powstającego pomiędzy cząsteczkami wody wynosi około 20 kJ/mol [24]. Wartość ta jest znacznie większa od wartości  $kT$  i w związku z tym można przypuszczać, że sieć wiązań wodorowych w wodzie powinna być stabilna. Jednakże w rzeczywistości owa sieć wiązań wodorowych przebudowuje się w czasie rzędu pikosekund [3, 9, 11, 21, 25–35]. Cząsteczki wody wykazują stosunkowo dużą ruchliwość w porównaniu do cząsteczek cieczy nie tworzących wiązań wodorowych. W miarę wzrostu temperatury lub ciśnienia wiązania wodorowe w sieci są stopniowo osłabiane i rozrywane [36].

## 2.2. MODELE SIECI WIĄZAŃ WODOROWYCH

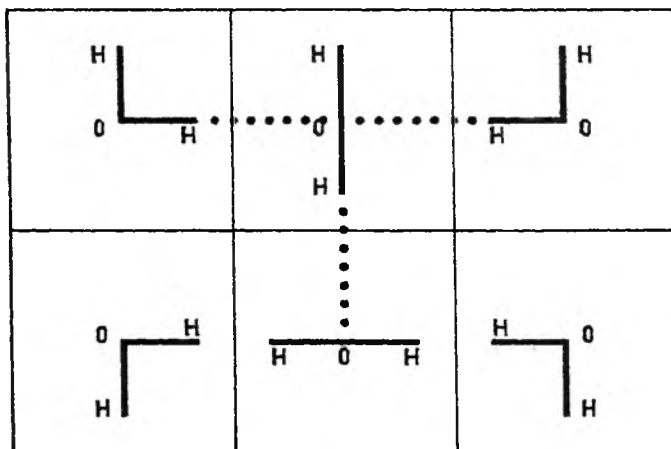
Sieć wiązań wodorowych w wodzie można przedstawić w sposób modelowy. Jednym z takich modeli jest zaproponowany przez Speedy'ego i in. [33] model oparty na wielokątach. Dany wielokąt jest tworzony z każdego odrębnego i nie przecinającego się łańcucha cząsteczek wody połączonych ze sobą wiązaniami wodorowymi (rys. 1). W skład łańcucha wchodzi nie więcej niż 7 lub 8 cząsteczek wody. Gdy między pierwszą i ostatnią cząsteczką danego łańcucha powstaje wiązanie wodorowe, to łańcuch tworzy zamkniętą pętlę (pierścień) i staje się wielokątem. Łańcuch tworzący dany wielokąt może się na



Rys. 1. Ilustracja modelowego wielokąta tworzonych przez połączone ze sobą wiązaniami wodorowymi cząsteczki wody: a) dwa pięciokąty i jeden czworobok, b) siedmiokąt, sześciokąt i pięciokąt [33]

przemian rozrywać i ponownie łączyć. Wielokąty mają możliwość wzajemnego przemieszczania się w utworzonej przez nie sieci.

Inne modele sieci wiązań wodorowych w wodzie powstały na podstawie poglądu, że stan ciekły może być rozpatrywany jako zbiór różnych przestrzennych układów cząsteczek. Do tych tzw. modeli siatkowych zalicza się: model kwadratowy (model SW) Lieba [37], uproszczony model kwadratowy (model SSW) [38], model kostkowy (model BW) [38] oraz modele perkolacyjnych wiązań [34, 39]. Dla uproszczenia obliczeń i symulacji komputerowych w tych modelach pominięto translacyjne stopnie swobody. W modelu SW Lieba [37] cząsteczki wody są zwarcie ułożone na kwadratowej siatce. Dopuszczalne konformacje cząsteczek są przedstawione na rys. 2. Dopuszczalne orientacje cząsteczek wody zostały ograniczone do właśnie takich konformacji (jak na rysunku) w związku z silnie kierunkowym charakterem wiązań wodorowych. Powstanie wiązania wodorowego między sąsiadującymi cząsteczkami wody jest możliwe wtedy, gdy dokładnie naprzeciw wiązania O—H jednej cząsteczki znajduje się atom tlenu należący do drugiej cząsteczki. Poprzez zmniejszenie liczby dopuszczalnych konformacji cząsteczek wody model SW został uproszczony przez Nadlera i in. [38] do modelu SSW. Model SSW nie uwzględnia rozciągniętych konfiguracji z rys. 2.



Rys. 2. Dopuszczalne konformacje cząsteczek wody rozmieszczonych na kwadratowej siatce w modelu SW. Utworzone wiązania wodorowe zaznaczono kropkowanymi liniami [38]

Z kolei w zaproponowanym przez Nadlera i in. [38] modelu BW cząsteczki wody wykazujące tetraedryczną strukturę wiązań wodorowych są rozmieszczone na rombowej siatce. Liczba koordynacyjna tej siatki, podobnie zresztą jak liczba koordynacyjna kwadratowej siatki, wynosi 4. Dzięki zastosowaniu w modelu rombowej siatki cząsteczki wody uzyskują szczególną zdolność do łączenia się. Połączone ze sobą cząsteczki wody tworzą wtedy prostą sześcienną siatkę. Natomiast tzw. modele wiązań perkolacyjnych Stanleja



i in. [34, 39] zostały opracowane na podstawie istniejących w ciekłej wodzie perkolacyjnych klasterów połączonych ze sobą wiązaniami wodorowymi cząsteczek wody.

Struktura wody, jaka istnieje w danej chwili, może być opisana za pomocą przypadkowo utworzonej sieci wiązań wodorowych. W temperaturach wyższych od temperatury zera bezwzględnego, pod wpływem ruchów cieplnych, wiązania wodorowe w sieci w sposób przypadkowy otwierają się i zamykają [38]. Ciepłe pobudzenie sieci przejawia się w łamaniu bądź wykrzywianiu i wyginaniu wiązań wodorowych [33], dzięki czemu sieć wiązań wodorowych ciągle przebudowuje się.

### 2.3. MODELE STRUKTURY WODY

Jak już zauważono na wstępie niniejszego artykułu, jeszcze ciągle istnieją trudności w opracowaniu strukturalnego opisu wody, który wyjaśniałby jej właściwości i dynamikę. W związku z tym w dalszym ciągu powstają liczne modele struktury wody.

Generalnie istniejące modele opisujące strukturę wody można podzielić na dwie główne grupy: tzw. modele mieszaninowe (*mixture models*) oraz modele typu *continuum* [40, 41]. Do grupy pierwszej zalicza się modele zbudowane na podstawie równowagowej mieszaniny agregatów różniących się między sobą liczbą zasocjowanych cząsteczek wody i ich specyficznym strukturalnym uporządkowaniem. Natomiast modele należące do drugiej grupy opisują ciągłą sieć utworzoną z cząsteczek połączonych ze sobą wiązaniami wodorowymi. Wykrzywienie wiązań wodorowych w sieci daje w wyniku ciągły rozkład długości, kątów i energii wiązania wodorowego.

Model nieskończonej sieci utworzonej przez wiązania wodorowe, którymi połączone są poszczególne cząsteczki wody, nie wyjaśnia w sposób dostateczny niezwyklego zachowania  $H_2O$  i  $D_2O$ . Do wytłumaczenia np. obserwowanej, niezwykle dużej, izotermicznej ściśliwości wody niezbędne jest istnienie takiej struktury, która prowadziłaby do zwiększonej fluktuacji gęstości [21]. Wobec tego Stanley i in. [34, 42] twierdzą, że lokalna gęstość i lokalna entropia zmieniają się od punktu do punktu w sieci wiązań wodorowych, przy czym te nieregularne zmiany są uzależnione od stopnia wiązalności cząsteczek wody. W pracach [34, 35, 42, 43] wodę traktuje się jako makroskopową, przestrzennie wypełnioną sieć żelopodobną, która jest tworzona przez mikroskopowe, o stosunkowo bliskim zasięgu, wiązania wodorowe powstające między sąsiadującymi cząsteczkami. Wewnątrz sieci znajdują się małe obszary („plastry”) zwiększonej wiązalności, które są tworzone przez cząsteczki wody mające przynajmniej cztery trwałe wiązania wodorowe (energetycznie preferowane są struktury o liczbie koordynacyjnej 4). Owe „plastry” wykazują zmniejszoną lokalną gęstość i lokalną entropię w porównaniu do łącznej gęstości i łącznej

entropii całego żelu. Dzięki tym lokalnym zmianom gęstości i entropii w „plastrach” można uzyskać fizyczne podstawy do wyjaśnienia obserwowanych anomalii w izotermicznej ściśliwości (fluktuacje gęstości), ciepłe właściwym pod stałym ciśnieniem (fluktuacje entropii) oraz w rozszerzalności cieplnej wody (połączone fluktuacje gęstości i entropii) [21]. Ten strukturalny model wody jest połączeniem idei modeli typu *continuum* (sieć rozległe wykrzywionych wiązań wodorowych) z ideami modeli mieszaninowych (małe, lokalnie ustrukturyowane obszary z różnym lokalnym uporządkowaniem i z różną lokalną gęstością). Metody badawcze prowadzące do określenia mikroskopowej struktury ciekłej wody, a więc np. metoda rozpraszania neutronów, dają wyniki zgodne z ideami i założeniami modeli typu *continuum*. Z kolei pomiary właściwości termodynamicznych, takich jak ściśliwość bądź pojemność cieplna, potwierdzają istnienie ustrukturyowanych „plastrów” w wodzie.

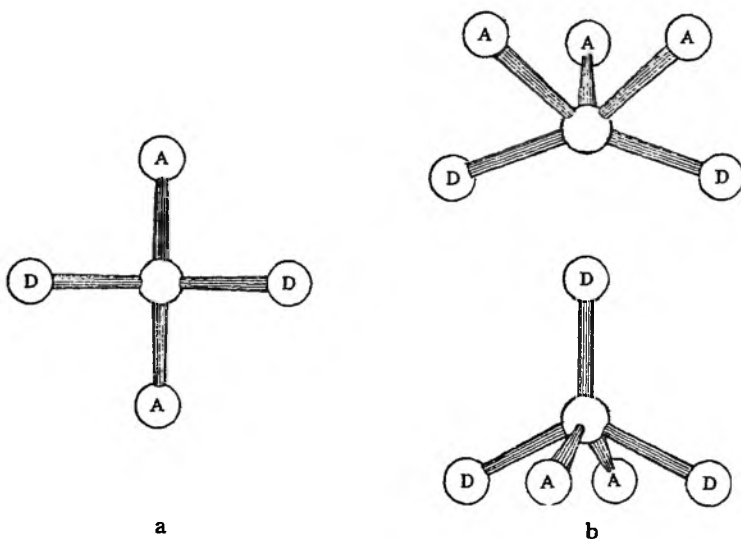
Według Walrafena [44] w ciekłej wodzie można wyróżnić trzy strukturalne składniki: cztero-, trój- i dwuskoordynowane jednostki wiązań wodorowych. Istnienie takich jednostek (ugrupowań) w wodzie jest zgodne z przyjętym poglądem, że ciecz składa się z molekularnych klasterów różniących się między sobą wielkością [45]. Kim i in. [4] postulują też, że w ciekłej wodzie znajdują się małe klasterki cząsteczek wody  $(\text{H}_2\text{O})_n$ , z  $4 \leq n \leq 8$ . Modele mieszaninowe są opracowywane właśnie na podstawie istniejących w wodzie klasterów molekularnych. W jednym z takich modeli, który został opracowany przez Arakawę i in. [46, 47], ciekła woda jest równowagową mieszaniną tetraedrycznie połączonych wiązaniami wodorowymi cząsteczek wody, czyli pentamerów, oraz nie powiązanych wiązaniami wodorowymi monomerów. Jest to tak zwany model pentamero-monomerowy. W tym modelu rozpatruje się tylko klasterki  $(\text{H}_2\text{O})_n$ , z  $n = 5$ , gdyż w ciekłej wodzie cząsteczki wody wykazują silną tendencję do tworzenia tetraedrycznie skoordynowanych struktur. W związku z tym w wodzie jest najwięcej cząsteczek  $\text{H}_2\text{O}$  o konfiguracji tetraedrycznej [45]. Uważa się, że mieszaninowy model pentamero-monomerowy może posłużyć do opisu wszystkich właściwości strukturalnych ciekłej wody. Na podstawie analizy ramanowskich widm ciekłej wody został opracowany przez Luu i in. [48] kolejny mieszaninowy model struktury wody. W modelu tym uwzględniono cztery strukturalne składniki ciekłej wody:

- 1) faza quazi-krystaliczna złożona z powiązanych silnymi wiązaniami wodorowymi dimerów i tetramerów  $\text{H}_2\text{O}$ , dlatego jest ona najbardziej sztywne, najmniej deformowalną fazą ciekłej wody,
- 2) podobna do ciała stałego faza amorficzna złożona z wibrujących (drgających) pentamerowych klasterów, w których wiązania wodorowe są nieznacznie słabsze niż w dimerach i tetramerach poprzedniej fazy, a więc pentamerowe klasterki są mniej sztywne i podatniejsze na deformacje,
- 3) cieczipodobna faza amorficzna składająca się z utworzonych w sposób przypadkowy trimerowych kulek,

4) występujące w niewielkich ilościach nie zasocjowane cząsteczki wody z wolnymi, nie tworzącymi wiązań wodorowych grupami OH. Ten ostatni składnik wody wykazuje największą ruchliwość.

Należy tutaj nadmienić, że w ciekłej wodzie w największych ilościach występuje składnik 2. Ostatnio Benson i Siebert zaproponowali nowy model mieszaninowy [49], który zakłada stan równowagowy między dwoma składnikami wody. Tymi składnikami wody są policykliczne oktamerzy dysocjujące na dwa monocykliczne tetramery oraz policykliczne dekamery dysocjujące na dwa monocykliczne pentamery.

Jak już wspomniano, przypuszcza się, że w ciekłej wodzie cząsteczki wody mogą występować w różnych dynamicznych konfiguracjach o różnym statystycznym ciężarze. W normalnych warunkach najwięcej cząsteczek wody występuje w stanach cztero- i pięcioskoordynowanych [50], (rys. 3). Zakłada się więc, że woda w postaci ciekłej jest mieszaniną cząsteczek wody znajdujących się w dwóch stanach równowagowych [40, 51–56]. Pierwszy z tych stanów, nazwany stanem A, charakteryzuje się stosunkowo niską energią, niską entropią i dużą objętością właściwą. Z kolei drugi stan, nazwany stanem B,



Rys. 3. Stan skoordynowany: a) poczwórnym, b) pięciokrotnym, gdzie: D – donator protonu, A – akceptor protonu [50]

charakteryzuje się stosunkowo wysoką energią, wysoką entropią i małą objętością właściwą. W latach 1950–1960 uważano, że wiązania wodorowe tworzone między cząsteczkami wody mają taki sam kierunkowy charakter jak wiązania kowalencyjne [57]. Na tej podstawie sądzono, że w stanie A tworzona jest sieć wiązań wodorowych, które mają charakter kierunkowy i są podobne do wiązań występujących w lodzie [40, 51, 53–56]. W stanie B natomiast wiązania w sieci powinny być bardziej podatne na rozrywanie, by zapewnić im

większą elastyczność i ruchliwość. Stosunkowo duża objętość właściwa oraz niska energia i entropia stanu *A* tłumaczone były właśnie jego lodopodobnym charakterem [52, 53]. Z kolei w pracach [40, 55, 58], pochodzących z mniej więcej tego samego okresu co prace [51–54, 56] (lata 1964–1978), przeważa pogląd, że znajdujące się w stanie *A* cząsteczki wody tworzą dobrze uporządkowane klatratopodobne kompleksy. Później, w latach 80., Grunwald [50] opracował model, w którym stała, centralna cząsteczka wody była w różny sposób otoczona przez dwie odmienne, sąsiadujące ze sobą warstwy cząsteczek połączonych między sobą elastycznymi wiązaniami wodorowymi. Wówczas rozważane tutaj obydwa stany *A* oraz *B* zostały odniesione do owych dwóch warstw cząsteczek. Jeden z tych stanów jest utożsamiany z występującym w modelu Bernala–Fowlera [59] stanem poczwórnym, mającym tetraedrycznie zorientowane wiązania wodorowe. Drugi z kolei stan jest zewnętrznym szkieletem Bernala–Fowlera.

**Liczba koordynacyjna** danej cząsteczki wody jest określana liczbą sąsiadujących z nią cząsteczek, z którymi powiązana jest wiązaniami wodorowymi. Narten i Levy wykazali [60], że średnia liczba koordynacyjna cząsteczki wody w ciekłej wodzie o temperaturze 25 °C wynosi 4,4. Należy przy tym zaznaczyć, że liczby koordynacyjne cząsteczek wody znajdujących się w stanie *A* bądź w stanie *B* wynoszą odpowiednio 4 dla stanu *A* i 5 dla stanu *B* [50]. Koordynacja danej cząsteczki wody z pięcioma sąsiednimi cząsteczkami jest możliwa dzięki istnieniu tzw. „rozwidlonych” (rozgałęzionych) wiązań wodorowych [61, 62]. Takie wiązania tworzą się wtedy, gdy jeden proton centralnej cząsteczki wody jest wiązany z dwoma atomami tlenu należącymi do dwóch innych cząsteczek wody albo gdy trzy protony z sąsiednich cząsteczek wody są związane z atomem tlenu należącym do centralnej cząsteczki wody. Sciortino i in. [24, 63] stwierdzili, że konfiguracje z pięcioma wiązaniami wodorowymi są energetycznie bardziej stabilne niż cząsteczki wody o liczbie koordynacyjnej równej 4. W tym wypadku rozwidlone wiązanie wodorowe jest silniejsze niż konwencjonalne liniowe wiązanie wodorowe. Cząsteczka wody o konfiguracji z rozgałęzionymi wiązaniami znajduje się w rzeczywistym lokalnym minimum energetycznym. Lokalne uporządkowanie cząsteczek wody skoordynowanych z pięcioma sąsiednimi cząsteczkami wykazuje energię całkowitą niższą niż doskonale tetraedryczne uporządkowanie cząsteczek. Cząsteczki wody skoordynowane z pięcioma sąsiednimi cząsteczkami dyfundują szybciej niż cząsteczki wody o liczbie koordynacyjnej 4. Ta dodatkowa, czyli piąta, cząsteczka wody w pierwszej warstwie koordynacyjnej wyznacza tor wiązania się cząsteczek w sieci o różnym stopniu uporządkowania i z barierami energetycznymi niższymi od energii aktywacji niezbędnej do rozerwania liniowego wiązania wodorowego. W związku z tym dodatkowe cząsteczki w pierwszej warstwie koordynacyjnej ułatwiają proces przebudowywania się sieci wiązań wodorowych o energii cieplnej  $kT$  znacznie mniejszej od energii wiązania wodorowego. Jednakże z przyczyn geometrycznych (sterycznych) nie tworzy się stabilna

makroskopowa sieć z cząsteczek wody o liczbie koordynacyjnej 5. Z drugiej jednak strony, idealna tetraedryczna sieć wody jest także jedynie metastabilną konfiguracją, z wyjątkiem niektórych ekstremalnych warunków temperatury i ciśnienia, dla których poczwórnie skoordynowane cząsteczki wody mogłyby być preferowane [64, 65].

Warstwy utworzone z cząsteczek wody o liczbie koordynacyjnej 4 wykazują dość sztywną strukturę. Tworzona w sposób przypadkowy sieć tetraedryczna nie może być doskonała, lecz musi zawierać jakiś rodzaj strukturalnego defektu, na skutek którego tworzy się lokalny obszar o zwiększonej gęstości [50]. Narten i Levy [60] wykazali, że przeciętnie więcej niż cztery cząsteczki wody (tzw. „dodatkowe cząsteczki”) znajdują się w pierwszej warstwie koordynacyjnej, także liczba koordynacyjna wynosi ok. 4,5. Obecność w pierwszej warstwie hydratacyjnej piątej cząsteczki, działającej jako defekt w tetraedrycznej sieci wiązań wodorowych, powoduje wzrost ruchliwości cząsteczek, w wyniku czego struktura wody staje się bardziej zmienna [24]. Wobec tego defekty w tetraedrycznej sieci, spowodowane obecnością „dodatkowych cząsteczek” w pierwszej warstwie koordynacyjnej, znacząco wpływają na dynamiczne właściwości wody [66]. Owe lokalne, strukturalne defekty związane są z występowaniem odmiennego rodzaju wiązań: zamiast liniowego wiązania (jeden proton angażuje się w tylko jedno wiązanie wodorowe) tworzy się rozgałęzione wiązanie (jeden proton bierze udział w aż dwóch wiązaniach wodorowych), [67]. W przeciwieństwie do zachowania się „normalnych” cieczy, obniżenie gęstości w wodzie prowadzi do spowolnienia translacyjnej i rotacyjnej dyfuzji pojedynczej cząsteczki [24]. Zmniejszenie się ruchliwości cząsteczek wraz z obniżeniem gęstości wody związane jest ze spadkiem: 1) liczby cząsteczek wody wewnątrz pierwszej warstwy koordynacyjnej oraz 2) ułamka cząsteczek wody mających więcej niż cztery silne wiązania wodorowe. Oba czynniki potwierdzają występowanie defektów w doskonałej, tetraedrycznej sieci. Liczba tych defektów maleje w miarę obniżania gęstości wody, z czym bezpośrednio jest związane zmniejszenie się ruchliwości cząsteczek. Geiger i in. [64] stwierdzili, że w przeciwieństwie do zachowania się „normalnych” cieczy, obniżenie gęstości wody jest związane ze wzrostem stopnia uporządkowania struktury wody. Spadek całkowitej gęstości wody do wartości około  $0,85 \text{ g/cm}^3$  jest wynikiem redukcji liczby sąsiadujących cząsteczek, a więc jest wynikiem wzrostu tetraedryczności (czyli uporządkowania) sieci. Natomiast przy gęstościach wody poniżej  $0,8 \text{ g/cm}^3$ , dalsze strukturalne zmiany zachodzą na skutek wzrostu liczby potrójnie skoordynowanych cząsteczek i równocześnie na skutek powstawania dużych dziur w sieci. W wypadku warstw hydratacji hydrofobowej zmniejszenie się ruchliwości cząsteczek, a tym samym wzrost stopnia ich uporządkowania, może być również tłumaczone jako rezultat obniżenia lokalnej gęstości wody [68, 69]. Przy powierzchni hydrofobowej lokalna gęstość wody zostaje obniżona na skutek tego, że w tym obszarze woda jest efektywnie „lokalnie rozcieńczana” przez (obojętą) cząsteczkę hydrofobową. Obecność tej

obojętnej, hydrofobowej cząsteczki uniemożliwia zbliżenie się więcej niż czterech cząsteczek wody do poszczególnych, znajdujących się w warstwie hydratacyjnej, cząsteczek wody. Z tego powodu nie tworzą się bariery o niskich energiach aktywacji i zmniejsza się ruchliwość cząsteczek [24]. Przeciwny efekt, tj. zwiększanie się ruchliwości cząsteczek w miarę podwyższania (globalnej) gęstości wody, jest eksperymentalnie dobrze znanym „anomalnym zachowaniem” wody pod wpływem sprężania [70, 71].

W sposób uproszczony przyjmuje się, że stabilna ciekła woda jest mieszaniną cząsteczek o liczbach koordynacyjnych głównie 4 i 5, przy czym stosunek obu rodzajów cząsteczek zależy od temperatury i ciśnienia [72]. Równowaga między cząsteczkami wody o liczbach koordynacyjnych 4 i 5 może być przesunięta przy powierzchniach fazowych [73]. Przy hydrofobowych powierzchniach, np. w związku z istniejącymi między nimi hydrofobowymi siłami przyciągania, jest możliwe rozrywanie wiązań wodorowych, co sprzyja tworzeniu się poczwórnie skoordynowanych struktur lodopodobnych.

Ostatnio Jedlovsky i in. [2] wykazali, że struktura tetraedrycznej sieci wody jest rzeczywiście zniekształcona. To zniekształcenie jest związane z występowaniem w sieci cząsteczek wody w nietetraedrycznych położeniach oraz ze znacznym odchyleniem od liniowości przeciętnego kąta wiązania wodorowego. Wyniki przeprowadzonych niedawno przez Libnaua i in. [1] badań widma absorpcyjnego wody w podczerwieni wykluczają możliwość wyjaśnienia właściwości ciekłej wody na podstawie jednoskładnikowego (czyli ciągłego) modelu wody. Coraz częściej stosuje się więc dwuskładnikowy model mieszaninowy wody. Dwie struktury wody, stanowiące ową dwuskładnikową mieszaninę, różnią się między sobą o ok. 0,5 w przeciętnej liczbie wiązań wodorowych przypadających na jedną cząsteczkę wody.

### Podziękowanie

Praca została wykonana w ramach projektu badawczego 3T09A 100 12 finansowanego przez KBN.

### PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] F. O. Libnau, J. Toft, A. A. Christy, O. M. Kvalheim, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 8311.
- [2] P. Jedlovsky, I. Bakó, G. Palinkas, *Chem. Phys. Lett.*, 1994, **221**, 183.
- [3] W. L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J. D. Madura, R. W. Impey, M. L. Klein, *J. Chem. Phys.*, 1983, **79**, 926.
- [4] K. S. Kim, M. Dupuis, G. C. Lie, E. Clementi, *Chem. Phys. Lett.*, 1986, **131**, 451.
- [5] J. O' M. Bockris, A. K. N. Reddy, *Modern Electrochemistry*, vol. I, Plenum Press, New York 1970, s. 45.
- [6] T. R. Dyke, J. S. Muentner, *J. Chem. Phys.*, 1973, **59**, 3125.
- [7] N. Bjerrum, *Kungl. Dansk. Videnskab. Selskab. Mat.-Fys. Medd.*, 1951, **27**, 1.

- [8] A. Ben-Naim, F. H. Stillinger, *Water and Aqueous Solutions*, red. R. A. Horne, Wiley-Interscience, New York 1972, s. 295.
- [9] F. H. Stillinger, A. Rahman, *J. Chem. Phys.*, 1974, **60**, 1545.
- [10] J. S. Rowlinson, *Trans. Faraday Soc.*, 1951, **47**, 120.
- [11] O. Matsuoka, E. Clementi, M. Yoshimine, *J. Chem. Phys.*, 1976, **64**, 1351.
- [12] H. Ohtaki, T. Radnai, *Chem. Rev.*, 1993, **93**, 1157.
- [13] F. H. Stillinger, A. Rahman, *J. Chem. Phys.*, 1978, **68**, 666.
- [14] P. Bopp, G. Jancsó, K. Heinzinger, *Chem. Phys. Lett.*, 1983, **98**, 129.
- [15] E. Hawlicka, R. Grabowski, *J. Phys. Chem.*, 1992, **96**, 1554.
- [16] R. L. Hurler, L. A. Woolf, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. I*, 1982, **78**, 2233.
- [17] M. Holz, H. Weingärtner, *J. Magn. Reson.*, 1991, **92**, 115.
- [18] A. J. Easteal, A. V. J. Edge, L. A. Woolf, *J. Phys. Chem.*, 1984, **88**, 6060.
- [19] A. H. Narten, H. A. Levy, *J. Chem. Phys.*, 1971, **55**, 2263.
- [20] A. Rahman, F. H. Stillinger, *ibid.*, 1971, **55**, 3336.
- [21] R. L. Blumberg, H. E. Stanley, A. Geiger, P. Mausbach, *ibid.*, 1984, **80**, 5230.
- [22] I. Olovsson, P. G. Jönsson, *The Hydrogen Bond*, vol. 2, red. P. Schuster, G. Zundel, C. Sandorfy, North-Holland, Amsterdam 1976.
- [23] Kit Fun Lau, H. E. Alper, T. S. Thacher, T. R. Stouch, *J. Phys. Chem.*, 1994, **98**, 8785.
- [24] F. Sciortino, A. Geiger, H. E. Stanley, *J. Chem. Phys.*, 1992, **96**, 3857.
- [25] C. A. Angell, *Ann. Rev. Phys. Chem.*, 1983, **34**, 593.
- [26] C. A. Angell, *Hydrogen Bonded Liquids*, red. J. Dore, J. Teixeira, Kluwer, Dordrecht 1991.
- [27] U. Niesar, G. Corongiu, E. Clementi, G. R. Kneller, D. K. Bhattacharya, *J. Phys. Chem.*, 1990, **94**, 7949.
- [28] H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. von Gunsteren, J. Hermans, *Intermolecular Forces*, red. B. Pullman, Reidel, Dordrecht 1981, s. 331.
- [29] M. Mezei, D. L. Beveridge, *J. Chem. Phys.*, 19981, **74**, 622.
- [30] D. A. Zichi, P. J. Rossky, *ibid.*, 1986, **84** 2814.
- [31] H. E. Stanley, J. Teixeira, A. Geiger, R. L. Blumberg, *Physica A*, 1981, **106**, 260.
- [32] F. Sciortino, P. H. Poole, H. E. Stanley, S. Havlin, *Phys. Rev. Lett.*, 1990, **64**, 1686.
- [33] R. J. Speedy, J. D. Madura, W. L. Jorgensen, *J. Phys. Chem.*, 1987, **91**, 909.
- [34] H. E. Stanley, J. Teixeira, *J. Chem. Phys.*, 1980, **73**, 3404.
- [35] A. Geiger, F. H. Stillinger, A. Rahman, *ibid.*, 1979, **70**, 4185.
- [36] A. K. Karmakar, R. N. Joarder, *Phys. Lett. A*, 1994, **190**, 480.
- [37] E. H. Lieb, *Phys. Rev.*, 1967, **162**, 162.
- [38] W. Nadler, T. Krausche, *Phys. Rev. A*, 1991, **44**, R7888.
- [39] H. E. Stanley, R. L. Blumberg, A. Geiger, P. Mausbach, J. Teixeira, *J. Phys. (Paris) Colloq.*, 1984, **45**, C7-3.
- [40] D. Eisenberg, W. Kauzmann, *The Structure and Properties of Water*, Oxford University Press, London 1969.
- [41] G. Némethy, *Structure of Water and Aqueous Solutions*, red. W. A. P. Luck, Verlag Chemie: Weinheim/Bergstr. 1974, s. 73.
- [42] H. E. Stanley, *J. Phys. A*, 1979, **12**, L329.
- [43] J. H. Gibbs, C. Cohen, P. D. Fleming, III, H. Porosoff, *J. Sol. Chem.*, 1973, **2**, 179.
- [44] G. E. Walrafen, *Water – a Comprehensive Treatise*, red. F. Franks, Plenum Press, New York 1972, vol. 1, s. 208.
- [45] K. Tokiwano, K. Arakawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1987, **60**, 475.
- [46] K. Tokiwano, K. Arakawa, K. Kojima, *ibid.*, 1977, **50**, 65.
- [47] N. Ohtwano, K. Tokiwano, K. Arakawa, *ibid.*, 1982, **55**, 2788.
- [48] D. V. Luu, L. Cambon, M. Mathlouthi, *J. Mol. Struct.*, 1990, **237**, 411.
- [49] S. W. Benson, E. D. Siebert, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 4269.
- [50] E. Grunwald, *ibid.*, 1986, **108**, 5719.

- [51] G. E. Walrafen, *J. Chem. Phys.*, 1968, **48**, 244.
- [52] S. W. Benson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 5640.
- [53] C. A. Angell, *J. Phys. Chem.*, 1971, **75**, 3698.
- [54] J. D. Worley, I. M. Klotz, *J. Chem. Phys.*, 1966, **45**, 2868; W. A. Senior, R. E. Verrall, *J. Phys. Chem.*, 1969, **73**, 4242.
- [55] C. M. Davis, J. Jarzynski, *Water and Aqueous Solutions. Structure, Thermodynamics and Transport Properties*, rozdz. 10, red. R. A. Horne, Wiley-Interscience, New York 1972.
- [56] G. E. Walrafen, *J. Chem. Phys.*, 1964, **40**, 3249 oraz 1967, **47**, 114.
- [57] G. C. Pimentel, A. L. McClellan, *The Hydrogen Bond*, W. H. Freeman and Co., San Francisco 1960.
- [58] H. S. Frank, *Water – A Comprehensive Treatise*, vol. 1, s. 539, red. F. Franks, Plenum Press, New York 1972 oraz D. W. Davidson, *ibid.*, vol. 2, rozdz. 3, 1973.
- [59] S. D. Bernal, R. H. Fowler, *J. Chem. Phys.*, 1933, **1**, 515.
- [60] A. H. Narten, H. A. Levy, *Science* (Washington, D.C.), 1969, **165**, 447.
- [61] M. N. Rodnikova, S. A. Zasytkin, G. G. Malenkov, *Dokl. Akad. Nauk* (Ser. Fiz. Khim.), 1992, **324**, 368.
- [62] I. M. Svishchev, P. G. Kusalik, *J. Chem. Phys.*, 1993, **99**, 3049.
- [63] F. Sciortino, A. Geiger, H. E. Stanley, *Nature*, 1991, **354**, 218.
- [64] A. Geiger, P. Mausbach, J. Schnitker, *Water and Aqueous Solutions*, s. 15–30, red. G. W. Neilson, J. E. Enderby, Adam Hilger, Bristol 1986.
- [65] C. A. Angell, *Nature*, 1988, **331**, 206.
- [66] F. Sciortino, A. Geiger, H. E. Stanley, *Phys. Rev. Lett.*, 1990, **65**, 3452.
- [67] P. A. Giguere, *J. Chem. Phys.*, 1987, **87**, 4835.
- [68] A. Geiger, A. Rahman, F. H. Stillinger, *ibid.*, 1979, **70**, 273.
- [69] J.-Y. Huot, C. Jolicœur, *The Chemical Physics of Solvation*, red. R. R. Dogonadze, E. Kalman, A. A. Kornyshev, J. Ulstrup, Elsevier, Amsterdam 1985.
- [70] E. W. Lang, H. D. Lüdemann, *High Pressure NMR*, red. J. Jonas, Springer, Berlin 1991.
- [71] R. Pottel, E. Asselborn, R. Eck, V. Tresp, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, 1989, **93**, 676.
- [72] G. Gompper, M. Hauser, A. A. Kornyshev, *J. Chem. Phys.*, 1994, **101**, 3378.
- [73] E. Grunwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 5726.

Praca wpłynęła do Redakcji 11 grudnia 1997



**STRUKTURA CIEKŁEJ WODY  
CZĘŚĆ II. STRUKTURA WODY  
W OBECNOŚCI JONÓW**

**STRUCTURE OF LIQUID WATER  
PART II. STRUCTURE OF WATER  
IN THE PRESENCE OF IONS**

**Edward Dutkiewicz, Anna Jakubowska**

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

---

Abstract

1. Hydratacja jonów
  2. Wpływ jonów na strukturę wody
  3. Porównanie wyników literaturowych dotyczących  
wpływu jonów na strukturę wody
- Piśmiennictwo cytowane
-

## ABSTRACT

The aim of this work was to present and compare various methods of the determination of the influence of ions on the water structure. The reasons of the discrepancies between the results obtained by different workers and methods are explained.

We have presented the model of the hydrated ion proposed by Marcus [4, 5], who used this model to describe the hydration process and its conceptual stages.

In the model of "fluctuating icebergs" proposed by Frank and Evans [11], solutes were considered to order water molecules around themselves. Ordering of water ("iceberg formation") was believed to occur by the formation of inter-connected networks of hydrogen bonds. Solute which imposed order (i.e. promoted iceberg formation) were considered to be structure makers. Similarly, solutes which decreased order were said to be structure breakers.

The influence of ions on the water structure can be determined by means of: 1) comparison of the interaction energies among water molecules around the ion with those in pure water [13]; 2) the viscosity  $B$ -coefficients of the Dole-Jones equation, the average number of hydrogen bonds in which a water molecule participates ( $\Delta G_{HB}$ ), a residual entropy ( $S_{str}$ ) and heat capacity of hydration ( $Cp_{str}$ ) due to the change in the structure of the water [14]; 3) analyzing the laser-Raman spectra of water in the region of OH stretching vibration [15]. We have compared the results of investigations of structure-making and structure-breaking properties of the ions (Tab. 1). The observed discrepancies between the results obtained by different workers and methods can be caused by:

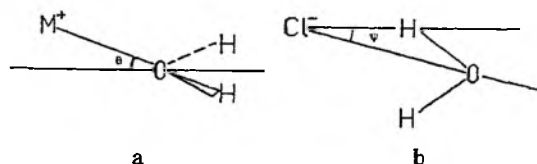
- 1) a different interpretation of the influence of the hydrated ion on the water structure [13, 25, 35, 36],
  - 2) experimental results depend on the phase of water: bulk or interfacial region, in which the measurements were performed (different properties and structure of both water phases [24, 31, 37-43, 44]),
  - 3) different definitions of the hydration sphere implying a confusion in the concept of the ion hydration structure [24],
  - 4) different sensitivity and accuracy of the measurement methods used [24],
  - 5) different models, assumptions and simplifications,
  - 6) the different orientation of water dipoles around cations and anions has not been taken into account in models and calculations [5, 47, 50].
- 
-

W związku z trudnościami w opracowaniu strukturalnego opisu, który wyjaśniałby dynamiczne zachowanie czystej wody, w konsekwencji muszą pojawić się również problemy w opisanu jej struktury w obecności kationów i anionów.

Stopień uporządkowania struktury wody wokół poszczególnych jonów badano wielokrotnie i to różnymi metodami. Jednakże, jak to zostanie przedstawione w dalszej części niniejszego artykułu, wyniki owych prowadzonych niezależnie od siebie badań nie zawsze są ze sobą zgodne. Między innymi może to być wynikiem braku jednoznacznego opisu strukturalnego wody.

## 1. HYDRATACJA JONÓW

Z powodu różnej orientacji cząsteczek wody w pierwszych warstwach hydratacyjnych kationów i anionów, jony te są, zdaniem Marcusa [1], w odmienny sposób hydratowane. Cząsteczki wody zwracają się swoimi atomami tlenu, czyli jedną z dwóch swobodnych par elektronowych, w kierunku (monoatomowych) kationów (rys. 1). W tej sytuacji, w wypadku kationów metali przejściowych (z udziałem orbitali  $d$ ) oraz kationów z grup głównych układu okresowego (chodzi o kationy charakteryzujące się ściśle określoną geometrią w pierwszej warstwie hydratacyjnej), cząsteczki wody stają się donorami, a kationy – akceptorami wiązań koordynacyjnych. Cząsteczki wody zwracają się swoimi atomami wodoru w kierunku anionów (rys. 1) i tworzą z nimi



Rys. 1. Orientacja cząsteczki wody w obecności: (a) kationu, (b) anionu [10]

wiązania wodorowe (jeśli oczywiście aniony nie wykazują charakteru hydrofobowego). Duże jony, takie jak: czwartorzędowe alkilo- albo arylo pochodne amoniaku, fosforowodoru, borowodoru itp., są, w związku z hydratacją hydrofobową, inaczej hydratowane niż poprzednio rozpatrywane kationy i aniony. Wiązania wodorowe tworzone są również między atomami tlenu cząsteczek wody a atomami wodoru należącymi do jonów protonowych, typu jonów hydroksyloamonowych ( $HO-NH_3^+$ ) bądź wodorosiarczanowych ( $HSO_4^-$ ).

**Hydratacja**, podobnie jak proces solwatacji, jest definiowana przez Ben-Naima i Marcusa [2] jako przejście cząsteczki substancji rozpuszczonej z określonego punktu idealnej fazy gazowej do określonego punktu fazy ciekłej, w tym wypadku fazy wodnej. Ta definicja dotyczy nieskończenie rozcieńzonego roztworu substancji rozpuszczonej w wodzie, w którym są zanie-

dbywalne oddziaływania między cząsteczkami tej substancji. Dzięki ściśle określonymu umiejscowieniu cząsteczki substancji rozpuszczonej w fazie gazowej i ciekłej, można w obliczeniach pominąć translacyjne stopnie swobody tej cząsteczki. Gdyby bowiem istniała konieczność uwzględnienia translacyjnych stopni swobody cząsteczki, należałoby wziąć pod uwagę zmiany objętości, którą zajmuje cząsteczka (lub: która jest dostępna cząsteczce) substancji rozpuszczonej, pod wpływem przejścia cząsteczki z jednej fazy do drugiej. W tej sytuacji stałoby się niezbędne rozpatrywanie niezbyt dobrze określonej „objętości swobodnej” cząsteczki. Zdefiniowany w ten sposób proces hydratacji opisuje czyste zmiany funkcji termodynamicznych, związane z oddziaływaniami hydratowanej cząsteczki z jej nowym środowiskiem (czyli z fazą wodną). Właśnie te oddziaływania składają się na rzeczywisty proces hydratacji, gdyż w idealnej fazie gazowej nie ma żadnych oddziaływań międzycząsteczkowych. Oddziaływania hydratowanej cząsteczki z fazą wodną obejmują:

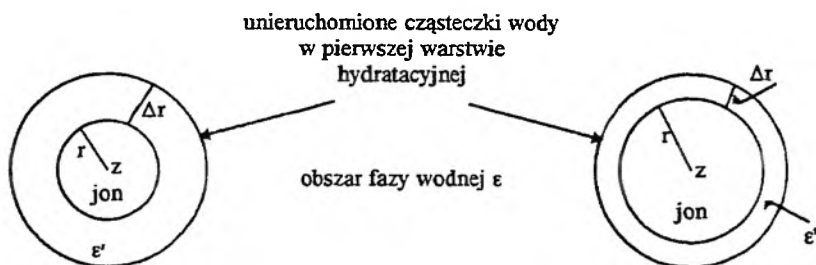
- 1) ewentualne zmiany wewnętrznych stopni swobody cząsteczki substancji rozpuszczonej (drżania, rotacje wewnętrzne i rotacja całkowita),
- 2) oddziaływania z cząsteczkami wody, zarówno tymi, które znajdują się w bezpośrednim otoczeniu hydratowanej cząsteczki, jak i z tymi, które są od niej bardziej oddalone (oddziaływania te są głównie wynikiem pola elektrycznego istniejącego w wypadku, gdy hydratowana cząsteczka jest naładowana),
- 3) zmiany wzajemnej orientacji cząsteczek oraz
- 4) zmiany struktury wiązań wodorowych wody.

Standardowe molowe funkcje termodynamiczne procesu hydratacji jonów bądź procesu tworzenia się jonów (albo standardowe cząstkowe wielkości molowe jonów) są wyznaczone na podstawie „konwencjonalnych wartości”, otrzymanych z przyjętej konwencji przypisania jednemu szczególnemu jonowi, przeważnie jonowi wodorowemu ( $H^+$ ), szczególnej wartości, na ogół równej zeru [3]. Stosuje się przy tym dla kationów i anionów zasadę addytywności rozważanych wielkości. Ponadto, przy opisie procesu hydratacji jonów korzysta się również z tzw. „absolutnych wartości” wielkości termodynamicznych [4]. Wartości te dotyczą obojętnych jednostek (cząstek), czyli nie uwzględniają w procesie hydratacji przeniesienia ładunku przez granicę oddzielającą fazę wodną od fazy gazu idealnego.

W opracowanym przez Marcusa modelu hydratowanego jonu [5] przyjmuje się, że jony są kulistymi cząstkami, o promieniu  $r$  i z centrycznie umieszczonym ładunkiem  $z$ , będącym krotnością jednostkowego ładunku dodatniego. Model nie rozróżnia kationów ( $z > 0$ ) i anionów ( $z < 0$ ) mających ten sam promień  $r$  i tę samą absolutną wartość ładunku  $|z|$ . Jony o wydłużonym kształcie (nie kuliste) są opisywane za pomocą bryły geometrycznej mającej taką samą jak jony powierzchnię (tj. elipsoida obrotowa o półosiach  $r_a$  i  $r_b > r_a$ ,  $r = (r_a^2 r_b)^{1/3}$ ). Według Franka i Wena [6] w otoczeniu rozpuszczonego w wodzie jonu można wyróżnić trzy obszary: pierwszą i drugą warstwę hydratacyjną oraz obszar fazy wodnej. Jon jest bezpośrednio otoczony przez tworzoną

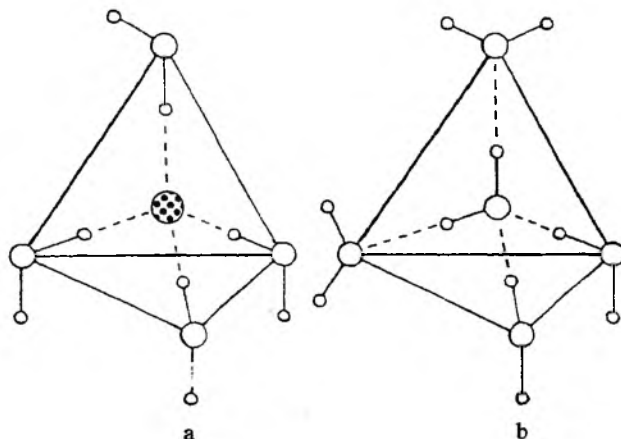
przez kilka cząsteczek wody pierwszą warstwę hydratacyjną. Przyjęto [6], że druga warstwa hydratacyjna oraz obszar fazy wodnej są dielektrycznie ciągłe. Założono [6] również, że w drugiej warstwie hydratacyjnej dochodzi do dielektrycznego nasycenia i w obszarze fazy wodnej względna przenikalność elektryczna  $\epsilon$  wody jest już taka sama jak w czystej wodzie.

W modelu Marcusa [5] cząsteczki wody w pierwszej warstwie hydratacyjnej, która jest sferyczną warstwą o grubości  $\Delta r$ , otaczają jon o promieniu  $r$  (rys. 2). Dla danego ładunku  $z$ , grubość warstwy  $\Delta r$  maleje wraz ze wzrostem promienia jonowego  $r$ . Rozmieszczenie cząsteczek wody wokół jonu w pierwszej warstwie hydratacyjnej jest zdeterminowane przez liczbę hydratacji.



Rys. 2. Schematyczny rysunek hydratowanego jonu wytwarzającego: (a) silne, (b) słabe pole elektrostatyczne [5]

Kistenmacher i in. [7] wykazali, że cząsteczki wody w owej warstwie są uporządkowane w taki sposób, że tworzą jedną z następujących struktur: tetraedryczną (rys. 3), oktaedryczną bądź bipiramidy trygonalnej. W sferycznej warstwie hydratacyjnej cząsteczki wody ulegają odkształceniu i zostają translacyjnie unieruchomione przez pole elektrostatyczne jonu [4]. Warto tutaj zauważyć, że cząsteczki wody w obszarze fazy wodnej częściowo znajdują się



Rys. 3. Tetraedryczna struktura cząsteczek wody: (a) w czystej wodzie, (b) w obecności anionu [12]

również pod wpływem wytworzonego przez jon pola elektrycznego. Owe translacyjnie unieruchomione cząsteczki wody, znajdujące się w wymienionej sferycznej warstwie hydratacyjnej, mogą co prawda wykonywać ruchy oscylacyjne i rotacyjne wokół osi jon-woda, ale nie mogą reorientować się (w zewnętrznym polu) i są znacznie bardziej ściślej upakowane niż w fazie wodnej [4]. Wobec tego szybkość wymiany cząsteczek rozpuszczalnika między warstwami solwatacyjnymi jonu jest określona przez pole elektryczne jonu i zależy od wartości stosunku ładunku jonu do promienia tegoż jonu [8]. Im silniejsze pole elektryczne jon wytwarza, tym wolniejsza jest wymiana cząsteczek rozpuszczalnika między warstwami solwatacyjnymi.

Woda w sferycznej warstwie hydratacyjnej jest przez Marcusa [4, 5] opisywana za pomocą cząsteczek, mających objętość kuli o średnicy  $d = 2,76 \text{ \AA}$  (taka jest odległość między atomami tlenu w wodzie), oraz za pomocą względnej przenikalności elektrycznej  $\epsilon' = n_D^2 = 1,776$  (podniesiona do kwadratu wartość współczynnika załamania światła wody dla linii  $D$  sodu). Wobec tego związku między  $\epsilon'$  i  $n_D^2$ , pochodne jednej wielkości (np.  $\epsilon'$ ) względem temperatury i ciśnienia są również pochodnymi drugiej wielkości ( $n_D^2$ ). Wartości  $\epsilon'$  i  $n_D^2$  nie ulegają zmianie w obrębie warstwy hydratacyjnej, czyli począwszy od powierzchni jonu, w odległości  $r$  od jego środka, aż do końca warstwy, w odległości  $r + \Delta r$ , wartości  $\epsilon'$  i  $n_D^2$  są stałe. Poza warstwą hydratacyjną, a więc w odległości większej od  $r + \Delta r$  od środka jonu (obszar fazy wodnej, ewentualnie druga warstwa hydratacyjna), względna przenikalność elektryczna osiąga wartość taką jak w czystej wodzie,  $\epsilon_w = 78,39$ .

W procesie hydratacji Marcus [4] wyróżnia kilka następujących etapów:

Etap I — jon o promieniu  $r$  znajduje się w określonym punkcie idealnej fazy gazowej, przy czym jego ładunek  $z$  jest „nieczynny” (jon jest „elektrycznie obojętny”).

Etap II — w określonym punkcie fazy wodnej powstaje dziura wielkości jonu, w której lokuje się jeszcze nadal „elektrycznie obojętny” jon. Zaczynają działać siły dyspersyjne i pojawiają się oddziaływania pomiędzy dipolami cząsteczek wody a dipolem indukowanym w jonie.

Etap III — jon ma centrycznie umieszczony, czynny ładunek  $z$  i wytwarza silne pole elektrostatyczne. Na skutek tego wokół jonu powstaje pierwsza warstwa hydratacyjna o grubości  $\Delta r$ , wykazująca właściwości dielektryczne, które są scharakteryzowane przez względną przenikalność elektryczną  $\epsilon' = 1,58$ .

Etap IV — wytworzone przez jon pole elektrostatyczne zaczyna oddziaływać na cząsteczki wody znajdujące się w odległości większej niż  $r + \Delta r$  od środka jonu.

Etap V — cząsteczki wody orientują się wokół jonu i pojawiają się efekty strukturalne w wodzie.

Praca wykonana w etapie I jest równa co do wartości, ale wziętej ze znakiem przeciwnym, elektrostatycznej energii potencjalnej zużytej na przenie-

sienie małej ilości ładunku z naładowanej powierzchni jonu (kuli) do nieskończoności w fazie gazowej (próżni). W etapie II zmiany wartości funkcji termodynamicznych są obliczane tak, jak gdyby jon był obojętnym atomem gazu albo kulistą cząsteczką węgłowodoru. Wykonywana w etapie III praca elektrostatyczna związana jest ze wzrostem ładunku na drodze od odległości  $r + \Delta r$  od środka jonu, poprzez ciągle środowisko o względnej przenikalności elektrycznej  $\epsilon'$ , aż do naładowanej powierzchni jonu (do odległości  $r$  od środka jonu). Z kolei w etapie IV wykonywana praca jest pracą elektrostatyczną związaną ze wzrostem ładunku na drodze od nieskończoności w fazie wodnej, poprzez ciągle środowisko o względnej przenikalności elektrycznej  $\epsilon$ , aż do odległości  $r + \Delta r$  od środka naładowanego jonu. W etapie V natomiast w wyniku wprowadzenia jonu do wody zostaje zakłócona równowaga między tymi cząsteczkami wody, które są połączone wiązaniami wodorowymi, a tymi cząsteczkami, które nie są ze sobą połączone.

W prowadzonych obecnie symulacjach komputerowych, w modelach pojedynczego jonu otoczonego cząsteczkami wody uwzględnia się następujące rodzaje oddziaływań cząsteczkowych: oddziaływania między cząsteczką wody a jonom, oddziaływania między cząsteczkami wody oraz oddziaływania wewnątrz pojedynczej cząsteczki wody [9, 10].

## 2. WPLYW JONÓW NA STRUKTURĘ WODY

Obecność w wodzie substancji rozpuszczonej może wywołać zmiany w strukturze wody. Na ten temat również pojawiły się liczne koncepcje.

Przedstawimy tutaj najważniejsze z nich.

Według Franka i Evansa [11] rozpuszczenie soli w wodzie znacznie zaburza strukturę ciekłej wody. Opracowany przez nich model, oparty na „fluktuującej górze lodowej”, w znacznym stopniu umożliwia racjonalne wytłumaczenie anomalii w zachowaniu wodnych roztworów. Model Franka i Evansa zakłada, że cząsteczki wody otaczają cząsteczki substancji rozpuszczonej. „Tworzenie góry lodowej” w wyniku uporządkowywania cząsteczek wody zachodzi dzięki rozbudowywaniu się sieci wiązań wodorowych. Substancje rozpuszczone, które wymuszają uporządkowanie cząsteczek wody (promowanie powstawania góry lodowej), zostały określone jako **substancje wzmacniające strukturę wody** (ang. *structure makers*). Z kolei substancje rozpuszczone, które zmniejszają uporządkowanie cząsteczek wody, zostały określone jako **substancje niszczące strukturę wody** (ang. *structure breakers*). Podwyższenie temperatury roztworów wodnych powoduje „topnienie gór lodowych”, w związku z czym wzrost temperatury również przyczynia się do niszczenia struktury wody. Jak już wspomniano (rozdz. 1), Frank i Wen [6] wyróżnili w otoczeniu rozpuszczonego w wodzie jonu trzy odrębne obszary. Ich zdaniem, w obszarze pośrednim (tj. w drugiej warstwie hydratacyjnej) istnieje równo-

waga między siłami anizotropowymi pochodzącymi od obszaru fazy wodnej i siłami wytworzonego przez jon pola elektrycznego. Jony otoczone przez duży obszar pośredni zostały zaliczone przez Franka i Wena do jonów niszczących strukturę wody. Jony otoczone niewielkim obszarem pośrednim zaliczono natomiast do jonów wzmacniających strukturę wody. Stwierdzono [9, 12] również, że w miarę wzrostu promienia jonu struktura wody jest coraz bardziej osłabiana.

Obecnie wpływ poszczególnych jonów na strukturę wody jest najczęściej określany na podstawie:

1) porównania energii oddziaływań cząsteczek wody znajdujących się (wokół jonu) w pierwszej warstwie hydratacyjnej z energią oddziaływań cząsteczek wody znajdujących się w czystej wodzie,  $\Delta E_{\text{ww}}$ . Jony, w obecności których  $\Delta E_{\text{ww}}$  przyjmuje wartości dodatnie, są zaliczane do jonów niszczących strukturę wody [13]. Z kolei jony, w obecności których  $\Delta E_{\text{ww}}$  przyjmuje wartości ujemne, są zaliczane do jonów wzmacniających strukturę wody [13]. Określany w ten sposób charakter jonów uwzględnia związaną z rozmiarami jonów ich zdolność do polaryzacji cząsteczek wody;

2) wartości następujących wielkości fizykochemicznych: współczynnika lepkości ( $B$ ) równania Dole-Jonesa, średniej liczby wiązań wodorowych ( $\Delta G_{\text{HB}}$ ), w której cząsteczka wody uczestniczy oraz składowych: entropii ( $S_{\text{str}}$ ) i pojemności cieplnej ( $Cp_{\text{str}}$ ) hydratacji, związanych ze zmianą struktury wody. Marcus [14] uznał, że dla jonów wykazujących właściwości łamiące, wymienione wielkości przyjmują następujące wartości:  $B < -0,01$  l/mol,  $\Delta G_{\text{HB}} < -0,16$ ,  $S_{\text{str}} > 20$  J/(K·mol) oraz  $Cp_{\text{str}} < -205$  J/(K·mol). Z kolei dla jonów wykazujących właściwości wzmacniające wielkości te przyjmują wartości:  $B > 0,01$  l/mol,  $\Delta G_{\text{HB}} > 0,16$ ,  $S_{\text{str}} < -20$  J/(K·mol),  $Cp_{\text{str}} > -145$  J/(K·mol). Natomiast te jony, dla których:  $-0,01 < B < 0,01$  l/mol,  $-0,16 < \Delta G_{\text{HB}} < 0,16$ ,  $-20 < S_{\text{str}} < 20$  J/(K·mol) oraz  $-205 < Cp_{\text{str}} < -145$  J/(K·mol), zostały zaliczone do jonów nie zmieniających struktury wody (efekt zerowy);

3) wpływu poszczególnych jonów na sieć wiązań wodorowych w ciekłej wodzie. Luu i in. [15] rozpatrzyli ów wpływ na podstawie analizy ramanowskich widm ciekłej wody oraz mieszaninowego modelu struktury wody, zakładającego istnienie czterech strukturalnych składników ciekłej wody: (1) fazy quasi-krystalicznej, (2) podobnej do ciała stałego fazy amorficznej, (3) cieczipodobnej fazy amorficznej oraz (4) nie zasocjowanych cząsteczek wody. Wprowadzenie do wody cząsteczek substancji rozpuszczonej powoduje reorganizację, nowe uporządkowanie tych czterech składników ciekłej wody. Stwierdzono, że np. w wodnych roztworach LiCl bądź CaCl<sub>2</sub> słabną wiązania wodorowe dimerów i tetramerów H<sub>2</sub>O, tworzących najbardziej sztywną i najmniej deformowalną fazę ciekłej wody. Pod wpływem tych dwóch elektrolitów wydłużają się więc i rozluźniają wiązania wodorowe fazy quasi-krystalicznej, ale równocześnie ulegają wzmocnieniu wiązania wodorowe trimerowych kulek, wchodzących w skład cieczipodobnej fazy amorficznej. W obecności LiCl, CaCl<sub>2</sub> i, w mniej-



szym stopniu,  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  ulegają wzmocnieniu pentamerowe klastery, które w wodzie występują w największych ilościach. Ze względu na wpływ  $\text{LiCl}$ ,  $\text{CaCl}_2$  i  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  na pentamerowe klastery, te elektrolity należałoby zaliczyć do elektrolitów wykazujących właściwości wzmacniające. Z drugiej jednak strony,  $\text{LiCl}$ ,  $\text{CaCl}_2$  i  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  powodują rozluźnienie wiązań wodorowych sztywnej fazy quasi-krystalicznej (niszczenie struktury wody) i pod tym względem te elektrolity należałoby zaliczyć do elektrolitów wykazujących właściwości łamiące. Z tego przykładu wynika, że dany elektrolit może mieć różny wpływ na strukturę wody – zależy to od tego, który składnik ciekłej wody jest brany pod uwagę.

### 3. PORÓWNANIE WYNIKÓW LITERATUROWYCH DOTYCZĄCYCH WPŁYWU JONÓW NA STRUKTURĘ WODY

W tab. 1 zestawiono dane zaczerpnięte z kilku publikacji, w których właściwości poszczególnych jonów określano różnymi metodami. W pracach Libuś [16, 17] charakter jonów został określony na podstawie wartości współczynnika kierunkowego  $S$  zależności liniowej  $a_w/c_w = f([\text{elektrolit}])$ , gdzie  $a_w$  i  $c_w$  oznaczają odpowiednio: aktywność i stężenie wody. Z kolei w pracy [14] wpływ jonów na strukturę wody określono na podstawie wartości następujących wielkości fizykochemicznych: współczynnika lepkości ( $B$ ) równania Dole-Jonesa, średniej liczby wiązań wodorowych ( $\Delta G_{\text{HB}}$ ), w której cząsteczka wody uczestniczy oraz składowych: entropii ( $S_{\text{str}}$ ) i pojemności cieplnej ( $C_{p_{\text{str}}}$ ) hydratacji, związanych ze zmianą struktury wody. Wartości tej części entropii hydratacji, która odzwierciedla zmianę struktury wody pod wpływem danego jonu ( $S_{\text{str}}$ ), Marcus [18] wyznaczył już osiem lat wcześniej. Dla porównania te wartości również zamieszczono w tab. 1. W ostatniej kolumnie tabeli zestawiono jonowe właściwości określone na podstawie wyników innych prac z pomiarów: lepkości [19–22], szybkości NMR-owskiej relaksacji podłużnej [20] oraz energii aktywacji wymiany cząsteczek wody między najbliższym otoczeniem jonu a obszarem fazy wodnej [23].

W tab. 1 zamieszczono wyniki tylko tych prac, w których rozpatrywano z osobna wszystkie podane jony. Znacznie więcej jest jednak takich prac, w których przedmiotem badań była tylko część z wymienionych jonów. Ich wyniki dotyczące wpływu danego jonu na strukturę wody zestawiono poniżej.

$\text{Na}^+$ . Uważa się, że jon ten wykazuje właściwości wzmacniające [13, 24]. Jednakże można spotkać się też z opinią, że jon sodowy nie zmienia struktury wody (efekt zerowy), [25, 26].

$\text{K}^+$ . Zaliczany jest do jonów wykazujących (słabe) właściwości łamiące [9, 13, 24]. Zdarzają się jednak prace, których wyniki wskazują na to, że jon potasowy wzmacnia strukturę wody [25, 27, 28]. Marcus zdaje sobie sprawę z tego, że stosowana w pracy [28] metoda badawcza nie jest być może

Tabela 1. Porównanie wyników literaturowych dotyczących wpływu jonów na strukturę wody

Jon	[16] i [17] S [kg/mol]	[14] $S_{str}$ [J/(K · mol)]	[14] $C_{pstr}$ [J/(K · mol)]	[14] B [l/mol]	[14] $\Delta G_{HB}$	[18] $S_{str}$ [J/(K · mol)]	Inne pra- ce
Na <sup>+</sup>	-3,5 w	-14 0 <sub>w</sub>	-92 w	+0,085 w	-0,03 0 <sub>w</sub>	0 0	w
K <sup>+</sup>	-1,5 w	+47 l	-175 0	-0,009 0 <sub>l</sub>	-0,52 l	+19 l	l
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	0,0 0,0	+5 0 <sub>l</sub>	-147 0 <sub>w</sub>	-0,008 0 <sub>l</sub>	-0,18 l	-28 w	l
Mg <sup>+2</sup>	w	-113 w	-63 w	+0,385 w	+0,78 w		w
F <sup>-</sup>	-2,7 w	-27 w	-155 0 <sub>w</sub>	+0,127 w	+0,08 0 <sub>w</sub>	-47 w	w
Cl <sup>-</sup>	+0,7 l	+58 l	-237 l	-0,005 0 <sub>l</sub>	-0,61 l	+3 0 <sub>l</sub>	l
ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	+5,8 l	+107 l	-262 l	-0,060 l	-1,01 l	+14 l	l

w – właściwości wzmacniające; l – właściwości łamiące; s. l. – słabe właściwości łamiące; 0<sub>w</sub> – efekt zerowy, ale jednak z lekką tendencją ku wzmacnianiu struktury wody; 0<sub>l</sub> – efekt zerowy, ale jednak z lekką tendencją ku niszczeniu struktury wody.

odpowiednia w wypadku jonów K<sup>+</sup>. Marcus bowiem nie ma wątpliwości co do tego, że jony potasowe niszczą strukturę wody.

NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Jon ten uznawany jest za jon o właściwościach łamiących, mimo że jego struktura molekularna jest podobna do tworzonej za pomocą wiązań wodorowych struktury wody, w związku z czym jon amonowy może być łatwo osadzany w strukturze wody [24].

Mg<sup>+2</sup>. Przyjmuje się, że jon ten wzmacnia strukturę wody [24], jednakże czasami zalicza się go do jonów wykazujących właściwości łamiące [25, 29, 30].

F<sup>-</sup>. Jon ten klasyfikowany jest zarówno jako jon wzmacniający strukturę wody [9, 24], jak i jako jon niszczący strukturę wody [9, 13]. Marcus [4] stwierdza, że jony fluorkowe wraz z anionami: HSe<sup>-</sup>, OCN<sup>-</sup>, BO<sub>2</sub><sup>-</sup>, IO<sub>3</sub><sup>-</sup>, ReO<sub>4</sub><sup>-</sup>, i HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> i H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> należą do takich jonów, dla których otrzymywane wyniki nie są pewne.

Cl<sup>-</sup>. Jon ten zaliczany jest przeważnie do jonów wykazujących właściwości łamiące [9, 13, 24, 25]. Może być również zaliczony do jonów, które tylko nieznacznie niszczą strukturę wody bądź które w ogóle jej nie zmieniają (efekt zerowy) [25]. Znane są jednak prace, w których aniony chlorkowe uważane są za jony o właściwościach wzmacniających [31].

ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>. Przyjmuje się, że jony nadchloranowe niszczą strukturę wody [24, 31, 32, 33]. Można spotkać się również i z takimi pracami, w których właściwości jonów ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> określane są jako właściwości wzmacniające [25, 34].

W tab. 1 oraz w powyższym zestawieniu jonów i ich właściwości można dostrzec zasadnicze różnice istniejące między wynikami poszczególnych prac. Należy przy tym zauważyć, że większość cytowanych pozycji literaturowych była wydana w ostatnim dziesięcioleciu, a zatem przytoczone dane (i różnice)

nie są wynikiem stosowania przestarzałych metod badawczych. Dalej podano przyczyny wykazanych różnic między wynikami porównywanych prac.

Wpływ hydratowanego jonu na strukturę wody może być całkiem odmiennie interpretowany. Jeśli cząsteczkę wody traktuje się jako izotropowo polaryzowalną sferę zawierającą jedynie dipol, to hydratacja jonu jest rozumiana jako orientacja, porządkowanie dipoli cząsteczek wody w polu elektrycznym jonu [13]. Mówi się wtedy, że hydratowany jon wzmacnia strukturę wody. Z drugiej jednak strony, warstwa hydratacyjna wokół jonu powstaje kosztem częściowego zniszczenia struktury przestrzennej wody. Im silniej hydratowany jon, tym bardziej niszczone jest sieć przestrzenna wody [25]. W wyniku rozerwania sieci wiązań wodorowych zostaje wytworzona odpowiednia liczba cząsteczek wody wolnej, z której tworzona jest warstwa hydratacyjna o określonych rozmiarach. W tym pojęciu hydratowany jon niszczy strukturę wody [35, 36] i to tym silniej, im większa jest jego gęstość ładunku [25].

Wyniki uzyskane metodą polegającą na pomiarze prężności pary nasyconej rozpuszczalnika nad roztworem [16, 17] dotyczą właściwie fazy powierzchniowej cieczy, czyli tej części fazy ciekłej, która przylega do granicy faz cieczo-para. Właściwości i struktura fazy powierzchniowej wody różnią się od właściwości i struktury fazy objętościowej wody (różna orientacja dipoli cząsteczek wody w obu fazach [37–43] oraz różna moc wiązań wodorowych w fazie gazowej i w fazie ciekłej wody [31]). Ponadto obliczono [24] (na podstawie wyników badań rozpraszania neutronów i symulacji komputerowych), że: w fazie gazowej cząsteczki wody hydratujące dany jon są tak zorientowane, że ich atom tlenu i dwa atomy wodoru oraz ów jon leżą w jednej płaszczyźnie z kątem nachylenia  $\theta = 0^\circ$  (kątem  $\theta$  nazwano kąt zawarty pomiędzy osią symetrii cząsteczki wody a wiązaniem utworzonym między jonem i atomem tlenu, rys. 1). Z kolei w fazie ciekłej (w wodnym roztworze) ów kąt nachylenia  $\theta$  wynosi około  $30\text{--}70^\circ$ . Na podstawie wyników badań Wilsona i in. [37] można sądzić, że wpływ jonów na strukturę wody jest w obydwóch fazach też inny. Ma to związek z uprzywilejowaną orientacją cząsteczek wody w fazie powierzchniowej. W tej fazie dipole cząsteczek wody ustawiają się równolegle do granicy faz cieczo-para, jednakże z niewielkim zwrotem w kierunku fazy ciekłej (atomy tlenu cząsteczek wody są nieznacznie zwrócone w kierunku fazy gazowej, a atomy wodoru – w kierunku fazy wodnej) [37]. W obecności kationów (np.  $\text{Na}^+$ ) dipole cząsteczek wody w fazie powierzchniowej zwracają się w kierunku fazy gazowej (zwrot dipoli staje się więc przeciwny do zwrotu dipoli w fazie powierzchniowej czystej wody). W obecności anionów natomiast orientacja (zwrot) dipoli cząsteczek wody w fazie powierzchniowej nie zmienia się. W związku z tym w tej fazie oddziaływanie cząsteczek wody jest bardziej uprzywilejowane z anionami  $\text{F}^-$  i  $\text{Cl}^-$  niż z kationem  $\text{Na}^+$  (dlatego  $\text{F}^-$  i  $\text{Cl}^-$  znacznie mniej zaburzają strukturę wody niż  $\text{Na}^+$ ), [37, 38, 42]. Ponadto początkowo płaska powierzchnia wody jest lokalnie deformowana przez jon,

gdyż nad jonem powierzchnia wody staje się wypukła, „wzdęta” i może ulec rozerwaniu. Owa deformacja powierzchni jest większa w wypadku anionów  $F^-$  i  $Cl^-$  (na powierzchni wody aniony te zachowują pierwszą i część drugiej warstwy hydratacyjnej) niż w wypadku kationu  $Na^+$  (na powierzchni wody jon  $Na^+$  zatrzymuje tylko pierwszą warstwę hydratacyjną) [37]. Ta deformacja powierzchni wody przez jony może mieć również wpływ na strukturę wody w fazie powierzchniowej. O tym, że struktura wody w warstwach hydratacyjnych jonów ( $Na^+$  i  $Cl^-$ ) ma inny charakter (różne koordynacyjne geometrie jonu) na granicy faz para-ciekła woda i inny w głębi fazy wodnej świadczy również praca Danga i in. [44]. W związku z tym trudno oczekiwać całkowitej zgodności między wynikami pomiarowymi otrzymanymi dla fazy powierzchniowej (czyli np. otrzymanymi przez pomiar prężności pary nasyconej rozpuszczalnika nad roztworem) a wynikami uzyskanymi dla fazy objętościowej wody.

Należałoby również zdać sobie sprawę z problemów wynikających z samych metod badawczych. Zdaniem bowiem Ohtaki i in. [24] nie każda metoda pomiarowa może być odpowiednia do badań każdego roztworu elektrolitu, co często trudno stwierdzić przed przystąpieniem do wykonywania pomiarów, a nawet po ich wykonaniu. Stwierdzono [24] np., że za pomocą metody rozpraszania promieniowania X nie można odróżnić atomów tlenu od atomów azotu, w związku z czym ta metoda jest nieodpowiednia do badań jonów  $NH_4^+$  w wodzie. Ponadto różne techniki eksperymentalne w swoich założeniach wykorzystują różne definicje sfery hydratacyjnej, czego skutkiem jest duże zamieszanie wokół koncepcji struktury hydratacyjnej jonu [24]. Zdaniem Ben-Aima [45] zawsze istnieją jakieś trudności i wątpliwości przy określaniu zachodzących pod wpływem jonów zmian strukturalnych w wodzie. Wszystko zależy od rodzaju eksperymentu, od tego co się mierzy, na co jest czuła dana metoda badawcza [15]. Na podstawie przeprowadzonych pomiarów dany jon może być uznany wg [4, 14, 15]: raz za jon o właściwościach łamiących, innym znów razem za jon o właściwościach wzmacniających, a jeszcze innym razem za jon nie zmieniający struktury wody. Z kolei różnice dotyczące wpływu danego jonu na strukturę wody, obserwowane między bardziej teoretycznymi pracami, mogą być spowodowane wg [14, 18]: koniecznością prowadzenia skomplikowanych obliczeń opartych na różnych założeniach, uproszczeniach i wprowadzonych parametrach, stosowaniem różnych modeli oraz wprowadzaniem do obliczeń różnych stałych numerycznych. I tak np. w pracy [14], na podstawie przeprowadzonych obliczeń, Marcus stwierdził, że jedynie jony najmniejsze, czyli  $Li^+$  i  $F^-$ , wykazują właściwości wzmacniające, natomiast reszta jonów jednowartościowych niszczy strukturę wody. Jednakże w pracy [14] korzystano między innymi z następujących założeń; 1) absolutne (konwencjonalne) wartości cząstkowych wielkości molowych dla jonu wodorowego są równe zeru, 2) jony wykazujące taką samą ruchliwość wywierają taki sam wpływ na strukturę wody i na lepkość. Z kolei w innych pracach w celu

określenia charakteru jonów korzystano z jeszcze innych założeń, jak np.: w pracy [18] przyjęto, że dla jonu sodowego  $S_{str} = 0$  (tab. 1), a w pracach [16, 17, 46] założono, że to jon amonowy nie ma wpływu na strukturę wody (tab. 1). W związku z tym nawet dla jonów metali alkalicznych i jonów halogenkowych obserwuje się niezgodności między wynikami doświadczalnymi a wynikami uzyskanymi z rozważań teoretycznych, przy czym owe rozbieżności (znacznie większe dla anionów niż dla kationów [47]) autorom prac czasem trudno wyjaśnić [4, 18, 47, 48, 49]. Dla jonu amonowego np. Marcus [8] nie dostrzega żadnej zgodności między wynikami otrzymanymi z rozpraszania neutronów a wynikami uzyskanymi z komputerowej symulacji dynamiki molekularnej (rozpatrywano dane dotyczące liczby koordynacyjnej jonu  $NH_4^+$  w wodzie oraz dane dotyczące odległości między jądrami atomów N i O).

Przy obliczeniach, a także przy interpretacjach otrzymywanych wyników należałoby wziąć pod uwagę ważny, choć częstokroć pomijany, fakt różnej orientacji dipoli wody wokół jonów dodatnich i ujemnych [8]. W pracy [47] Marcus zestawiał teoretyczne i eksperymentalne wartości molowej energii swobodnej Gibbsa hydratacji jonów,  $\Delta G_{hyd}$ . Na podstawie tego zestawienia można stwierdzić, że dla kationów obliczone wartości  $\Delta G_{hyd}$  są bardziej ujemne niż wartości eksperymentalne  $\Delta G_{hyd}$ , natomiast dla anionów wartości teoretyczne  $\Delta G_{hyd}$  są bardziej dodatnie niż wartości eksperymentalne  $\Delta G_{hyd}$ . Ponadto obserwowane różnice między wartościami teoretycznymi i eksperymentalnymi  $\Delta G_{hyd}$  są znacznie większe dla anionów niż dla kationów. Przyczyną obserwowanych różnic może być to, że w warstwie hydratacyjnej jonu cząsteczki wody inaczej są zorientowane wokół kationu, a inaczej wokół anionu, co nie zostało uwzględnione w obliczeniach w stosowanych przez Marcusa modelach i założeniach [5, 47]. Na podstawie tych samych modeli i założeń [5] Marcus [50] obliczył również wartości standardowych cząstkowych objętości molowych ( $V^\circ$ ) poszczególnych jonów. Stwierdzono [50], że obliczone dla danego promienia jonowego wartości  $V^\circ$  hydratowanego jonu obdarzonego ładunkiem dodatnim i jonu obdarzonego ładunkiem ujemnym są identyczne. Taki wynik obliczeń nie jest zaskakujący, gdyż zgodnie z przyjętym modelem [5] wartość  $V^\circ$  hydratowanego jonu zależy od wielkości promienia jonowego i od wielkości (ale nie od znaku) ładunku jonu. W rzeczywistości jednak odmienna orientacja dipoli wody wokół kationów i anionów może być przyczyną innego upakowania cząsteczek wody w warstwach hydratacyjnych tych jonów, co z kolei powinno pociągać za sobą zmiany objętości jonowych (efekt elektrostrykcji), [50]. W związku z tym można przypuszczać, że odmienna orientacja cząsteczek wody wokół kationów i anionów ma swoje odzwierciedlenie w odmiennym wpływie tych jonów na strukturę wody. O tym, że kationy i aniony mają zdecydowanie inne właściwości świadczą chociażby wyniki pomiarów polarności środowiska. Wykazano [32, 33, 51–55], że kationy zwiększają polarność środowiska wg podanej kolejności:  $Cs^+ < Rb^+ < K^+ < Na^+ < Li^+ < Ba^{+2} < Sr^{+2} < Ca^{+2} < Mg^{+2}$ , natomiast w obecności anionów kierunek wzrostu po-

larności jest następujący;  $\text{Cl}^- < \text{Br}^- < \text{I}^- < \text{ClO}_4^-$ . W związku z tym polarność środowiska wzrasta: w obecności kationów – proporcjonalnie do wielkości stosunku ładunek/promień jonowy, a w obecności anionów – proporcjonalnie do wielkości ich promieni jonowych.

Na koniec warto również nadmienić, że zarówno modele dynamiczne (wg nich cząsteczki wody znajdują się w ciągłym, bardzo szybkim ruchu), jak i statyczne modele strukturalne (zakładają one sztywną strukturę wody) nie są w stanie w pełni opisać wszystkich właściwości wody [24, 56].

### Podziękowanie

Praca została wykonana w ramach projektu badawczego 3T09A 100 12 finansowanego przez KBN.

### PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] Y. Marcus, *Introduction to Liquid State Chemistry*, rozdz. 6, Wiley, New York 1977.
- [2] A. Ben-Naim, Y. Marcus, *J. Chem. Phys.*, 1984, **81**, 2016.
- [3] D. D. Wagman, W. H. Evans, V. B. Parker, R. H. Schumm, I. Halow, S. M. Bailey, K. L. Churney, R. L. Nuttall, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 1982, **11**, Suppl. 2.
- [4] Y. Marcus, *Biophys. Chem.*, 1994, **51**, 111.
- [5] Y. Marcus, *Pure Appl. Chem.*, 1987, **59**, 1093.
- [6] H. S. Frank, W. Y. Wen, *Discuss. Faraday Soc.*, 1957, **24**, 133.
- [7] H. Kistenmacher, H. Popkie, E. Clementi, *J. Chem. Phys.*, 1974, **61**, 799.
- [8] Y. Marcus, *Chem. Rev.*, 1988, **88**, 1475.
- [9] M. F. Mills, J. R. Reimers, R. O. Watts, *Mol. Phys.*, 1986, **57**, 777.
- [10] D. G. Bounds, *Mol. Phys.*, 1985, **54**, 1335.
- [11] H. S. Frank, M. W. Evans, *J. Chem. Phys.*, 1945, **13**, 507.
- [12] P. Terpstra, D. Combes, A. Zwick, *ibid.*, 1990, **92**, 65.
- [13] M. J. Moon, M. S. Jhon, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1986, **59**, 1215.
- [14] Y. Marcus, *J. Solution Chem.*, 1994, **23**, 831.
- [15] D. V. Luu, L. Cambon, M. Mathlouthi, *J. Mol. Struct.*, 1990, **237**, 411.
- [16] Z. Libuś, *Z. Phys. Chemie (Neue Folge)*, 1990, **166**, 71.
- [17] Z. Libuś, K. Chachulska, *ibid.*, 1990, **167**, 235.
- [18] Y. Marcus, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. I*, 1986, **82**, 233.
- [19] R. W. Gurney, *Ionic Processes in Solution*, McGraw-Hill, New York 1953.
- [20] G. Engel, H. G. Hertz, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, 1968, **72**, 808.
- [21] E. Asmus, *Z. Naturforsch., Teil A*, 1949, 589.
- [22] J. G. Mathieson, G. Curthoys, *Austr. J. Chem.*, 1975, **28**, 975.
- [23] O. Ya. Samoilov, *The Structure of Electrolyte Solutions and the Hydration of Ions*, Izd. Akad. Nauk, USSR 1957, Consultants Bureau, New York 1965.
- [24] H. Ohtaki, T. Radnai, *Chem. Rev.*, 1993, **93**, 1157.
- [25] I. Howell, G. W. Neilson, P. Chieux, *J. Mol. Struct.*, 1991, **250**, 281.
- [26] N. T. Skipper, G. W. Neilson, *J. Phys. Condensed Matter*, 1989, **1**, 4141.
- [27] G. W. Neilson, N. T. Skipper, *Chem. Phys. Lett.*, 1985, **114**, 35.
- [28] Y. Marcus, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. I*, 1987, **83**, 2985.
- [29] D. H. Powell, G. W. Neilson, J. E. Enderby, *J. Phys., Condensed Matter*, 1989, **1**, 8721.

- [30] N. T. Skipper, G. W. Neilson, S. Cummings, *J. Phys.*, *ibid.*, 1989, 1, 3489.
- [31] A. Sokołowska, Z. Kęcki, *J. Mol. Struct.*, 1983, 101, 113.
- [32] I. A. Koppel, J. B. Koppel, *Org. React. (USSR)*, 1984, 21, 98.
- [33] M. C. Rezende, *Tetrahedron*, 1988, 44, 3513.
- [34] G. W. Neilson, D. Schioeberg, W. A. P. Luck, *Chem. Phys. Lett.*, 1985, 122, 475.
- [35] G. W. Neilson, J. E. Enderby, *Adv. Inorg. Chem.*, 1989, 34, 195.
- [36] O. A. El Seoud, J. P. S. Farah, P. C. Vieira, M. I. El Seoud, *J. Phys. Chem.*, 1987, 91, 2950.
- [37] M. A. Wilson, A. Pohorille, *J. Chem. Phys.*, 1991, 95, 6005.
- [38] M. A. Wilson, A. Pohorille, L. R. Pratt, *ibid.*, 1988, 88, 3281 oraz 1989, 90, 5211.
- [39] M. Matsumoto, Y. Kataoka, *ibid.*, 1988, 88, 3233.
- [40] K. A. Motakabbir, M. L. Berkowitz, *Chem. Phys. Lett.*, 1991, 176, 61.
- [41] E. N. Brodskaya, A. I. Rusanov, *Mol. Phys.*, 1987, 62, 251.
- [42] M. A. Wilson, A. Pohorille, L. R. Pratt, *J. Phys. Chem.*, 1987, 91, 4873.
- [43] M. J. Booth, Der-Ming Duh, A. D. J. Haymet, *J. Chem. Phys.*, 1994, 101, 7925.
- [44] L. X. Dang, J. E. Rice, J. Caldwell, P. A. Kollman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 2481.
- [45] A. Ben-Aim, *J. Phys. Chem.*, 1975, 79, 1268.
- [46] Z. Libuś, K. Chachulska, *J. Mol. Liquids*, 1990, 46, 53.
- [47] Y. Marcus, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, 1991, 87, 2995.
- [48] P. Jedlovsky, I. Bakó, G. Palinkas, *Chem. Phys. Lett.*, 1994, 221, 183.
- [49] E. Matteoli, *Z. Phys. Chem. Neue Folge*, 1980, 123, 141.
- [50] Y. Marcus, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, 1993, 89, 713.
- [51] G. Hollmann, F. Vögtle, *Chem. Ber.*, 1984, 117, 1355.
- [52] I. A. Koppel, J. B. Koppel, V. O. Pihl, *Org. React. (USSR)*, 1984, 21, 144.
- [53] Y. Pocker, J. C. Ciula, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 4728.
- [54] H. Bock, H.-F. Herrmann, *Helv. Chim. Acta*, 1989, 72, 1171.
- [55] C. Reichardt, S. Asharin-Fard, G. Schäfer, *Chem. Ber.*, 1993, 126, 143.
- [56] F. O. Libnau, J. Toft, A. A. Christy, O. M. Kvalheim, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 8311.

Praca wpłynęła do Redakcji 11 grudnia 1997





**KINETYKA SZYBKICH REAKCJI  
DWUCZĄSTECZKOWYCH BADANYCH  
ZA POMOCĄ WYGASZANIA FLUORESCENCJI  
IV. TIOKETONY JAKO ZWIĄZKI MODELOWE**

**KINETICS OF FAST BIMOLECULAR REACTIONS  
STUDIED BY FLUORESCENCE QUENCHING  
IV. THIOKETONES AS MODEL COMPOUNDS**

**Marek Sikorski<sup>1</sup>, Andrzej Maciejewski<sup>2</sup>  
i Marian Szymański<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Zakład Fotochemii, Wydział Chemii, Uniwersytet im. A. Mickiewicza,  
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

<sup>2</sup> Środowiskowe Laboratorium Unikalnej Aparatury Chemicznej,  
Uniwersytet im. A. Mickiewicza, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań

<sup>3</sup> Zakład Elektroniki Kwantowej, Instytut Fizyki, Uniwersytet im. A. Mickiewicza,  
ul. Umultowska 85, 61-614 Poznań

---

Abstract

Wstęp

1. Właściwości fotofizyczne tioketonów w różnych rozpuszczalnikach
2. Wygaszanie fluorescencji tioketonów w roztworach perfluoroalkanów
3. Inne właściwości tioketonów

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

---

## ABSTRACT

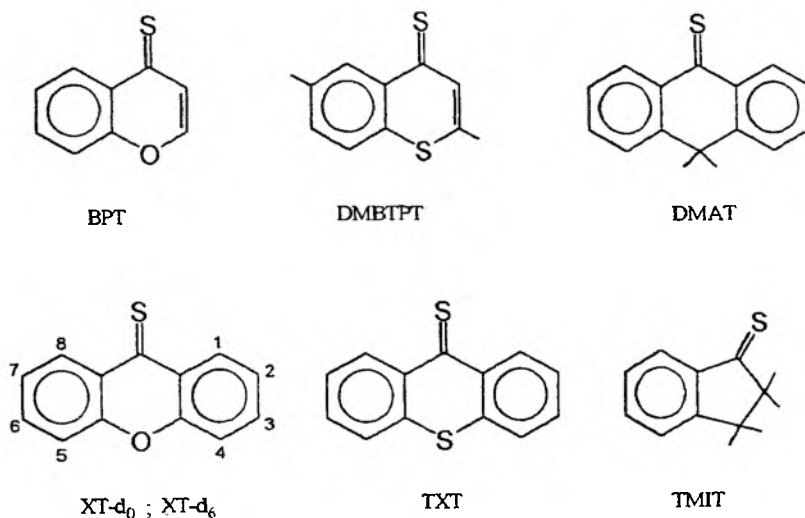
We present aromatic thioketones as an excellent set of compounds for investigations of kinetics of fast bimolecular reactions studied by fluorescence quenching. It would be interesting to study seven compounds with fluorescence lifetimes ranging from 64 ps for thioxanthione to 880 ps for 2,2,3,3-tetramethylindanthione in perfluoro-1,3-dimethylcyclohexane (see Tab. 2). Moreover, the kinetics of fluorescence decay of all the studied thioketones in perfluoroalkanes without a quencher is very well established with xanthione as one of the most thoroughly studied compounds (see Tab. 3).

Previous theoretical work has suggested that investigations of the kinetics of quenching involving compounds with very short fluorescence lifetimes would be a promising avenue of approach to obtaining more definitive experimental information for modelling studies. The aromatic thioketones are such donors. For xanthione, with a lifetime of 178 ps, and 1,3,4,5,6,8-xanthione- $d_6$ , with a lifetime of 600 ps, the kinetics of quenching can be described satisfactorily by the SCK theory [42–45].

Parameters such as the sum of donor and quencher radii and the sum of their diffusion coefficients, obtained from this theory, are in rather good agreement with the corresponding values determined by other methods. Unfortunately, a rather large uncertainty in the determination of the proper rate constant  $\kappa$ , prevents obtaining an unambiguous answer to the question of whether the large values of  $\kappa$  are characteristic of the systems studied or instead are a consequence of the model employed [46, 47]. Also the mechanism of quenching of the  $S_2$  states of the thioketones by hydrocarbons is not yet clear.

## WSTĘP

Tioketony są związkami o bardzo interesujących właściwościach spektralnych, fotochemicznych i fotofizycznych. Obecność grupy tiokarbonylowej  $C=S$  w tioketonach zmienia ich właściwości w stosunku do odpowiadających im ketonów. W tworzeniu wiązania podwójnego między atomami grupy tiokarbonylowej uczestniczą orbitale 2p węgla i 3p siarki. Nakładanie się tych orbitali, ze względu na różnice w ich rozmiarach i rozkładzie gęstości elektronowej, jest mniej efektywne niż nakładanie się orbitali 2p węgla i 2p tlenu w grupie karbonylowej odpowiednich ketonów. Badania właściwości fotofizycznych i fotochemicznych tioketonów są prowadzone intensywnie od kilkunastu lat. Wyniki tych badań zostały szeroko przedstawione m.in. w pracach [1-6]. W niniejszej pracy omawiamy właściwości fotofizyczne tioketonów istotne dla interpretacji mechanizmu oddziaływania w układzie: tioketon wzbudzony w stanie  $S_2$ -wygaszacz-rozpuszczalnik perfluorowęglowodorowy. W omówieniu tym ograniczyliśmy się do przedstawienia właściwości kilku reprezentatywnych tioketonów aromatycznych, które były już wykorzystywane jako donory energii w badaniach tzw. efektu przejściowego; są to: 4H-1-benzopirany-4-tion (BPT), 2,6-dimetylo-4H-1-benzotiopirany-4-tion (DMBTPT), 9,9-dimetyloantracenoion (DMAT), ksantion (XT-d<sub>0</sub>), ksantion deuterowany w pozycji 1,3,4,5,6,8 (XT-d<sub>6</sub>), tioksantion (TXT) i 2,2,3,3-tetrametyloindanion (TMIT). Wzory strukturalne tych związków oraz stosowane oznaczenia przedstawiono na rys. 1.



Rys. 1. Struktura i oznaczenia tioketonów. BPT – 4H-1-benzopirany-4-tion; TXT – tioksantion; DMBTPT – 2,6-dimetylo-4H-1-benzotiopirany-4-tion; DMAT – 9,9-dimetyloantracenoion; XT-d<sub>0</sub> – ksantion; XT-d<sub>6</sub> – ksantion deuterowany w pozycji 1,3,4,5,6,8; TMIT – 2,2,3,3-tetrametyloindanion

## 1. WŁAŚCIWOŚCI FOTOFIZYCZNE TIOKETONÓW W RÓŻNYCH ROZPUSZCZALNIKACH

Tioketony są związkami barwnymi; w ich widmie absorpcji widoczne są dwa pasma o małym natężeniu:  $S_1 \leftarrow S_0$  i  $T_1 \leftarrow S_0$ , oraz silne pasmo  $S_2 \leftarrow S_0$ . W obszarze bliskiego nadfioletu widoczne są też pasma odpowiadające przejściom elektronowym do wyżej położonych stanów [7].

W tab. 1 podano energie stanów  $S_1$ ,  $S_2$  i  $T_1$  wybranych tioketonów (TMIT, XT-d<sub>6</sub>, DMAT, BPT, XT-d<sub>0</sub>, DMBTPT i TXT) oraz wartości molowych współczynników absorpcji  $\epsilon$ . Podane energie odpowiednich stanów wyznaczono z widma absorpcji tioketonów przez określenie energii odpowiadającej przejściom 0-0 lub z przecięcia pasm absorpcji i emisji unormowanych do tej samej intensywności. Z podanych w tabeli tioketonów największą energię stanu  $S_2$  ma TMIT:  $E_{S_2} = 340,6$  kJ/mol, a najmniejszą TXT:  $E_{S_2} = 262,9$  kJ/mol. Tym tioketonom odpowiada również najmniejsza i największa różnica energii między stanami  $S_2$  a  $S_1$ . Różnica energii między stanami  $S_1$  a  $T_1$  dla wszystkich tioketonów jest bardzo mała, rzędu kilku do kilkunastu kJ/mol.

Tabela 1. Energia stanów wzbudzonych  $S_2$ ,  $S_1$  i  $T_1$  wybranych tioketonów w perfluorowęglowodorach, w nawiasach podano wartości molowych współczynników absorpcji  $\epsilon$

Tioketon	$E_{S_2}, \epsilon$ kJ/mol ( $10^3 \text{ cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ ) [Lit]	$E_{S_1}, \epsilon$ kJ/mol ( $10^3 \text{ cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ ) [Lit]	$E_{T_1}, \epsilon$ kJ/mol ( $10^3 \text{ cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ ) [Lit]
TMIT	340,6 [8], (11 200) [8]	208,7 [8], (15,7)	193,5 [9], (3,6) [9]
XT-d <sub>6</sub>	~ 286,9 [18]	~ 191,0 [18]	~ 181,0 [10]
DMAT	320,5 [8], (17 000) [8]	175,8 [8]	
BPT	305,5 [8], (12 400) [8]	202,7 [8], (11,9) [10]	191,7 [9], (10,4) [9]
XT-d <sub>0</sub>	286,9 [8], (15 400) [8]	191,0 [10], (20,5) [10]	181,0 [9], (8,5) [9]
DMBTPT	280,7 [8], (20 980) [8]	189,8 [8]	~ 177,7 [9]
TXT	262,9 [8], (13 900) [8]	178,2 [8]	~ 162,2 [9]

Dla wielu z omawianych tioketonów dobrze widoczne jest pasmo absorpcji  $T_1 \leftarrow S_0$  nie tylko w niskiej temperaturze, ale także w temperaturze pokojowej, w roztworach alkanów i perfluoroalkanów. Położenie pasm absorpcji przejść  $S_2 \leftarrow S_0$ ,  $S_1 \leftarrow S_0$  oraz  $T_1 \leftarrow S_0$  zależy od właściwości tioketonu i rozpuszczalnika — jego polarności, oddziaływań specyficznych [10–13]. Dla wszystkich badanych tioketonów stan  $S_2$  ma konfigurację  $(\pi, \pi^*)^1$ . Dla XT-d<sub>0</sub> stwierdzono, że w zależności od zastosowanego rozpuszczalnika pasma absorpcji odpowiadające  $S_2 \leftarrow S_0$  i emisji  $S_2 \rightarrow S_0$  mogą ulegać przesunięciu zarówno batochromowemu, jak i hipsochromowemu [13].

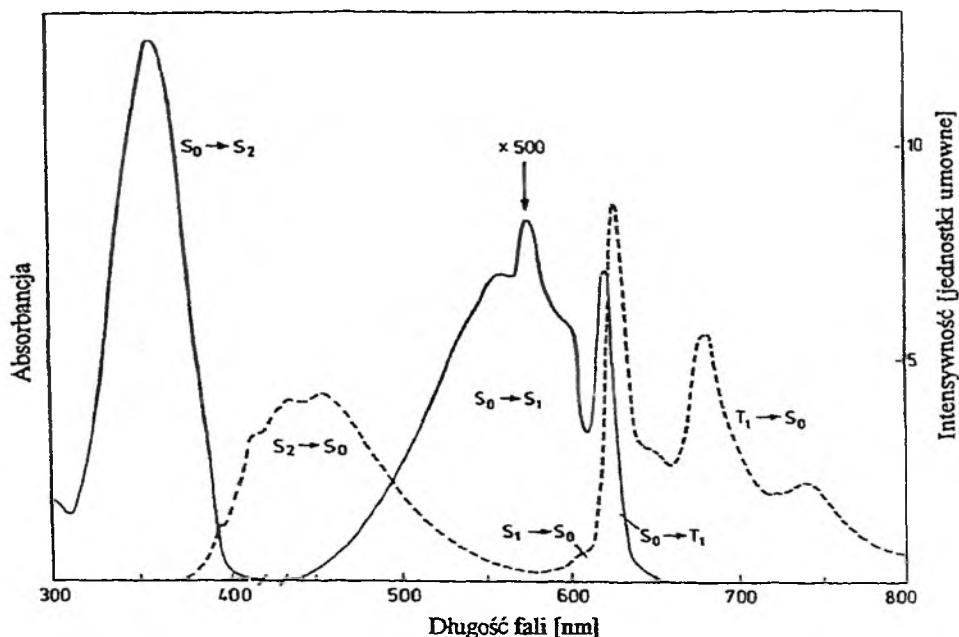
Tioketony należą do nielicznej grupy związków o znacznej przerwie energetycznej między stanami  $S_1$  a  $S_2$ . Powoduje to, że obserwuje się dla nich

fluorescencją ze stanu  $S_2$ . Pierwsze doniesienia o fluorescencji tioketonów ze stanu  $S_2$  ukazały się w 1975 r. [14, 15]. W następnych pracach poświęconych właściwościom tioketonów w stanie  $S_2$  pokazano, że fluorescencja w roztworach nie zależy od długości fali światła wzbudzającego, a jej zanik jest jedno-wykładniczy. W zależności od tioketonu i rozpuszczalnika czas życia stanu  $S_2$  przyjmuje wartości od kilku pikosekund do prawie jednej nanosekundy. Stwierdzono, że bardzo szybka bezpromienista konwersja wewnętrzna  $S_3 \rightarrow S_2$  zachodzi z wydajnością kwantową równą jedności dla TXT w perfluoro-1,3-dimetylocykloheksanie (pf-1,3-DMCH) i w 3-metylopentanie (3-MP). Ponieważ spośród omawianych tioketonów odstęp energetyczny między stanami  $S_3$  a  $S_2$  w TXT jest największy, wysunięto przypuszczenie, że dla wszystkich omawianych tioketonów, zarówno w perfluoroalkanach, jak i w 3-metylopentanie, konwersja wewnętrzna  $S_3 \rightarrow S_2$  zachodzi z wydajnością kwantową równą jedności [16, 17]. W widmie emisji tioketonów oprócz fluorescencji ze stanu  $S_2$  widoczna jest również fosforescencja ze stanu  $T_1$ . Fosforescencję tioketonów obserwuje się praktycznie w każdej temperaturze niezależnie od rodzaju wzbudzenia. Wydajności kwantowe fluorescencji ( $\Phi_{S_2}$ ) i fosforescencji ( $\Phi_{T_1}$ ) oraz czasy życia fluorescencji ( $\tau_{S_2}^0$ ) i fosforescencji ( $\tau_{T_1}^0$ ) dla wybranych tioketonów w rozpuszczalnikach perfluorowęglowodorowych przedstawiono w tab. 2. Czasy życia fluorescencji  $\tau_{S_2}^0$  i fosforescencji  $\tau_{T_1}^0$  są tutaj zdefiniowane odpowiednio jako czasy życia stanów  $S_2$  i  $T_1$  pod nieobecność wygaszacza. Odpowiednio największą i najmniejszą wartość wydajności kwantowej fluorescencji ma TMIT ( $\Phi_{S_2} = 0,14$ ) i TXT ( $\Phi_{S_2} = 0,0023$ ). Czas życia stanu  $S_2$  tioketonów w roztworach perfluoroalkanów zmienia się w granicach od  $\tau_{S_2}^0 = 880$  ps dla TMIT do  $\tau_{S_2}^0 = 64$  ps dla TXT.

Przykładowo na rys. 2 przedstawiono widmo absorpcji i emisji BPT w pf-1,3-DMCH. W widmie tym widoczne jest intensywne pasmo  $S_2 \leftarrow S_0$  i dwa pasma o małej intensywności odpowiadające absorpcji  $T_1 \leftarrow S_0$  oraz  $S_1 \leftarrow S_0$ . W widmie emisji BPT widoczna jest fluorescencja  $S_2 \rightarrow S_0$  oraz fos-

Tabela 2. Wydajności kwantowe fluorescencji ( $\Phi_{S_2}$ ) i fosforescencji ( $\Phi_{T_1}$ ) oraz czasy życia fluorescencji ( $\tau_{S_2}^0$ ) i fosforescencji ( $\tau_{T_1}^0$ ) dla wybranych tioketonów w perfluorowęglowodorach

Tioketon	$\tau_{S_2}^0$ (ps) [Lit.]	$\Phi_{S_2}$ [Lit.]	$\tau_{T_1}^0$ ( $\mu$ s) [Lit.]	$\Phi_{T_1}$ [Lit.]
TMIT	880 [16]	0,14 [16]	38 [9]	0,12 [9]
XT-d <sub>6</sub>	602 [18]	0,042 [18]	21 [9]	0,12 [9]
DMAT	410 [16]	0,017 [16]	—	—
BPT	210 [16]	0,023 [16]	16 [9]	0,13 [9]
XT-d <sub>0</sub>	175 [16]	0,014 [16]	8,2 [9]	0,064 [9]
DMBTPT	101 [16]	0,0038 [16]	8,5 [9]	0,08 [9]
TXT	64 [16]	0,0023 [16]	1,01 [9]	0,009 [9]



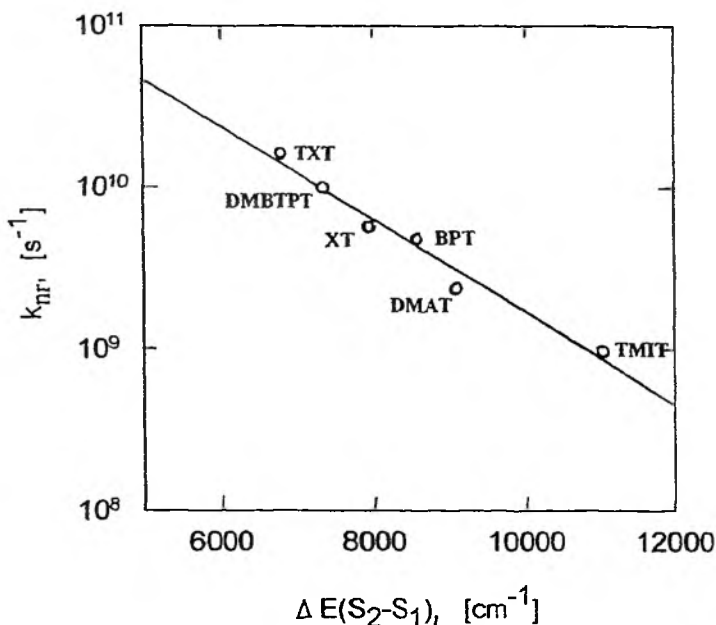
Rys. 2. Widmo absorpcji i luminescencji BPT w pf-1,3-DMCH w temperaturze 295 K. Widmo absorpcji w zakresie od 450 nm do 650 nm, ze względu na małą rozpuszczalność BPT w pf-1,3-DMCH, wykonano w 3-metylopentanie. Na podstawie pracy [17]

forescencja  $T_1 \rightarrow S_0$  (widmo fosforescencji pokrywa się w szerokim zakresie z widmem opóźnionej fluorescencji  $S_1 \rightarrow S_0$  aktywowanej termicznie stanowiącej ok. 5% emisji długofalowej BPT), [10].

Interesujące właściwości tioketonów wynikają m.in. ze stosunkowo dużej różnicy energii stanów  $S_2$  i  $S_1$ . Jak pokazano na rys. 3 [8], dla aromatycznych i sztywnych tioketonów spełniona jest liniowa zależność między logarytmem stałej szybkości dezaktywacji bezpromienistej ze stanu  $S_2$  ( $k_{nr}$ ) a wartością różnicy energii między stanami  $S_2$  i  $S_1$  ( $\Delta E(S_2 - S_1)$ ).

Duże wartości stałej szybkości dezaktywacji bezpromienistej ze stanu  $S_2$ , liniowa korelacja między logarytmem stałej dezaktywacji bezpromienistej a różnicą energii między stanami  $S_2$  i  $S_1$  oraz brak liniowej korelacji między wartością tej stałej a różnicami energii  $\Delta E(S_2 - S_0)$  i  $\Delta E(S_2 - T_1)$  wskazują na dominującą rolę procesów bezpromienistych  $S_2 \rightarrow S_1$  w zaniku drugiego wzbudzonego stanu singletowego tioketonów [8]. Takie właściwości tioketonów obserwuje się wyłącznie w wypadku zastosowania jako rozpuszczalników wyjątkowo słabo oddziałujących i biernych chemicznie perfluoroalkanów [19].

Rozpuszczalnik wpływa bardzo silnie na właściwości tioketonów w stanach elektronowo wzbudzonych, co pokazano np. w pracach [19, 20] i pracach tam cytowanych. Czas życia stanu  $S_2$  tioketonów we wszystkich znanych rozpuszczalnikach, poza perfluoroalkanami, jest określony wartością stałej szyb-



Rys. 3. Wykres zależności między stałą szybkości dezaktywacji bezpromienistej  $k_{nr}$  stanu  $S_2$  a wartością przerwy energetycznej między stanami  $S_2$  i  $S_1$  ( $\Delta E(S_2-S_1)$ ) dla wybranych tioketonów. Na podstawie pracy [8]

kości zaniku bezpromienistego z tego stanu. Na wartość tej stałej szybkości przy zaniku ze stanu  $S_2$  wpływa przede wszystkim proces międzycząsteczkowy związany z oddziaływaniem grupy tiokarbonylowej z rozpuszczalnikiem. Wyznaczone czasy życia fluorescencji XT-d<sub>0</sub>,  $\tau_{S_2}^0$ , w różnych rozpuszczalnikach wskazują na istotną rolę, jaką odgrywa rozpuszczalnik w procesach dezaktywacji stanu  $S_2$  tego tioketonu (zob. tab. 3).

Ho i inni w pracy [20] zauważyli, że:

- czas życia XT-d<sub>0</sub> w drugim wzbudzonym stanie singletowym,  $\tau_{S_2}^0$ , w n-alkanach i n-alkoholach zależy od długości łańcucha tych rozpuszczalników,

- dla XT-d<sub>0</sub> wartość czasu życia w drugim wzbudzonym stanie singletowym,  $\tau_{S_2}^0$ , jest większa w rozgałęzionych alkanach niż w n-alkanach,

- czas życia fluorescencji XT-d<sub>0</sub> we wszystkich pochodnych benzenu jest podobny,

- czas życia fluorescencji XT-d<sub>0</sub> w perfluoroalkanach jest najdłuższy,

- w alkoholach grupą silnie oddziałującą z XT-d<sub>0</sub> jest grupa O—H.

Obserwowane zmiany czasu życia fluorescencji XT-d<sub>0</sub> w zależności od rozpuszczalnika autorzy tłumaczą za pomocą mechanizmu zakładającego odrywanie atomu wodoru od cząsteczki rozpuszczalnika, a następnie rekombinacji powstałych rodników w „klatce” rozpuszczalnika. Takie tłumaczenie zmian

Tabela 3. Czas życia fluorescencji XT-d<sub>0</sub> w stanie S<sub>2</sub>, τ<sub>S<sub>2</sub></sub><sup>0</sup> w różnych rozpuszczalnikach

Rozpuszczalnik	τ <sub>S<sub>2</sub></sub> <sup>0</sup> [20] (ps)
n-Pentan	28
n-Heksan	25, 14 [21], 25 [22]
n-Heptan	24
n-Oktan	23
n-Nonan	22
n-Undekan	21
n-Dodekan	21
2-Metylobutan	28
2-Metylopentan	25
3-Metylopentan	25, 38 [16], 62 [23], 58 [24]
Izooktan	35, 43 [25], 37 [22], 45 [26]
Tetrametylosilan	45
Cykloheksan	17
Metylocykloheksan	17, 42 [23], [90] [27]
Metanol	13, 19 [23]
Metanol-d <sub>1</sub>	25 [23]
Metanol-d <sub>4</sub>	37 [23]
Etanol	14, 42 [23], 88 [27]
Etanol-d <sub>1</sub>	52 [23]
Etanol-d <sub>6</sub>	70 [23]
n-Propanol	14
1H-pf-n-heptan	95 [19]
n-Butanol	18
n-Pentanol	18
Izopropanol	18
Izobutanol	17
Acetonitryl	14, 14 [22]
Tetrachlorometan	37
Benzen	11, 8 [22], 12 [28], 18 [25], 23 [26]
Benzen-d <sub>6</sub>	12
Toluen	8
Heksafluorobenzen	14
1,4-dichlorobenzen	12
pf-1,3-DMCH	165, 175 [16], 183 [18]
pf-n-Heksan	162, 460 [23], 175 [16], 178 [19]

czasu życia fluorescencji XT-d<sub>0</sub> w zależności od rozpuszczalnika jest zgodne zdaniem autorów z wynikami pomiarów fotochemicznych uzyskanych dla innych tioketonów w rozpuszczalnikach węglowodorowych.

Mahaney i Huber w pracach [14, 23] stwierdzili, że czas życia fluorescencji XT-d<sub>0</sub>, obliczony na podstawie zmierzonych  $\Phi_{S_2}$  i siły oscylatora przejść, ulega wydłużeniu w alkoholach o większym stopniu deuterowania. Zmiany wydajności kwantowych fluorescencji oraz odpowiadające im zmiany czasu życia



fluorescencji XT-d<sub>0</sub> w tych rozpuszczalnikach przypisano zmianom stałej szybkości zaniku bezpromienistego XT-d<sub>0</sub> w stanie S<sub>2</sub>. Należy zwrócić uwagę w tym miejscu na całkowicie błędne oszacowanie  $\tau_{S_2}^0 = 460$  ps [23] dla XT-d<sub>0</sub> w pf-n-heksanie.

Węglowodory, uważane za stosunkowo bierne rozpuszczalniki, oddziałują efektywnie również z innymi tioketonami w stanie S<sub>2</sub> i T<sub>1</sub>, powodując znaczne skrócenie czasów życia. Wpływ rozpuszczalnika na czas zaniku fluorescencji tioketonów przedstawiono w tab. 4. Czasy życia stanu S<sub>2</sub> wszystkich tioketonów wymienionych w tab. 4 są krótsze w 3-metylopentanie niż w perfluoroalkanach. Czasy życia fluorescencji TMIT w pf-MCH, pf-1,3-DMCH, 3-metylo-

Tabela 4. Wpływ rozpuszczalnika na czas zaniku fluorescencji,  $\tau_{S_2}^0$ , wybranych tioketonów

Tioketon	Rozpuszczalnik	$\tau_{S_2}^0$ (ps)	[Lit.]
TMIT	perfluorometylocykloheksan	880	[29]
	perfluoro-1,3-dimetylocykloheksan	880	[17]
	3-metylopentan	77	[29]
	metanol	21	[29]
XT-d <sub>6</sub>	perfluoro-1,3-dimetylocykloheksan	602	[18]
	3-metylopentan	53	[18]
DMAT	perfluorometylocykloheksan	410	[16]
	3-metylopentan	68	[24]
BPT	perfluoro-1,3-dimetylocykloheksan	210	[17]
	perfluorometylocykloheksan	210	[17]
	3-metylopentan	24	[17]
DMBTPT	perfluoro-1,3-dimetylocykloheksan	101	[17]
	perfluorometylocykloheksan	101	[16]
	3-metylopentan	27	[17]
TXT	perfluoro-1,3-dimetylocykloheksan	64	[17]
	perfluorometylocykloheksan	64	[16]
	3-metylopentan	31	[17]

pentanie i metanolu wynoszą odpowiednio 880, 880, 77 i 21 ps. Bardzo interesujące, w kontekście dalej prezentowanych wyników jest to, że czas życia fluorescencji XT-d<sub>6</sub> ulega bardzo dużej zmianie od 602 ps w pf-1,3-DMCH do 53 ps w 3-metylopentanie.

Dla ksantionu wykonano pomiary  $\tau_{S_2}^0$  i zbadano wydajności kwantowe fluorescencji w zależności od stopnia deuterowania i położenia atomu deuteru w cząsteczce ksantionu [18]. Deuterowanie spowalnia dezaktywację bezpromienistą ksantionu w stanie S<sub>2</sub> [18]; wartości stałej  $k_{nr}$  dla XT-d<sub>4</sub>, XT-d<sub>6</sub>

i XT-d<sub>8</sub> w pf-1,3-DMCH są podobne i ponadtrzykrotnie mniejsze od wartości  $k_{nr}$  dla XT-d<sub>0</sub> w tym samym rozpuszczalniku.

Dla wszystkich tioketonów wydajność przejść  $S_2 \rightarrow S_1$  jest duża, jednak nieco mniejsza w alkanach niż w perfluoroalkanach [17]. Rozpuszczalniki silniej oddziałujące niż perfluorowęglowodorowe (np. alkany) mogą powodować wzrost prędkości przejść bezpromienistych  $S_2 \rightarrow S_0$ . Możliwy jest też inny mechanizm dezaktywacji stanu  $S_2$  w silniej oddziałujących rozpuszczalnikach: np. z alkanem tioketon może tworzyć rodnik [30]. Tworzenie się ekscypleksu w przypadku zastosowania benzenu jako rozpuszczalnika jest w pełni zgodne z danymi wygaszania fluorescencji tioketonów [30].

Zaproponowano mechanizm dezaktywacji stanu  $S_2$  tioketonów oparty na dwóch podstawowych drogach zaniku tego stanu [6, 16]:

1) głównym kanałem zaniku dla XT-d<sub>4</sub>, XT-d<sub>6</sub> i XT-d<sub>8</sub> w pf-1,3-DMCH jest konwersja wewnętrzna  $S_2 \rightarrow S_1$ ;

2) w trakcie dezaktywacji innych tioketonów ze stanu  $S_2$  powstaje dodatkowo kompleks wewnątrzcząsteczkowy i kompleks międzycząsteczkowy. Taką dezaktywację obserwuje się dla wszystkich omawianych tioketonów aromatycznych w rozpuszczalnikach innych niż perfluoroalkany. Udział konwersji wewnętrznej  $S_2 \rightarrow S_1$  wzrasta wraz ze zmniejszaniem się wartości  $\Delta E(S_2 - S_1)$ .

## 2. WYGASZANIE FLUORESCENCJI TIOKETONÓW W ROZTWORACH PERFLUOROALKANÓW

Perfluorowęglowodory znane są jako rozpuszczalniki wyjątkowo niereaktywne chemicznie i bardzo słabo oddziałujące — swoimi właściwościami są najbardziej zbliżone do gazów szlachetnych. Jednak, co bardzo ważne, ich lepkość zmienia się w szerokich granicach (0,46–28,4 cP). Ze względu na swoje właściwości szczególnie nadają się do stosowania jako rozpuszczalniki w badaniach wygaszania fluorescencji tioketonów aromatycznych. Przeprowadzono badania właściwości fotofizycznych tioketonów w stanie  $S_2$  w mieszaninach rozpuszczalników: perfluoroalkan z dodatkiem węglowodoru. Wyznaczono w ten sposób m.in. stałe szybkości wygaszania fluorescencji TMIT. Wartości tych stałych,  $k_q$ , o ile nie zaznaczono inaczej, obliczone były z równania Sterna–Volmera:

$$\tau_{S_2}^0/\tau = 1 + k_q \tau_{S_2}^0 [Q]. \quad (1)$$

W tab. 5 przedstawiono wpływ zastąpienia atomów wodoru atomami fluoru w cząsteczce wygaszacza na stałe szybkości wygaszania fluorescencji TMIT [16]. Interesujące wydaje się porównanie bardzo dużej zmiany wyznaczonych wartości stałych szybkości wygaszania fluorescencji TMIT,  $k_q$ , w pf-MCH, gdy jako wygaszacze stosowano cykloheksan i perfluorometylocykloheksan, z małą zmianą tych wartości, gdy wygaszaczami były benzen

i heksafluorobenzen. Porównanie to sugeruje, że mechanizmy wygaszania fluorescencji TMIT przez cykloheksan i benzen są różne. Wyniki przedstawione w tab. 5 pokazują, że fluorescencja TMIT ze stanu  $S_2$  jest wydajnie wygaszana przez benzen, heksafluorobenzen, pirydynę, pf-pirydynę, acetonitryl, pf-acetonitryl, tetrahydrofuran, 3-metylopentan i cykloheksan. Związkami obojętnymi w stosunku do TMIT w stanie  $S_2$  są: pf-2-butyloctetrahydrofuran, pf-n-heksan i pf-MCH.

Tabela 5. Wpływ wygaszacza i efektu wywołanego zastąpieniem atomów wodoru atomami fluoru na stałe szybkości wygaszania fluorescencji TMIT  $k_q$  w perfluorometylocykloheksanie (pf-MCH) [16]

Wygaszacz	$k_q$ ( $10^{10} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ )	$k_q^{\text{C-H}}/k_q^{\text{C-F}}$
Benzen	1,06	0,88
Heksafluorobenzen	1,20	
Pirydyna	1,15	1,22
Perfluoropirydyna	0,94	
Acetonitryl	1,12	2,7
Perfluoroacetonitryl	0,42	
Tetrahydrofuran	1,14	~ 570
Perfluoro-2-butyloctetrahydrofuran	~ 0,002	
3-metylopentan	0,46	> 460
Perfluoro-n-heksan	< 0,001	
Cykloheksan	0,70	> 700
Perfluorometylocykloheksan	< 0,001	

Dalsze wyniki badań wygaszania fluorescencji TMIT w pf-MCH wykazały, że takie związki, jak: 1H-pf-n-heptan, tetrachlorometan, dwusiarczek węgla, 1,3-cykloheksadien są również wydajnymi wygaszaczami stanu  $S_2$  TMIT. Zawierający zaledwie jeden atom wodoru 1H-pf-n-heptan jest także bardzo wydajnym wygaszaczem fluorescencji TMIT, mimo że np. pf-n-heksan praktycznie nie wygasza fluorescencji tego związku [16]. 1H-pf-n-heptan jest również wydajnym wygaszaczem XT-d<sub>0</sub> w stanie  $S_2$ . Nieoczekiwanie dużą wartość  $k_q$  otrzymano dla pf-2-metylopentenu-2 mającego zaledwie jedno podwójne wiązanie C=C obok niereaktywnych wiązań C—F [19].

Stwierdzono, że maksymalne wartości stałych szybkości wygaszania fluorescencji TMIT i XT-d<sub>0</sub> są równe stałym szybkości dla procesów kontrolowanych przez dyfuzję [16]. Najmniejsze wartości pojawiają się dla najbardziej sfluorowanych cząsteczek zawierających jeden heteroatom (O lub S), perfluorowęglowodory zaś praktycznie nie wygaszają tioketonów w stanie  $S_2$ . W przypadku benzenu i pirydyny zaproponowano wyjaśnienie, że obecność pierście-

nia  $\pi$ -elektronowego w tych cząsteczkach jest odpowiedzialna za właściwości wygaszacza prowadzące do dezaktywacji stanu  $S_2$  tioketonu. W acetonitrylu i perfluoroacetonitrylu za wygaszanie stanu  $S_2$  TMIT odpowiedzialne są elektrony  $\pi$  grupy cyjanowej.

Wpływ podstawienia izotopowego H/D w wygaszaczu na stałe szybkości wygaszania fluorescencji TMIT przedstawiono w tab. 6.

Tabela 6. Wpływ podstawienia izotopowego H/D w cząsteczce wygaszacza na stałe szybkości wygaszania fluorescencji TMIT  $k_q$  [16]. ( $k_q/k_q^D$  – Stosunek stałych szybkości wyznaczonych dla podanego wygaszacza i jego deuterowanej pochodnej)

Wygaszacz	Rozpuszczalnik	$k_q$ [ $10^{10} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ]	$k_q/k_q^D$
Cykloheksan	pf-MCH	0,70	1,49
Benzen	pf-MCH	1,06	1,03
Etanol	pf-n-heksan	1,65	1,23
Acetonitryl	pf-n-heksan	1,66	1,00

Z wyników podanych w tej tabeli widać, że podstawienie izotopowe H/D w benzenie i acetonitrylu nie wpływa na wartości stałych szybkości wygaszania fluorescencji TMIT,  $k_q$ . Tak więc nie oddziaływanie z wiązaniami C—H, ale z pierścieniem fenylovym oraz grupą nitrylową jest odpowiedzialne za bardzo wydajne wygaszanie. Podstawienie izotopowe H/D w cykloheksanie i etanolu, zastosowanych do wygaszania fluorescencji TMIT, powoduje zmniejszenie obserwowanych wartości  $k_q$ . Widać tutaj, analogiczne do wpływu wewnątrzcząsteczkowego podstawienia izotopowego H/D w sąsiedztwie grupy tiokarbonylowej, wyraźne wydłużenie  $\tau_{S_2}^0$  wynikające ze zmiany wiązań C—H na wiązania C—D. Omówione wyniki pokazują, że fluorescencja tioketonów aromatycznych jest bardzo wydajnie wygaszana przez praktycznie wszystkie typowe rozpuszczalniki z wyjątkiem perfluoroalkanów.

Dla tioketonów w stanie  $S_2$ , podobnie jak w stanie  $T_1$ , wydajnie przebiega samowygaszanie, ze względu jednak na krótkie czasy życia tioketonów w stanie  $S_2$  odgrywa ono rolę dopiero dla stosunkowo dużych stężeń tioketonu [16, 31].

Stosunkowo niedawno po raz pierwszy zastosowano teorię reakcji dwucząsteczkowych Smoluchowskiego do interpretacji wyników wygaszania fluorescencji układów, w których donorem był tioketon, wygaszaczem n-alkan, a rozpuszczalnikiem perfluoroalkan [32]. Na podstawie pomiarów wydajności kwantowych fluorescencji tioketonów, bez wygaszacza ( $\Phi_{S_2}^0$ ) i w obecności wygaszacza ( $\Phi_{S_2}$ ), wyznaczono stałe szybkości wygaszania fluorescencji szeregu tioketonów. Uzyskane wyniki interpretowano na podstawie równania

$$\lim_{[Q] \rightarrow 0} \frac{\Phi_{S_2}^0}{\Phi_{S_2}} = 1 + k_q \tau_{S_2}^0 [Q]. \quad (2)$$

Aby określić udział efektu przejściowego w procesie wygaszania fluorescencji tioketonów, można porównać wartości  $k_q$  z wartościami  $k_{obl}$  obliczonymi na podstawie wyrażenia (3), przyjmując jako znane  $R$ ,  $D$  i  $\tau_{S_2}^0$ :

$$k_{obl} = 4\pi RDN'(1 + TT), \quad (3)$$

gdzie  $TT = R/\sqrt{D\tau_{S_2}^0}$ ,  $R = R_A + R_Q$ , oznacza sumę promieni cząsteczek donora i wygaszacza,  $D = D_A + D_Q$  jest sumą współczynników dyfuzji donora i wygaszacza. Zestawienie wyników i obliczeń umieszczono w tab. 7.

Tabela 7. Wpływ właściwości tioketonu i wygaszacza na wielkość efektu przejściowego  $TT$  i na wartość stałej szybkości wygaszania w pf-1,3-DMCH [32]

Tioketon	Wygaszczacz	Rozpuszczalnik	$TT$	$k_q$ ( $10^{10} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ )	$k_{obl}$ ( $10^{10} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ )
TMIT	n-C <sub>16</sub> H <sub>34</sub>	pf-1,3-DMCH	1,94	1,75	2,35
XT-d <sub>6</sub>	n-C <sub>16</sub> H <sub>34</sub>	pf-1,3-DMCH	2,29	2,26	2,63
DMAT	n-C <sub>16</sub> H <sub>34</sub>	pf-1,3-DMCH	2,78	2,67	3,02
BPT	n-C <sub>16</sub> H <sub>34</sub>	pf-1,3-DMCH	3,89	4,20	3,91
XT-d <sub>0</sub>	n-C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	pf-1,3-DMCH	2,16	1,03	1,86
XT-d <sub>0</sub>	n-C <sub>8</sub> H <sub>18</sub>	pf-1,3-DMCH	2,56	1,54	2,21
XT-d <sub>0</sub>	n-C <sub>10</sub> H <sub>22</sub>	pf-1,3-DMCH	3,01	2,50	2,61
XT-d <sub>0</sub>	n-C <sub>13</sub> H <sub>28</sub>	pf-1,3-DMCH	3,61	3,30	3,27
XT-d <sub>0</sub>	n-C <sub>16</sub> H <sub>34</sub>	pf-1,3-DMCH	4,19	5,10	4,15
XT-d <sub>0</sub>	n-C <sub>16</sub> H <sub>34</sub>	pf-n-pentan	2,0	5,3	9,60
XT-d <sub>0</sub>	n-C <sub>16</sub> H <sub>34</sub>	pf-n-heksan	2,3	5,7	7,26
XT-d <sub>0</sub>	n-C <sub>16</sub> H <sub>34</sub>	pf-n-heptan	2,6	5,0	6,12
XT-d <sub>0</sub>	n-C <sub>16</sub> H <sub>34</sub>	pf-dekalina	7,0	4,8	2,40
DMBTPT	n-C <sub>16</sub> H <sub>34</sub>	pf-1,3-DMCH	5,60	10,50	5,28
TXT	n-C <sub>16</sub> H <sub>34</sub>	pf-1,3-DMCH	7,05	12,40	6,44

Na podstawie uzyskanych wyników [32] stwierdzono m.in., że:

1. Wartości  $k_q$  wyznaczone na podstawie danych doświadczalnych, z wykorzystaniem równania (2), dobrze zgadzają się z wartościami wyznaczonymi na podstawie równania (3). Różnice między wartościami stałych  $k_q$  i  $k_{obl}$  występujące dla tioketonów, których czasy życia fluorescencji są krótsze niż 100 ps (TXT, DMBTPT), przypisano obecności efektów nie uwzględnianych w prostym modelu Smoluchowskiego.

2. Wygaszanie fluorescencji tioketonów przez n-alkany w dużej części związane jest z efektem przejściowym (którego miarą jest wartość  $TT$ ) i tak np. dla TXT wygaszanego przez n-C<sub>16</sub>H<sub>34</sub> w pf-1,3-DMCH prawie 90% wartości  $k_q$  związane jest z efektem przejściowym.

3. Udział efektu przejściowego wzrasta, ze skróceniem czasu życia fluorescencji badanych tioketonów.

4. Wygaszanie fluorescencji tioketonów przez alkanany jest całkowicie lub częściowo kontrolowane przez dyfuzję.

5. Wygaszanie fluorescencji tioketonów zachodzi poprzez utworzenie ekscypleksu i/lub poprzez odwracalną reakcję chemiczną.

6. Dla tioketonów w obecności wygaszacza nie wzrasta szybkość wewnątrzcząsteczkowych przejść bezpromienistych  $S_2 \rightarrow S_1$ .

### 3. INNE WŁAŚCIWOŚCI TIOKETONÓW

Oprócz najlepiej poznanych właściwości spektralnych i fotofizycznych tioketonów w stanie  $S_2$  w roztworze zbadano także inne ich właściwości. Na podkreślenie zasługują wyniki badań ksantionu (XT-d<sub>0</sub>) w stanie  $S_2$  i kompleksu 1:1 van der Waalsa między XT-d<sub>0</sub> w stanie wzbudzonym  $S_2$  a atomami gazów szlachetnych i innymi związkami badanymi w schłodzonej wiązce naddźwiękowej [33–36]. Na podstawie tych pomiarów można zauważyć, że energia oddziaływania w obserwowanych kompleksach van der Waalsa jest:

- najmniejsza dla kompleksów XT-d<sub>0</sub> z gazami szlachetnymi,
- mała dla kompleksu XT-d<sub>0</sub> z pf-n-heksanem i porównywalna z energią oddziaływania w kompleksie XT-d<sub>0</sub> z ksenonem,
- większa dla kompleksów XT-d<sub>0</sub> z n-alkanami o większej długości łańcucha,
- mniejsza dla kompleksu XT-d<sub>0</sub> z izooktanem niż dla kompleksów XT-d<sub>0</sub> z n-alkanami.

Według autorów pracy [35] oddziaływanie między węglowodorem a grupą C=S ksantionu (XT-d<sub>0</sub>) zależne jest od struktury utworzonego kompleksu, a korelacja między czasami życia fluorescencji XT-d<sub>0</sub> w rozpuszczalnikach (tab. 3) i czasami życia fluorescencji dla odpowiednich kompleksów 1:1 w wiązce naddźwiękowej przy najniższej energii wzbudzenia do stanu  $S_2$  (tab. 8) sugeruje, że proces wygaszania fluorescencji XT-d<sub>0</sub> przebiega praktycznie bez bariery energetycznej.

Tabela 8. Czasy zaniku fluorescencji XT-d<sub>0</sub> i kilku kompleksów van der Waalsa wyznaczone w schłodzonej wiązce naddźwiękowej. Czasy życia odpowiadają zerowej energii pobudzenia wibracyjnego [35]

Związek	$\tau_{S_2}^0$ (ps)
Ksantion (XT-d <sub>0</sub> )	350
XT-d <sub>0</sub> -pf-n-heksan	320
XT-d <sub>0</sub> -izo-oktan	300
XT-d <sub>0</sub> -n-pentan	215
XT-d <sub>0</sub> -n-heksan	195
XT-d <sub>0</sub> -n-heptan	205
XT-d <sub>0</sub> -n-oktan	215
XT-d <sub>0</sub> -cykloheksan	145

Obliczenia przeprowadzone metodą CNDO/2-CI MO pokazują, że największa zmiana gęstości elektronowej dla przejścia  $S_0 \rightarrow S_2$  zlokalizowana jest na grupie tiokarbonyłowej tioketonów [37].

Odróżnia to tioketony aromatyczne od ketonów aromatycznych, dla których największa zmiana gęstości elektronowej związana z przejściem  $S_0 \rightarrow S_2$  zlokalizowana jest na pierścieniu aromatycznym. Ostatnio wyznaczono metodą elektrooptyczną wartości momentu dipolowego dla XT-d<sub>0</sub> i pyrantionu, dla XT-d<sub>0</sub> w stanie podstawowym  $\mu_g = 2,9$  D i stanie  $S_2$   $\mu_e = 1,0$  D [38]. Moment dipolowy XT-d<sub>0</sub> w stanie podstawowym jest większy niż w stanie  $S_2$ .

Fotokemii omawianych w tej pracy tioketonów aromatycznych w stanie  $S_2$  jest stosunkowo słabo poznana [39–41]. Dopiero ostatnio w pracy [41] pokazano, że wydajność kwantowa rozkładu fotochemicznego BPT i XT-d<sub>0</sub> jest praktycznie taka sama ( $\Phi_D^0 \approx 10^{-4}$ ), gdy tioketony te były wzbudzone do stanu  $S_2$  i  $S_1$ , a rozpuszczalnikiem był pf-1,3-DMCH. Dla BPT w 3-metylo-pentananie wydajność rozkładu fotochemicznego ( $\Phi_D^0 = 0,025$ )<sup>1</sup> jest ponad sto razy większa niż w pf-1,3-DMCH, ale również nie zależy ona od długości fali światła użytego do fotolizy [6]. Tak mała wartość  $\Phi_D^0$  ułatwia wykonanie pomiarów wygaszania fluorescencji tioketonów bez udziału przebiegających jednocześnie procesów fotochemicznych.

### PODSUMOWANIE

Właściwości tioketonów aromatycznych: zmieniający się w szerokich granicach czas życia stanu  $S_2$ , wydajna fluorescencja z tego stanu, wydajne wygaszanie stanu  $S_2$  praktycznie przez wszystkie (poza perfluorowęglowodorowymi rozpuszczalnikami) stosowane dotychczas związki chemiczne — powodują, że tioketony aromatyczne są szczególnie przydatne do badania tzw. efektu przejściowego lub ogólniej badania reakcji dwucząsteczkowych w roztworach z wykorzystaniem metody wygaszania fluorescencji. Jako wygaszacze tioketonów w stanie  $S_2$  można stosować — co jest chyba ich unikalną właściwością — nasycone węglowodory, zarówno liniowe, jak i rozgałęzione. Ze względu na obecność w węglowodorach jedynie wiązań C—H i C—C ich reaktywność jest podobna na całej powierzchni cząsteczki. Ponadto węglowodory nie absorbują ani nie emitują promieniowania w zakresie długości fali powyżej 300 nm, a ze względu na stosunkowo słabe oddziaływania z tioketonami w stanie podstawowym nie tworzą z nimi kompleksów.

Właściwości tioketonów aromatycznych umożliwiają badanie kinetyki wygaszania fluorescencji tioketonu w obecności wygaszacza przy jednoczesnym stosowaniu tego samego tioketonu w roztworze silniej oddziałującego rozpuszczalnika (np. w metanolu jako odnośnika użytego do dekonwolucji zaników fluorescencji, przy użyciu tzw. *mimic technique* [42–45]). Jest to duża zaleta tioketonów w porównaniu z innymi związkami wykorzystywanymi dotychczas w tego typu badaniach.

Perfluorowęglowodory znane są jako rozpuszczalniki wyjątkowo niereaktywne chemicznie i bardzo słabo oddziałujące. Z podanej charakterystyki tioketonów aromatycznych widać, że ich zastosowanie w pomiarach efektu przejściowego jest wygodne, daje duże możliwości poznawcze i co najważniejsze, zbliża stosowane związki do założeń teorii Smoluchowskiego–Collinsa–Kimballa. Dotychczasowe wyniki badań kinetyki szybkich reakcji dwucząsteczko-

<sup>1</sup> W pracy oryginalnej w tab. XI zamiast podanej wartości 0,025 powinno być 0,025.

wych, w których wykorzystywano tioketony aromatyczne, zawarte są w pracach [42–47]. Ilustrację tych badań stanowić może wygaszanie fluorescencji ksantionu, o czasie życia 178 ps, przez 3,3-dietylopentan w perfluoro-1,3-dimetylocykloheksanie. Kinetykę tego procesu dla badanego układu można opisać, wykorzystując teorię Smoluchowskiego–Collinsa–Kimballa. Wyznaczone na podstawie tej teorii parametry, takie jak suma promieni donora i wygaszacza oraz suma ich współczynników dyfuzji, są w dobrej zgodności z wartościami oszacowanymi na innej drodze. Ze względu na błąd maksymalny oznaczenia właściwej stałej szybkości  $\kappa$  trudno jest jednak jednoznacznie stwierdzić, czy duże wartości  $\kappa$  są informacją o odstępstwach od modelu SCK, czy też są wielkościami charakterystycznymi dla badanych układów.

Mamy nadzieję, że to omówienie stanie się inspiracją do szerszego rozpropagowania tioketonów aromatycznych, a także do rozwijania teorii szybkich reakcji dwucząsteczkowych w roztworach. Właściwości fotofizyczne tioketonów w drugim wzbudzonym stanie singletowym powodują, że można je stosować jako związki modelowe w badaniach kinetyki szybkich reakcji dwucząsteczkowych obserwowanych z wykorzystaniem metody wygaszania fluorescencji w roztworach. Niniejsze omówienie stanowi podsumowanie cyklu, w którym kolejno dyskutowano teorię efektu przejściowego [48], dotychczasowe wyniki prac eksperymentalnych [49] oraz możliwości i ograniczenia wynikające ze stosowania w pomiarach efektu przejściowego metody zliczania pojedynczych fotonów [50].

#### PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] R. P. Steer, *Rev. Chem. Int.*, 1981, 4, 1.
- [2] R. P. Steer, V. Ramamurthy, *Acc. Chem. Res.*, 1988, 21, 380.
- [3] J. D. Coyle, *Tetrahedron*, 1985, 41, 5393.
- [4] V. Ramamurthy, *Org. Photochem.*, 1985, 7, 231.
- [5] P. de Mayo, *Acc. Chem. Res.*, 1976, 9, 52.
- [6] A. Maciejewski, R. P. Steer, *Chem. Rev.*, 1993, 93, 67.
- [7] A. Safarzadeh-Amiri, *Spectroscopy and Photophysic of Some Aromatic Thiocarbonyls* (praca doktorska), University of Saskatchewan, Saskatoon 1984, Kanada.
- [8] A. Maciejewski, A. Safarzadeh-Amiri, R. E. Verrall, R. P. Steer, *Chem. Phys.*, 1984, 87, 295.
- [9] M. Szymański, A. Maciejewski, R. P. Steer, *ibid.*, 1988, 124, 143.
- [10] A. Maciejewski, M. Szymański, R. P. Steer, *J. Phys. Chem.*, 1986, 90, 6314.
- [11] A. Safarzadeh-Amiri, R. E. Verrall, R. P. Steer, *Can. J. Chem.*, 1983, 61, 894.
- [12] A. Maciejewski, M. Szymański, R. P. Steer, *Chem. Phys. Lett.*, 1988, 143, 559.
- [13] M. Sikorski, F. Wilkinson, R. P. Steer, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, 1998, 94, 1855.
- [14] J. P. Huber, M. Mahaney, *Chem. Phys. Lett.*, 1975, 30, 410.
- [15] M. H. Hui, P. de Mayo, R. Suau, W. R. Ware, *ibid.*, 1975, 31, 257.
- [16] A. Maciejewski, D. R. Demmer, D. R. James, A. Safarzadeh-Amiri, R. E. Verrall, R. P. Steer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 2831.
- [17] M. Szymański, A. Maciejewski, R. P. Steer, *J. Phys. Chem.*, 1988, 92, 2485.
- [18] S. R. Abrams, M. Green, R. P. Steer, M. Szymański, *Chem. Phys. Lett.*, 1987, 139, 182.



- [19] A. Maciejewski, J. Photochem. Photobiol., A. Chem., 1990, 51, 87.
- [20] C. J. Ho, A. L. Motyka, M. R. Topp, Chem. Phys. Lett., 1989, 158, 51.
- [21] L. A. Hallidy, M. R. Topp, *ibid.*, 1977, 48, 40.
- [22] N. Boens, N. Tamai, I. Yamazaki, T. Yamazaki, Photochem. Photobiol., 1990, 52, 911.
- [23] M. Mahaney, J. R. Huber, Chem. Phys. Lett., 1984, 105, 395.
- [24] D. R. James, D. R. M. Demmer, R. E. Verrall, R. P. Steer, Rev. Sci. Instrum., 1983, 54, 1121.
- [25] N. Boens, M. Van der Zegel, F. De Schryver, Chem. Phys. Lett., 1984, 111, 340.
- [26] M. Van Den Zegel, N. Boens, D. Daems, F. De Schryver, Chem. Phys., 1986, 101, 311.
- [27] M. Zuker, A. G. Szabo, L. Bramall, D. T. Krajcarski, B. Selinger, Rev. Sci. Instrum., 1985, 56, 14.
- [28] R. W. Anderson, R. M. Hochstrasser, R. M. Pownall, J. Chem. Phys., 1976, 43, 224.
- [29] A. Maciejewski, R. P. Steer, Chem. Phys. Lett., 1983, 100, 540.
- [30] M. Szymański, M. Balicki, M. Binkowski, J. Kubicki, A. Maciejewski, E. Pałowska, T. Wróżowa, Acta Phys. Pol., A, 1996, 89, 527.
- [31] A. Maciejewski, R. P. Steer, J. Photochem., 1984, 24, 303.
- [32] A. Maciejewski, Chem. Phys. Lett., 1989, 164, 164.
- [33] A. L. Motyka, M. R. Topp, Chem. Phys., 1988, 121, 405.
- [34] S. A. Wittmeyer, A. J. Kaziska, M. I. Shchuka, A. L. Motyka, M. R. Topp, Chem. Phys. Lett., 1988, 151, 384.
- [35] A. J. Kaziska, M. I. Shchuka, S. A. Wittmeyer, M. R. Topp, J. Photochem. Photobiol., A. Chem., 1991, 57, 383.
- [36] M. Ludwiczak, H. K. Sinha, R. P. Steer, Chem. Phys. Lett., 1992, 194, 196.
- [37] D. A. Capitanio, H. J. Pownall, J. R. Huber, J. Photochem., 1974, 3, 225.
- [38] H. K. Sinha, O. K. Abou-Zied, R. P. Steer, Chem. Phys. Lett., 1993, 201, 433.
- [39] N. J. Turro, V. Ramamurthy, W. Cherry, W. Farneth, Chem. Rev., 1978, 78, 125.
- [40] A. H. Lawrence, C. C. Liao, P. de Mayo, V. Ramamurthy, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 3572.
- [41] J. Kozłowski, A. Maciejewski, M. Szymański, R. P. Steer, J. Chem. Soc. Faraday Trans., 1992, 88, 557.
- [42] A. Maciejewski, M. Sikorski, M. Szymański, W. Augustyniak, R. P. Steer, Radiat. Phys. Chem., 1992, 39, 155.
- [43] W. Augustyniak, J. Koput, A. Maciejewski, M. Sikorski, R. P. Steer, M. Szymański, Polish. J. Chem., 1993, 67, 1409.
- [44] W. Augustyniak, A. Maciejewski, M. Sikorski, R. P. Steer, M. Szymański, SPIE – The International Society for Optical Engineering, 1995, 2202, 416.
- [45] A. Maciejewski, M. Sikorski, W. Augustyniak, M. Fidecka, J. Photochem. Photobiol., A. Chemistry, 1996, 94, 119.
- [46] M. Sikorski, W. Augustyniak, I. V. Khmelinskii, F. Wilkinson, J. Lumin., 1996, 69, 217.
- [47] M. Sikorski, F. Wilkinson, *ibid.*, 1997, 75, 277.
- [48] M. Sikorski, Wiad. Chem., 1996, 50, 607.
- [49] M. Sikorski, *ibid.*, 1996, 50, 841.
- [50] M. Sikorski, *ibid.*, 1998, 52, 43.



**SYNTEZA SZEŚCIOCZŁONOWYCH  
AZOTOWYCH ZWIĄZKÓW  
HETEROCYKLICZNYCH  
W REAKCJACH CYKLOADDYCJI  
HETERODIENOWEJ**

**SYNTHESIS OF SIX-MEMBER  
NITROGEN HETEROCYCLES  
IN HETERODIENE REACTIONS**

**Krystyna Bogdanowicz-Szwed, Małgorzata Krasodomska**

*Wydział Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Ingardena 3, 30-060 Kraków*

---

Abstract

1. Wprowadzenie
  2. Reakcje cykloaddykcji azadienów
    - a. Reakcje 1-aza-1,3-butadienów
    - b. Reakcje 2-aza-1,3-butadienów
    - c. Reakcje diaza-1,3-butadienów
  3. Zastosowanie azadienofili w reakcjach Dielsa–Aldera
  4. Podsumowanie
- Piśmiennictwo cytowane

## ABSTRACT

In this article we describe new developments in the synthesis of nitrogen heterocycles by hetero-Diels–Alder reaction, covering the literature since 1990. A main point of the discussion is stereoselectivity of the reactions and the preparation of enantiopure compounds either by using dienes and dienophiles carrying a chiral auxiliary or by using Lewis acids.

Six-member nitrogen-heterocyclic compounds can be obtained by cycloaddition of aza-1,3-butadienes with carbon dienophiles or by cycloaddition of electron-rich dienes with imines, iminium ions and nitriles acting as dienophiles. 1-Aza-1,3-butadienes may react as electron-rich as well as electron-deficient dienes in normal cycloaddition or in the cycloaddition with inverse electron demand. E.g. *N,N*-dimethyl hydrazones prepared from  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes **1** react smoothly in normal cycloaddition with electron deficient dienophile [4], (Scheme 1). However, *N*-acyl- and *N*-sulfonyl-imines of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes, e.g. **10**, react as electron-deficient dienes in reaction with an inverse electron demand [8], (Scheme 4). Similarly to 1-aza-, 2-aza-1,3-butadienes may react as electron-rich or as electron-deficient components upon appropriate substitution.

A versatile approach to functionalized pyrimidines involves the reaction of 1,3-diaza-1,3-butadienes **60** with ketenes [23], (Scheme 18). Intramolecular cycloadditions of 1,3-diazadienes **71** efficiently yield complex polycyclic molecules [25], (Scheme 20). Theoretical and synthetical studies carried out by van der Plas *et al.* [29], deal with intramolecular cycloaddition of 5( $\omega$ -alkynyl)pyrimidines **77**. The substrates initially formed bridged adducts (Scheme 22), that upon heating release the fused pyridine derivatives and appropriate cyanides by *retro* Diels–Alder reaction.

The second approach to construction of six-membered nitrogen-heterocycles by Diels–Alder reaction consists in cycloaddition of electron-rich dienes with imines or nitriles, that act as dienophiles. Electron deficient imines, e.g. acyl- or sulfonylimines add to many 1,3-dienes in good yields affording tetrahydropyridines [35, 41], (Schemes 27 and 32). The cycloadditions of nonactivated imines have been investigated with regard to the effects of electronically neutral substituents and the influence of Lewis acids. The recent work in this area deals with asymmetric induction in azadiene reaction. E.g. the utility of chiral imines derived from enantiopure amino acids **93** in cycloaddition with electron-rich diene in presence of Lewis acid lead to pyridone **95** with very good diastereoselectivity (95% *de*) [36], (Scheme 27). Chiral Lewis acids were also used in order to carry out enantioselective Diels–Alder reactions starting from achiral substrates and chiral catalyst. E.g. the reaction of imine derived from 3-pyridineformaldehyde **106** and Danishefsky's diene **89** afforded the desired cycloadduct **107** in high optical purity [40], (Scheme 31). Cyanides have been found to be less reactive than imines since the reactions require extremely high temperatures. However, sulfonyl nitriles **112** react with a variety of dienes under much milder conditions affording pyridine derivatives **114** [42].

---

## 1. WPROWADZENIE

Reakcja Dielsa–Aldera, zwana powszechnie reakcją dienową, jest jedną z najbardziej użytecznych metod syntezy sześcioczłonowych związków karbo- i heterocyklicznych. To stwierdzenie poparte jest faktem, że każdego roku ukazuje się kilkaset publikacji, które dotyczą preparatywnych i mechanistycznych aspektów tych reakcji. Reakcje dienowe spełniają wszystkie wymagania stawiane nowoczesnym metodom syntezy organicznej, gdyż wykazują wysoki stopień chemo- i regioselektywności, a w wielu przypadkach również wysoką diastereo-selektywność. Reakcje dienowe charakteryzują się bardzo dobrą wydajnością. Ułatwia to przeprowadzenie syntezy złożonych cząsteczek ze stosunkowo prostych i łatwo dostępnych substratów, specjalnie wtedy, gdy dieny lub dienofile są wytwarzane *in situ* w reakcjach domino. Zakres stosowności reakcji Dielsa–Aldera jest bardzo szeroki, gdyż pozwala nie tylko na syntezę pochodnych cykloheksenu lub 1,4-cykloheksadienu, ale również stwarza możliwości syntezy różnorodnych związków heterocyklicznych przez zastąpienie atomów węgla w dienach lub dienofilach przez atomy tlenu, azotu, siarki, fosforu, boru lub krzemu. Reakcje dienowe prowadzące do syntezy układów heterocyklicznych zwane są reakcjami hetero-Dielsa–Aldera lub heterodienowymi.

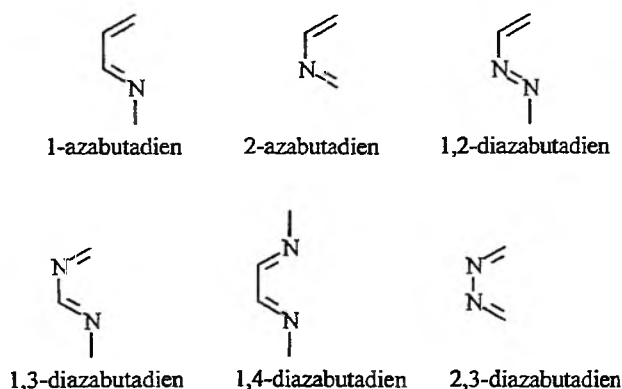
W niniejszym artykule przedstawiamy zastosowanie reakcji hetero-Dielsa–Aldera w syntezie azotowych związków heterocyklicznych. Na ten temat w latach osiemdziesiątych ukazały się dwa artykuły przeglądowe w czasopiśmie „Tetrahedron” i jeden w „Chemical Review”. Pierwszy dotyczy reakcji cykloaddycji azadienofili, a dwa następne opisują cykloaddycje azadienów [1, 2]. W naszym artykule przedstawiamy tylko kilka przykładów reakcji azadienów i azadienofili zawartych we wspomnianych publikacjach. Szczególną uwagę poświęcamy pracom nowym opublikowanym w latach 1990–1997. Ze względu na to, że najważniejszą cechą reakcji dienowych jest ich selektywność, zajmiemy się dokładniej *endo*- i *egzo*-selektywnością reakcji w obecności różnych kwasów Lewisa, diastereo-selektywnością indukowaną przez zastosowanie chiralnych heterodienów i dienofili oraz wpływem chiralnych kwasów Lewisa na enancjoselektywność.

## 2. REAKCJE CYKLOADDYCJI AZADIENÓW

Reakcje Dielsa–Aldera są cykloaddycjami typu  $[4\pi + 2\pi]$ . Można je podzielić na trzy grupy: reakcje normalne, obojętne i reakcje z odwróconymi wymaganiami elektronowymi. Klasyfikacji tej dokonano na podstawie rozważania energii orbitali granicznych HOMO/LUMO dienu i dienofila, które mogą ulegać nakładaniu wtedy, gdy różnica energii między orbitalami nie jest duża. W normalnej reakcji dienowej różnica energii orbitali HOMO dienu i LUMO dienofila jest wtedy najmniejsza, gdy dien zawiera grupy elektronodonorowe,

a dienofil elektroakceptorowe. W reakcjach z odwróconymi wymaganiami elektronowymi orbital LUMO dienu ulega nakładaniu z orbitalem HOMO dienofila. Takie reakcje zachodzą między dienem z grupami elektroakceptorowymi a dienofilem z grupami elektronodonorowymi. W reakcjach obojętnych dieny i dienofile nie zawierają ani grup aktywujących, ani dezaktywujących. Cykloaddycje obojętne zachodzą na ogół bardzo wolno i z niską wydajnością.

Reakcje cykloaddycji heterodienowej prowadzące do konstrukcji sześcioczłonowych pierścieni zawierających atomy azotu zachodzą między 1,3-dieniem, w którym jeden lub dwa atomy węgla zostały zastąpione atomami azotu, a dienofilem reprezentowanym przez związek zawierający uaktywnione wiązanie wielokrotne węgiel-węgiel. Biorąc pod uwagę usytuowanie atomu azotu w układzie 1,3-dienowym, można rozróżnić następujące azadieny:



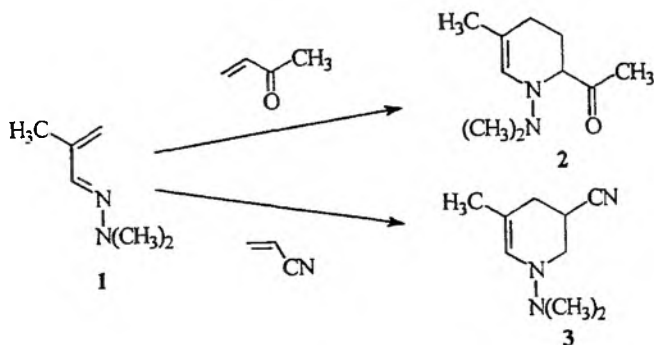
Rys. 1

Drugim sposobem konstrukcji sześcioczłonowych pierścieni azaheterocyklicznych jest cykloaddycja 1,3-butadienów, zawierających grupy elektronodonorowe, z azadienofilami, którymi są najczęściej iminy, jony iminiowe, związki azowe oraz nityle.

#### A. CYKLOADDYCJE 1-AZA-1,3-BUTADIENÓW

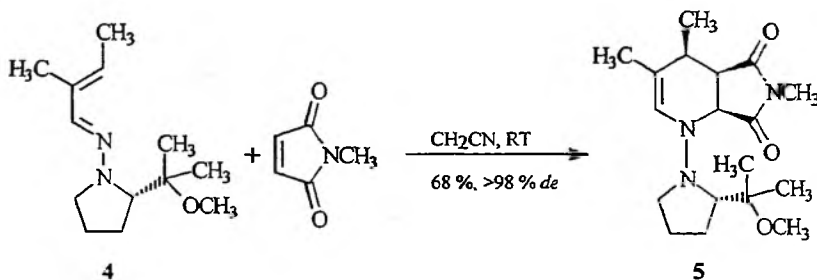
1-Aza-1,3-butadieny mogą reagować zarówno w normalnych reakcjach dienowych, jak i w reakcjach z odwróconymi wymaganiami elektronowymi. Dane eksperymentalne poparte obliczeniami za pomocą metod kwantowych (metoda *ab initio* i metody półempiryczne) [3] wykazały, że obojętne (E) i (Z) 1-aza-1,3-butadieny reagują z dienofilami według mechanizmu dwuetapowego o charakterze jonowym. Ponadto 1-aza-1,3-butadieny nie zawierające grup elektronodonorowych są nietrwałe i wykazują małą reaktywność. Stwierdzono, że wprowadzenie grup elektronodonorowych lub elektroakceptorowych powoduje znaczne podwyższenie ich reaktywności. Ghosez i wsp. [4] wykazali

np., że N,N-dimetylohydrazony  $\alpha,\beta$ -nienasyconych aldehydów **1** reagują łatwo z elektronowo ubogimi dienofilami tworząc cykloaddukty **2**, **3** z dobrą wydajnością (schemat 1).



Schemat 1

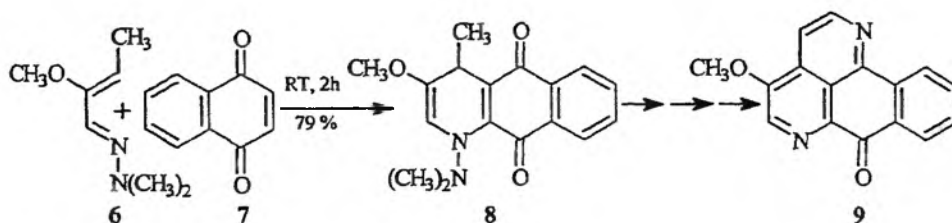
Ta sama grupa autorów [5] przeprowadziła także cykloaddycję chiralnego, cyklicznego hydrazonu **4** z różnymi dienofilami i stwierdziła, że reakcje zachodzą z wysoką, indukowaną diastereoselektywnością. Najwyższą diastereoselektywnością odznaczała się reakcja z N-metylomaleinoimidem (98% *de*), (schemat 2).



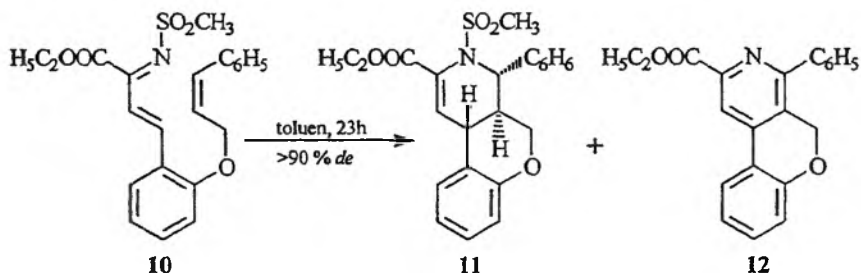
Schemat 2

Ostatnio wiele reakcji z udziałem 1-aza-1,3-butadienów stosowano w syntezach biologicznie aktywnych alkaloidów i azaantrachinonów [6]. Na przykład reakcja N,N-dimetylohydrazonu **6** z 1,4-naftochinonem **7** prowadzi do tricyklicznego adduktu **8**, który następnie był przekształcony w alkaloid – *eupomatydynę* **9** [7] (schemat 3).

W odróżnieniu od N,N-dimetylohydrazonów  $\alpha,\beta$ -nienasyconych N-sulfonyloiminy **10** reagują jako ubogie elektronowo 1-azadieny w reakcjach z odwróconymi wymaganiami elektronowymi. Boger i wsp. [8] zastosowali tego rodzaju dieny w reakcjach wewnątrzcząsteczkowej cykloaddycji, otrzymując trójpięścienne cykloaddukty **11** i **12** (schemat 4).

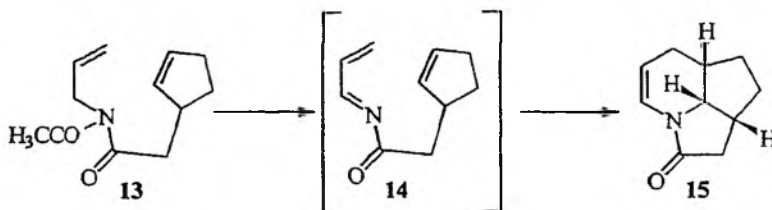


Schemat 3



Schemat 4

Podobne reakcje cykloaddycji wewnątrzcząsteczkowej przeprowadził Fowler [9], stosując jako substraty N-acylo-1-azabutadieny 13 (schemat 5).

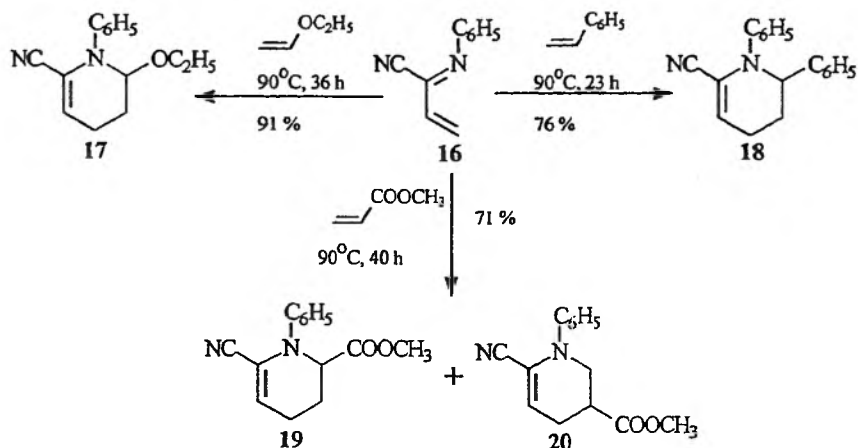


Schemat 5

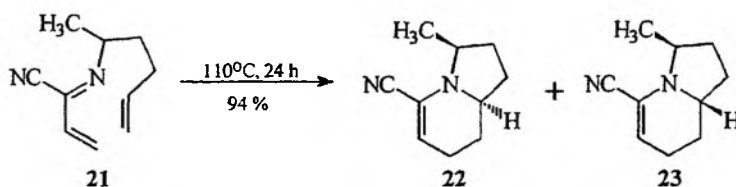
Reakcje 1-azabutadienów z odwróconymi wymaganiami elektronowymi zachodzą również wtedy, gdy do układu dienowego wprowadzone zostaną podstawniki elektroakceptorowe w położeniu C-2. Wiele reakcji z 1-azabutadienami 16 było przeprowadzonych przez Fowlera i wsp. [10]. Autorzy stwierdzili, że reagują one z dienofilami zawierającymi podstawniki elektrodonorowe, a także elektroakceptorowe (schemat 6).

W 1997 r. Fowler i wsp. [11] opublikowali również zastosowanie N-acylo-2-cyano-1-aza-1,3-dienów 21 w reakcjach wewnątrzcząsteczkowej cykloaddycji prowadzących do syntezy pochodnych indolizyny 22 i 23 (schemat 7). Grupa cyjanowa okazała się szczególnie aktywująca, gdyż reakcje zachodziły w stosunkowo łagodnych warunkach, krótkim czasie i z doskonałą wydajnością.



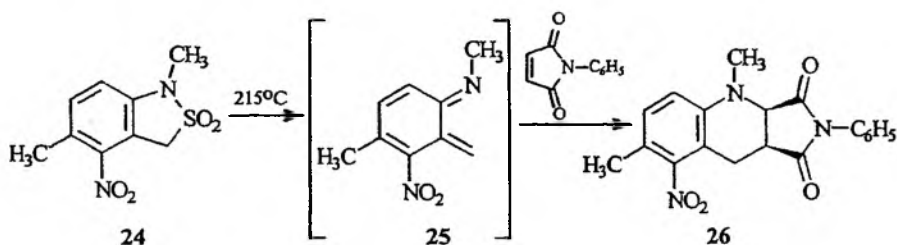


Schemat 6



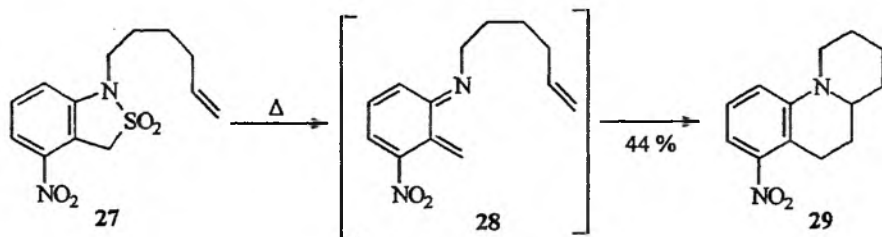
Schemat 7

Oryginalne reakcje cykloaddycji przeprowadził Wojciechowski [12]. 1-Azadieny o strukturze „aza-*orto*-ksylilenów” **25**, generowane *in situ* w reakcji cheletropowej polegającej na fragmentacji benzosulfamów **24**, ulegały cykloaddycjom z różnymi pochodnymi kwasu maleinowego (schemat 8).



Schemat 8

N-alkenylowe pochodne benzosulfamów **27** okazały się także dobrymi substratami w wewnątrzcząsteczkowych cykloaddycjach prowadzących do skondensowanych układów heterocyklicznych [12], (schemat 9).

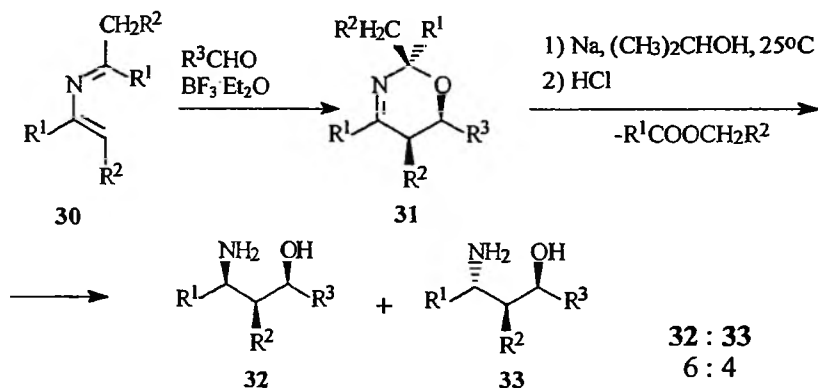


Schemat 9

### B. REAKCJE 2-AZA-1,3-BUTADIENÓW

2-Aza-1,3-butadieny mogą reagować w cykloaddycjach normalnych i z odwróconymi wymaganiami elektronowymi, w zależności od obecności podstawników, które wykazują przeciwne własności elektronowe. W niektórych reakcjach z udziałem 2-azadienów były zastosowane kwasy Lewisa w celu uzyskania lepszej stereoselektywności.

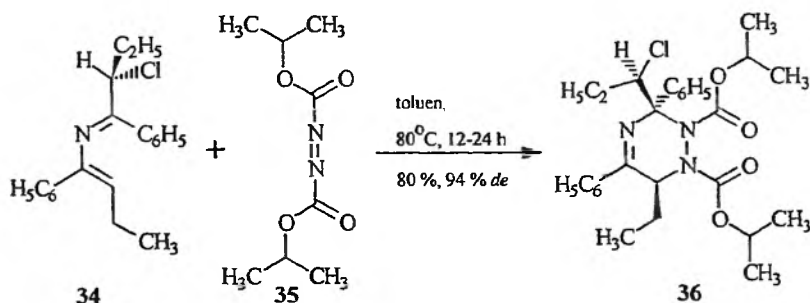
Reakcje 2-aza-1,3-butadienów, nie aktywowanych obecnością podstawników wpływających znacząco na zmianę gęstości elektronowej układów dienowych, zostały przeprowadzone przez Barluenga i wsp. [13]. Ciekawym przykładem zastosowania tej metody była opracowana przez tychże autorów stereoselektywna synteza 1,3-aminoalkoholi **32** i **33** [14], (schemat 10).



Schemat 10

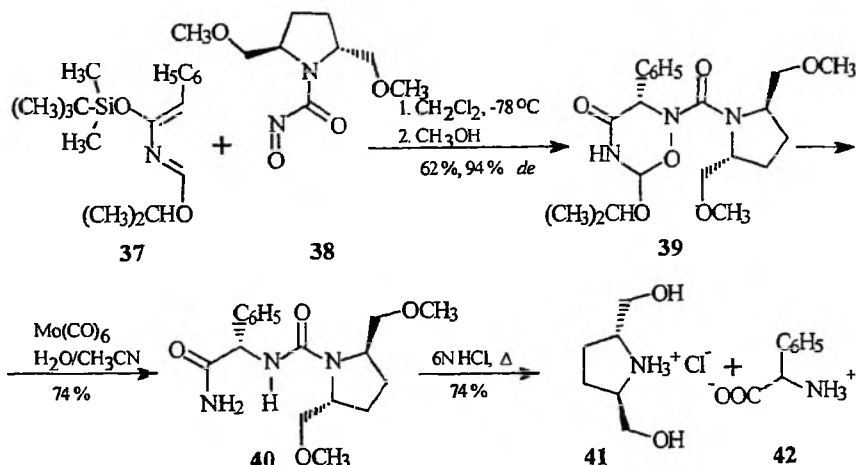
Ci sami autorzy [14] badali reakcje chiralnych 2-aza-1,3-butadienów z azotowymi dienofilami. Reakcja chiralnego dienu **34** z estrem kwasu azodikarboksyłowego **35** np. prowadzi do utworzenia 1,2,4-triazyny **36** z wysoką diastereoselektywnością wynoszącą 94% *de* (schemat 11).

Ghosez i wsp. [15] badali cykloaddycje 2-azadienów, które także zawierały podstawniki elektronodonorowe. Wykorzystując tę procedurę, uzyskali wie-



Schemat 11

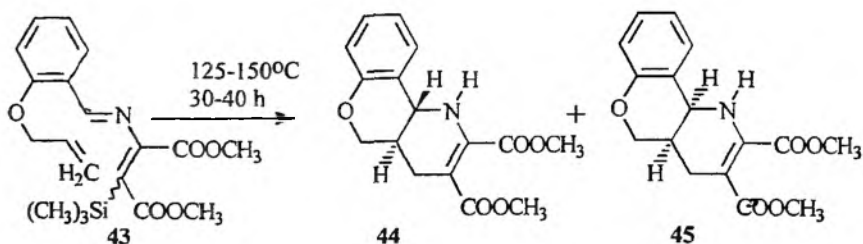
lofunkcyjne pochodne pirydyny, piperydyny i pirymidyny. Ostatnio ta sama grupa badaczy opracowała syntezę chiralnych, funkcjonalizowanych aminokwasów **42**, stosując heterodienową cykloaddycję 2-azadienów [16], (schemat 12).



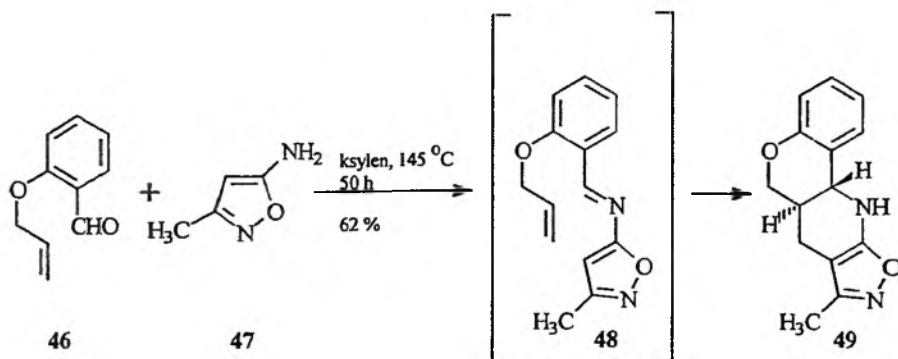
Schemat 12

2-Aza-1,3-dieny zawierające podstawniki elektronoakceptorowe są odpowiednimi komponentami dla reakcji dienowych z odwróconymi wymaganiami elektronowymi. Przykładem jest reakcja wewnątrzcząsteczkowej cykloaddycji z 2-azadienem **43** zawierającym w położeniach 3 i 4 grupy karbometoksyłowe [17], (schemat 13).

Wewnątrzcząsteczkową cykloaddycję z odwróconymi wymaganiami elektronowymi przedstawili Tietze i wsp. [18]. W reakcji kondensacji 5-aminoizoksazolu **47** z aldehydem salicylowym zawierającym ugrupowanie O-allyl **46**, utworzony *in situ* produkt przejściowy **48** o strukturze 2-azadienu reakcji cykloaddycji, prowadzącej wyłącznie do jednego diastereoizomeru (schemat 14).

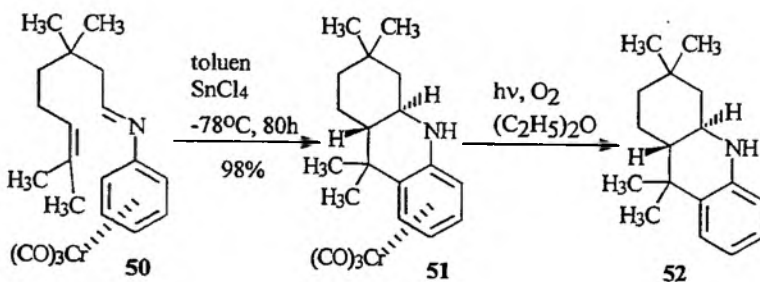


Schemat 13



Schemat 14

Wewnątrzcząsteczkowe cykloaddycje N-aryloimin [19] były stosowane w syntezie trój- i czteropięceniowych związków, np. pochodnych oktahydroakrydyny. W badaniach użyto kompleksów trikarbonylku chromu w celu zbadania diastereo selektywności reakcji cykloaddycji [20]. Kompleks iminy **50** w toluenie np. łatwo przechodził w cykloaddukt **51**, który ulegał oksydacyjnej demetalacji. Reakcja była całkowicie diastereo selektywna, gdyż prowadziła tylko do jednego związku **52** (schemat 15).

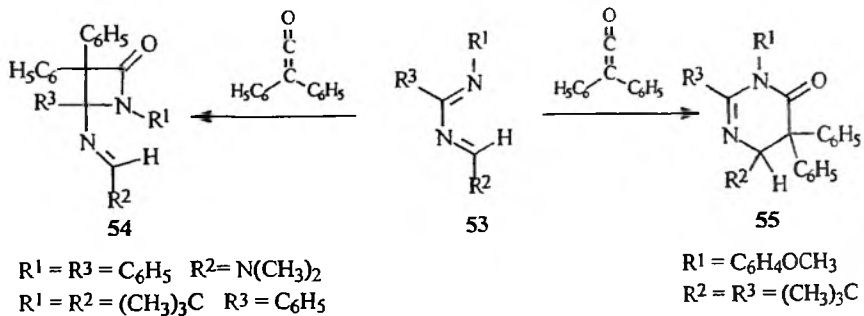


Schemat 15

## C. REAKCJE DIAZA-1,3-BUTADIENÓW

W literaturze opisane są liczne przykłady reakcji diaza-1,3-butadienów, spośród których największe zainteresowanie wzbudzają cykloaddycje 1,3-diaza-1,3-butadienów. Są one efektywną metodą syntezy wielofunkcyjnych pochodnych pirymidyny, ważnych prekursorów wielu substancji biologicznie aktywnych. 1,3-Diaza-1,3-butadieny reagują zarówno z elektrofilowymi dienofilami, np. heterokumulenami, jak i z nukleofilowymi dienofilami, np. z enaminami.

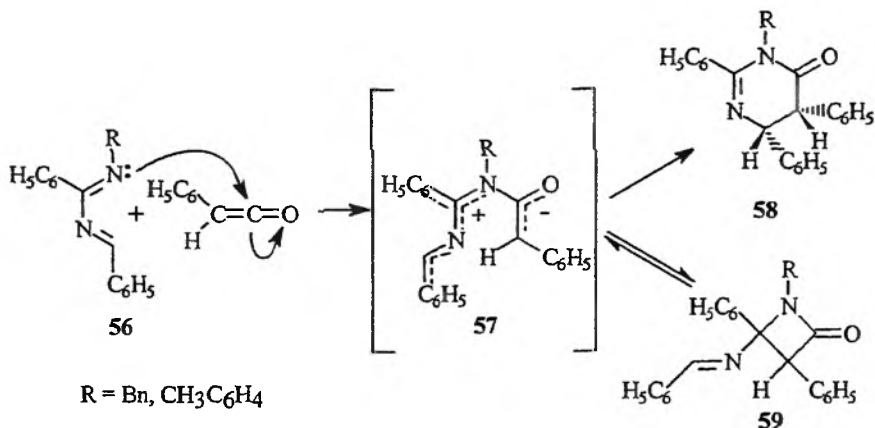
Spośród reakcji z heterokumulenami wszechstronnie badane były reakcje 1,3-diazadienów z ketenami, ze względu na dalsze zastosowanie uzyskanych cykloadduktów w syntezie pochodnych pirymidyny. Reakcje cykloaddycji 1,3-diaza-1,3-butadienów z ketenami mogą prowadzić do  $\beta$ -laktamów lub pirymidonów. Pierwsze są produktami cykloaddycji typu  $[2\pi + 2\pi]$ , a drugie powstają w cykloaddycjach  $[4\pi + 2\pi]$ . Kierunek reakcji zależy od rodzaju podstawników w diazadienie. Würtheim i wsp. [21] przeprowadzili reakcje difenylloketenu z 1,3-diazadienami **53** i stwierdzili, że o kierunku cykloaddycji decydują oddziaływania steryczne sąsiadujących podstawników w tworzących się cykloadduktach **54** i **55** (schemat 16). Oddziaływania steryczne w pierścieniach sześcioczłonowych są mniejsze niż w czteroczłonowych, dlatego reakcje z udziałem substratów zawierających duże podstawniki prowadzą raczej do pochodnych pirymidyny **55**.



Schemat 16

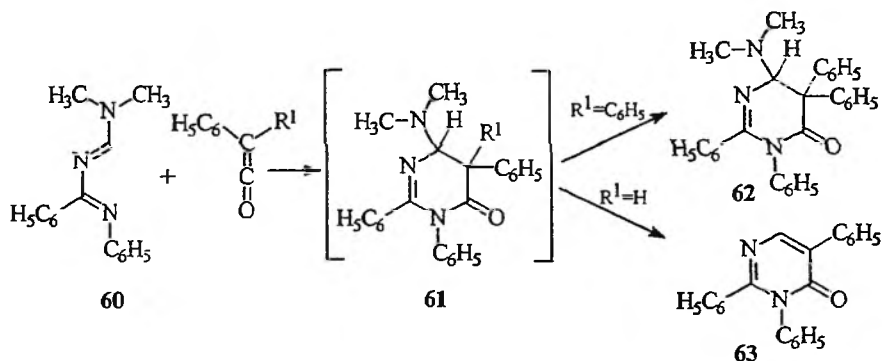
Ostatnio Rossi i wsp. [22] badali reakcje cykloaddycji ketenów z podstawionymi 1,3-diazadienami **56** i stwierdzili powstawanie zarówno  $\beta$ -laktamów **58**, jak i pirymidonów **59**. Autorzy sugerują, że  $\beta$ -laktamy są produktami reakcji kontrolowanych kinetycznie, a pirymidony są produktami reakcji kontrolowanych termodynamicznie (schemat 17).

Interesujące wyniki w dziedzinie cykloaddycji ketenów do 1,3-diazadienów uzyskali Mahajan i wsp. [23]. Autorzy badali reakcje ketenów z acyklicznymi 1,3-diazadienami zawierającymi różne podstawniki elektronodonorowe, np. alkiloaminowe lub alkilotioloowe, i stwierdzili, że mają one decydujący wpływ na dalsze przemiany tworzących się w pierwszym etapie cykloadduktów



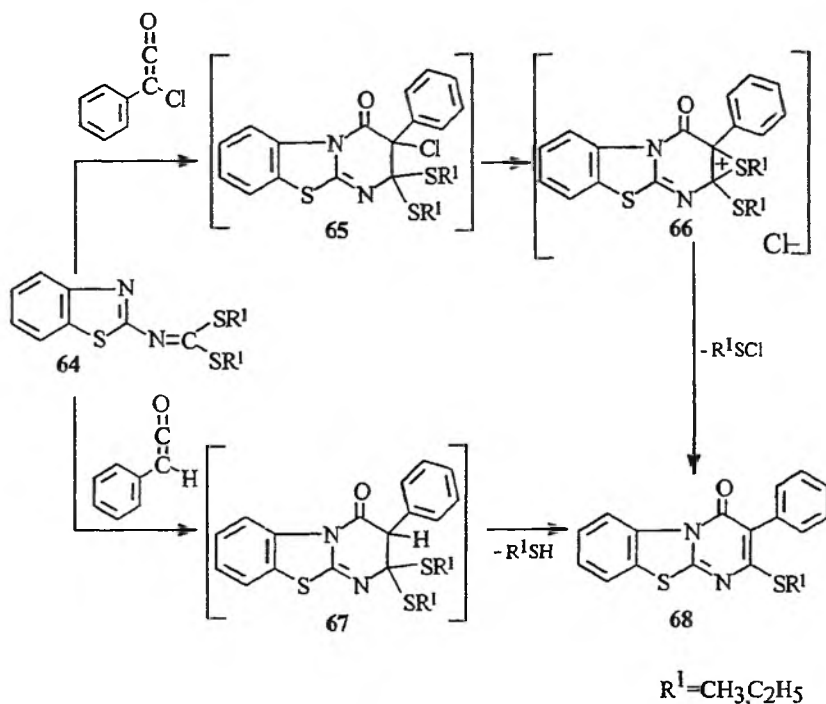
Schemat 17

typu  $[4\pi + 2\pi]$ . Na przykład w reakcji fenylketenu z 1,3-diazadieniem **60** tworzy się w pierwszym etapie cykloaddukt **61**, którego dalsza przemiana zależy od rodzaju podstawników w dienie oraz we fragmencie ketenowym (schemat 18).



Schemat 18

W naszym zespole zbadano reakcje cykloaddycji ketenów z 1,3-diazadienami, w których jedna grupa azometinowa stanowiła element strukturalny pierścienia tiazolu lub tiadiazolu, a druga grupa była podstawiona przez elektronodonorowe podstawniki. Były to grupy etylo- i metylotiolowe oraz grupa morfolinowa [24]. Stwierdzono, że w wyniku reakcji 1,3-diazadienów **64** z ketenami w pierwszym etapie tworzą się nietrwałe cykloaddukty typu  $[4\pi + 2\pi]$  **65** i **67**, które następnie stabilizują się, odszczepiając cząsteczkę alkilotiolu lub chlorku metanosulfenylowego. Odszczepienie chlorku od cykloadduktu **65** zachodzi najprawdopodobniej poprzez cykliczny stan przejściowy episiarczku **66** (schemat 19).

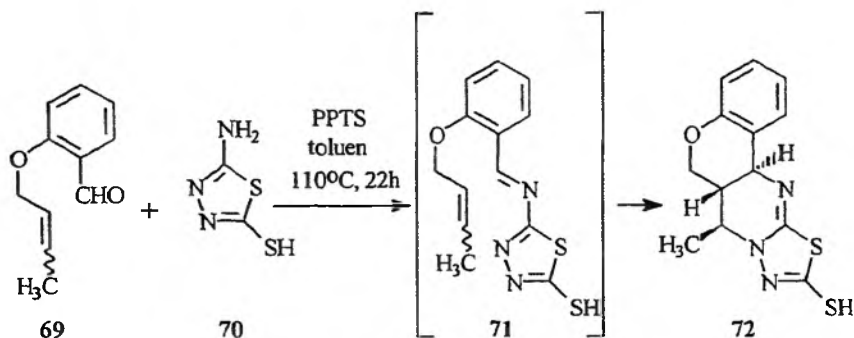


Schemat 19

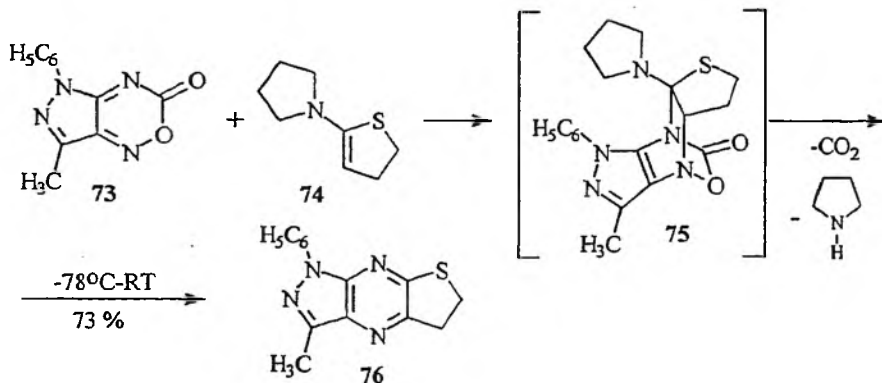
Tietze i wsp. [25] przeprowadzili reakcje wewnątrzcząsteczkowej cykloadycji 1,3-diazadienów, w których jedna grupa azometinowa była fragmentem pierścienia tiadiazolu (schemat 20). Przez kondensację 2-aminotiadiazolu **70** i aldehydu salicylowego, zawierającego podstawnik O-alkenyłowy, **69** otrzymali 1,3-diazadien **71**, który samorzutnie ulegał cykloadycji, tworząc dwa diastereoizomery w stosunku 1:11. Diastereoizomer **72** był głównym produktem reakcji. Reakcja nie była stereospecyficzna w stosunku do dienofili, dlatego autorzy zakładają, że zachodzi ona według mechanizmu dwuetapowego z udziałem produktu przejściowego **71**.

Heterodienowe cykloadycje prowadzące do tworzenia pochodnych pirydazyny przeprowadził South ze wsp. [26]. Polegały one na reakcjach 1,2-diazadienów z dienofilami zawierającymi grupy elektronodonorowe. Alternatywną drogą prowadzącą do układu pirydazyny jest cykloadycja 1,3-butadienów ze związkami azowymi, np. z estrem kwasu azodikarboksylowego [27].

Heterodienowa cykloadycja 1,4-diaza-1,3-butadienów była ostatnio zastosowana przez Heathcocka i wsp. [28] do konstrukcji układu tiofeno[2,3-b]-pirazolo[3,4-e]pirydazyny **76**, który jest elementem strukturalnym niektórych enzymów zawierających molibden. Prekursorem 1,4-diazadienu była pochodna oksadia-



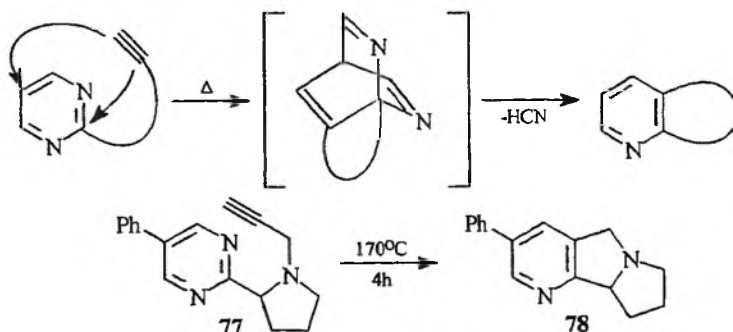
zynonu 73. Reagowała ona z enaminą 74, tworząc bicykliczny produkt przejściowy 75, który samorzutnie odszczepiał dwutlenek węgla, a następnie pirodolinę, dając trwały produkt 76 (schemat 21).



Bardzo interesującą i wartościową ze względów syntetycznych serię reakcji przeprowadził van der Plas ze wsp. [29]. Dotyczyły one wewnątrzcząsteczkowych cykloaddycji z odwróconymi wymaganiami elektronowymi. Autorzy badali reakcje heterodienowe 5-( $\omega$ -alkynylo)pirymidyn i 2-( $\omega$ -alkynylo)pirymidyn 77 oraz 5-( $\omega$ -alkynylo)pirazyn [29], (schemat 22). W badanych procesach cykloaddycje Dielsa–Aldera były etapami określającymi szybkość reakcji, ponieważ odpowiednich cykloadduktów nie udało się autorom wyizolować ani zarejestrować. Finalne produkty tworzyły się w reakcjach *retro* Dielsa–Aldera, podczas których następowała eliminacja odpowiedniego nitrylu lub cząsteczki azotu. Badania eksperymentalne zostały poparte obliczeniami za pomocą metod mechaniki kwantowej.

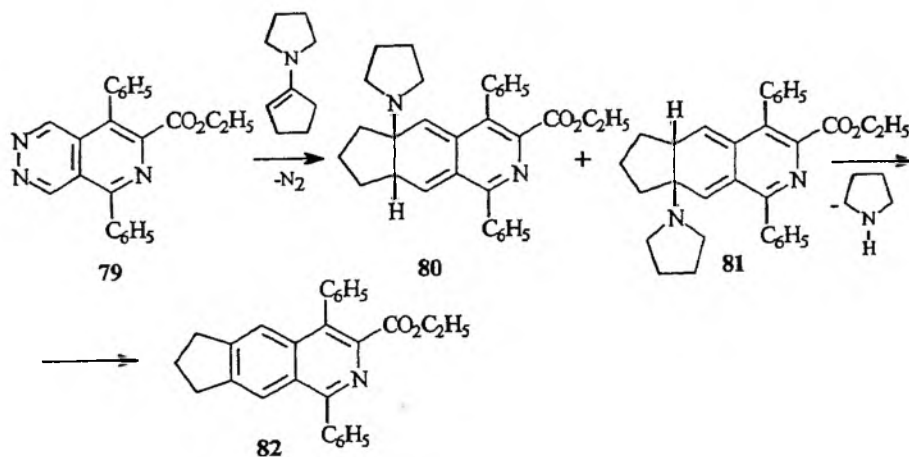
Pochodne pirydazyny reprezentujące formalnie cykliczne 2,3-diazadieny zachowują się podobnie do pochodnych pirymidyny. Przykładem jest cykloaddycja 5,7,8-trójpodstawionej pirydo[3,4-d]pirydazyny 79 z enaminami [30].





Schemat 22

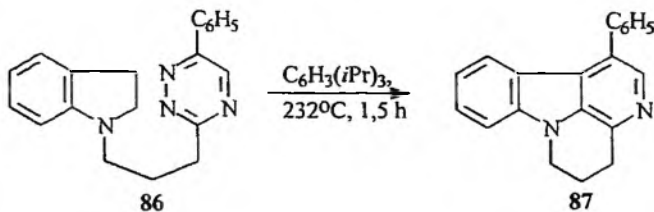
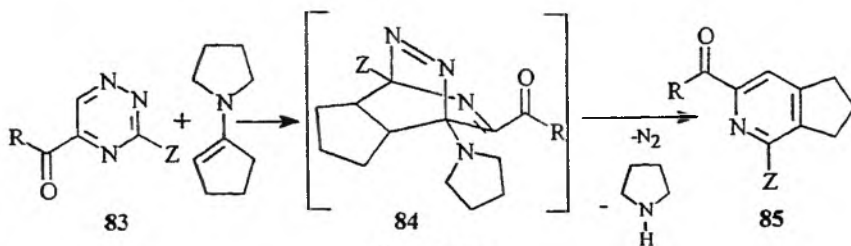
Utworzone dwa izomeryczne cykloaddukty ulegają samorzutnie reakcji *retro* Dielsa–Aldera, odszczepiając cząsteczki azotu, a pod wpływem kwasu eliminują cząsteczkę pyrrolidyny, przechodząc w trwały produkt o strukturze cykloalkanoizochinoliny **82** (schemat 23).



Schemat 23

Podobny przebieg reakcji zaobserwowano w wypadku zastosowania pochodnych 1,2,4-triazyny. Na przykład w 1997 r. Rykowski i wsp. [31] opublikowali nową metodę syntezy acylowych pochodnych pirydyny **85**, która polegała na reakcji między 5-acylo-1,2,4-triazynami **83** a enaminami. Utworzony w pierwszym etapie reakcji cykloaddukt **84** ulega stabilizacji, eliminując cząsteczkę azotu oraz drugorzędowej aminy (schemat 24).

Znane są również reakcje cykloaddycji wewnątrzcząsteczkowej z udziałem 1,2,4-triazyn. 1-indolilotrimetyleno-3(1,2,4-triazynę) **86** np. zastosowali Snyder i wsp. [32] w syntezie czteropierścieniowego szkieletu alkaloidu **87** (schemat 25).

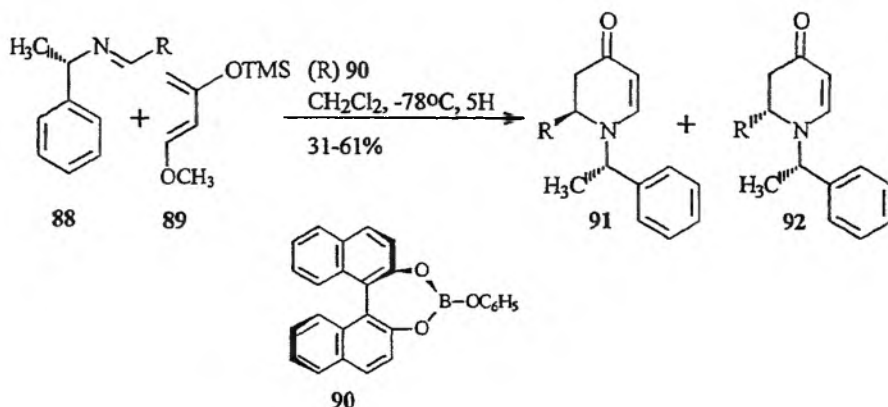


### 3. ZASTOSOWANIE AZADIENOFILI W REAKCJACH DIELSA-ALDERA

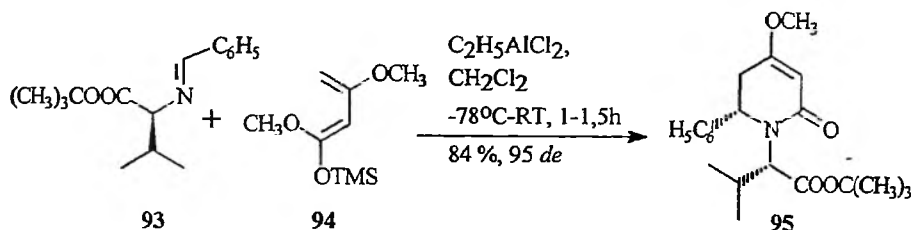
Drugi rodzaj reakcji hetero-Dielsa–Aldera, prowadzących do syntezy sześcioczłonowych związków azaheterocyklicznych, polega na cykloaddycji azadienofili z dienami zawierającymi podstawniki elektronodonorowe. Stosowane w tych reakcjach dienofile to iminy, jony iminiowe oraz nityle. Nie wszystkie iminy są efektywnymi dienofilami. Na ogół reagują one jako komponenty elektroakceptorowe. Wysoką reaktywnością odznaczają się N-sulfonyloiminy oraz N-acyloiminy, których cykloaddycje z 1,3-dienami prowadzą do pochodnych tetrahydropirydiny. Reakcje zachodzą pod wpływem ogrzewania reagentów, często są katalizowane za pomocą kwasów Lewisa i charakteryzują się znakomitą regio- oraz stereoselektywnością [33].

Cykloaddycje heterodienowe z udziałem iminowych dienofili były także badane w celu ustalenia wpływu podstawników i kwasów Lewisa [34] na selektywność reakcji. Ostatnio opublikowane prace z tej dziedziny dotyczą głównie indukcji asymetrycznej w reakcjach dienowych. Japońscy uczeni [35] stwierdzili np. bardzo wysoką stereoselektywność (95:5 i 99:1 *de*) w reakcjach cykloaddycji chiralnych imin **88**, pochodnych (*S*)-fenoletyloaminy z dienem Danishefsky'ego **89** (1-metoksy-3-(trimetylosililo)ksoxy-1,3-butadienem) w obecności chiralnego kwasu Lewisa (*R*-fenoksyboranu 2,2'-binaftolu **90**), (schemat 26).

Ostatnio opublikowane prace z tej dziedziny dotyczą głównie indukcji asymetrycznej w aza-dienowej reakcji w celu rozwoju nowej, ważnej metody stereoselektywnej syntezy biologicznie aktywnych związków. Waldman i wsp. [36] przedstawili zastosowanie chiralnych imin pochodnych czystych enancjomerycznie aminokwasów **93** z aktywnym dienem **94** (dien Brassarda) i uzyskali cykloaddukt **95** z 95% *de* (schemat 27).



Schemat 26

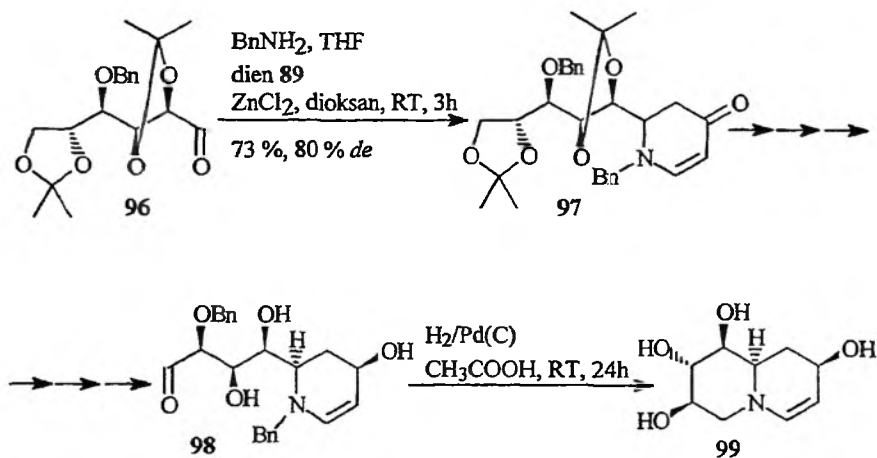


Schemat 27

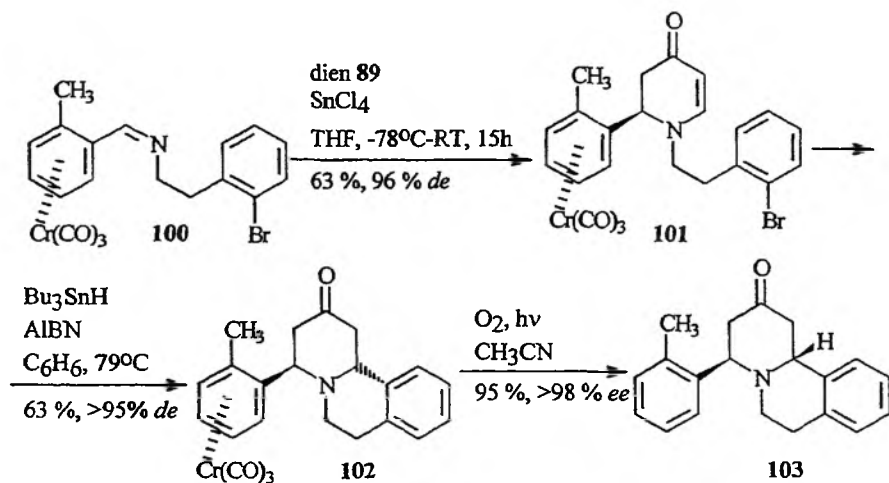
Elegancką syntezę pochodnych indolizyny i chinolizydyny przeprowadzili Herczegh i wsp. [37]. Imina utworzona *in situ* z aldehydu 96 pochodnego D-glukozy reaguje łatwo z dienem Danishefsky'ego 89, tworząc cykloaddukt 97, który był przekształcony w aldehyd 98. Hydrogenacja w warunkach kwasowych prowadziła do związku 99, analogu alkaloidu zwanego *kastanoperminą* (schemat 28).

W ostatnich latach chiralne kompleksy trikarbonylku chromu z iminami były użyte jako nowe chiralne pomocniki w reakcjach cykloaddycji azadienofili. Künding i wsp. [38], stosując kompleks iminy 100, przeprowadzili w pierwszym etapie cykloaddycję do dienu Danishefsky'ego 89. Uzyskany cykloaddukt 101 w kolejnych reakcjach rodnikowej cyklizacji i oksydacyjnej demetalacji był przekształcony w czysty enancjomerycznie produkt o strukturze benzochinolizyny 103 (schemat 29).

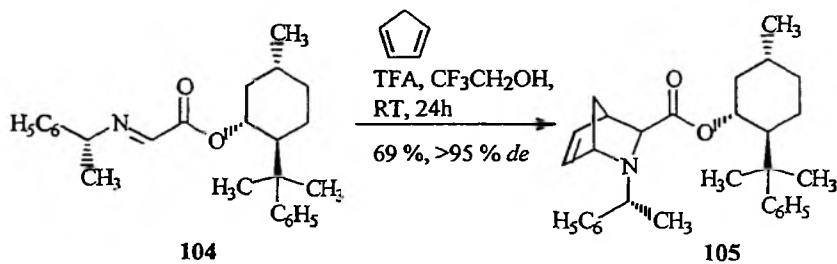
Chiralne iminy uaktywnione obecnością elektronoakceptorowych podstawników były użyte w celu zbadania stereoselektywnych azadienowych cykloaddycji. Np. Bailey i wsp. [39] przeprowadzili cykloaddycję cyklopentadienu do iminy 104, która zawierała dwa stereogenne centra i uzyskali cykloaddukt 105 z doskonałą diastereoselektywnością wynoszącą 95% *de* (schemat 30).



Schemat 28

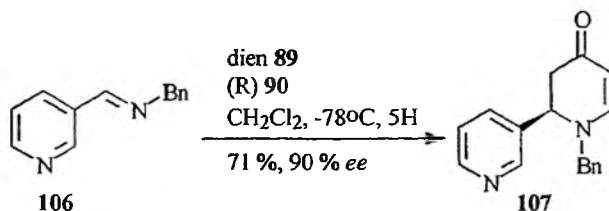


Schemat 29



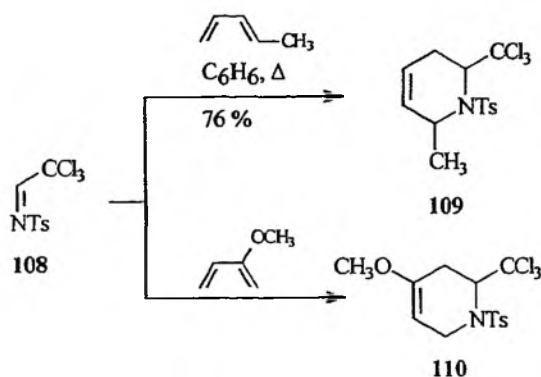
Schemat 30

Chiralne kwasy Lewisa były użyte przez Yamamoto i wsp. [40] w celu przeprowadzenia enancjoselektywnej cykloaddycji. Stosując niechiralne substraty **106** i **89** oraz chiralny katalizator **90**, zsyntetyzowano chiralny cykloaddukt **107** o wysokiej czystości optycznej (90% *ee*), (schemat 31).



Schemat 31

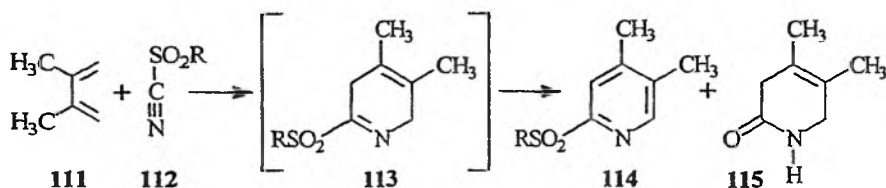
Dalsze studia dotyczące udziału azadienofili obejmują cykloaddycje N-sulfonyloimin. N-tozylloimina np., pochodna chloralu, reaguje w łagodnych warunkach z różnymi 1,3-dienami, tworząc cykloaddukty [41]. Reakcje charakteryzują się znaczną regioselektywnością. Cykloaddycja N-sulfonyloiminy **108** z (E)piperylenem prowadzi do związku **109**, podczas gdy 2-metoksy-1,3-butadien tworzy cykloaddukt **110** (schemat 32). Ta wysoka selektywność może być wytłumaczona tym, że dienofile są silnie spolaryzowane i to prawdopodobnie ma duży wpływ na stan przejściowy w reakcjach cykloaddycji.



Schemat 32

W reakcjach dienowych stosowane były także nitryle. Odznaczają się one małą reaktywnością i dlatego reakcje wymagają zastosowania bardzo wysokich temperatur –  $200\text{--}500^\circ\text{C}$ . W takich warunkach utworzone pierwotnie cykloaddukty o strukturze dihydropirydiny ulegają utlenieniu do pirydry [1]. Bardziej reaktywne okazały się sulfonylnitryle. Cykloaddycja sulfonylnitrylu **112** z acyklicznymi dienami **111** prowadzi do utworzenia pochod

dihydropirydyny 113, które samorzutnie ulegają utlenieniu do pirydyn 114 lub są hydrolizowane *in situ* przez ślady wilgoci, tworząc odpowiednie pirydony [42], (schemat 33).



#### 4. PODSUMOWANIE

Duża liczba opisanych w literaturze cykloaddycji hetero-Dielsa–Aldera świadczy o ich znaczącej wartości poznawczej. Reakcje heterodienowe stały się jedną z najważniejszych metod syntezy związków heterocyklicznych. Ich zaletą są doskonałe wydajności, w wielu wypadkach wysoka stereoselektywność, a także szeroki zakres ich stosowalności z niewielkimi ograniczeniami. W ostatnich latach daje się zauważyć częste stosowanie katalizatorów, np. chiralnych kwasów Lewisa, w celu osiągnięcia wysokiej diastereoselektywności i enancjoselektywności reakcji. Otrzymane w wyniku cykloaddycji azotowe związki heterocykliczne mogą być z kolei przekształcone w związki acykliczne, które następnie są wykorzystywane w stereoselektywnej syntezie wielofunkcyjnych alkoholi i amin. Reakcja heterodienowa ma również szerokie zastosowanie w syntezie produktów naturalnych, a także ich analogów wykazujących interesujące własności farmakologiczne.

#### PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] S. M. Weinreb, R. R. Staib, *Tetrahedron*, 1982, 38, 3087.
- [2] a) D. L. Boger, *Tetrahedron*, 1983, 39, 2869; b) D. L. Boger, *Chem. Rev.*, 1986, 86, 781.
- [3] a) L. F. Tiezte, J. Fennel, H. Geissler, G. Schultz, E. Anders, *Liebigs Ann.*, 1995, 1681; b) S. M. Bachrach, M. Liu, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 6736.
- [4] B. Serkx-Poncin, A.-M. Hesbain-Frisque, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 3261.
- [5] R. Beaudegnies, L. Ghosez, *Tetrahedron Asymmetry*, 1994, 5, 557.
- [6] a) M. Del Mar Blanco, M. A. Alonso, C. Avetano, J. C. Menéndez, *Tetrahedron*, 1996, 52, 5933; b) E. Gómez-Bengoá, A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 3497.
- [7] Y. Kitahara, A. Kubo, *Heterocycles*, 1992, 34, 1089.
- [8] a) D. L. Boger, W. L. Corbett, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 2068; b) D. L. Boger, W. L. Corbett, T. T. Curran, A. M. Kasper, *J. Am. Chem.*, 1991, 113, 1713.
- [9] Y.-S. Cheng, F. W. Fowler, A. T. Lupo, *ibid.*, 1981, 103, 2090.
- [10] B. Dufor, I. A. Motorina, F. W. Fowler, D. S. Grieson, *Heterocycles*, 1994, 37, 1455.

- [11] a) N. J. Sisti, E. Zeller, D. S. Grieson, F. W. Fowler, *J. Org. Chem.* 1997, **62**, 2093; b) I. A. Motorina, F. W. Fowler, D. S. Grieson, *ibid.*, 1997, **62**, 2098.
- [12] a) K. Wojciechowski, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 7277; b) K. Wojciechowski, *Synlett*, 1991, 571.
- [13] J. Barluenga, J. Joglar, F. J. Gonzáles, S. Fustero, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 2001.
- [14] a) J. Barluenga, F. J. Gonzáles, S. Fustero, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 397; b) J. Barluenga, F. J. Gonzáles, S. García-Granda, E. Pérez-Carreño, *J. Org. Chem.* 1991, **56**, 4456.
- [15] a) P. Bayard, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 6115; b) P. Bayard, F. Sainte, L. Ghosez, *ibid.*, 1988, **29**, 3799. c) F. Sainte, B. Serkx-Poncin, A.-M. Hesbain-Frisque, L. Ghosez, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 1428.
- [16] V. Gouverneur, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 5349.
- [17] J. Barluenga, T. M. Ballesteros, V. Gotor, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 267.
- [18] L. F. Tiezte, J. Utecht, *Chem. Ber.*, 1992, **125**, 2259.
- [19] K. Narasaka, T. Shibata, *Heterocycles*, 1993, **35**, 1039.
- [20] a) F. Linker, S. Laschat, M. Knickmeier, *Liebigs Ann.*, 1995, 985; b) O. Temme, S. Laschat, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1995, 125; c) S. Laschat, J. Lauterwein, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 2856.
- [21] P. Luthardt, E.-U. Würthwein, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 921.
- [22] E. Rossi, G. Abbiati, E. Pini, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 14107.
- [23] a) R. Niva, N. Katagiri, T. Kato, *Chem. Pharm. Bull.* 1984, **32**, 4149; b) S. N. Mazumdar, I. Ibnu Saud, M. P. Mahajan, *Tetrahedron Lett.* 1986, **27**, 5875; c) S. N. Mazumdar, M. P. Mahajan, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 1473; d) S. N. Mazumdar, S. Mukherjee, A. K. Sharma, D. Sengupta, M. P. Mahajan, *ibid.*, 1994, **50**, 7579; e) A. K. Sharma, M. P. Mahajan, *Heterocycles*, 1995, **40**, 787; f) P. D. Dey, A. K. Sharma, N. Rai, M. P. Mahajan, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 7459.
- [24] K. Bogdanowicz-Szwed, M. Krasodomska, *Monatsh. Chem.*, 1996, **127**, 1273.
- [25] L. F. Tiezte, G. Ketschau, *Topics in Current Chemistry* 189, red. P. Metz, 1997, 60.
- [26] M. S. South, T. L. Jakuboski, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **27**, 5875.
- [27] G. Ferguson, A. J. Lough, D. Mackay, G. Weeratunga, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1991, 3361.
- [28] A. Ganesan, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 6155.
- [29] a) A. W. Werner, J. M. Veurink, A. T. M. Marcelis, H. C. van der Plas, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 1643; b) A. W. Werner, A. Frissen, A. T. M. Marcelis, H. C. van der Plas, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 3000.
- [30] a) N. Haider, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 3959; b) N. Haider, *ibid.*, 1992, **48**, 7173.
- [31] A. Rykowski, T. Lipińska, *Polish J. Chem.* 1997, **71**, 83.
- [32] a) J.-H. Li, J. K. Snyder, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 1485; b) S. C. Benson, J.-H. Li, J. K. Snyder, *J. Org. Chem.* 1992, **57**, 5285.
- [33] S. M. Weinreb, J. I. Levin, *Heterocycles*, 1979, **12**, 212; b) H. Waldmann, *Synthesis*, 1994, 535.
- [34] a) L. Le Coz, C. Veyrat-Martin, L. Wartski, J. Seyden-Penne, C. Bois, M. Philoche-Levisalles, *J. Org. Chem.* 1990, **55**, 4870; b) S. Kobayashi, H. Ishitani, S. Nagayama, *Synthesis*, 1995, 1195.
- [35] K. Hattori, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 1749.
- [36] H. Waldmann, M. Braun, H. Dräger, *Tetrahedron Asymmetry*, 1991, **2**, 1231.
- [37] a) P. Herczegh, I. Kovács, L. Szilágyi, F. Sztaricskai, A. Berecibar, C. Riche, A. Chiaroni, A. Olesker, G. Lukacs, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 2969; b) P. Herczegh, I. Kovács, L. Szilágyi, F. Sztaricskai, *ibid.*, 1994, **50**, 13671; c) P. Herczegh, I. Kovács, L. Szilágyi, M. Zsély, F. Sztaricskai, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 3133.
- [38] E. P. Kündig, L. H. Xu, P. Romanens, G. Bernardinelli, *Synlett*, 1996, 270.

- [39] a) P. D. Bailey, D. J. Lodesbrough, T. C. Hancox, J. D. Heffernan, A. B. Homes, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 2543; b) P. D. Bailey, G. R. Brown, F. Korber, A. Reed, R. D. Wilson, *Tetrahedron Asymmetry*, 1991, 2, 1263; c) P. D. Bailey, R. D. Wilson, G. R. Brown, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1991, 1337.
- [40] a) K. Ishihara, A. Miyata, K. Hattori, T. Tada, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 10520. b) K. Hattori, H. Yamamoto, *Synlett.*, 1993, 129.
- [41] a) G. Kresze, R. Albert, *Chem Ber.*, 1964, 97, 490. b) G. Kresze, U. Wagner, *Liebigs Ann.*, 1972, 762, 106.
- [42] a) A. M. van Leusen, J. C. Jagt, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 21, 971. b) A. M. van Leusen, J. C. Jagt, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 564.

Praca wpłynęła do Redakcji 17 marca 1998



**EKSTAZA I UDREKA,  
CZYLI O CHEMII TAKSOLU**  
**THE STORY OF TAXOL:  
ECSTASY AND TORMENT**

**Karol Kacprzak**

*Zakład Chemii Produktów Naturalnych, Wydział Chemii UAM,  
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań*

---

Abstract

Wstęp

1. Zagadnienia podstawowe: aktywność taksolu
  2. Dostępność – produkcja taksolu
    - 2.1. Naturalnie występujące związki ze szkieletem taksanu
    - 2.2. Biosynteza i metabolizm taksolu i taksanów
    - 2.3. Izolacja taksolu z *Taxus brevifolia*
    - 2.4. Produkcja biotechnologiczna taksolu
    - 2.5. Semisynteza taksolu, synteza łańcucha bocznego taksolu
      - 2.5.1. Metody z wykorzystaniem asymetrycznego dihydroksylowania i epoksydowania
      - 2.5.2. Synteza poprzez  $\beta$ -laktam
      - 2.5.3. Metody chemoenzymatyczne
    - 2.6. Synteza totalna taksanów (taksolu)
  3. Pochodne taksolu – taksoidy. Zależność aktywności od struktury (studia SAR)
  4. Perspektywy
- Piśmiennictwo cytowane
-

## ABSTRACT

Taxol (1), a highly functionalised complex diterpenoid originally derived from the bark of Pacific yew, has received in recent decade wide attention of scientists in all fields of life sciences and chemistry, after the discovery of its strong and unique anticancer properties. Fast and spectacular career of this molecule (Tab. 1) is a subject of the present review.

The large scale of research on taxol is the consequence of public and commercial response to successful treatment of various cancer diseases and impossibility of solving basic technological and intellectual problems such as: production, drug formulation, structure-activity relationship elucidation.

The discussion is divided into following sections:

1. Activity and pharmacological phenomena of taxol.
2. Production of taxol by biotechnological and chemical methods, including synthesis of taxol side chain.
3. Structure-activity relationship (SAR) of taxoids.

After Horwitz reported in 1979 a strongly antimitotic activity of taxol [3], interest in developing the pharmacology and biochemistry of this class of natural products increased.

Taxol molecule promotes anticancer activity by enhancing polymerization of tubulin and stabilization of microtubules [6]. This process has the effect of inhibiting the normal dynamic reorganization of the cytoskeleton (which consists of microtubules) that is necessary for interphase and cell division in mitosis [4].

Taxol and taxotere are successfully used for the treatment of a variety of cancers, in particular ovarian and breast cancer [10, 11].

The biggest problem hindering wider application of this drug is its limited availability from natural sources. One kg of *Taxus brevifolia* bark yields only 100–170 mg of taxol, after long and complicated extraction procedure. Since the yew is slow growing species this method of obtaining the drug is controversial and unprofitable (see Scheme 2). An alternative source of taxol is semisynthesis (see Scheme 3) [48], where natural precursor of taxol 10-deacetylbaaccatin (10-DAB) can be extracted from regenerable twigs of popular yew *Taxus baccata* [32] and after coupling with synthetically prepared side chain (see Tab. 2 and references cited therein) can be converted to taxol or taxotere.

Taxol has also been prepared by a number of total syntheses [66–70] but none of these is expected to enter the phase of commercial production. Biotechnological approaches to production by tissue culture [27–31] or fungi cultivation [24] have been reported.

Studies in the area of taxoids structure-activity relationships have first demonstrated two basic principles. The so-called 'southern' substituents, such as C-2 benzoate and the side chain, are crucial for the activity. 'Northern'

---

substituents at C-7, C-9 and C-10 can be changed without drastic effect on the activity. The role of the substituents at C-1, the oxetane ring and diterpenoid core modifications are less well understood.

There are many reports of significant activity of highly transformed taxoids, including those with: modified ABC core (Scheme 15, [92-93]), open C-ring structure (Fig. 2, [96]) and aromatic C-ring (Fig. 2, [94]).

These results indicate the possibility of obtaining a synthetic, structurally simplified variant of taxol.

---

---

## WSTĘP

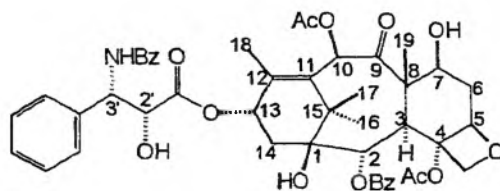
Jednym z podstawowych działań chemików jest konstruowanie w laboratorium oraz poszukiwanie w środowisku naturalnym związków chemicznych o zaplanowanej aktywności. Jakkolwiek istnieje wiele spektakularnych osiągnięć chemii w podnoszeniu standardu życia i rozwoju cywilizacyjnym w ogólności (odkrycie antybiotyków, pestycydów, synteza polimerów itd.), ilość potrzeb jest ciągle ogromna i stale rośnie. Wśród nich podstawowe miejsce zajmuje opracowywanie nowych i ulepszanie istniejących farmaceutyków. Oczekiwania w tym względzie są szczególne, jeśli zważyć, że około 60% chorób nie ma satysfakcjonujących metod leczenia, włączając w nie choroby nowotworowe, układu krążenia czy zakażenia bakteryjne i wirusowe.

Poszukiwania nowych związków — potencjalnych lekarstw — stanowią zatem podstawę wielu prac, prowadzonych przez potężne koncerny farmaceutyczne i ośrodki akademickie. Wśród strategii pozyskiwania nowych substancji wyróżnić można dwa podejścia: losowe (bez gwarancji sukcesu), czyli *screening* — poszukiwanie związków aktywnych w środowisku i poprzez syntezę chemiczną, oraz racjonalne (*rational drugs design*, z dużym prawdopodobieństwem sukcesu), polegające na projektowaniu *de novo* aktywnych substancji. W chwili obecnej przytłaczająca większość stosowanych leków pochodzi ze *screeningu* lub z syntezy chemicznej, jednak rozwój biologii molekularnej (definiującej choroby jako określone zaburzenie na poziomie cząsteczkowym) i strukturalnej (pozwalającej na wgląd w strukturę i dynamikę biomolekuł, np. enzymów czy receptorów) oraz doskonalenie metod modelowania molekularnego i znajomości relacji między strukturą a aktywnością związków chemicznych, rokuje duże nadzieje na wzrost znaczenia „racjonalnej” strategii pozyskiwania substancji chemicznych w przyszłości.

Ze względu na częstość (statystycznie druga przyczyna zgonów w USA) i niskie możliwości wyleczenia, choroby nowotworowe są jednym z największych wyzwań nauki. Ich terapia obejmuje metody chirurgiczne, radioterapię, hormono- i chemioterapię oraz terapię genową. Szczególne miejsce wśród podanych metod przypada chemioterapii, bynajmniej nie z powodu rewelacyjnej skuteczności poszczególnych medykamentów, lecz z braku lepszych sposobów walki z nowotworami (obietująca terapia genowa jest jeszcze niedostępna, zresztą jej wysoka cena będzie ograniczać masowe wykorzystanie). Niedoskonała farmakoterapia stanowi zatem nieustające wyzwanie do podejmowania kolejnych prób znalezienia bądź syntezy nowych, skuteczniejszych cytostatyków.

Wielkim sukcesem programu poszukiwawczego nowych leków antyrakowych organizowanego w końcu lat 60. przez National Cancer Institute (NCI, USA) [1] stało się odkrycie niezwykle silnych właściwości cytostatycznych ekstraktu z cisa (*Taxus brevifolia*). W 1971 r. zespół Wani wyizolował, ustalił

strukturę oraz zaproponował nazwę\* aktywnego składnika ekstraktu 1 [2], a od 1979 roku, kiedy Horwitz wyjaśnił mechanizm działania cytostatycznego [3], rozpoczął się spektakularny i dynamiczny rozwój chemii i farmakologii taksolu, co ilustruje tab. 1.



1

Taksol: struktura i numeracja pozycji

Tabela 1. Historia chemii i farmakologii taksolu

Wczesne lata 60.	Rozpoczęcie przez NCI programu <i>screeningowego</i>
1962	Barclay zebrał próbki cisu <i>Taxus brevifolia</i> (Oregon, USA)
1971	Ustalenie struktury taksolu metodą rentgenograficzną
1979	Horwitz obserwuje polimeryzację tubuliny i stabilizację cytoszkieletu pod wpływem taksolu [3]
1983	Pierwsza faza badań klinicznych
1988	Drua faza badań klinicznych
	Semisynthese taksolu z 10-deacetylobakkatyny (10-DAB)
1990	Rejestracja taksolu (FDA) jako leku przeciwko rakowi jajników
1992	Rejestracja taksolu jako leku przeciwko rakowi piersi
1993	Rozpoczęcie prób klinicznych nad taksoterem
1994	Synteza totalna taksolu: Holton [67], Nicolaou [66]
Koniec lat 90.	Obecnie znanych jest ponad 200 struktur taksoidów naturalnych oraz ponad 100 syntetycznych analogów [12]

NCI nazwał taksol najbardziej obiecującym środkiem przeciwrakowym ostatnich 15 lat. Kariera taksolu, której dramatyczny przebieg, mam nadzieję, dobrze zilustruje tytuł, oparta jest na kilku cechach tego związku. Spośród nich wysoka aktywność cytostatyczna i możliwość skutecznej terapii niektórych rodzajów nowotworów oraz niedostępność tej substancji (przy kolosalnym popycie) niewątpliwie stymulowały prace prowadzone przez chemików, biotechnologów i farmaceutów. Niedostępność oraz bardzo słaba rozpuszczalność taksolu były bezpośrednimi przyczynami rozpoczęcia badań nad syntezą pochodnych o zwiększonej rozpuszczalności oraz prób określenia minimum wymogów strukturalnych, niezbędnych do utrzymania aktywności cytostatycznej

\* Taksol jest zarejestrowaną nazwą handlową firmy Bristol-Myers-Squibb (właściwą nazwą jest paclitaxel); w pracy produkty naturalne zawierające szkielet taksanu nazywano taksanami (ang. taxanes), syntetycznie otrzymane pochodne nazywano taksoidami (ang. taxoids); Taksote: jest zarejestrowaną nazwą handlową firmy Rhône-Poulenc Rorer (nazwa zwyczajowa – doc-taxel).

(studia SAR); zaczęto też projektować uproszczone (a więc zwykle łatwiej dostępne) aktywne analogi.

Unikalne działanie cytostatyczne jest przedmiotem badań farmakologów i biologów. Nie ma w obszarze nauk przyrodniczych dyscypliny, dla której taksol nie stałby się w ostatnich latach obiektem lub narzędziem badań.

Historia taksolu ma w zamyśle autora zilustrować dodatkowo dynamikę rozwoju nauki (nie tylko chemii!) pod wpływem odkrycia ciekawej, potencjalnie użytecznej cząsteczki. W wypadku taksolu jest to szczególnie jaskrawe, gdyż, jak wspomniano, właściwości tego produktu nie pozwoliły na jego bezkolizyjne i szybkie wykorzystanie.

Wiele zasadniczych problemów chemii i farmakologii taksolu, ciągle nie rozstrzygniętych w sposób zadowalający, na pewno spowoduje dalsze zainteresowanie tą molekułą.

Materiał zebrany w pracy podzielono na 3 części. W pierwszej omówiono tematykę związaną z mechanizmem aktywności cytostatycznej taksolu. W części drugiej dyskutowano problem dostępności taksolu, na treść trzeciej części składa się prezentacja materiału dotyczącego studiów nad zależnością między strukturą a aktywnością taksolu i pochodnych.

## 1. ZAGADNIENIA PODSTAWOWE: AKTYWNOŚĆ TAKSOLU

Jedną z cech odróżniających komórki nowotworowe od komórek prawidłowych jest niekontrolowany i bezustanny podział (w konsekwencji przyrost ilości i masy — wzrost guza) tych pierwszych. Proces podziału komórki — mitozą — jest zatem potencjalnie dobrym miejscem ingerencji farmakologicznej, której owocem może być zahamowanie podziału komórek. Należy jednak pamiętać, że choć częstotliwość podziałów komórek dojrzałych tkanek jest niewielka, to istnieją komórki prawidłowe dzielące się cały czas, np. szpiku kostnego, które również ulegać będą działaniu środków antymitotycznych i decydować o objawach ubocznych chemioterapii.

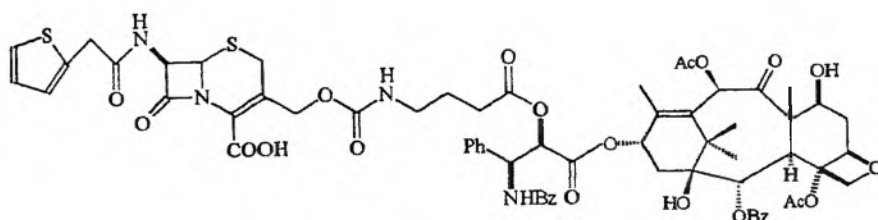
Działanie na poziomie mitozy wyrażać się może poprzez wpływ na dynamikę cytoszkieletu komórki, który (w odpowiednim momencie życia komórki) formuje jej aparat podziałowy, niezbędny do realizacji podziału. Cytoszkielet komórki tworzą mikrotubule zbudowane z dwóch rodzajów białek —  $\alpha$ - i  $\beta$ -tubulin, które poprzez ukierunkowane reakcje: polimeryzacji-depolimeryzacji zapewniają ich dynamiczną równowagę, a w konsekwencji poprawność funkcjonowania cytoszkieletu [4]. Właśnie na wspomnianą równowagę działają znane związki antymitotyczne: kolchicyna, winblastyna, taksol i wyizolowany niedawno z bakterii rodzaju *Sorangium* nowy, obiecujący cytostatyk o mechanizmie działania podobnym do taksolu — epotilion [5]. Dwa pierwsze hamują polimeryzację tubulin, taksol przeciwnie, silnie aktywuje łączenie się tubulin w niefunkcjonalne dimery oraz hamuje depolimeryzację mikro-

tubul [6]. Brak funkcjonalnego cytoszkieletu (złożonego z mikrotubul) i nie-  
możność utworzenia sprawnego wrzeciona podziałowego podczas mitozy pro-  
wadzą do śmierci komórki.

Fenomen polimeryzacji tubuliny w obecności taksolu pozwolił na opraco-  
wanie metod analitycznych mierzących skuteczność tego oddziaływania [7]  
i oprócz testów na cytotoksyczność prowadzonych na liniach komórek nowo-  
tworowych jest podstawowym narzędziem oceniającym aktywność taksolu i je-  
go analogów – taksoidów.

Obecnie taksol stosowany jest do leczenia nowotworów jajników, piersi  
i płuc. Stosuje się terapie łączone z innymi chemioterapeutykami, np. nieor-  
ganicznym cytostatykiem – *cis*-platyną. Najczęściej spotykanymi objawami  
ubocznymi związanymi z leczeniem za pomocą taksolu są: uszkodzenia szpiku,  
odczyny uczuleniowe, neurotoksyczne (w zależności od dawki), zaburzenia  
czynności układu krążenia i przewodu pokarmowego [8].

Ciekawe rozwiązanie farmakologiczne rozwiązujące częściowo problem  
toksyczności taksolu zaproponował zespół Cartera [9]. Kuracja jest dwuetapo-  
wa i polega w pierwszej fazie na podaniu koniugatu przeciwciała odnajdującego  
główną tkankę nowotworową z enzymem –  $\beta$ -laktamazą. Kolejnym etapem jest  
podanie taksolu z dołączoną resztą cefalosporyny w pozycji 2' (1.1)



1.1

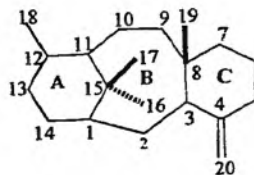
Taka pochodna jest słabo aktywna i dopiero w obecności enzymu, który  
odcina cefalosporynę w tkance nowotworowej, wolny taksol działa bezpośred-  
nio na komórki nowotworowe. Omija się w ten sposób problem użycia dużych  
dawek taksolu, co redukuje jego toksyczność. Osiągnięcia terapeutyczne są  
przedmiotem między innymi prac [10, 11].

## 2. DOSTĘPNOŚĆ – PRODUKCJA TAKSOLU

Zagadnieniu pozyskania wystarczających ilości taksolu poświęcono ogro-  
mną liczbę prac. Wykorzystano wszystkie dostępne strategie działania, tj. izola-  
cję, semisyntezę, syntezę totalną oraz metody biotechnologiczne – produkcję  
za pomocą kultur tkankowych i grzybów.

## 2.1. NATURALNIE WYSTĘPUJĄCE ZWIĄZKI ZE SZKIELETEM TAKSANU

Wszystkie naturalnie występujące taksany charakteryzuje obecność pięścieniowego szkieletu taksanu, czyli tricyklo[9.3.1.0]<sup>3,8</sup>pentadekanu (2).



2

Do 1994 r. w wyniku intensywnych badań szczególnie gatunku *Taxus* znaleziono w naturze więcej niż 200 związków zawierających szkielet taksanu. Ponad 100 pochodnych zostało otrzymanych w drodze syntezy chemicznej [12]. Kilka związków prezentujących bogactwo możliwości strukturalnych tej klasy produktów naturalnych przedstawia rys. 1.

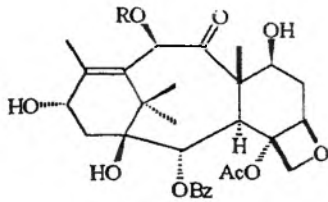
Wśród wymienionych substancji na uwagę zasługuje 10-deacetylobakkatyna (10-DAB, 2.1) izolowana z popularnego gatunku cisa *Taxus baccata* i stosowana jako substrat w semisyntezie taksolu (pkt 2.5) oraz taksyniny 1 i B o właściwościach hamujących aktywność P-glikoproteiny w transporcie leków [13].

Jakkolwiek zdecydowana większość tych związków zachowuje tricykliczny szkielet ABC taksolu, istnieją analogi z pięcioczłonowym pierścieniem A, np. taksuspina Q lub z układem *seko*-pierścieni BC, np. kanadensen, czy dodatkowym mostkiem eterowym między C-18 a C-19, np. taksuspiny S i T. Najwięcej różnic dotyczy podstawników (liczby grup hydroksylowych, reszt acylowych itd.) oraz obecności 4-członowego pierścienia D, który bardzo często zastępowany jest przez egzocykliczne wiązanie podwójne przy C-4 (np. taksyniny 1 i B).

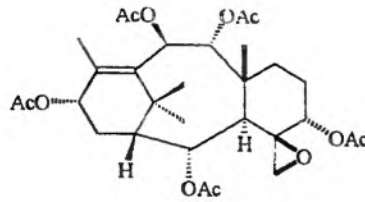
## 2.2. BIOSYNTeza I METABOLIZM TAKSOLU I TAKSANÓW

Szkielet taksanów powstaje w drodze cyklokondensacji pirofosforanu geranylogeraniolu do 4,11-taksadienu (2.2), [16]. Kolejnym etapem jest hydroksylacja 2.2 prowadząca do dienolu 2.3. Pierwszy etap – biosynteza prekursora 2.2 – jest katalizowany przez specyficzną syntezę taksanową. Znalaziona została również sekwencja DNA kodująca ten enzym [17]. Stereospecyficzna 5- $\alpha$  hydroksylacja i migracja wiązania podwójnego zachodzi pod wpływem wyizolowanej ostatnio hydroksylazy taksadienowej [18]. Schemat 1 prezentuje przebieg biosyntezy.

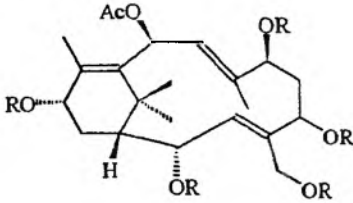




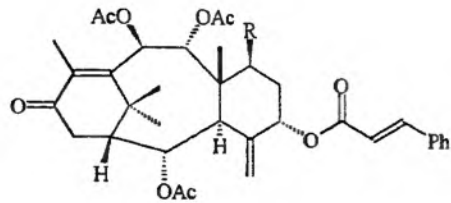
2.1 10-DAB (R=H)  
bakkatyna (R=Ac) (*Taxus baccata*)



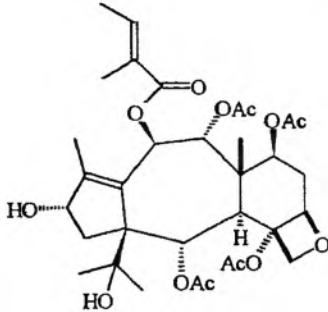
Bakkatyna 1



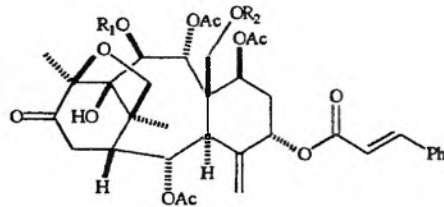
Kanadensen (*Taxus canadensis*) [14]  
R = H, Ac



Taksyniny 1 (R=H)  
B (R=OAc)  
(*Taxus cuspidata*) [13]



Q

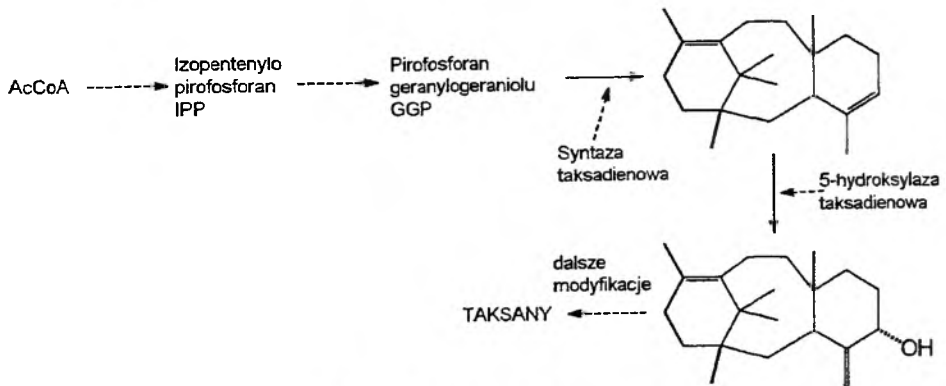


S (R<sub>1</sub>=Ac, R<sub>2</sub>=H)

T (R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Ac)

Taksuspiny (*Taxus cuspidata*) [15]

Rys. 1. Przykłady naturalnie występujących taksanów



Schemat 1. Biosynteza taksanów

Prekursorem łańcucha bocznego jest fenyloalanina, z której w wyniku enzymatycznej reakcji przesunięcia-1,2 grupy aminowej, katalizowanej aminomutazą fenyloalaniny, powstaje  $\beta$ -aminokwas (jest to pierwsza tego typu reakcja zaobserwowana w świecie roślin). Hydroksylacja pozycji  $\alpha$  łańcucha  $\beta$ -aminokwasu prowadzi do fenyloizoseryny [14].

Wiele innych problemów związanych z biosyntezą taksanów przedstawia opublikowana niedawno praca przeglądowa Rohra [19].

Poznano już metabolizm taksolu u szczurów [20] i człowieka, u którego głównym metabolitem jest  $6\alpha$ -hydroksytaksol [21]. Badane są również mikrobiologiczne transformacje taksanów, szczególnie za pomocą grzybów, w kontekście możliwości transformacji innych łatwiej dostępnych taksanów do taksolu [22, 23].

Oprócz gatunku *Taxus*, którego szereg odmian produkuje związki taksanowe, wyizolowano również patogenne grzyby, np. żyjący w korze *Taxus brevifolia* grzyb *Taxomyces andreanae*, który w kulturach *in vitro* produkuje taksol [24], a także grzyb *Altenaria alternata* ssp. [25]. Przypuszcza się, że umiejętność biosyntezy taksanów nabyły te organizmy poprzez transfer odpowiednich genów od cisa [19].

### 2.3. IZOLACJA TAKSOLU Z *TAXUS BREVIFOLIA*

Właściwości trujące cisu znane były już w starożytności. Juliusz Cezar w swoich pismach mówi o samobójstwie wodza Galów – Catuvolcusa, który nie mogąc z racji wieku podołać trudom walki, popełnił samobójstwo pijąc wywar z cisu. Z czasów greckich pochodzi nazwa gatunku *Taxus*, którą tłumaczy się jako trujący. W tradycji celtyckiej cis był uznany za drzewo święte. Poza tym cis pojawia się również w literaturze, m.in. w *Hamlecie*, *Makbecie* i powieści Agaty Christie *A Pocket Full of Rye*. W wiekach średnich drewno cisu było cennym materiałem m.in. do wyrobu łuków, a Polska, na terenie której istniały wielkie zasoby lasów z dominacją cisu, była liczącym się producentem i eksporterem jego drewna. W 1856 r. wyizolowano z cisu mieszaninę metabolitów taksanowych (taksynę) i przypisano jej toksyczne właściwości. Od 1971 r. datuje się renesans zainteresowania gatunkiem *Taxus* w kontekście produkowanych przezeń metabolitów wtórnych.

Rodzina *Taxaceae* dzieli się na kilka gatunków, spośród których *Taxus brevifolia* (pol. cis krótkoigły) jest najwydajniejszym producentem taksolu. Jego zawartość w korze drzewa nie przekracza 100–150 mg/kg. Oznacza to, że wyprodukowanie 1 kg taksolu metodą izolacji pochłonie ok. 3000 drzew, a taka ilość stanowi lek dla 500 pacjentów (notabene tylko w USA rocznie notuje się 45 tys. zgonów z powodu raka piersi). Dylemat: istnienie wolno rosnącego i zagrożonego gatunku *T. brevifolia* czy produkcja taksolu metodą izolacji doprowadzi do wielu kontrowersji ekologicznych (schemat 2) oraz wtórnie do powstania

czarnego rynku kory cisu (taki proceder karany był grzywną w wysokości 10.000 \$). W latach 1987, 1988 oraz w 1989 każdorazowo zebrano 27 tys. kg kory cisu (co odpowiada ok. 12 tys. drzew), a w latach 1991–1992 zebrano w sumie 720 tys. kg kory (z ok. 216 tys. drzew), [26].

100-letnie drzewo = 3 kg kory ~ ok. 300 mg taksolu  
1 kg taksolu ~ 10.000 kg kory ~ 3000 drzew ~ 500 pacjentów

Schemat 2. Kontrowersje ekologiczne wokół izolacji taksolu

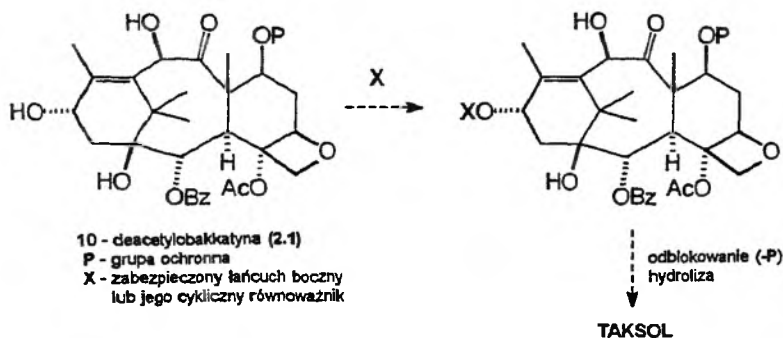
#### 2.4. PRODUKCJA BIOTECHNOLOGICZNA TAKSOLU

Produkcja biotechnologiczna cennych substancji jest atrakcyjną alternatywą, zwłaszcza w wypadku ograniczonych możliwości izolacji czy nieopłacalności syntezy totalnej. Do bioprodukcji taksolu próbuje się wykorzystać kultury komórkowe różnych gatunków, np. *Taxus brevifolia* [27], czy kultury tkanki kallusowej *Taxus cuspidata* lub *T. canadensis* [28, 31]. Niestety, wydajność syntezy taksolu jest niska, najwyższą produktywnością było osiągnięcie 153 mg taksolu w 1 dm<sup>3</sup> w ciągu 6 tygodni. W 1996 r. grupa Yukimune z Bioscience Laboratory (Mitsuzi Petrochemical Industries) zaobserwowała, że dodatek jasmonianu metylu w kulturze pozwala na uzyskanie 300 mg taksolu w 1 dm<sup>3</sup> w ciągu 2 tygodni [29]! Istnieje doniesienie o możliwości produkcji ponad 100 mg taksolu w 1 dm<sup>3</sup> pożywki w ciągu 5 dni [30]. Duże nadzieje związane są z produkcją taksolu przez grzyby, wspomniany patogenny grzyb *Taxomyces andreanae* produkuje taksol w kulturach *in vitro* [24].

#### 2.5. SEMISYNTENZA TAKSOLU

Masowa produkcja taksolu realizowana jest obecnie poprzez 10-deacetylobakkatynę (10-DAB, 2.1). Związek ten ma szkielet taksolu wraz ze wszystkimi grupami funkcyjnymi i poprawną stereochemią. 10-DAB jest stosunkowo łatwo dostępnym produktem, izolowanym z igieł popularnego gatunku cisa *Taxus baccata* (wydajność ok. 1 g z 1 kg suchych igieł [32]). 10-DAB, po zablokowaniu grupy hydroksylowej C-7, poddaje się estryfikacji z syntetycznie otrzymanym łańcuchem bocznym lub jego ekwiwalentem cyklicznym. Ostatnim etapem jest odblokowanie grup funkcyjnych i ewentualna hydroliza cyklicznej pochodnej prowadząca do łańcucha (Schemat 3). Stosowane metody estryfikacji 10-DAB przedstawia tab. 2.

Łańcuch boczny taksolu niezbędny w semisyntezie stanowi (2*S*,3*R*)-*N*-benzyllofenyloizoseryna. Ponieważ fragment ten jest konieczny do utrzymania własności cytostatycznych taksolu (za jego pomocą realizuje się wiązanie taksolu z tubuliną) [33], opracowano wiele metod jego syntezy i łączenia (estryfikacji) z 10-DAB. Aminohydroksykwasy ten musi być syntezowany w postaci diastereoizomeru (2*R*,3*S*), gdyż, jak wykazano [34], inne stereoizomery nie są znacząco aktywne.



Schemat 3. Synteza taksolu z 10-DAB [48]

Opracowano imponującą liczbę metod syntezy łańcucha [35], najważniejsze z nich będą dyskutowane w dalszej części rozdziału. Wśród tych syntez daje się zauważyć dwie wyraźne strategie operacyjne: nurt wcześniejszy – synteza stopniowa z koniecznością osobnego blokowania grup 2'-OH i/lub 3'-NH<sub>2</sub> – i nurt obecny, polegający na przygotowaniu cyklicznego prekursora łańcucha, który jednocześnie i bez dodatkowych grup ochronnych wiąże grupy NHBz i OH, a po estryfikacji i prostej zazwyczaj hydrolizie formuje gotowy łańcuch.

Metody syntezy (2*R*,3*S*)-*N*-benzoiłofenyloizoseryny można podzielić generalnie na kilka kategorii: metody wykorzystujące reakcję asymetrycznego dihydroksylowania (AD) lub epoksydowania (AE), metody poprzez β-laktam, metody chemoenzymatyczne.

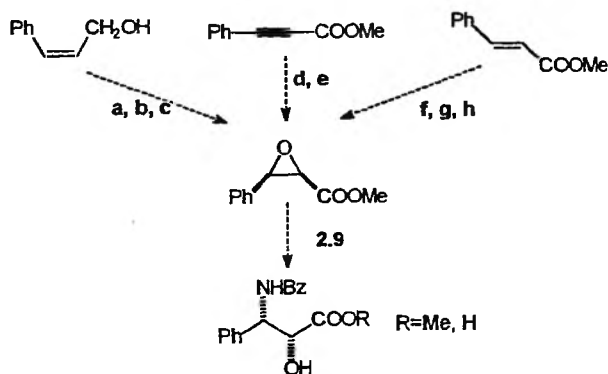
Najczęściej stosowane cykliczne prekursory (2*R*,3*S*)-*N*-benzoiłofenyloizoseryny do reakcji estryfikacji (2.4–2.8) wlicza tab. 2.

Tabela 2. Metody estryfikacji 10-DAB (semisynteza taksolu)

Cykliczny równoważnik łańcucha bocznego	Wydajność	Lit.	Cykliczny równoważnik łańcucha bocznego	Wydajność	Lit.
<p>2.4R<sub>1</sub> = Boc, R<sub>2</sub> = Me,            R<sub>3</sub> = Me            2.5R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H,            R<sub>3</sub> = p-anizyl</p>	> 90% 2.4 62% 2.5	[36] [37] [38] [39]	<p>2.6</p>	~ 95%	[40] [41] [42] [43]
<p>2.7</p>	80–90%	[44] [45] [79]	<p>2.8</p>	77%	[46] [47]

### 2.5.1. Metody z wykorzystaniem asymetrycznego dihydroksylowania i epoksydowania

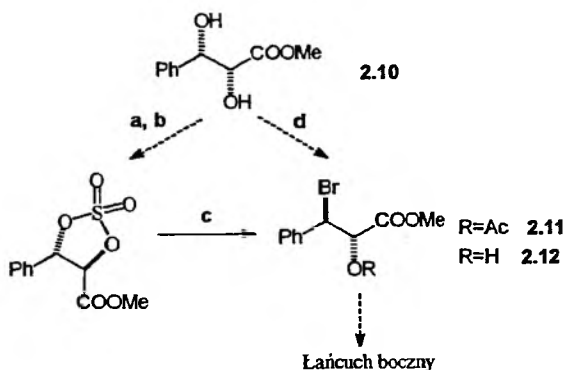
Trzy pierwsze omówione metody przedstawia schemat 4:



Schemat 4. Synteza łańcucha *via* epoksyd 2.9. a – *t*-BuOOH,  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ , L-winian dietylu, dichlorometan,  $-30^\circ\text{C}$ , 61%; b –  $\text{RuCl}_3$ ,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ ; c –  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$  b+c = 84%; d –  $\text{H}_2$ , katalizator Lindlara, 84%; e –  $\text{NaClO}$ , (*R,R*) – salen, PPNO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 56% *ee* > 95%; f – DQCB, NMMO,  $\text{OsO}_4$  kat., aceton/ $\text{H}_2\text{O}$  51% > 98% *ee*; g –  $\text{TsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  88%; h –  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , DMF 91%.

Przedstawione metody wykorzystują chiralny *cis*-epoksyd (2.9) jako podstawowy produkt pośredni w syntezie łańcucha. Epoksyd 2.9 jest otrzymywany w prosty sposób z alkenów w reakcji asymetrycznego dihydroksylowania [49, 50] lub epoksydowania [51].

Otwarcie epoksydu 2.9 za pomocą nukleofilu daje β-amino-α-hydroksy pochodne, które w prostych przekształceniach tworzą łańcuch boczny. Istnieją również inne metody wykorzystujące chiralny *cis*-epoksyd 2.9 [36, 52].



Schemat 5. Metody z wykorzystaniem chiralnego diolu 2.10. a –  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{CCl}_4$ ; b –  $\text{RuCl}_3$ ,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{MeCN}$ ,  $\text{CCl}_4$ , 61%; c –  $\text{NH}_4\text{Br}$ , aceton, 86%; d – ortomrówczan metylu, p-TSA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , potem  $\text{AcBr}$   $-15^\circ\text{C}$ , 60%

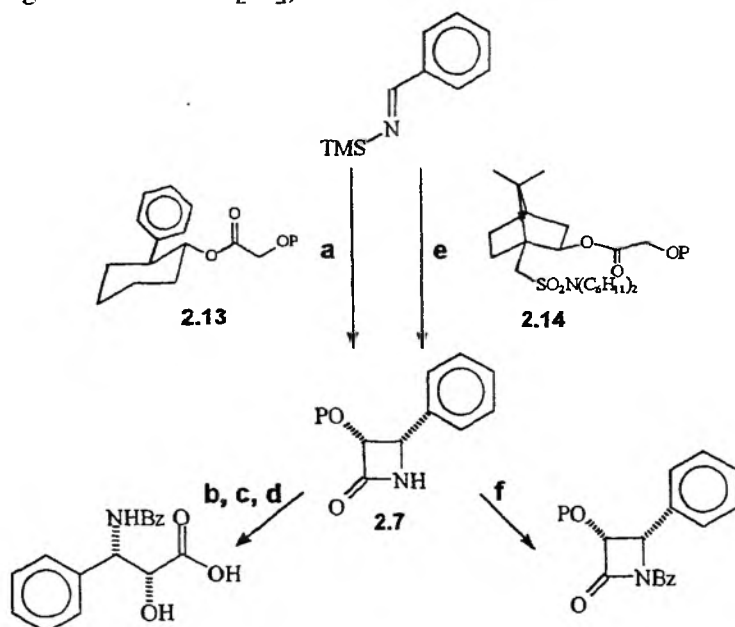
Dwie kolejne metody bazują na chiralnym (otrzymanym w reakcji AD) diolu **2.10** jako kluczowym produkcie prowadzącym do łańcucha bocznego (schemat 5).

Ciąg reakcji polega na przekształceniu *syn*-diolu (**2.10**) w *anti*-bromohydryny **2.11** lub **2.12** poprzez cykliczny siarczan [54] lub ortomrówczan [53], które w wyniku prostych reakcji formują docelowy łańcuch boczny.

### 2.5.2. Synteza poprzez $\beta$ -laktam

Metody syntezy łańcucha bocznego taksolu *via*  $\beta$ -laktam są obecnie najpopularniejszą drogą jego otrzymania. Zalety takiej strategii są następujące: wysoka wydajność chemiczna i dobre nadmiary enancjomeryczne, łatwość przyłączenia do taksanów (por. tab. 2) i hydrolizy, możliwość konstrukcji analogów łańcucha.

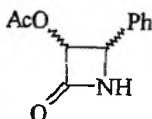
Ojima zaproponował syntezę chiralnego  $\beta$ -laktamu (**2.7**, P = TIPS) poprzez enancjoselektywną cykloaddycję *N*-silylowanej benziminy do enolanu utworzonego z estru **2.13** [44], schemat 6.



Schemat 6. Metody syntezy łańcucha *via*  $\beta$ -laktam. P = TIPS lub TBS; **a** – LDA 2eq., THF,  $-78^{\circ}\text{C}$  do rt; **b** –  $\text{Bu}_4\text{NF}$ , THF, rt, 98%; **c** – 6 M HCl, temp.  $100^{\circ}\text{C}$ ; **d** – BzCl, aq.  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 70%; **e** – LDA, THF, 94%; **f** – BzCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 70%

Enolan ten jest formalnie pochodną kwasu glikosalowego z dołączonym chiralnym pomocnikiem Whitesella (–)-*trans*-2-fenyl-1-cykloheksanolem. Stosowany do reakcji substrat otrzymuje się w jednym etapie z benzaldehydu [55]. Nadmiar enancjomeryczny osiągany w tej reakcji wynosił 96–98%. Procedury pozwalają na odzyskanie pomocnika chiralnego. Jako pomocniki chiralne stosowane były też inne związki, np. (–)10-dicykloheksylosulfamoilo-D-izoborneol **2.14** [56], schemat 6.

Firma Bristol-Myers Squibb produkuje racemiczny  $\beta$ -laktam **2.15** [57], który jest substratem do syntezy łańcucha bocznego.



2.15

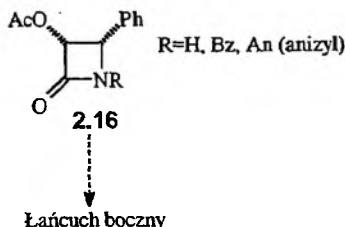
Istnieje wiele innych metod syntezy łańcucha prowadzących przez  $\beta$ -laktam **2.7** [46, 79].

### 2.5.3. Metody chemoenzymatyczne

Metody chemoenzymatyczne syntezy łańcucha bocznego taksolu bazują na dwóch typach przekształceń, tj. kinetycznym rozdziale racemicznych substratów katalizowanych przez lipazy i asymetrycznej redukcji prochiralnych  $\alpha$ -ketoestrów do odpowiednich hydroksyzwiązków, katalizowanej przez dehydrogenazy zawarte w bakteriach lub drożdżach piekarskich.

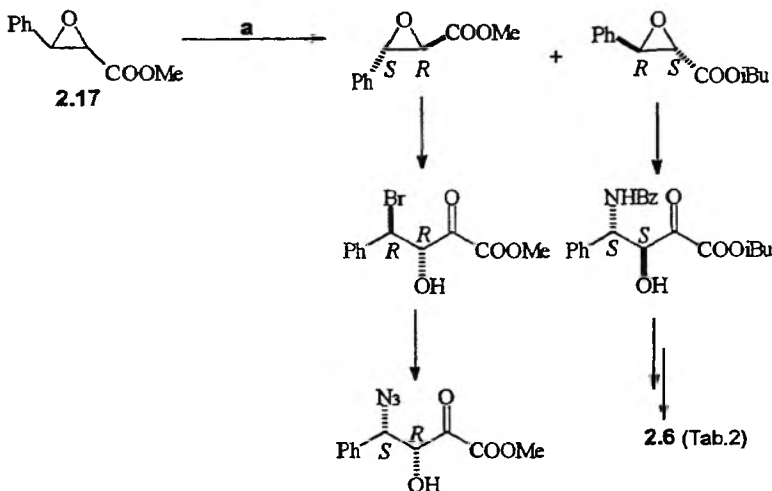
Hönig po raz pierwszy zrealizował syntezy wszystkich diastereoizomerycznych 3-fenylizoseryn na podstawie hydrolizy enzymatycznej racemicznych 3-azydoestrów otrzymanych z odpowiednich estrów glicydowych przez otwarcie epoksydu za pomocą azydku [58]. Spośród przebadanych enzymów najprzydatniejsza okazała się lipaza PPL, a wyizolowane produkty reakcji, alkohol oraz nieprzereagowany ester, odznaczały się wysoką czystością enancjomeryczną (> 98%). Otrzymane związki zostały wykorzystane do syntezy łańcucha bocznego taksolu według metod podanych wcześniej.

Sih opracował enzymatyczną hydrolizę racemicznych 3-acetoksy-4-fenyl- $\beta$ -laktamów (**2.16**), [59]. Z przebadanych lipaz bakteryjnych najbardziej odpowiedniejsza jest lipaza P-30 z *Pseudomonas*, która selektywnie hydrolizuje grupę acetylową niepożądanego enancjomeru (schemat 7). Patel (Bristol-Myers Squibb) zoptymalizował tę metodę, dostosowując ją do masowej produkcji łańcucha bocznego taksolu [60].



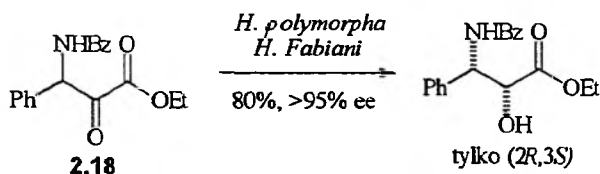
Schemat 7

Synteza chemoenzymatyczna opublikowana przez Chena [41] wykorzystuje katalizowany lipazą MAP-10 rozdział kinetyczny enancjomerów, realizowany przez transestryfikację racemicznego estru glicydowego **2.17**. Uzyskane z wysokim nadmiarem enancjomerycznym epoksydy rozdzielono przez destylację frakcyjną i przeprowadzono w łańcuch boczny taksolu za pomocą standardowych przekształceń (schemat 8).



Schemat 8. a – MAP-10 (lipaza z *Mucor miehei* lub *M. javanicus*), izobutanol, heksan, 30°C, 40 h

Zespół z Bristol-Myers Squibb opracował metodę syntezy łańcucha bocznego taksolu poprzez diastereoselektywną redukcję prochiralnego  $\alpha$ -ketoestru **2.18** (schemat 9).



Schemat 9

Spośród wielu przebadanych mikroorganizmów *H. polymorpha* SC13865 i *H. Fabiani* okazały się najlepsze, redukując substrat **2.18** z wydajnością odpowiednio 80% i 85% i dając produkt o nadmiarze enancjomerycznym odpowiednio 99% i 95% [61].

Kayers zaproponował metodę syntezy, wychodząc z dostępnej (*S*)-fenyloglicyny [62]. Substrat ten przekształcany jest w  $\alpha$ -ketoester, który następnie



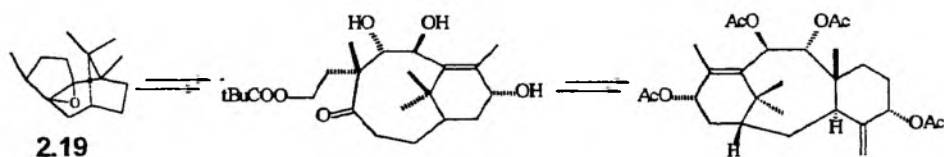
poddawany jest enzymatycznej redukcji za pomocą drożdży piekarskich. Otrzymuje się wyłącznie produkt o konfiguracji (2*R*). Można również uzyskać nienaturalny (2*R*,3*R*) diastereoizomer, stosując (*R*)-fenyloglicynę jako substrat. Inne metody syntezy łańcucha bocznego taksolu referuje [35].

## 2.6. SYNTEZA TOTALNA TAKSANÓW (TAKSOLU)

Wobec braku możliwości izolacji wystarczającej ilości taksolu ze źródeł naturalnych, stosunkowo szybko podjęto próby syntezy totalnej taksolu (i innych naturalnych taksanów). Zważywszy na skomplikowaną strukturę i stereochemię (11 centrów chiralnych) tego związku, zadanie to oceniać należy bardziej w kategoriach wyzwania intelektualnego niż metody produkcji.

Przegląd prac nad syntezą szkieletu taksanu oraz poszczególnych pierścieni do roku 1991 przedstawia Swindell w pracy [63], w okresie 1991–1993 Boa [64] i w 1994 Nicolaou [6].

Pierwszym sukcesem w tym obszarze produktów naturalnych okazała się synteza totalna o wiele prostszego niż taksol związku – taksusyny, zaproponowana w 1988 r. przez zespół Holtona [65]. Taksusyna jest dużo mniej sfunkcjonalizowana i nie ma czteroczłonowego pierścienia D. Substratem w tej syntezie o strategii *krok po kroku* był otrzymywany z kamfory tlenek pacyzylenu (2.19). W wyniku 30 reakcji (24 operacji laboratoryjnych) otrzymano (–)-taksusynę z wydajnością ok. 20%, którą należy uznać za bardzo dobrą (schemat 10).

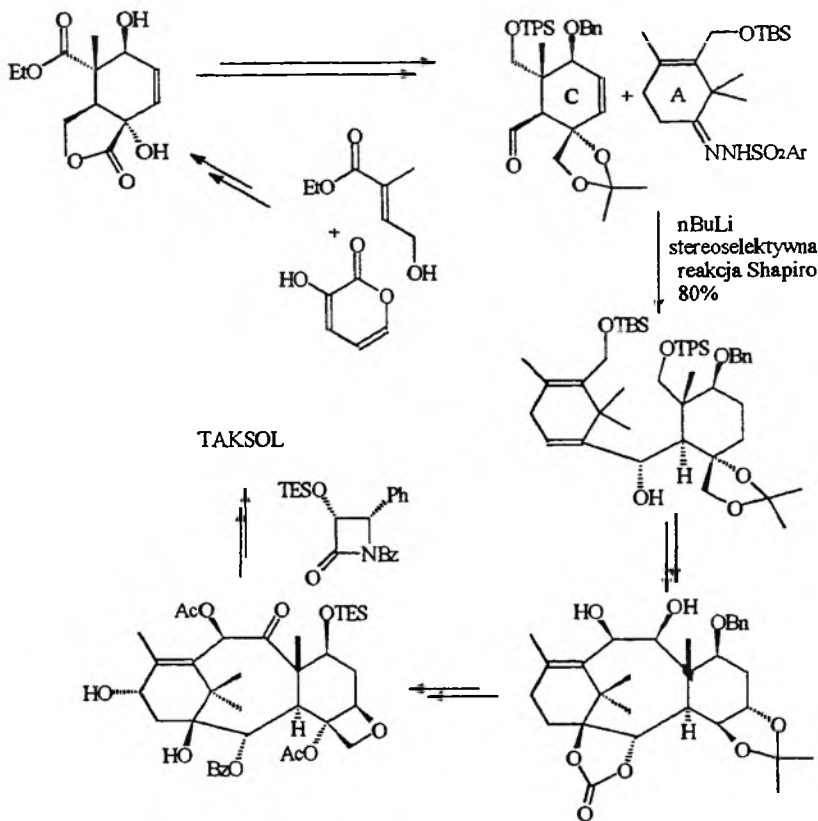


Schemat 10. Koncepcja totalnej syntezy taksusyny

W wypadku taksolu dopiero w styczniu 1994 r. zespół Nicolaou (który notabene zajął się tym problemem jako ostatni, bo w roku 1991) osiągnął sukces, demonstrując pełną jego syntezę (schemat 11). Szczegóły tego fascynującego zadania wyczerpująco przedstawia autor syntezy w pracy [66].

Strategia zespołu Nicolaou polegała na oddzielnym przygotowaniu pierścieni A i C. Pierwsze wiązanie węgiel–węgiel łączące oba pierścienie zostało utworzone przez reakcję karboanionu generowanego z sulfonylohydrazu i aldehydu (reakcja Shapiro). Zamknięcie pierścienia B zrealizowano, wykonywując reakcję McMurry.

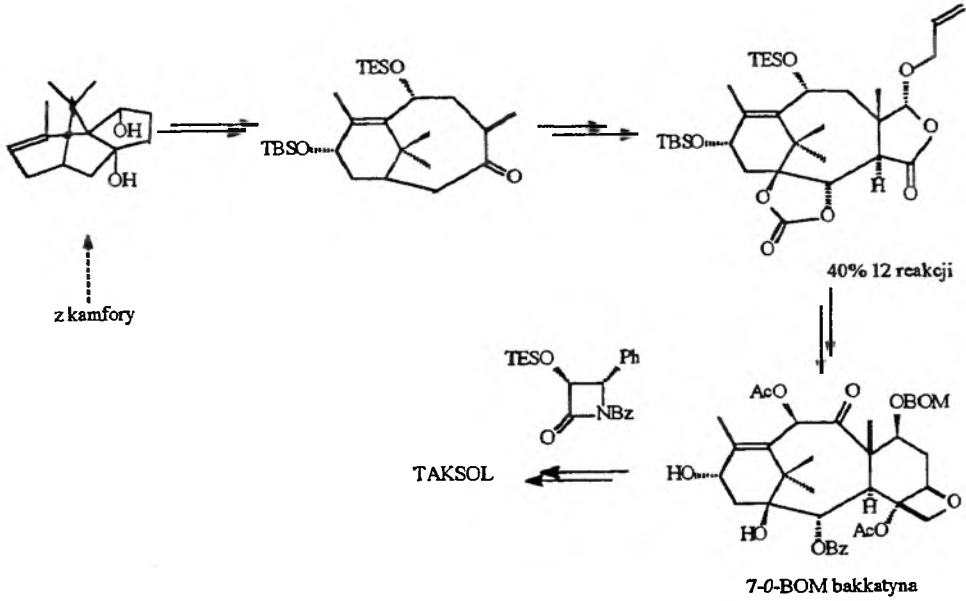
Niemal jednocześnie zespół Holtona otrzymał naturalny (+)-taksol oraz jego (-)-diastereoizomer wychodząc ze znanego już (-)-tlenku pączulenu (2.19) lub (-)-borneolu. Strategia polegała na uzyskaniu pierścieni AB, uzupełnieniu pierścienia C i dobudowaniu czterocząłowego pierścienia D (schemat 12), [67]. Całkowita wydajność podana przez autorów wynosi 4-5%.



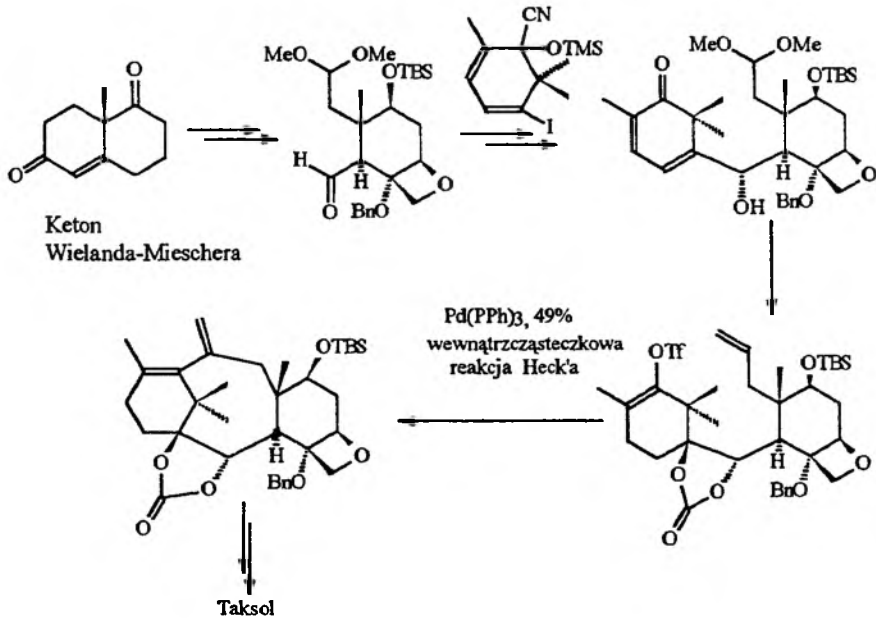
Schemat 11. Strategia syntezy taksolu Nicolaou

Podobną do zespołu Nicolaou strategię A + CD zastosował zespół Danishefsky'ego w syntezie totalnej opublikowanej w 1995 r. (schemat 13), [68].

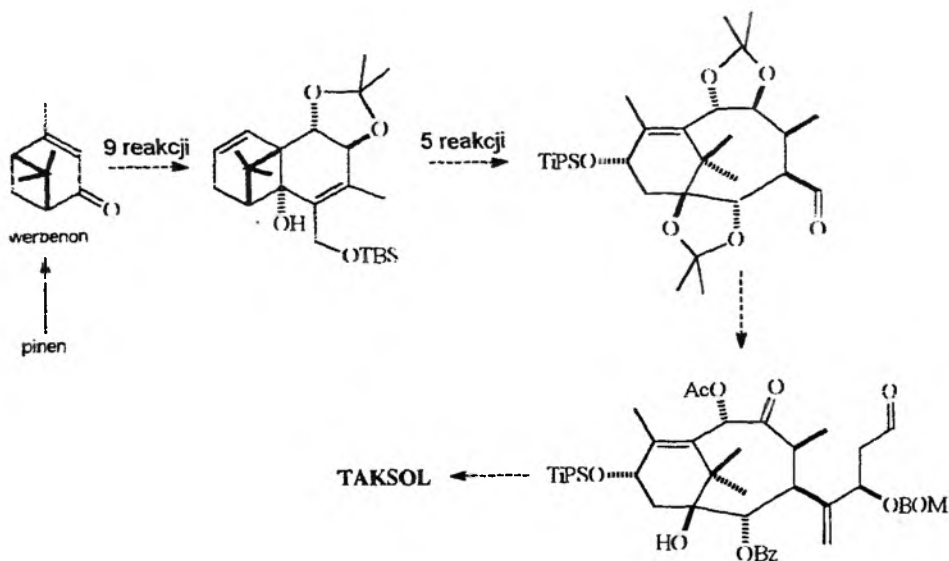
Interesujące podejście syntetyczne prowadzące do taksanów, a zwłaszcza taksolu, zaproponował niedawno zespół Wendera [69, 70]. Substratem w syntezie jest łatwo dostępny enancjomer pinenu. Podejście „pinenowe” prezentuje schemat 14. Ta synteza, obejmująca w wypadku taksolu 37 reakcji, jest najkrótszą z dotąd zaproponowanych!



Schemat 12. Strategia syntezy taksolu Holtona



Schemat 13. Strategia syntezy taksolu Danishefsky'ego

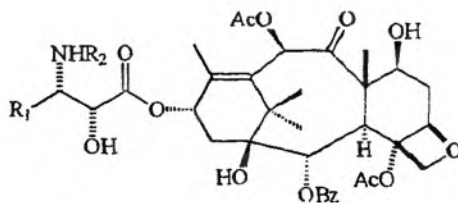


Schemat 14

### 3. POCHODNE TAKSOLU – TAKSOIDY. ZALEŻNOŚĆ AKTYWNOŚCI OD STRUKTURY (STUDIA SAR)

Ogromna liczba prac nad syntezą i strukturą taksanów, a także systematycznie prowadzone studia SAR pozwoliły na znalezienie wielu prawidłowości dotyczących kierunku modyfikacji łańcucha bocznego i szkieletu diterpenoidowego:

1. Łańcuch boczny jest koniecznym elementem struktury taksolu. Żadne pochodne nie mające łańcucha bocznego nie są aktywne.
2. Uprozczone i rozbudowane homologi łańcucha nie są znacząco aktywne (długość łańcucha jest ściśle limitowana) [71, 72].
3. Aktywność jest związana z konfiguracją na atomach C-2' i C-3'. Najaktywniejszym diastereoizomerem jest naturalny (2*R*,3*S*) [72, 73].
4. Atom azotu może być podstawiony różnymi grupami bez znacznych zmian aktywności. Modyfikacje tej pozycji są zazwyczaj dobrze tolerowane. Taksoter, pochodna *N*-Boc, okazał się nawet aktywniejszym związkiem niż wyjściowy taksol i jest w toku intensywnych badań klinicznych [74].
5. Podstawnik fenylowy przy C-3' może być zastąpiony przez inne, niekoniecznie aromatyczne grupy. Analogi łańcucha bocznego 3.1 modyfikowane przy atomie węgla C-3' i na atomie azotu [35] zachowują dobrą aktywność.



3.1 (aktywne, gdy  $R_1$  = cykloheksyl, Ph,  $CF_3$ , iBu;  $R_2$  = Bz lub Boc)

Istotna jest objętość podstawnika przy C-3', gdyż analog benzytowy nie wykazuje żadnej aktywności. Otrzymana niedawno pochodna taksolu z grupą trifluorometylową w pozycji 3' aktywnością przewyższa taksol [75]. Zamiana grupy fenylowej na pierścień heteroaromatyczny prowadzi do uzyskania pochodnych o aktywności przewyższającej aktywność taksolu (szczególnie dotyczy to 2-furylo pochodnej).

Analogi łańcucha bocznego w taksoterze modyfikowane w pozycji C-3' nie były aktywniejsze niż taksoter [76–78].

6. Grupa 2'-hydroksylowa jest konieczna do utrzymania aktywności. Analogi łańcucha z modyfikacją przy węglu 2' nie są znacząco aktywne w teście na cytotoksyczność [80].

Zsyntezowano również analogi taksolu, w których łańcuch boczny połączony jest z resztą diterpenoidu za pomocą wiązania amidowego. Żaden z amidowych analogów nie jest aktywny [42]. 2,3-Diaminowy analog łańcucha bocznego taksolu został otrzymany przez zespół Meinwalda [81], bez próby syntezy pochodnej taksolu i oszacowania aktywności biologicznej.

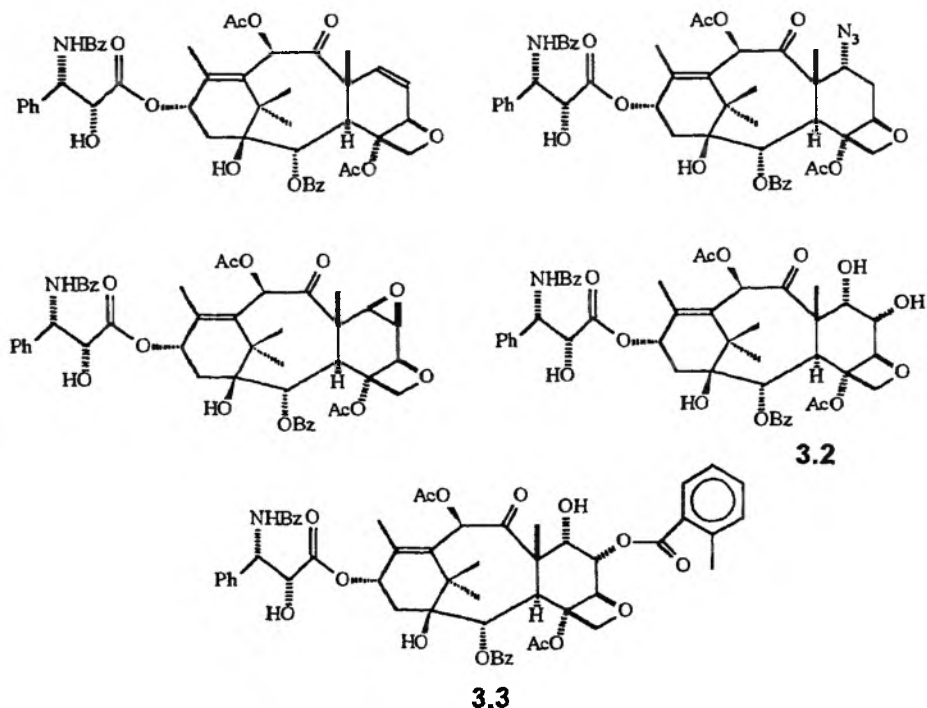
7. Modyfikacje podstawników szkieletu taksanu są dopuszczalne w „północnym” rejonie cząsteczki – pozycje C-7, C-9, C-10.

Farina (Bristol–Myers) otrzymał z taksolu 10-deoksy taksol [82] o aktywności porównywalnej z taksolem. Znany 10-deacetylotaksol (otrzymywany z 10-DAB) nie ustępuje aktywnością taksolowi.

Kant [83] otrzymał serię pochodnych taksolu również modyfikowanych w pozycji 10. Aktywności tak otrzymanych taksoidów nie różnią się zdecydowanie od aktywności taksolu.

Kingston otrzymał z taksolu 7-dehydroksytaksol [84], którego aktywność jest wyższa od taksolu oraz inne taksoidy ze zmodyfikowanymi podstawnikami pierścienia C [85] (rys. 2). Żadna pochodna nie jest aktywniejsza niż taksol w teście na polimeryzację tubuliny, ale 6,7-dihydroksytaksol (3.2) i 7-hydroksy-6-O-(*o*-metylobenzoilo)taksol (3.3) stabilizują spolimeryzowaną tubulinę lepiej niż taksol. Cytotoksyczność pochodnych jest nieco większa niż taksolu.

Zespół Fariny otrzymał z 7-TES-bakkatyny III 7,10-dideoksy pochodną taksolu oraz 7-deoksy taksol [86]. Okazuje się, że grupa hydroksylowa w pozycji 7 nie jest istotna dla aktywności taksolu.



Rys. 2

8. „Południowy” rejon jest bardzo wrażliwy na zmiany (szczególnie pozycje C-2, C-4).

Chen otrzymał z bakkatyny III 2-debenzoiloksytaksol [87]. Otrzymany związek był około 100 razy mniej cytotoksyczny niż taksol, z czego wynika, że grupa 2-benzoilowa jest istotną dla aktywności częścią molekuly. Kontynuacją prac nad modyfikacją tej pozycji było otrzymanie przez zespół Kingstona [88] szeregu analogów taksolu, gdzie w pozycję 2 wprowadzono zmodyfikowane grupy aroilowe. Aktywność biologiczna analogów *meta* i *para* podstawionych okazała się różna. *Para*-pochodne (azydo, cyjano, chloro) były dużo mniej aktywne niż taksol, ale *meta*-analogi (azydo, cyjano, chloro, metoksy) odznaczały się aktywnością przewyższającą taksol (w testach na cytotoksyczność odpowiednio 150, 5, 800, 700 razy większa aktywność). Pochodna *meta*-azydo powoduje polimeryzację tubuliny już w temp. 0 °C (taksol jest w tych warunkach nieaktywny).

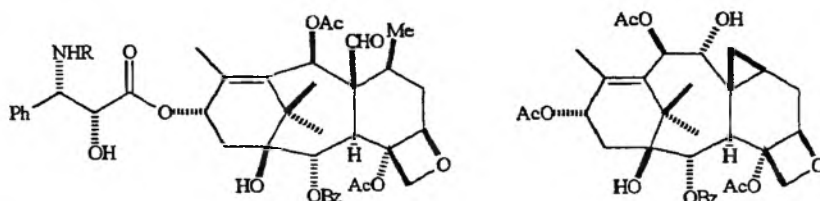
Zespół Nicolaou otrzymał szereg analogów taksolu podstawionych w pozycji 2 różnymi grupami [89]. Aktywność cytotoksyczna tych analogów jest słaba lub umiarkowana, jedynie analog 3-tiofenylo jest bardziej cytotoksyczny niż taksol.

Zespół Kingstona otrzymał 4-deacetylotaksol [90]. Otrzymany analog nie wykazywał żadnej aktywności. Inne modyfikacje pozycji 4 dotyczyły za-

miany reszty acetylowej na benzoilową i cyklopropanokarboksyłową [91]. Analog cyklopropanokarboksyłowy wykazywał większą aktywność cytostatyczną niż taksol ( $IC_{50}$  nM = 1, taksol = 2,4). Obie prace wskazują, że grupa 4-hydroksy taksolu musi być zestryfikowana, ale reszta acylowa nie musi być grupą acetylową i prawdopodobnie nie może być zbyt duża (przykład analogu 4-benzoilo:  $IC_{50}$  nM = 411).

9. Modyfikacje szkieletu (wyłączwszy zmiany pierścienia D) nie są krytyczne dla aktywności, chociaż zwykle jest ona niższa.

Taksoidy ze zmodyfikowanym szkieletem pierścienia B otrzymał zespół Kleina (schemat 15), [92]. Szkielet pierścienia B taksanu pod wpływem bezwodnika kwasu trifluorometanosulfonowego ulega przegrupowaniu, tworząc układ 7-członowy (3.4) z grupą aldehydową w pozycji 8. Dodatkowo otrzymuje się uboczny produkt (3.5) o interesującej strukturze taksanu z dobudowanym pierścieniem cyklopropanowym.

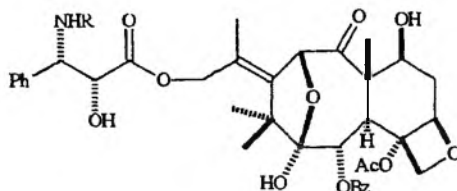


3.4 (R = Bz) 3.5 (R = Boc)

Schemat 15

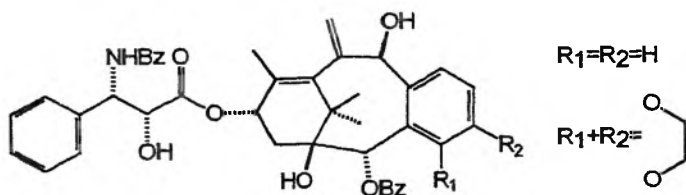
Okazuje się, że tak drastyczna różnica w strukturze jak zmiana wielkości pierścienia nie wpływa w sposób decydujący na aktywność 3.4 i 3.5.

Ojima otrzymał z 14-hydroksy-10-deacetylobakkatyny, produktu izolowanego z gatunku *Taxus wallichiana*, interesującą pochodną ze zmodyfikowanym pierścieniem B i otwartym pierścieniem A. Ze związku tego otrzymano przez acylowanie  $\beta$ -laktamowym równoważnikiem łańcucha bocznego pochodne taksolu 3.6 i 3.7, które testowano pod kątem ich cytotoksyczności na różnych liniach komórkowych. Zasadniczo oba taksoidy są mniej aktywne niż taksol, ale w wypadku komórek MCF7-R ich cytotoksyczność jest tylko nieco mniejsza ( $IC_{50}$  (nM) taksol – 299, 3.6 – 360, 3.7 – 471), [93].

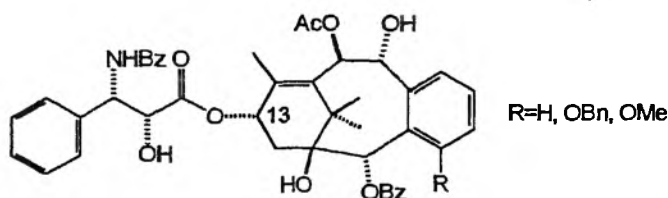


3.6 R = Bz, 3.7 R = Boc

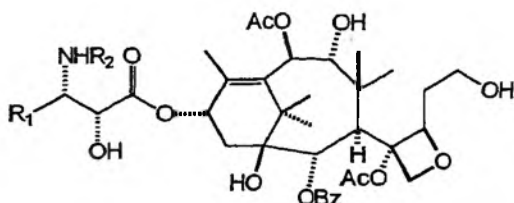
Struktury taksoidów ze zmienionym szkieletem pierścienia C zestawia rys. 3. Pochodne taksolu z pierścieniem benzenowym w miejscu pierścienia C zostały otrzymane przez zespół Nicolaou w toku prac nad syntezą totalną takso-



brak aktywności



aktywny (epimer C-13 jest nieaktywny)



aktywny  $R_1=Ph, R_2=Boc, n\text{-heksyl}$  [96]

Rys. 3

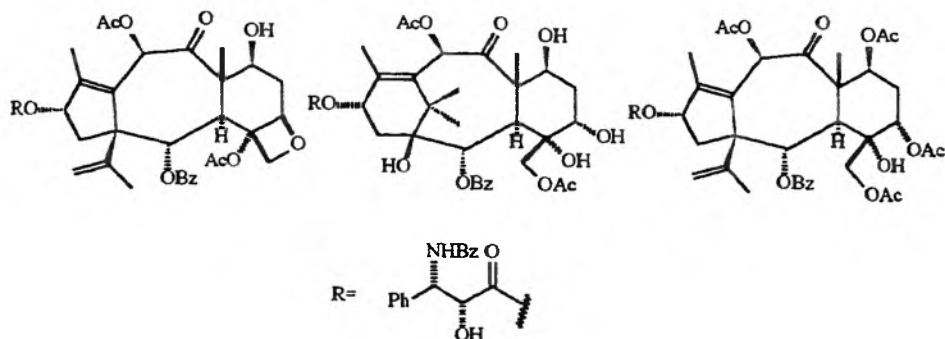
Iu. Aktywność tych związków jest znacznie mniejsza niż taksolu, ale znacząca [94]. Również zespół Danishefsky'ego otrzymał podobne, lecz nieaktywne pochodne [95].

Prezentowane przykłady są niezwykle istotne, gdyż stwarzają nadzieję na celowość syntezy prostszych a aktywnych taksoidów.

Kingston otrzymał pochodne taksolu z otwartym pierścieniem oksetanowym i ze zmniejszonym pierścieniem A (rys. 4, [97]). Aktywność cytostatyczna analogów z otwartym pierścieniem D jest znikoma, pochodna z pięcioczłonowym pierścieniem A i zachowanym pierścieniem D natomiast jest aktywna w teście na depolimeryzację tubuliny.

10. Pierścień czteroczłonowy D jest istotnym fragmentem cząsteczki, lecz aktywne analogi taksolu pozbawione tego pierścienia sugerują jego wpływ na konformację taksolu.





Rys. 4

#### 4. PERSPEKTYWY

Obecnie poszukiwania prowadzone są w dwóch kierunkach: optymalizacji metod syntezy chemicznej i biotechnologicznej, mającej na celu obniżenie ceny farmaceutyku oraz syntezy aktywnych analogów taksolu, obejmującej otrzymywanie pochodnych o zwiększonej rozpuszczalności. Stosuje się przy tym wyrafinowane techniki analizy konformacyjnej, studia nad strukturą i dynamiką miejsc receptorowych tubulin oraz syntezę kombinatoryjną. Ten kierunek badań jest obiecujący i może dostarczyć kolejnej porcji materiału do historii taksolu.

#### Podziękowanie

Pragnę wyrazić podziękowanie Panu Profesorowi Jackowi Gawrońskiemu za inspirację i pomoc podczas przygotowywania pracy.

#### PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] E. Frei, *Science*, 1982, **217**, 60.
- [2] M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggen, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 2325.
- [3] S. B. Horwitz, I. Fant, P. B. Schiff, *Nature (London)* 1979, **277**, 665.
- [4] *Podstawy cytofizjologii*, red. K. Ostrowski, J. Kawiak, PZWL, Warszawa 1990 s. 103, 173.
- [5] L. Wessjohann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1997, **36**, 715.
- [6] K. C. Nicolaou, W. M. Dai, R. K. Guy, *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1994, **33**, 15, rozdz. 2 i referencje tam cytowane.
- [7] H. Lataste, V. Senilh, M. Wright, D. Guenard, P. Potier, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1984, **81**, 4090.
- [8] *Farmakologia kliniczna*, red. A. Chodero, Z. S. Herman, PZWL, Warszawa 1997.
- [9] M. L. Rodriguez, P. Carter, C. Writh, S. Mullins, A. Lee, B. K. Blackburn, *Chemistry and Biology*, 1995, **2**, 223.
- [10] E. K. Rowinsky, L. A. Cazenave, R. C. Danehower, *J. Natl. Cancer. Inst.*, 1990, **82**.
- [11] F. A. Holmes, R. S. Walters, R. L. Theriault, A. D. Forman, L. K. N. M. N. Raber, A. V. Buzor, D. K. Frye, G. N. Hortobagyi, *ibid.*, 1991, **82**.

- [12] G. Appendino, *Nat. Prod. Rep.* 1995, **12**, 349.
- [13] J. Kobayashi, A. Ogiwara, H. Hosoyoma, H. Shigemori, N. Yoshida, T. Suasaki, Y. Li, S. Iwasaki, M. Naito, T. Tsuruo, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 7401.
- [14] Y. Boulanger, A. Khat, Z. H. Zhou, G. Caron, O. Zamir, *ibid.*, 1996, **52**, 8957.
- [15] X. Wang, H. Shigemori, J. Kabajashi, *ibid.*, 1996, **52**, 12159.
- [16] A. E. Koeppe, M. Hezari, J. Zajicek, B. Vogel, R. E. LaFever, G. N. Lewis, R. Croteau, *J. Biol. Chem.*, 1995, **270**, 8686.
- [17] M. R. Wildung, R. Croteau, *ibid.*, 1996, **271**, 9201.
- [18] J. Hefner, S. M. Rubenstein, R. E. B. Ketchum, D. M. Gibson, R. M. Williams, R. Croteau, *Chem. Biol.*, 1996, **3**, 479; S. M. Rubenstein, R. M. Williams, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 7215.
- [19] J. Rohr, *Ang. Chem. Int. Eng. Ed.*, 1997, **36**, 2190.
- [20] T. Walle, G. N. Kumar, J. M. McMillian, K. R. Thornburg, U. K. Walle, *Biochem. Pharmacol.*, 1993, **46**, 1661.
- [21] J. W. Harris, A. Katki, L. W. Anderson, G. M. Chmurny, J. V. Paukstelis, J. M. Collins, *J. Med. Chem.*, 1994, **37**, 706.
- [22] S. Hu, D. Sun, X. Tian, Q. Fang, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 2721.
- [23] S. Hu, X. T. Zhu, Q. Fang, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 8739.
- [24] A. Stierle, G. Strobel, G. Stierle, *Science*, 1993, **260**, 214.
- [25] J. S. Dahiya, (Novopharm Ltd) WO 9632490 A1 1996, (Chem. Abstr. 1996, **125**, 326547).
- [26] <http://ponderosa-pine.uoregon.edu/Bizzo/sroka/EnvironmentalDebate>.
- [27] A. A. Christen, D. M. Gibson, I. Blaud, US Patent 5019504 1982; S. M. Edgington, *Biotechnology*, 1991, **9**, 933.
- [28] A. G. Fett-Neto, F. DiCosmo, W. F. Reynold, K. Sakata, *ibid.*, 1992, **10**, 1572.
- [29] Y. Yukimune, *Nature Biotechnology*, 1996, **14**, 1129.
- [30] <http://www.eng.nsf.gov>.
- [31] R. J. Smith, T. L. Adams, C. R. Barton, R. W. Stahlhut, (Escagenetics Inc.) USA Pat. PTC Int. Appl. WO 9310,253 (Chem. Abstr. 1993, **119**, 26860).
- [32] M. Colin, D. Guenard, F. Gueritte-Voegelein, P. Potier, US-A 4924012, 1991.
- [33] D. Guenard, F. Gueritte-Voegelein, P. Potier, *Acc. Chem. Res.*, 1993, **26**, 160.
- [34] F. Gueritte-Voegelein, D. Guenard, M. T. LeGoff, L. Maintagal, P. Potier, *J. Med. Chem.*, 1991, **34**, 992.
- [35] J. Kant, *The Chemistry of the Taxol Side Chain: Synthesis, Modifications and Conformational Studies*, [w:] *The Chemistry and Pharmacology of Taxol and its Derivatives*, red. V. Farina Elsevier 1995.
- [36] A. Commercon, D. Bezar, F. Bernard, I. D. Bourzal, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 5185.
- [37] G. Ashok, A. G. Chaudhary, D. G. I. Kingston, *ibid.*, 1993, **34**, 4921.
- [38] R. Johnston, E. G. Nidy, P. J. Dobrowolski, I. Gebhard, S. J. Qualls, N. A. Wicnienski, R. C. Kelly, *ibid.*, 1994, **35**, 7893.
- [39] R. Marder, L. Bricard, J. Dudois, D. Guenard, F. Gueritte-Voegelein, *ibid.*, 1996, **37**, 1777.
- [40] D. G. I. Kingston, A. G. Chaudhary, L. A. A. Guatilaka, M. L. Middleton, *ibid.*, 1994, **35**, 4483.
- [41] D. M. Bou, Y. C. Lin, C. S. Chen, *J. Org. Chem.*, 1994, **58**, 1287.
- [42] S. H. Chen, V. Farina, D. M. Vyas, T. W. Doyle B. H. Long, C. Fairchild, *ibid.*, 1996, **61**, 2065.
- [43] S. H. Chen, S. Huang, G. Roth, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 8933.
- [44] I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, G. Georg, L. R. Iaysinghe, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 1681.
- [45] I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, M. Zucco, Y. H. Park, C. M. Sun, T. Brigaud, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 6985.

- [46] R. A. Holton, Eur. Patent. 0400971, 1990
- [47] P. H. G. Wiegerinck, L. Fluks, J. B. Hammink, S. J. E. Mulders, F. M. H. Groot, H. L. M. Rozendaal, H. W. Scheeren, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 7092.
- [48] I. N. Denis, A. E. Greene, D. Grenard, F. Gueritte-Voegelein, L. Mangatal, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 5917.
- [49] J. N. Denis, A. E. Greene, A. A. Serra, M. J. Luche, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 46.
- [50] J. N. Denis, A. Correa, A. E. Greene, *ibid.*, 1990, **55**, 1957.
- [51] L. Deng, E. N. Jacobsen, *ibid.*, 1992, **57**, 4320.
- [52] J. N. Denis, A. Correa, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* 1991, **56**, 6939.
- [53] Z. M. Wang, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *ibid.*, 1994, **59**, 5104.
- [54] A. M. P. Koskinen, E. K. Karvinen, J. P. Siirlii, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1994, 21.
- [55] E. W. Colvin, D. McGarry, M. J. Nugent, *Tetrahedron*, 1988, **44**, 4157.
- [56] G. I. Georg, Z. S. Cheruvallath, G. C. B. Harriman, M. Hepperle, H. Park, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, **3**, 2479.
- [57] W. A. Rey, R. Droghini, J. Douglas, P. Vemishetti, S. D. Boettger, S. Rache, J. L. Dillon, *Can. J. Chem.*, 1994, **72**, 2131.
- [58] H. Honig, P. Seuffer-Wasserthal, H. Weber, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 3841.
- [59] R. Brieve, J. Z. Crich, C. J. Sih, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 1068.
- [60] R. N. Patel, A. Banerjee, R. Y. Ko, J. M. Howell, W. S. Li, F. T. Comezoglu, R. A. Partyke, L. Szarka, *Biotechnol. Appl. Biochem.*, 1994, **20**, 23.
- [61] R. N. Patel, A. Banerjee, J. M. Howell, C. G. Namee, D. Brzozowski, D. Mirfakhrae, V. Nanduri, J. K. Thottrhil, L. Szarka, *Tetrahedron Asymmetry*, 1993, **4**, 2069.
- [62] J. Kearns, M. M. Kayser, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 2845.
- [63] C. S. Swindell, *Org. Prep. Proc. Int.*, 1991, **23**, 465.
- [64] A. N. Boa, P. R. Jenkins, N. J. Lawrence, *Contemporary Organic Synthesis*, 1994, vol. **1**, 47.
- [65] R. A. Holton, R. R. Juo, H. B. Kim, A. D. Williams, S. Harusawa, R. E. Lowenthal, S. Yogai, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 6558.
- [66] K. C. Nikolaou, R. K. Guy, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, **34**, 2079; K. C. Nikolaou, R. K. Guy, W. M. Dai, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1994, **33**, 15.
- [67] R. A. Holton, H. B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Shmith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, Ch. Tao, P. Yu, S. Tang, J. H. Li, *ibid.*, 1994, **116**, 1597.
- [68] J. J. Masters, J. T. Link, L. B. Snyder, W. B. Yung, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1995, **34**, 1723; S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Sung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. Grandi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 2843.
- [69] P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, Ch. Granicher, J. B. Houze, J. Janichen, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, T. P. Mucciario, M. Muhlebach, M. G. Natchus, H. Plausen, D. B. Rawlins, J. Satkofsky, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, K. Tamooka, *ibid.*, 1997, **119**, 2755.
- [70] P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, J. B. Houze, N. E. Krauss, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, M. G. Natchus, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, *ibid.*, 1997, **119**, 2757.
- [71] C. S. Swindel, N. E. Kraus, S. B. Horwitz, I. Ringel, *J. Med. Chem.*, 1991, **34**, 1176.
- [72] F. Gueritte-Voegelein, D. Guenard, F. Lavelle, M.-T. LeGoff, L. Mentagal P. Potier, *J. Med. Chem.*, 1991, **34**, 992.
- [73] L. Mengatel, M. T. Adeline, D. Guenard, F. Gueritte-Voegelein, P. Potier, *Tetrahedron*, 1989, **45**, 4177.
- [74] I. Ringel, S. B. Horwitz, *J. Natl. Cancer. Inst.*, 1991, **83**, 288.

- [75] I. Ojima, J. C. Slater, P. Pera, J. M. Veith, A. Abouabdellah, J.-P. Begue, R. J. Bernacki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, 2, 133.
- [76] I. Ojima, Y. H. Park, I. Fenoglio, O. Duklos, C.-M. Sun, S. D. Kuduk, M. Zucco, G. Appendino, P. Pera, J. M. Veith, R. J. Bernacki, M.-C. Bissery, C. Combeau, P. Virgnaud, J. F. Riou, F. Lavelle, *Taxanes Anticancer Agents: Basic Science and Current Status*.
- [77] G. I. Georg, T. T. Chen, I. Ojima, D. M. Vyas, *ACS Symp. Series*, Washington, D. C., 1995, 262.
- [78] I. Ojima, M. Zucco, O. Duklos, M.-C. Bissery, C. Combeau, P. Virgnad, J. F. Riou, F. Lavelle, *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 2603.
- [79] A. G. Chaudhary, J. M. Rimoldi, D. G. I. Kingston, *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 3798.
- [80] J. Kant, S. Huang, H. Wong, C. Fairchild, D. Vyas, V. Farina, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 2471.
- [81] F. M. Rossi, E. T. Powers, R. Yoon, L. Rosengers, J. Meinwald, *Tetrahedron*, 1996, 52, 10279.
- [82] S. H. Chen, C. Fairchild, S. W. Mamber, V. Farina, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 2927.
- [83] J. Kant, W. S. O'Keeffe, S. H. Chen, V. Farina, C. Fairchild, K. Johnston, J. F. Kadow, B. H. Lond, D. Vyas, *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 5543.
- [84] A. G. Chaudhary, J. M. Rimoldi, D. G. I. Kingston, *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 3798.
- [85] X. Liang, D. G. I. Kingston, C. M. Lin, E. Hamel, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 2901.
- [86] S. H. Chen, S. Huang, J. Kant, C. Fairchild, J. Wei, V. Farina, *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 5028.
- [87] S. H. Chen, J. M. Wei, V. Farina, *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 3205.
- [88] A. G. Chaudhary, M. M. Gharpure, J. M. Rimoldi, M. D. Chordia, A. L. L. Gunatilaka, D. G. I. Kingston, S. Grover, C. M. Lin, E. Hamel, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 4097.
- [89] K. C. Nicolaou, J. Renaud, P. G. Nantermet, E. A. Couladouros, R. K. Guy, W. Wrasidlo, *ibid.*, 1995, 117, 2049.
- [90] K. A. Neidigh, M. M. Gharpure, J. M. Rimoldi, D. G. I. Kingston, Y. Q. Jiang, E. Hamel, *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 6839.
- [91] S. H. Chen, J. F. Kadow, V. Farina, C. R. Fairchild, C. Johnston, *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 6156.
- [92] L. L. Klein, C. J. Maring, L. Li, C. M. Yeung, S. A. Thomas, D. J. Grampovnik, J. Plattner, R. F. Henny, *ibid.*, 1994, 59, 2370.
- [93] I. Ojima, I. Fenoglio, Y. H. Park, C. M. Sun, G. Appendino, P. Pera, R. J. Bernacki, *ibid.*, 1994, 59, 515.
- [94] K. C. Nicolaou, C. F. Clairborne, P. G. Nantermet, E. A. Couladouros, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 1591; K. C. Nicolaou, C. F. Clairborne, K. Paulvannan, M. H. D. Postema, R. K. Guy, *Chem. Eur. J.*, 1997, 3, 399.
- [95] W. B. Young, J. J. Masters, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 5228.
- [96] G. Appendino, B. Danieli, J. Jakupovic, E. Belloro, G. Scambia, E. Bombardelli, *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 4273.
- [97] B. Samaranyaka, N. F. Magri, C. Jitrangri, D. G. I. Kingston, *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 5114.

# NISKOCZĄSTECZKOWE INHIBITORY PLAZMINY LOW MOLECULAR INHIBITORS OF PLASMIN

**Krystyna Midura-Nowaczek**

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

---

Abstract

Wstęp

1. Aminokwasy o działaniu antyfibrynolitycznym
2. Pochodne  $\omega$ -aminokwasów o działaniu antyfibrynolitycznym
3. Aldehydowe pochodne peptydów
4. Pochodne metyloketonowe peptydów
5. Inne inhibitory plazminy
6. Podsumowanie

Skróty

Piśmiennictwo cytowane

---

---

---

**ABSTRACT**

Plasmin, serine protease with trypsin specificity, plays a key role in the process of fibrinolysis. Analogs of lysine like  $\epsilon$ -aminocaproic acid and *trans*-4-aminomethylcyclohexanecarboxylic acid (Fig. 2) are employed clinically as plasmin inhibitors [6] and exhibit an inhibitory effect by blocking lysine binding sites of the enzyme (Figs 3, 4), [10–14]. Their inhibitory activity on plasmin with the respect to fibrinogen and other proteins is much weaker than towards fibrin. Because of this reason investigations on the synthesis of an active centre directed inhibitors of plasmin were also undertaken. A great number of compounds was obtained including derivatives of  $\omega$ -aminoacids (Figs 5, 6), [15, 16] or lysine (Fig. 10) [35–38, 44]. Next important group were short peptides with C-terminal lysine or arginine derivatives such as aldehydes (Fig. 8), [17–25], chloromethylketones [26–30], fluoromethylketone [31], methylketones [33], amides [37, 40, 41] or esters [41].

This paper presents literature data on structure-activity relationship for low molecular inhibitors of plasmin with a structure of aminoacids or peptides derivatives.

---

---

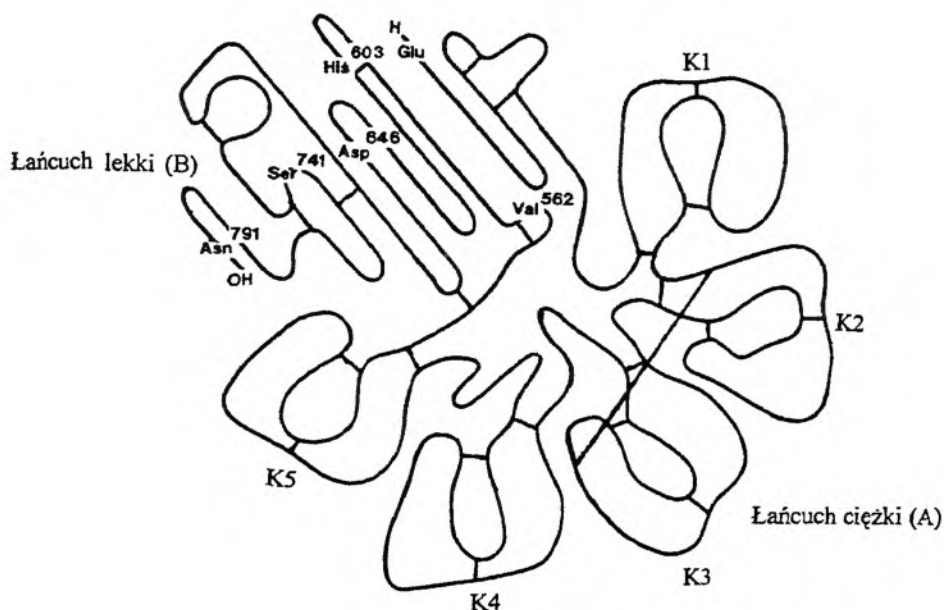
## WSTĘP

Czop hemostatyczny tworzy się, aby zapobiec wyciekowi krwi z uszkodzonych naczyń krwionośnych. Po spełnieniu tej funkcji fibryna jest trawiona i przekształcona w rozpuszczalne fragmenty.

Układ fibrynolityczny składa się z podstawowych składników: aktywatorów plazminogenu i ich inhibitorów, proenzymu plazminogenu i jego aktywnej formy – enzymu proteolitycznego plazminy oraz inhibitorów tego enzymu.

Zgodnie z przyjętym obecnie mechanizmem fibrynolizy uważa się, że aktywatory działają przede wszystkim na plazminogen związany z fibryną. Utworzona w tym procesie plazmina powoduje hydrolizę i rozpuszczanie fibryny, a po zakończeniu tego procesu zostaje zainaktywowana przez występujące w organizmie inhibitory.

Cząsteczka plazminogenu ludziego jest pojedynczym łańcuchem peptydowym zawierającym 791 reszt aminokwasowych [1]. W skład struktury tego proenzymu wchodzi triada katalityczna charakterystyczna dla proteaz serynowych (His<sup>603</sup>, Asp<sup>646</sup>, Ser<sup>741</sup>) oraz struktury „kringłowe” – pętle łańcucha polipeptydowego utworzone przez trzy wiązania disiarczkowe, zawierające w przybliżeniu 80 aminokwasów i mające podobną sekwencję [2]. Aktywatory przekształcają plazminogen w plazminę przez hydrolizę wiązania peptydowego Arg<sup>561</sup>—Val<sup>562</sup> [3, 4], (rys. 1).



Rys. 1. Zmodyfikowany schemat struktury plazminogenu z uwzględnieniem triady katalitycznej struktur „kringłowych” oraz miejsca aktywacji do plazminy [3]

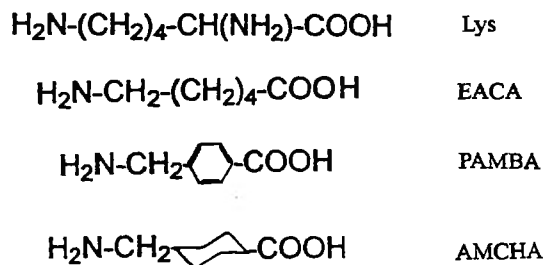
Cząsteczka plazminy składa się z dwóch łańcuchów polipeptydowych połączonych dwoma mostkami disiarczkowymi. Łańcuch ciężki A zawiera pięć struktur „kringlowych” (K1, K2, K3, K4, K5), lekki B zawiera centrum aktywne enzymu [4]. Przyjmuje się, że plazmina oddziałuje z fibryną oraz ze swoim naturalnym inhibitorem  $\alpha_2$ -antyplazminą poprzez tzw. miejsca wiążące lizynę znajdujące się w strukturach „kringlowych”.

Plazmina należy do grupy proteaz serynowych o specyficzności zbliżonej do trypsyny. Naturalnymi substratami plazminy są fibryna i fibrynogen. Rozszczepia ona również wiązania peptydowe utworzone przez grupy karboksylowe lizyny i argininy w innych białkach.

Niskocząsteczkowe inhibitory plazminy możemy podzielić na dwie podstawowe grupy: związki oddziałujące z miejscami wiążącymi lizynę, znajdującymi się w strukturach „kringlowych”, i wykazujące wyłącznie aktywność antyfibrynolityczną oraz substancje oddziałujące z centrum aktywnym enzymu i hamujące również fibrynogenolityczne, kazeinolityczne i amidolityczne działanie plazminy.

## 1. AMINOKWASY O DZIAŁANIU ANTYFIBRYNOLITYCZNYM

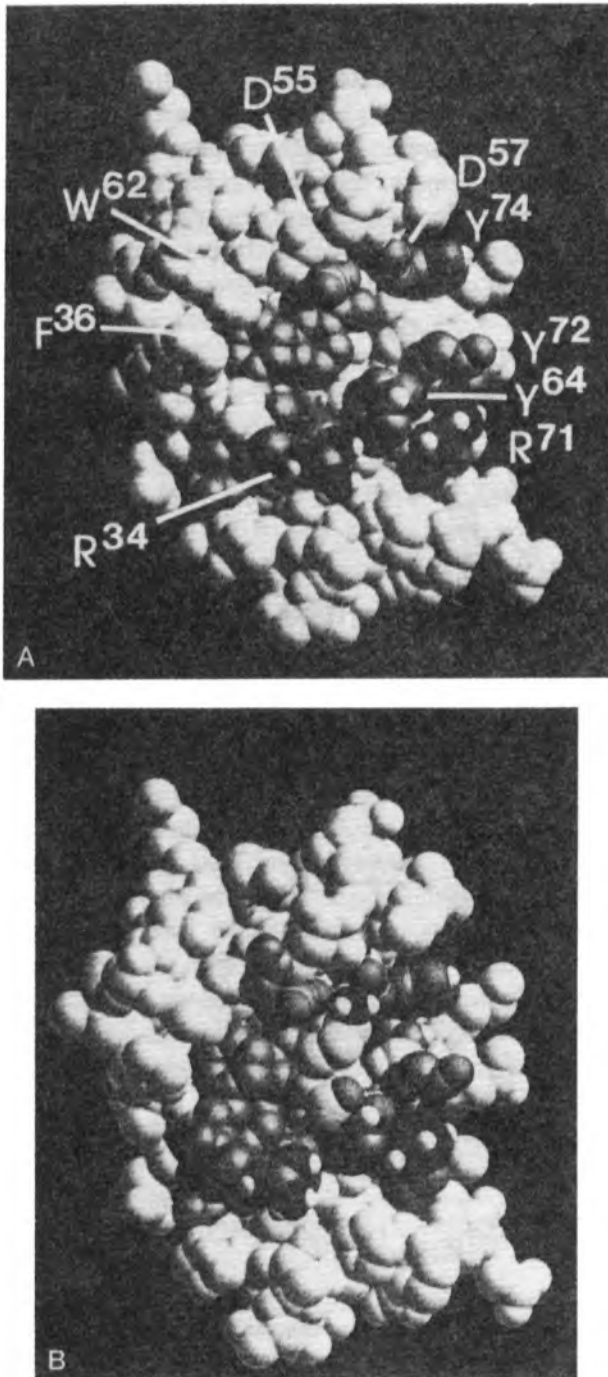
Niektóre  $\omega$ -aminokwasy hamują trawienie fibryny przez plazminę, a nie wpływają lub wpływają w niewielkim stopniu na zdolność hydrolizy innych białek przez ten enzym. Badania nad zależnością między strukturą a aktywnością tych inhibitorów zostały omówione w poprzedniej pracy [5]. Silną i specyficzną aktywność antyfibrynolityczną wykazują tylko te  $\omega$ -aminokwasy, w których wolne grupy aminowa i karboksylowa są oddzielone od siebie liczbą wiązań kowalencyjnych analogiczną do odpowiedniej odległości między grupą  $\epsilon$ -aminową a  $\alpha$ -karboksylową w lizynie, która sama wykazuje jednak tylko słabe działanie antyfibrynolityczne. Niektóre z tych  $\omega$ -aminokwasów, jak kwas 6-aminoheksanowy, zwany zwyczajowo kwasem  $\epsilon$ -aminokapronowym (EACA,  $\epsilon$ Ahx), kwas *trans*-4-aminometylocykloheksanokarboksylowy (AMCHA) i kwas *p*-aminometylobenzoowy (PAMBA) (rys. 2) znalazły zastosowanie kliniczne jako leki o działaniu antyfibrynolitycznym [6].



Rys. 2. Aminokwasy o działaniu antyfibrynolitycznym







Rys. 4. Przestrzenna struktura K1. A — bez przyłączonego liganda, B — z kwasem  $\epsilon$ -aminokapronowym oddziałującym z miejscem wiążącym lizynę [13]. Aminokwasy oznaczono symbolami jednoliterowymi

plazminogen lub plazmina, zaadsorbowane na kolumnie zawierającej lizylofarożę, mogą być z niej wymyte za pomocą roztworu EACA [9]. Zdolność wiązania kwasu  $\epsilon$ -aminokapronowego przez struktury „kringlowe” ludzkiej plazminy i plazminogenu maleje w następującym porządku:  $K1 > K4 > K5 > K2 > K3$  [10].

Zbadana została struktura połączeń K1 i K4 (rys. 3) z  $\omega$ -aminokwasami, zarówno w formie krystalicznej [11, 12], jak i w roztworze [13, 14]. Z uzyskanych danych wynika, że miejsca wiążące lizynę składają się z dodatnio i ujemnie naładowanych centrów, oddziałujących odpowiednio z aminową lub karboksylową grupą wiązanego  $\omega$ -aminokwasu. Pozostała część struktury liganda oddziałuje z hydrofobowymi resztami aminokwasów tworzącymi lipofilowy rowek między dwoma naładowanymi centrami na powierzchni struktury „kringlowej”. W wypadku K1 ludzkiego plazminogenu i plazminy, centrum o charakterze anionowym tworzą łańcuchy boczne  $\text{Asp}^{55}$  i  $\text{Asp}^{57}$ , a centrum o charakterze kationowym łańcuchy boczne  $\text{Arg}^{34}$  oraz  $\text{Arg}^{71}$ , natomiast fragment lipofilowy  $\text{Pro}^{33}$ ,  $\text{Phe}^{36}$ ,  $\text{Trp}^{62}$ ,  $\text{Tyr}^{64}$ ,  $\text{Tyr}^{72}$  i  $\text{Tyr}^{74}$  (rys. 3, 4), [13].

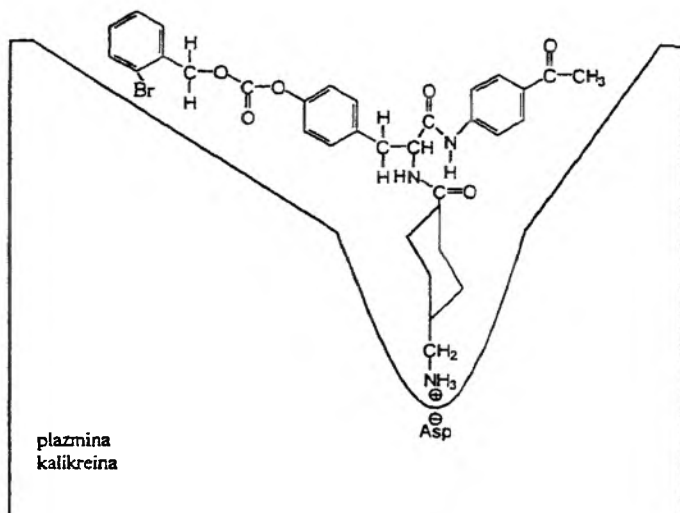
## 2. POCHODNE $\omega$ -AMINOKWASÓW O DZIAŁANIU ANTYFIBRYNOLITYCZNYM

Zablokowanie albo usunięcie grupy aminowej lub karboksylowej w  $\omega$ -aminokwasie prowadzi na ogół do znacznego obniżenia lub utraty aktywności inhibitorowej. Wyjątkami są niektóre estry alkilowe, benzyłowe lub fenylowe. Związki te wykazują jednak zdolność hamowania nie tylko fibrynolitycznej aktywności plazminy, lecz także kazeinolitycznego działania enzymu [5].

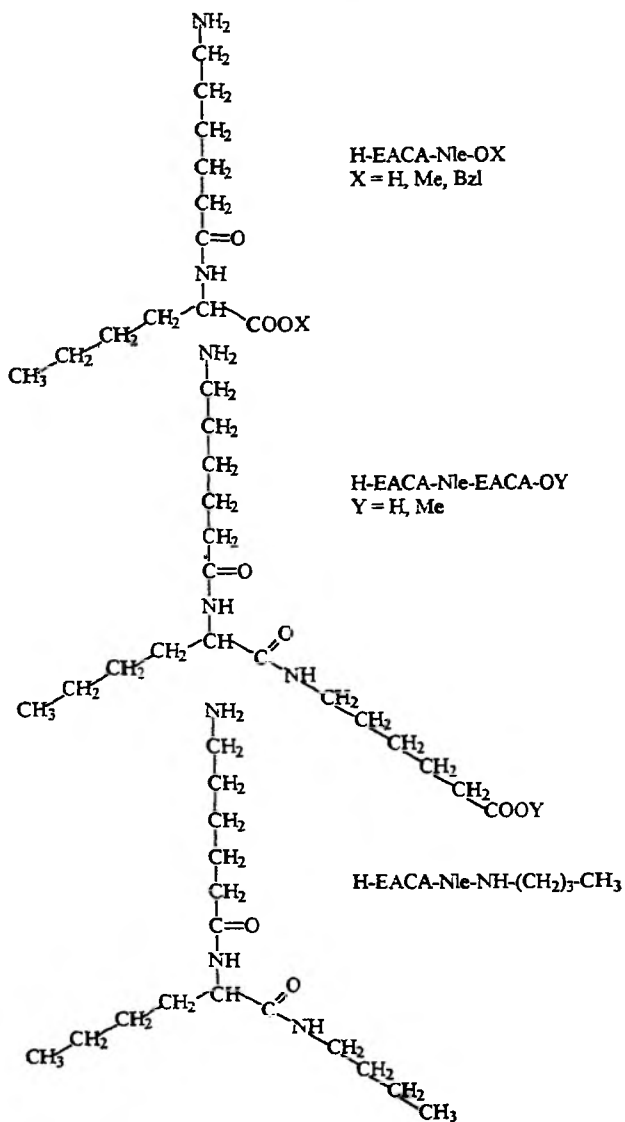
Badacze japońscy z grupy Okamoto, poszukując inhibitorów plazminy oddziałujących z centrum aktywnym enzymu, otrzymali szereg pochodnych *trans*-4-aminometylocykloheksanokarboksylowych fenyloalaniny i tyrozyny [15]. Przykładem tego typu pochodnych jest 4-acetyloanilid *trans*-4-aminometylocykloheksanokarbonylo-0-2-bromobenzyloksykarbonylo-L-tyrozyny, który wykazał znaczną zdolność hamowania fibrynolitycznej aktywności plazminy ( $\text{IC}_{50} = 0,051 \mu\text{M}^*$ ) i amidolitycznej, określonej z zastosowaniem substratu syntetycznego S-2251 ( $\text{IC}_{50} = 0,23 \mu\text{M}$ ,  $K_i = 0,12 \mu\text{M}$ ). Związek ten był również inhibitorem kalikreiny (rys. 5).

Pochodne  $\epsilon$ -aminokaproilo-L-norleucyny (rys. 6) hamowały fibrynolityczną i kazeinolityczną aktywność tego enzymu [16], co sugerowałoby oddziały-

\*  $\text{IC}_{50}$  przyjęto jako stężenie inhibitora, które powoduje dwukrotne wydłużenie czas rynolizy w porównaniu z przypadkiem bez zastosowania inhibitora.



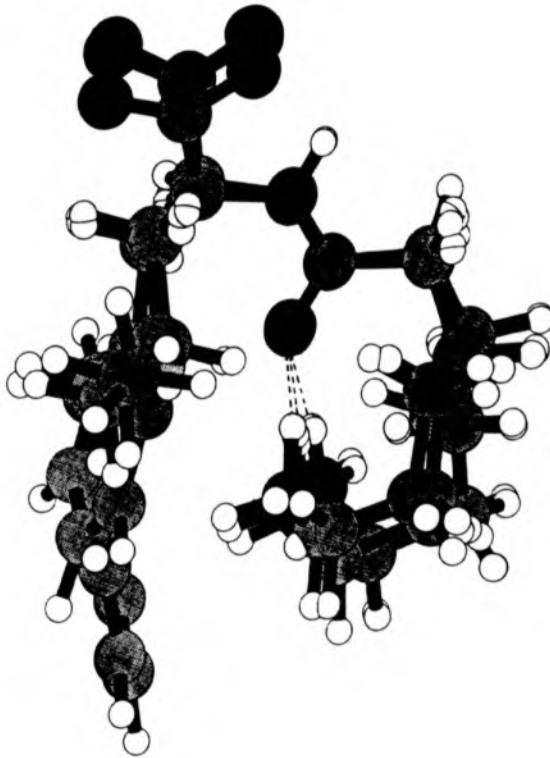
Rys. 5. Schemat oddziaływania inhibitora z plazminą i kalikreina [15]



Rys. 6. Struktura pochodnych ε-aminokaproilo-L-norleucyny wykazujących zdolność hamowania aktywności plazminy [16]

wanie tych związków z centrum aktywnym plazminy. Związane to może być z faktem, że ich struktura wykazuje znaczne podobieństwo do inhibitora plazminy przedstawionego na rys. 5, z tym że zamiast struktur pierścieniowych występują łańcuchy n-alkilowe.

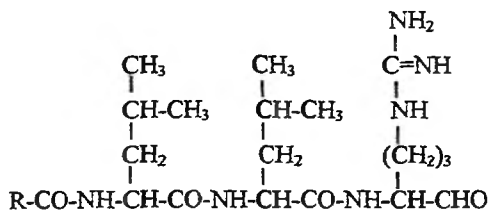
Badane związki wykazują również strukturalne podobieństwo do inhibitorów typu OS (rys. 10) omówionych w dalszej części pracy. Niektóre  $\epsilon$ -amino-kaproiloaminokwasy wykazywały natomiast silne i specyficzne działanie antyfibrynolityczne. Aktywność tych pochodnych można wyjaśnić zdolnością tworzenia antyfibrynolitycznie aktywnej konformacji przestrzennej, stabilizowanej wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym (rys. 7), która powoduje, że odległości między końcowymi grupami aminową i karboksylową są zbliżone do odpowiedniej wartości dla AMCHA [8].



Rys. 7. Superpozycja antyfibrynolitycznie aktywnych konformacji  $\epsilon$ -aminokaproilo- $\alpha$ -aminokwasów [5]

### 3. ALDEHYDOWE POCHODNE PEPTYDÓW

Leupeptyna (rys. 8), naturalny peptyd zawierający C-końcówką argininę przekształconą w aminoaldehyd argininal, została wyizolowana przez badaczy japońskich z bakterii *Streptomyces* [17]. Jest inhibitorem plazminy, trypsyny,



Rys. 8. Leupeptyna

kalikreiny, papainy i katepsyny B. Z punktu widzenia struktury, leupeptyna jest mieszaniną propionilo- i acetylo-L-leucylo-L-leucylo-L-argininalu. Działanie związków typu leupeptyny polega na tworzeniu wiązania hemiacetalowego z seryną w centrum aktywnym enzymu [18].

Następnie wyizolowano ze *Streptomyces griseus* szereg analogów strukturalnych leupeptyny: R-Val-Val-argininal, R-Leu-Leu-argininal, R-Ile-Ile-argininal i R-Thr-Thr-argininal [19]. Podstawnik R był grupą propionylową, n- lub izo-butyrylową. Związki te hamowały aktywność plazminy, tripsyny i trombiny. Synteza pochodnych leupeptyny budziła duże zainteresowanie zarówno ze względu na badania zależności struktura-aktywność tego typu peptydów, jak i ze względu na możliwość wykorzystania tych związków w chromatografii powinowactwa. Borin i wsp. [20] otrzymali serię analogów leupeptyny o ogólnym wzorze R-Leu-Leu-argininal, gdzie R był m.in. grupą trifluoroacetylową lub *t*-butoksykarbonylową. Japońscy badacze [21] natomiast otrzymali ponad trzydzieści pochodnych leupeptyny o ogólnym wzorze R-Leu-argininal i badali ich zdolność hamowania aktywności tripsyny, papainy, plazminy, kalikreiny, trombiny i urokinazy *in vitro*. Zmiany w strukturze peptydów pociągały za sobą zmiany w ich aktywności i specyficzności względem poszczególnych enzymów. Na przykład benzyloksykarbonylo-L-pirolglutamylo-L-leucylo-L-argininal był dziesięciokrotnie silniejszym, w porównaniu z leupeptyną, inhibitorem tripsyny i plazminy.

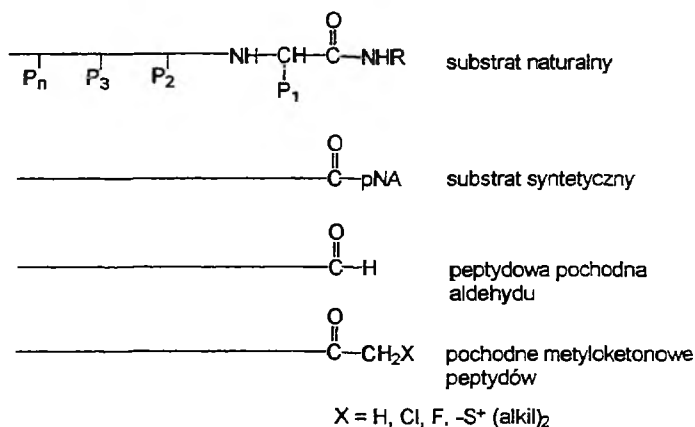
Mc Connel i wsp. [22] otrzymali szereg tripeptydowych analogów zawierających na C-końcu argininal, lizynal lub ornitynal i badali zdolność hamowania aktywności tripsyny, plazminy i kalikreiny przez te związki. Najaktywniejszym inhibitorem plazminy był Z-Phe-Leu-lizynal ( $\text{IC}_{50} = 8,9 \mu\text{M}$ ). Najstabszą aktywność inhibitorową wykazały pochodne zawierające na C-końcu ornitynal. Plazmina wykazywała największe powinowactwo do inhibitorów zawierających fragment L-fenylalanilo-L-leucylo- lub L-leucylo-L-walilo- w położeniach  $\text{P}_2$  i  $\text{P}_3$  [22]. W trakcie dalszych badań [23] otrzymano piętnaście innych analogów leupeptyny zawierających argininal lub lizynal na C-końcu i badali ich zdolność hamowania aktywności tripsyny, plazminy i kalikreiny i katepsyny B. Analogi zawierające lizynal były głównie inhibitorami kate-

psyny B, natomiast acetylo-L-feniloalanilo-L-walilo-L-argininal był dobrym inhibitorem katepsyny B ( $IC_{50} = 0,039 \mu M$ ), trombiny, ( $IC_{50} = 1,8 \mu M$ ) i plazminy ( $IC_{50} = 2,2 \mu M$ ). Bajusz i wsp. [24, 25] otrzymali serię tripeptydów zawierających lizynal lub argininal i zbadali ich aktywność jako inhibitorów plazminy w teście antyfibrynolitycznym. Uzyskane inhibitory w części struktury  $P_2$ - $P_1$  przypominały fragmenty fibrynogenu trawionego w różnym czasie przez plazminę. Zgodnie z uzyskanymi wynikami Boc-D-Phe-Pro-Arg-H, aldehyd tripeptydu odpowiadający najtrudniej dostępnemu fragmentowi fibrynogenu, ulegającemu hydrolizie po czasie dłuższym niż dwie godziny od rozpoczęcia trawienia, jest najsilniejszym inhibitorem plazminy ( $I_{50} = 0,068 \mu M$ ). Drugi z kolei pod względem aktywności inhibitor: Boc-Gln-Phe-Lys-H jest pochodną łatwo dostępnego fragmentu, ulegającego trawieniu już po dziesięciu minutach. Autorom nie udało się na podstawie tych danych sformułować zależności struktura – aktywność.

#### 4. POCHODNE METYLOKETONOWE PEPTYDÓW

Jakkolwiek już chlorometyloketon toksylolizyny TLCK wykazuje właściwości inhibitora trypsynopodobnych proteaz, w tym plazminy, znacznie korzystniejsze właściwości stwierdzono u odpowiednich pochodnych peptydowych. Struktura tych związków była planowana na podstawie podobieństwa do odpowiednich naturalnych lub syntetycznych substratów (rys. 9).

Najlepiej z tej grupy związków zbadane są chlorometyloketony tripeptydów, zawierające na C-końcu odpowiednią pochodną lizyny lub argininy i będące nieodwracalnymi inhibitorami enzymów proteolitycznych o specyficz-



Rys. 9. Struktura peptydowych pochodnych aldehydów lub metyloketonów, będących inhibitorami enzymów proteolitycznych, przypomina w częściach  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $P_3$  itp. odpowiednie fr substratów naturalnych lub syntetycznych hydrolizowanych przez te enzymy

ności zbliżonej do trypsyny. Działanie tego typu inhibitorów oparte jest na możliwości nieodwracalnego alkilowania, przez grupę chlorometylenową, histydyny w centrum aktywnym enzymu. Shaw i Kettner stwierdzili, że pochodne zawierające na C-końcu chlorometyloketon lizyny są lepszymi inhibitorami plazminy z punktu widzenia aktywności i specyficzności niż pochodne zawierające chlorometyloketon argininy [26, 27]. Jako najbardziej efektywny inhibitor plazminy zaproponowali chlorometyloketon o strukturze H-Ala-Phe-Lys-CH<sub>2</sub>Cl. W trakcie dalszych badań Ganu i Shaw [28] otrzymali czternaście innych chlorometyloketonów tripeptydów i zbadali ich zdolność hamowania aktywności plazminy. Szczególnie aktywnym inhibitorem plazminy był H-D-Lys(Bz)-Phe-Lys-CH<sub>2</sub>Cl. Collen i wsp. [29] zbadali aktywność czterech chlorometyloketonów tripeptydów jako potencjalnych inhibitorów plazminy oraz innych enzymów. Stwierdzili, że chlorometyloketony zawierające fragment peptydowy dobrego syntetycznego substratu plazminy były również dobrymi inhibitorami tego enzymu. Najaktywniejszym inhibitorem był H-D-Val-Phe-Lys-CH<sub>2</sub>Cl ( $k_2/K_i$  25,000 M<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>). W trakcie dalszych badań tego zespołu otrzymano i zbadano aktywność szeregu chlorometyloketonów tripeptydów jako potencjalnych inhibitorów trypsynopodobnych proteaz. Badane pochodne zawierające chlorometyloketony argininy na C-końcu były słabymi inhibitorami plazminy, wyjątkiem był Glp-Phe-Arg-CH<sub>2</sub>Cl ( $k_2/K_i$  22,700 M<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>), [30].

Angliker i wsp. [31] otrzymali fluorometyloketon H-Ala-Phe-Lys-CH<sub>2</sub>F. Związek ten hamował aktywność plazminy, słabiej jednak niż odpowiedni chlorometyloketon. Był natomiast silnym inhibitorem katepsyny B. Otrzymano również pochodne metyloketonów o ogólnym wzorze R-Lys-CH<sub>2</sub>S<sup>+</sup>-(alkil)<sub>2</sub> [32]. Z-Phe-Lys-CH<sub>2</sub>S<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> był nieodwracalnym inhibitorem plazminy, podczas gdy Z-Phe-Lys-CH<sub>2</sub>S<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>Ph hamował ten enzym w sposób odwracalny. Ostatnio zbadano zdolność hamowania amidolitycznej i fibrynolitycznej aktywności plazminy przez metyloketony tripeptydów zawierające na C-końcu pochodną racemicznej lizyny [33]. Tego rodzaju związki wiążą się odwracalnie wiązaniem hemiketalowym z seryną w centrum aktywnym enzymu [34].

## 6. INNE INHIBITORY PLAZMINY

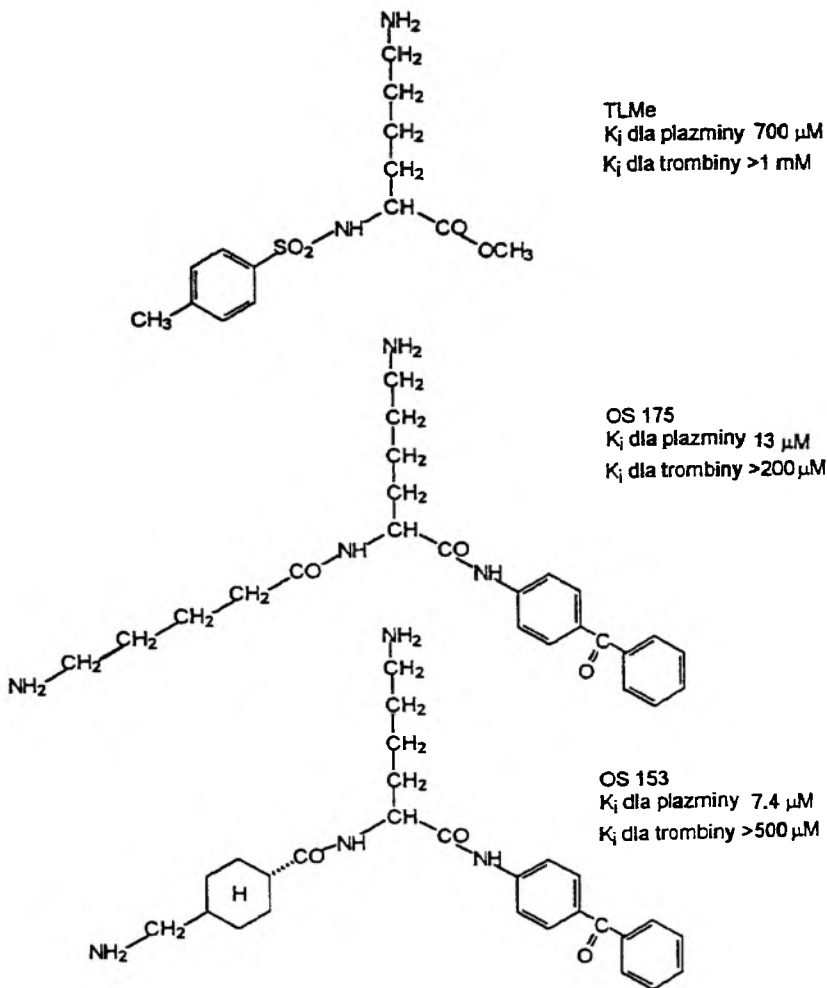
Oprócz poprzednio wymienionych grup związków, szereg innych substancji wykazuje zdolność oddziaływania z tym enzymem i hamowania jego aktywności. N,N-podstawione pochodne lizyny wykazywały znaczną aktywność antyfibrynolityczną, hamowały również hydrolizę kazeiny przez plazminę [35, 36].

W poszukiwaniu inhibitorów plazminy działających na centrum aktywne, Okada i wsp. [37] otrzymali serię pochodnych lizyny będących analogami Tos-Lys-pNa i specyficznego substratu syntetycznego plazminy: H-D-Ile-Phe-



Lys-pNA. W związkach tych grupa pNA była zastąpiona przez grupy: BZA (4-benzoilolanilid) i BPP (amid 4-benzoilopiperydyny). H-D-Ile-Phe-L-Lys-BZA hamował amidolityczną ( $IC_{50} = 0,069$  mM) oraz fibrynolityczną ( $IC_{50} = 0,18$  mM) aktywność tego enzymu. Związek ten uległ jednak rozpadowi pod wpływem działania plazminy, wydzielając benzoilalaninę. Natomiast H-D-Ile-Phe-Lys-BPP nie wykazywał aktywności inhibitorowej. Tos-Lys-BZA był inhibitorem plazminy w teście antyamidolitycznym ( $IC_{50} = 0,14$  mM) i antyfibrynolitycznym ( $IC_{50} = 0,15$  mM), związek ten był również odporny na hydrolityczne działanie plazminy.

Ester metylowy N<sup>t</sup>osylo-L-lizyny (TLMe) jest słabym, ale względnie specyficznym inhibitorem plazminy. Związek ten był wyjściową pochodną do



Rys. 10. Inhibitory typu OS [38]

opracowania przez zespół Okamoto serii inhibitorów plazminy oznaczonych symbolem OS i zbadania ich aktywności z zastosowaniem testu antyamidolitycznego, antyfibrynolitycznego i antyfibrynogenolitycznego. Według autorów, związki te (rys. 10) oddziałują z centrum aktywnym enzymu i praktycznie nie wykazują zdolności hamowania trombiny [38].

Stwierdzono również antyfibrynolityczne działanie dipeptydów zawierających lizynę. Znacznie większą aktywność wykazywały dipeptydy zawierające C-kończową lizynę [39].

Fareed i wsp. [40] stwierdzili, że tetrapeptyd H-Thr-Pro-Arg-Lys-OH hamuje amidolityczną aktywność plazminy, natomiast amid n-heptylowy H-D-Val-Leu-Lys-NHC<sub>7</sub>H<sub>15</sub> hamuje fibrynolityczne działanie tego enzymu, podczas gdy tripeptyd H-D-Val-Leu-Lys-OH nie wykazuje działania inhibitorowego. Zaobserwowano również antyfibrynolityczne działanie H-Ala-Phe-Lys-NHC<sub>7</sub>H<sub>15</sub> i niektórych estrów n-heptylowych tripeptydów [41]. Związki te nie hamują kazeinolitycznego działania plazminy, co sugerowałoby, że nie oddziałują z centrum aktywnym enzymu. Być może działają, podobnie jak ester metylowy acetylo-L-lizyny, na tak zwane miejsca słabo wiążące lizynę (AH sites), które nie wymagają obecności wolnej grupy karboksylowej w ligandzie i znajdują się najprawdopodobniej w K5 [42, 43]. Badano również działanie inhibitorowe analogów N-acetylo-N-alkiloglicyloborolizyny [44], jednak te związki były przede wszystkim inhibitorami trombiny. Wiele związków zawierających grupy amidynową lub guanidynową wykazuje zdolność hamowania aktywności serynowych proteaz, w tym i plazminy [45–50]. Aktywność plazminy była zahamowana przez antybiotyki z grupy penicylin [51]. Ostatnio stwierdzono zdolność hamowania aktywności tego enzymu przez niektóre pochodne pirydyny, piperidyny i indolu [52].

## 7. PODSUMOWANIE

W swojej pracy starałam się podać stan obecnej wiedzy na temat zależności struktura-aktywność niskocząsteczkowych inhibitorów plazminy. Badania w tej dziedzinie koncentrowały się przez wiele lat na poszukiwaniu związków hamujących w sposób specyficzny fibrynolityczne działanie plazminy. Zaowocowało to nie tylko znalezieniem leków o działaniu antyfibrynolitycznym, jak EACA, AMCHA i PAMBA, ale również wyjaśnieniem sposobu wiązania się tych związków z miejscami wiążącymi lizynę, znajdującymi się w strukturach „kringlowych”. Inhibitory oddziałujące z centrum aktywnym tego enzymu są słabiej zbadane. Jakkolwiek otrzymano wiele związków o potencjalnym działaniu inhibitorowym, nie osiągnięto takiego sukcesu jak w wypadku antyfibrynolityków. Dane dotyczące zarówno optymalnej struktury tego typu inhibitorów, jak i sposobu ich oddziaływania z plazminą, w tym struktury kieszeni wiążących tego enzymu, są wciąż niepełne i wymagają dalszych badań.

## SKRÓTY

Symbole aminokwasów i peptydów stosowano zgodnie z zaleceniami Połączonej Komisji Nomenklatury Biochemicznej IUPAC-IUB (Eur. J. Biochem. 1984 138, 9). Wyjątkiem jest kwas  $\epsilon$ -aminokapronowy (6-aminohexanowy), gdyż proponowany dla tego związku symbol  $\epsilon$ Ahx nie zyskał dotąd szerszego zastosowania. Do oznaczania tego aminokwasu użyto symbolu najczęściej stosowanego w cytowanej literaturze – EACA.

AMCHA	kwas <i>trans</i> -4-aminometylocykloheksanokarboksylowy
Boc	<i>tert</i> -butoksykarbonyl
BPP	amid 4-benzylpiperydyny
Bz	benzoil
BZA	benzoilolanilid
Bzl	benzyl
EACA	kwas $\epsilon$ -aminokapronowy (6-aminohexanowy)
K1, K2, K3, K4 i K5	struktury „kringlowe”
OBzl	ester benzylowy
OEt	ester etylowy
OMe	ester metylowy
ONp	ester <i>para</i> -nitrofenylowy
PAMBA	kwas <i>para</i> -aminometylobenzoesowy
Ph	fenyl
PNA	<i>p</i> -nitroanilid
S-2251	<i>p</i> -nitroanilid D-walilo-L-leucylo-L-lizyny
TAMe	ester metylowy tosyloargininy
TLMe	ester metylowy tosylolizyny
Tos	tosyl
Z	benzyloksykarbonyl

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M. Forsgren, B. Råden, M. Israelsson, K. Larsson, L. O. Héden, FEBS Lett., 1987, 213, 254.
- [2] J. L. Hoover-Plow, L. A. Miles, G. M. Fless, A. M. Scanu, E. F. Plow, Biochemistry, 1993, 32, 13681.
- [3] P. Friberger, Scand. J. Clin. Lab. Invest. (Suppl. 162), 1982, 42, 49.
- [4] E. E. Rickli, *Thrombose und Hämostaseforschung*, F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1984, 13.
- [5] K. Midura-Nowaczek, I. Bruzgo, Wiad. Chem., 1987, 41, 705.
- [6] M. Verstraete, Drugs, 1985, 29, 236.
- [7] E. S. Winn, S. P. Hu, S. M. Hochswender, R. A. Laursen, Eur. J. Biochem., 1980, 104, 579.
- [8] K. Midura-Nowaczek, I. Bruzgo, E. Dubis, W. Roszkowska-Jakimiec, K. Worowski, Pharmazie, 1996, 51, 775.
- [9] D. G. Deutsch, E. T. Mertz, Science, 1970, 170, 1095.
- [10] D. Marti, J. Schaller, B. Ochensberger, E. E. Rickli, Eur. J. Biochem., 1994, 219, 455.
- [11] I. I. Mathews, P. Vanderhoff-Hanaver, F. J. Castellino, A. Tulinsky, Biochemistry, 1996, 35, 2567.
- [12] T. P. Wu, K. Padmanabhan, A. Tulinsky, A. M. Mulichak, *ibid.*, 1991, 30, 10589.

opracowania przez zespół Okamoto serii inhibitorów plazminy oznaczonych symbolem OS i zbadania ich aktywności z zastosowaniem testu antyamidolitycznego, antyfibrynolitycznego i antyfibrynogenolitycznego. Według autorów, związki te (rys. 10) oddziałują z centrum aktywnym enzymu i praktycznie nie wykazują zdolności hamowania trombiny [38].

Stwierdzono również antyfibrynolityczne działanie dipeptydów zawierających lizynę. Znacznie większą aktywność wykazywały dipeptydy zawierające C-kończącą lizynę [39].

Fareed i wsp. [40] stwierdzili, że tetrapeptyd H-Thr-Pro-Arg-Lys-OH hamuje amidolityczną aktywność plazminy, natomiast amid n-heptylowy H-D-Val-Leu-Lys-NHC<sub>7</sub>H<sub>15</sub> hamuje fibrynolityczne działanie tego enzymu, podczas gdy tripeptyd H-D-Val-Leu-Lys-OH nie wykazuje działania inhibitorowego. Zaobserwowano również antyfibrynolityczne działanie H-Ala-Phe-Lys-NHC<sub>7</sub>H<sub>15</sub> i niektórych estrów n-heptylowych tripeptydów [41]. Związki te nie hamują kazeinolitycznego działania plazminy, co sugerowałoby, że nie oddziałują z centrum aktywnym enzymu. Być może działają, podobnie jak ester metylowy acetylo-L-lizyny, na tak zwane miejsca słabo wiążące lizynę (AH sites), które nie wymagają obecności wolnej grupy karboksylowej w ligandzie i znajdują się najprawdopodobniej w K5 [42, 43]. Badano również działanie inhibitorowe analogów N-acetylo-N-alkiloglicyloborolizyny [44], jednak te związki były przede wszystkim inhibitorami trombiny. Wiele związków zawierających grupy amidynową lub guanidynową wykazuje zdolność hamowania aktywności serynowych proteaz, w tym i plazminy [45–50]. Aktywność plazminy była zahamowana przez antybiotyki z grupy penicylin [51]. Ostatnio stwierdzono zdolność hamowania aktywności tego enzymu przez niektóre pochodne pirydyny, piperydyny i indolu [52].

## 7. PODSUMOWANIE

W swojej pracy starałam się podać stan obecnej wiedzy na temat zależności struktura-aktywność niskocząsteczkowych inhibitorów plazminy. Badania w tej dziedzinie koncentrowały się przez wiele lat na poszukiwaniu związków hamujących w sposób specyficzny fibrynolityczne działanie plazminy. Zaowocowało to nie tylko znalezieniem leków o działaniu antyfibrynolitycznym, jak EACA, AMCHA i PAMBA, ale również wyjaśnieniem sposobu wiązania się tych związków z miejscami wiążącymi lizynę, znajdującymi się w strukturach „kringlowych”. Inhibitory oddziałujące z centrum aktywnym tego enzymu są słabiej zbadane. Jakkolwiek otrzymano wiele związków o potencjalnym działaniu inhibitorowym, nie osiągnięto takiego sukcesu jak w wypadku antyfibrynolityków. Dane dotyczące zarówno optymalnej struktury tego typu inhibitorów, jak i sposobu ich oddziaływania z plazminą, w tym struktury kieszeni wiążących tego enzymu, są wciąż niepełne i wymagają dalszych badań.

## SKRÓTY

Symbole aminokwasów i peptydów stosowano zgodnie z zaleceniami Połączonej Komisji Nomenklatury Biochemicznej IUPAC-IUB (Eur. J. Biochem. 1984 138, 9). Wyjątkiem jest kwas  $\epsilon$ -aminokapronowy (6-aminohexanowy), gdyż proponowany dla tego związku symbol  $\epsilon$ Ahx nie zyskał dotąd szerszego zastosowania. Do oznaczania tego aminokwasu użyto symbolu najczęściej stosowanego w cytowanej literaturze – EACA.

AMCHA	kwasy <i>trans</i> -4-aminometylocykloheksanokarboksylowy
Boc	<i>tert</i> -butoksykarbonyl
BPP	amid 4-benzylpiperidyny
Bz	benzoił
BZA	benzoiloanilid
Bzl	benzyl
EACA	kwasy $\epsilon$ -aminokapronowy (6-aminohexanowy)
K1, K2, K3, K4 i K5	struktury „kringlowe”
OBzl	ester benzylowy
OEt	ester etylowy
OMe	ester metylowy
ONp	ester <i>para</i> -nitrofenylowy
PAMBA	kwasy <i>para</i> -aminometylobenzoowy
Ph	fenyl
PNA	<i>p</i> -nitroanilid
S-2251	<i>p</i> -nitroanilid D-walilo-L-leucylo-L-lizyny
TAMe	ester metylowy tosyloargininy
TLMe	ester metylowy tosylolizyny
Tos	tosyl
Z	benzylloksykarbonyl

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M. Forsgren, B. Råden, M. Israelsson, K. Larsson, L. O. Héden, FEBS Lett., 1987, 213, 254.
- [2] J. L. Hoover-Plow, L. A. Miles, G. M. Fless, A. M. Scanu, E. F. Plow, Biochemistry, 1993, 32, 13681.
- [3] P. Friberger, Scand. J. Clin. Lab. Invest. (Suppl. 162), 1982, 42, 49.
- [4] E. E. Rickli, *Thrombose und Hämostaseforschung*, F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1984, 13.
- [5] K. Midura-Nowaczek, I. Bruzgo, Wiad. Chem., 1987, 41, 705.
- [6] M. Verstraete, Drugs, 1985, 29, 236.
- [7] E. S. Winn, S. P. Hu, S. M. Hochswender, R. A. Laursen, Eur. J. Biochem., 1980, 157, 579.
- [8] K. Midura-Nowaczek, I. Bruzgo, E. Dubis, W. Roszkowska-Jakimiec, K. Vrowski, Pharmazie, 1996, 51, 775.
- [9] D. G. Deutsch, E. T. Mertz, Science, 1970, 170, 1095.
- [10] D. Marti, J. Schaller, B. Ochensberger, E. E. Rickli, Eur. J. Biochem., 1994, 219, 1095.
- [11] I. I. Mathews, P. Vanderhoff-Hanaver, F. J. Castellino, A. Tulinsky, Biochemistry, 1996, 35, 2567.
- [12] T. P. Wu, K. Padmanabhan, A. Tulinsky, A. M. Mulichak, *ibid.*, 1991, 30, 1095.

- [13] M. R. Rejante, M. Llinas, *Eur. J. Biochem.*, 1994, **221**, 939.
- [14] M. R. Rejante, I. J. Byeon, M. Llinas, *Biochemistry*, 1991, **30**, 11081.
- [15] N. Teno, K. Wanaka, Y. Okada, H. Taguchi, U. Okamoto, A. Hijikata-Okunomiya, S. Okamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 1993, **41**, 1079.
- [16] K. Midura-Nowaczek, I. Bruzgo, W. Roszkowska-Jakimiec, K. Worowski, *Acta Polon. Pharm.*, 1996, **53**, 221.
- [17] H. Umezawa, T. Aoyagi, *Proteinases in Mammalian Cells and Tissues*, Elsevier/North-Holland Biomedical Press 1977, 637.
- [18] R. C. Thompson, *Biochemistry*, 1973, **12**, 47.
- [19] C. Chi, H. Liu, B. A. K. Chibber, F. J. Castellino, *J. Antibiot.*, 1989, **42**, 1506.
- [20] G. Borin, G. Chessa, G. Cavaggion, F. Marchiori, W. Müller-Esterl, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 1981, **362**, 1435.
- [21] T. Saino, T. Someno, S. Ishii, T. Aoyagi, H. Umezawa, *J. Antibiot.*, 1988, **41**, 220.
- [22] R. M. Mc Connel, G. E. Barnes, C. F. Hoyng, J. M. Gunn, *J. Med. Chem.*, 1990, **33**, 86.
- [23] R. M. Mc Connel, L. J. York, D. Frizzel, C. Ezell, *ibid.*, 1993, **36**, 1084.
- [24] S. Bajusz, E. Szell, E. Barabas, D. Bagdy, *Peptides: Synthesis - Structure - Function*, red. Rich D. H. and Gross E., Pierce Chem. Co., Rockford, Illinois, 1981, 417.
- [25] S. Bajusz, E. Szell, F. Barabas, D. Bagdy, *Folia Haematol.*, 1982, **109**, 16.
- [26] C. Kettner, E. Shaw, *Biochemistry*, 1978, **17**, 4778.
- [27] C. Kettner, E. Shaw, *Methods Enzymol.*, 1981, **80**, 826.
- [28] V. S. Ganu, E. Shaw, *Thromb. Res.*, 1987, **45**, 1.
- [29] D. Collen, H. R. Lijnen, F. De Cock, J. P. Durieux, A. Loffet, *Biochim. Biophys. Acta*, 1980, **615**, 158.
- [30] H. R. Lijnen, M. Uytterhoeven, D. Collen, *Thromb. Res.*, 1984, **34**, 413.
- [31] H. Angliker, P. Wirksom, P. Rauber, E. Shaw, *Biochem. J.*, 1987, **241**, 871.
- [32] P. Rauber, B. Walker, S. Stone, E. Shaw, *ibid.*, 1988, **250**, 871.
- [33] K. Midura-Nowaczek, I. Bruzgo, W. Roszkowska-Jakimiec, K. Worowski, *Farmaco.*, 1997, **52**, 35.
- [34] J. S. Mc Murray, D. F. Dyckes, *Biochemistry*, 1986, **25**, 2298.
- [35] A. Nagamatsu, T. Okuma, M. Watanabe, Y. Yamamura, *J. Biochem.*, 1963, **54**, 491.
- [36] A. Nagamatsu, T. Okuma, T. Hayashida, Y. Yamamura, *Chem. Pharm. Bull.*, 1968, **16**, 211.
- [37] Y. Okada, Y. Tsuda, N. Teno, K. Wanaka, M. Boghaki, A. Hijikata-Okunomija, T. Naito, S. Okamoto, *ibid.*, 1988, **36**, 1289.
- [38] S. Okamoto, U. Okamoto, Y. Okada, A. Hijikata-Okunoiya, K. Wanaka, N. Horie, T. Naito, *Fundamental and Clinical Fibrinolysis*, Elsevier Science Publisher B. V. (Biomedical division), rozdz. 6, 1987, 67.
- [39] L. Skoza, A. O. Tse, M. Semar, A. J. Johnson, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1968, **146**, 659.
- [40] J. Fareed, H. L. Messmore, G. Kindel, J. U. Balis, *ibid.*, 1981, **370**, 765.
- [41] K. Midura-Nowaczek, I. Bruzgo, W. Roszkowska-Jakimiec, K. Worowski, *Acta Polon. Pharm.*, 1990, **47**, 39.
- [42] U. Christensen, *Biochem. J.* 1984, **223**, 413.
- [43] T. Thewes, K. Constantine, I. J. L. Byegon, M. Llinas, *J. Biol. Chem.*, 1990, **265**, 3906.
- [44] R. A. Galemno Jr, J. M. Fevig, D. J. Carini, J. Cacciola, B. L. Wells, G. L. Hillyer, J. Buriak Jr, K. A. Rossi, P. F. W. Stouten, R. S. Alexander, R. Hilmer, L. Bostrom, M. M. Abelman, S.-L. Lee, P. C. Weber, Ch. A. Ketter, R. M. Knabb, R. R. Wexler, *Bioorg. Med. Chem., Let.*, 1996, **6**, 2913.
- [45] F. F. Markwardt, *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 46, *Fibrinolytics and Antifibrinolytics*, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1978, 511.
- [46] T. Nakayama, S. Taira, M. Ikeda, M. Ashizawa, M. Oda, K. Akarawa, S. Fuji, *Chem. Pharm. Bull.*, 1993, **41**, 117.

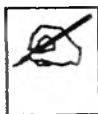
- [47] H. Akashi, T. Ariki, M. Kato, Y. Kozaki, T. Irisawa, M. Muramatu, *Biol. Pharm. Bull.*, 1994, 17, 446.
- [48] K. Senokuchi, H. Nakai, Y. Nakayama, Y. Ogadaki, K. Sakaki, M. Kato, T. Maruyama, T. Miyazaki, H. Ito, K. Kamiyasu, S. Kim, M. Kawamura, N. Hamanaka, *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 2521.
- [49] R. Rai, J. A. Katzenellenbogen, *ibid.*, 1992, 35, 4150.
- [50] J. A. Katzenellenbogen, R. Rai, W. Dai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1992, 2, 1399.
- [51] A. A. R. Higazi, M. Mayer, *Biochem. J.*, 1989, 260, 609.
- [52] R. P. Saxena, O. P. Gulati, K. C. Saxena, Chanan Singh, Y. S. Prabhakar, A. K. Saxena, *Curr. Sci.*, 1977, 73, 198 (C.A. 127:229224q).

Praca wpłynęła do Redakcji 17 kwietnia 1998





**FELIETON NAUKOWY**



**NOTATKI CHAOTYCZNE  
XX. FILOZOFIA A CHEMIA**

**Ignacy Z. Siemion**

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

---

Współczesny filozof, pisząc o relacjach, jakie istnieją pomiędzy filozofią a naukami przyrodniczymi, przytacza zdanie Comte'a, iż ta pierwsza poprzedza drugie, niczym roztwór macierzysty kryształ, co znaczy, że idee naukowe mogą krystalizować z mętnego roztworu domysłów wcześniejszych filozofów. „Hipotezy filozoficzne – pisze w związku z tym – wkraczają często późno w pozytywno-naukowe stadium ich sprawdzalności, jak teoria chemicznej homogeniczności świata Giordana Bruna, którą Comte odrzucał jako „metafizyczną” w analizie widmowej Bunsena i Kirchhoffa” [1].

Istotnie, Giordano Bruno niejednokrotnie wypowiadał tezę o identyczności przyrody Ziemi i ciał niebieskich. „Ciała niebieskie – pisał np. w *Uczcie popielcowej* – są to ziemie, które nie różnią się niczym od naszej Ziemi, mogą być jedynie większe lub mniejsze, tak jak gatunki zwierząt są nierównej jakości przez swoje indywidualne różnice” [2].

Można znaleźć jeszcze dobitniejszy przykład na korzyść przytoczonego na wstępie tej notatki twierdzenia. Są nim dzieje atomistyki. Już w starożytności istniała ona jako koncepcja filozoficzna i dopiero na początku XIX w. uzyskiwała rangę teorii przyrodniczej w postaci atomistyki chemicznej J. Daltona.

Tak więc, domysły filozofów okazywały się częstokroć przydatne do budowy teorii naukowych przyrodoznawstwa. Konstatując ten stan rzeczy musimy stwierdzić, że tę swą rolę – przygotowania pojęć wykorzystanych później przez rozwijające się przyrodoznawstwo – dzisiejsza uniwersytecka filozofia utraciła. To raczej ona usiłuje dziś wyciskać z teorii przyrodoznawczych potrzebne jej dla dalszej egzystencji soki, teorie przyrodoznawcze zaś stały się w gruncie rzeczy filozofią współczesnego człowieka.

Początki tej metamorfozy sięgają – bo co też w nauce tej postaci nie sięga – kanclerza Franciszka Bacona. Opracował on m.in. uniwersalny podział wytworów umysłu ludzkiego (*partitio universalis doctrinae humanae*), przystosowany do trzech głównych władz umysłowych człowieka: pamięci, fantazji i rozumu. Podzielił więc te wytwory na historię, poezję i naukę (*scientia*). Do historii miały należeć nauki historyczne, do których zaliczył historię naturalną. Tutaj na długi czas trafiły mineralogia, botanika i zoologia. Z kolei dział nauki (*scientia*) traktujący o przyrodzie stanowił filozofię naturalną. Szczegóły tego podziału są zresztą tu nieistotne; można je znaleźć w wielu innych tekstach [3]. Wspomniana koncepcja Bacona odezwała się wyraźnym echem w tytule wielkiego dzieła I. Newtona: *Philosophiae naturalis principia mathematica* (1687), a jeszcze później w tytule dzieła urodzonego w Dubrowniku Boscovicha (*Philosophiae naturalis theoria*, 1758). Wybitny filozof niemieckiego Oświecenia, Chrystian Wolff (1679–1754), też dzielił nauki na historyczne i filozoficzne. Pierwsze miały stwierdzać fakty, drugie podawać racje (teoretyczne podstawy nauk).

Podziały te wykorzystali twórcy paryskiej Encyklopedii. „Podział ogólny naszej wiedzy – pisał D'Alembert we wstępie do tego wiekopomnego dzieła – wedle trzech władz umysłu ma tę zaletę, że mogliśmy podzielić przy jego

pomocy cały świat ludzi pióra na erudytów, filozofów i tych, co służą pięknu, tak iż utworzywszy drzewo encyklopedyczne nauk można by utworzyć wedle tego samego planu podział wszystkich ludzi pióra. Pamięć jest uzdolnieniem pierwszych, wnikliwość przysługuje drugim, ostatnim zaś przypada w udziale powab"[4].

Trzeba tu jednak zaznaczyć, że w porównaniu z twórcą tej koncepcji encyklopedyści znacznie lepiej rozumieli znaczenie matematyki. Dział filozofii, za jaki mieli naukę o naturze, dzielili na fizykę i matematykę. Chemia była dla nich częścią fizyki szczegółowej. „Od wiedzy doświadczalnej — czytamy u D'Alemberta — a dotyczącej jakości zewnętrznych, zmysłom dostępnych, objawowych, przysługujących ciałom naturalnym, namysł doprowadził nas do umiejętnego poszukiwania własności wewnętrznych i ukrytych tych ciał: a umiejętność ta zyskała miano chemii” [5].

Traktowanie teoretycznych podstaw nauk szczegółowych jako filozofii tych nauk zaznaczyło się w tytułach wielu publikowanych podówczas książek. Jeszcze w 1751 r. Karol Linneusz opublikował swoje wielkie dzieło pt. *Philosophia botanica*. W 1798 r. wyszła w Getyndze *Philosophia botanica nova* H. F. Linka. W 1795 r. A. F. Fourcroy wydał *La philosophie chimique* (dzieło tłumaczone było również na język polski). W 1801 ukazała się *Philosophie mineralogique* D. G. Dolomieu, w latach 1802–1805 — *Biologie oder Philosophie der lebenden Natur* G. R. Treviranusa, w 1807 — *Lectures on natural philosophy* Th. Jounga, w 1809 — *Philosophie zoologique* J. B. Lamarque'a, w 1818 — *Philosophie anatomique* E. Geoffroy Saint-Hilaire'a. Wymieńmy jeszcze takie podstawowe dzieła chemiczne, jak *A new system of chemical philosophy* J. Daltona (1808–1810) i *Elements of chemical philosophy* H. Davy'ego (1812). Nawet jeszcze tytuł wydanego w 1837 r. wykładu chemii J. B. Dumasa brzmiał: *Leçons sur la philosophie chimique*. Już jako tylko ciekawostkę dodajmy, że w 1845 r. J. Epsy opublikował dziełko szczegółowe *O filozofii burzy*.

Krakowski profesor fizyki, Roman Markiewicz, który w 1811 r. zwiedzał paryskie instytucje naukowe, nie bez zdziwienia zanotował: „Uczeni tutejsi wyższego nawet rzędu sądzą prawie pospolicie, iż każda nauka z kombinacji trudniejszych wypływająca, na wnioskach trafnych, a przynajmniej najbliższych prawdy zasadzona, np. prawdy ogólne Chymii, Astronomii, Geologii itp. prawdziwą jest Filozofią”. „Filozofia — powątpiewa jednak nasz sprawozdawca — wprawdzie jest i być musi rozlaną po wszystkich naukach, ale nie przeto wszystkie nauki są Filozofią” [6].

Ten atak nauk szczegółowych na uniwersyteckie siedziby filozofii nie mógł nie wywołać tam odzewu. Myślę, że taki, między innymi, był powód pojawienia się, zwłaszcza w ówczesnych uniwersytetach niemieckich, prądu, który w języku niemieckim uzyskał miano „Naturphilosophie”, a który był w znacznej mierze próbą użycia osiągnięć nauk szczegółowych do łatania dziur w tkaninie systemów filozoficznych tkanych przez lata. Ten dziwny rozdział historii filozofii, kiedy, po raz ostatni chyba, filozofowie próbowali decydować o prawdach

nauk szczegółowych, dzisiaj jest na ogół przemilczany, a przez wielu uczonych wspomniany nie bez wstydu. „Wieloliczne błędy — pisał np. wielki przyrodnik ubiegłego wieku, Ernest Haeckel — spekulacyjnej filozofii przyrody pierwszych trzydziestu lat naszego stulecia odjęły ścisłym empirycznym przyrodnikom wszelką ufność do niej, napawając ich szczególnym urojeniem, że można zbudować gmach przyrodniczej wiedzy ze samych tylko faktów bez filozoficznego ich zespolenia, ze samych tylko objawów bez ich zrozumienia. Jeżeli czysto spekulacyjny, bezwzględnie filozoficzny gmach nauki, nie oparty na niezbędnej podstawie empirycznych faktów, jest zamkiem na lodzie, który obali pierwsze lepsze doświadczenie, z drugiej strony czysto empiryczny, z faktów tylko ułożony gmach nauki jest kupą kamieni, nie zasługującą nigdy na nazwę gmachu” [7].

W tej wypowiedzi zaznaczyły się doświadczenia zarówno okresu nieszczonej „Naturphilosophie”, jak i reakcji na nią w kręgach przyrodników. Mimo iż wspomniany tu okres może dziś budzić zainteresowanie głównie antykwariuszy nauki, jakimi są jej historycy, warto, moim zdaniem, zdać sobie sprawę z ducha dociekań i koncepcji dawnych filozofów przyrody. Spójrzmy np. na książkę niegdysiejszego profesora fizyki (!) we Wrocławiu i Berlinie, Henryka Steffensa (1773–1843). Nosi ona tytuł: *Grundzüge der philosophischen Naturwissenschaft* i została wydana do użytku słuchaczy wykładów Steffensa, w Berlinie, w roku 1806 [8]. Na postać tę zwrócił przed laty moją uwagę zmarły dość dawno profesor prawa rzymskiego, Jerzy Falenciak. Profesor Falenciak należał do ludzi o wysoce rozwiniętym słuchu historycznym. „To jest, jak wiecie [nie wiedziałem o tym] — dom Steffensa — powiedział mi kiedyś, wskazując na fasadę budynku ograniczającego z jednej strony ciasny plac Uniwersytecki, budynku, w którym teraz mieści się Zakład Antropologii — ale o nim to wy powinniście coś wiedzieć”. Nie wiedziałem oczywiście niczego i mój rozmówca był wielce zawiedziony. Pewnie dlatego sięgnąłem potem po wspomnianą *Grundzüge*.

Steffens był z pochodzenia Norwegiem. Za młodu należał do kółka skupionego w Jenie wokół Fryderyka Schellinga i tam zaprzyjaźnił się z jednym z twórców elektrochemii, J. W. Ritterem (1776–1810). W wymienionej książeczce zawarł Steffens w aforystycznej formie wyjaśnienie Wszystkiego. Świat, w postaci Planety, ma więc tam Konstrukcję osiową. Oś północ–południe pozostaje pod wpływem Ciężaru, a oś wschód–zachód pod wpływem Światła. Działanie Ciężaru jest źródłem polarności magnetycznej, działanie Światła — polarności elektrycznej. Ważna jest też antynomia Skończone — Nieskończone. „Skończoność — pisze Steffens — w liniach bytu, czyli w osi magnetycznej, nazywa się w fizyce eksperymentalnej, gdzie się najsilniej przejawia, węglem...”. Węgiel zatem reprezentuje „koherentny północny biegun kuli ziemskiej”. Południowy biegun zajmuje „relatywnie przeważająca Nieskończoność” — azot. Wschodni, ruchomy punkt Ziemi zajmuje tlen, będący „aktywną siłą powinowactwa”. Reprezentuje on „relatywnie przeważającą Skończoność”. Zachodni kraniec zajmuje „relatywnie przeważająca Nieskończoność” — wodór.

Przecież w tym schemacie bez trudu poznajemy koncepcję czterech żywiołów starożytnych, ubraną tylko we współczesny autorowi kostium.

„Każdy — pisze dalej Steffens — proces oksydacji i dezoksydacji jest procesem odchylenia od pierwotnej linii”. I jeszcze: „Każdy proces chemiczny wytwarza właściwe indywidualne życie (chwilową identyczność ciężaru i światła); ale ponieważ proces jest tylko chwilowy i kończy się względnymi różnicami, to cała kula ziemską, rozpatrywaną chemicznie, jawi się jako względne zróżnicowanie, w którym zarodki indywidualności występują chwilowo i ciągle znów toną w całości... W toku każdej akcji chemicznej powstaje albo nie zróżnicowanie heterogennych ciał, jako reprezentacji rozdzielonych biegunów magnetycznych (zobojętnienie), albo większe zróżnicowanie; i niezróżnicowanie pozostaje wtedy pod potencją elektryczności”.

„Magnetyzm — brzmi kolejny aforyzm — jest przekształceniem tlenu i wodoru w węgiel i azot”. Przeciwnie — elektryczność to przemiana węgla i azotu w tlen i wodór. Metal z kolei (Steffens wyróżnia dwa szeregi metali, koherentny i niekoherentny) to najściślejsze zespolenie węgla i azotu.

Jeśli coś w tych sformułowaniach można w ogóle zrozumieć, to to, że Steffens zdaje się pojmować przemianę chemiczną na sposób alchemiczny, jako wzajemne przekształcenia pierwiastków chemicznych, czemu, wedle jego koncepcji, towarzyszy pojawienie się elektryczności i magnetyzmu. Są one wynikiem działania chemicznego. Ale nie wykluczam, że tym ujęciem dokonuję próby racjonalizacji wykładu Steffensa i że usiłuję zobaczyć w jego wywodach coś, czego tam nie ma.

Ogólną koncepcją Steffensa objęte też są zjawiska życia. „Wegetacja pojawia się — pisze nasz autor — gdy najpierw utleniony i odchylony na wschód węgiel pod wpływem hydrogenizacji, to jest odchylenia zachodniego, nabiera napięcia wewnętrznego”. Można oczywiście spekulować, że jest to jakies tam przeczcucie mechanizmu asymilacji ditlenku węgla, ale w samej rzeczy nie warto. A animalizacja? „Animalizacja pojawia się, gdy najpierw uwodorniony i odchylony na zachód azot nabiera napięcia wewnętrznego pod wpływem oksydacji, czyli odchylenia wschodniego”. I znów można by twierdzić, że Steffens przeczuwał, jak ważną rolę pełni azot jako składnik biopolimerów, ale naprawdę nie warto. Skądinąd, tę ostatnią ideę znacznie wyraźniej wyrażali wtedy niektórzy chemicy — współcześni Steffensa.

Za centralną ideę Steffensa można uznać taki jego aforyzm: „Obraz zewnętrznych oscylacji, oglądany z zewnątrz, to chemizm. Relacje chemiczne znikają w totalnej organizacji Ziemi”. Na takim gruncie traktuje Steffens zjawiska geologiczne, klimatologiczne, ba, nawet patologiczne. Jako zakłócenia stanu równowagi Wielkiej Jedności układu ziemskiego.

Nad niektórymi wypowiedziami Steffensa można się nawet zadumać. „Przestrzeń — pisze on np. — nie jest różna od materii, lecz sama jest materią”. „Światło, w przeciwieństwie do ciężaru, jest żywym czasem, istniejącym bez czasowo; ciężar [dziś powiedzielibyśmy — masa, I. S.] w przeciwieństwie d

światła jest absolutną przestrzenią, wiecznie zespoloną z czasem”. Albo o rozpuszczaniu ciał w wodzie: „Ciało rozpuszcza się w wodzie, gdy swoim uwypuklonym tlenem kontaktuje się z wodorem wody, albo też uwypuklonym wodorem z tlenem wody, bez wywołania napięcia”. Ale na ogół szkoda czasu, by tłumaczyć wywody Steffensa na język współczesnej nauki.

Nie można powiedzieć, aby i Polska nie była pozbawiona plodów podobnych tym wytworzonym przez niemiecką „Naturphilosophie”. Takie tendencje wyraźnie występują np. u krakowskiego profesora, Zenona Hałatkiewicza (1814–1888), ba, jeszcze i u chemika Uniwersytetu Jagiellońskiego, Emila Czyrniańskiego (1824–1888). Ale najjaśniej przejawily się one w działalności, niestety również i nauczycielskiej, Stefana Zienowicza (1779–1855), profesora chemii i mineralogii w Krzemieńcu, a potem (w latach 1834–1839) na Uniwersytecie Kijowskim. Zienowicz ukończył studia w Wilnie. Swój system przyrody miał w latach 1826–1827 konsultować z J. Śniadeckim i A. Chodkiewiczem, znawcami chemii. Drukiem ogłosił jedno tylko niewielkie pisemko [9]. Polemizuje tam z pomysłami innego rodzimego „naturfilozofa”, L. Wołyńskiego, który utrzymywał m.in., że „atom wody skombinowany z ciepłikiem stanowi gaz wodorodny, a ze świetlikiem gaz kwasorodny”. Oburzał go pomysł, że wszystko miało powstać z eteru, który „działając w przestrzeni tworzy światło, materję i siły”. Bo też wedle Zienowicza cząsteczka wody miałaby się składać z 8 atomów tlenu i jednego atomu wodoru (zakładał tutaj równość mas atomów tlenu i wodoru) i twierdził on, że wodór „musi być kryształem wielościennym, zbliżającym się do kuli, mającym ośm biegunów ciepłikowych”. „A że — pisał dalej — kwasoród ma tylko jeden biegun elektryczny, przeto z jednym atomem wodoru złączy się ośm atomów kwasorodu i utworzą atom wody, w którym wodór wewnątrz staje się elektrycznym, a ośm kwasorodu zewnątrz są ciepłikowe”.

Całość swojego systemu miał Zienowicz przedstawić w 30-arkuszowej rozprawie, którą przedłożył w 1837 r. kuratorowi Akademii Petersburskiej Von Bradtkemu. Może tkwi ona tam, zagrzebana w petersburskich archiwach?

Zauważyć tu trzeba, że w tym samym czasie, gdy z wielu, nie tylko zajmowanych przez zawodowych filozofów, katedr, głoszone podobne teorie, powstała i filozofia pozytywna Augusta Comte’a. A ta osiągnięcia nauk przyrodniczych uczyniła przecież swoim sztandarem i zabraniała takich „metafizycznych” wymysłów”. „Tylko bezpośrednie badanie świata — głosił Comte — mogło wytworzyć i rozwinąć główne pojęcia praw natury, będące podstawą filozofii pozytywnej” [10].

Ale przecież i ta filozofia nie była wolna od tonu — w stosunku do przyrodoznawstwa — mentorskiego. „Ileż ograniczeń — pisze cytowany. na wstępie tej notatki współczesny filozof — powodowany swym wąskim sensualizmem nałożył na naukę Comte, które ona później złamała! Kwestionował na przykład istnienie psychologii opartej na samoobserwacji, możliwość poznania chemii gwiazd, mechaniczną teorię ciepła, możliwość teorii ewolucji, rozwiązywalność problemów nieskończoności, przestrzeni, czasu, materii itd.” [11].

Jeśli dziś sięgam do tych odległych i zapomnianych stronic historii nauki, to dlatego, że i współczesność rodzi liczne pokusy, by dekretować Przyrodzie rozmaite „warunki brzegowe” i „założenia wstępne”. A potem przechodzą one przez obróbkę komputerową i w odczuciu autorów założeń nabierają cech swojego rodzaju realności, no bo przecież były przedmiotem poważnych obliczeń. Nie mam tu, oczywiście, intencji wypowiedziania się przeciwko technikom komputerowym. Ich znaczenia nie sposób przecenić. Ale musimy pamiętać, że wprowadziliśmy tam nasze (może błędne?) założenia i otrzymane wyniki mogą być zwyczajnie marne. Nie tak dawno pewien mój kolega udostępnił mi recenzowany przez siebie maszynopis publikacji, której Autor obliczał (komputerowo, rzecz jasna) profile oddziaływań dość prostej cząsteczki organicznej z jonami metali. Cóż, kiedy dla tej cząsteczki przyjął wysoce nieprawdopodobną strukturę tautomeryczną. Powiedzieć wprawdzie można, że zbudował w ten sposób pewien model oddziaływań dla sytuacji, która realna wprawdzie nie jest, ale gdyby przyjąć... itd., to kiedyś, komuś, mogą się takie obliczenia przydać. Wielu dziś twierdzi, że budowanie modeli jest właśnie zadaniem badacza. Niektórzy tylko dodają — „modeli opisujących rzeczywistość”. I z tymi można się zgodzić. Bo jak pisze wielki mag termodynamiki procesów nieodwracalnych, I. Prigogine, „jako naukowcy nie mamy wyboru; nie wolno nam opisywać świata takiego, jakim pragnęlibyśmy go widzieć. Musimy przedstawiać taki obraz świata, jaki potrafimy stworzyć na podstawie wyników doświadczalnych i nowych koncepcji teoretycznych” [12].

#### PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M. Scheler, *Problemy socjologii wiedzy*, PWN, Warszawa 1990, s. 173.
- [2] G. Bruno, *Uczta popielcowa*, w: *Pisma filozoficzne*, KiW, Warszawa 1956, s. 115.
- [3] Zob. np. przypisy autorstwa K. Ajdukiewiczza do dzieła: F. Bacon, *Novum Organum*, PWN, Warszawa 1955, s. 391–394.
- [4] J. Le Rond D’Alembert, *Wstęp do encyklopedii*, PWN, Warszawa 1954; cytowane w tekście zdanie pochodzi ze s. 58 dzieła.
- [5] Jak wyżej, s. 148.
- [6] R. Markiewicz, *Paryż uważany co do nauk roku 1811 w miesiącu styczniu*, w Wilnie, 1811, s. 103–104.
- [7] E. Haeckel, *Dzieje utworzenia przyrody*, t. 2, Lwów 1871, s. 280.
- [8] *Grundzüge der philosophischen Naturwissenschaft, von Heinrich Steffens, zum Behuf seiner Vorlesungen*, Berlin 1806.
- [9] *List Stefana Zienowicza Profesora Uniwersytetu Kijowskiego do Henryka hrabiego Rzewuskiego obejmujący pomysły autora o całym obrębie nauk przyrodniczych, razem z odpowiedzią PP. I. J. Kraszewskiemu, Karolowi Kaczkowskiemu, Ludmiłowi Wołyńskiemu, itd.*, Wilno 1851, s. 28.
- [10] A. Comte, *Metoda pozytywna w szesnastu wykładach*, PWN, Warszawa 1961, s. 118.
- [11] M. Scheler, dz. cyt., s. 181.
- [12] I. Prigogine, I. Stengers, *Z chaosu ku porządkowi*, PIW, Warszawa 1990, s. 331.

## 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 obszerne 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 nadbitek.



## KRONIKA



### PIĘKNE JUBILEUSZE POLSKIEJ KRYSTALOGRAFII GREAT ANNIVERSARIES OF POLISH CRYSTALLOGRAPHY

W ostatnich dniach czerwca br. odbyło się we Wrocławiu jubileuszowe XL Konwersatorium Krystalograficzne. To doroczne spotkanie polskich krystalografów należy do nielicznych cyklicznych polskich konferencji naukowych o tak długiej tradycji, i jak każdy jubileusz skłania też do wspomnień. Czterdzieste Konwersatorium stanowi okazję do spojrzenia na dawne lata, na przypomnienie tematyki, form organizacyjnych i ludzi, którzy te spotkania zainicjowali i brali w nich udział.

I Konwersatorium z Rentgenografii Strukturalnej odbyło się przed 42 lata, 23 czerwca 1956 r., w Zakładzie Badań Strukturalnych IChF PAN w pomieszczeniach Katedry Chemii Nieorganicznej I Politechniki Wrocławskiej (w tzw. starym gmachu chemii). Wówczas sprawy załatwiano szybko: zaproszenie podpisane przez kierownika Zakładu, prof. Włodzimierza Trzebiatowskiego, wysłano na... tydzień przed konferencją, a uczestniczyły w niej 42 osoby, w tym 22 spoza Wrocławia. Na seminarium przedstawiono tylko cztery referaty:

1. „O podstawowych pojęciach z zakresu teorii grup krystalograficznych” – prof. dr A. Swarczewski z Katedry Krystalografii Uniwersytetu Łódzkiego
2. „Struktura  $KAs_4O_6J$ ” – mgr Z. Gałdecki z Katedry Chemii Nieorganicznej Politechniki Łódzkiej,
3. „Rentgenograficzne oznaczenie struktury  $BaO.4TiO_2$ ” – mgr K. Iświcz z Zakładu Badań Strukturalnych IChF PAN we Wrocławiu
4. „Struktura arsenków cyrkonu” – mgr S. Węglowski z Zakładu Strukturalnych IChF PAN we Wrocławiu.

W programie było też posiedzenie Komisji do spraw słownictwa talografii i rentgenografii.

Na kolejnych Konwersatoriach Rentgenograficznych organizowanych przez Zakład prof. W. Trzebiatowskiego (a od 1966 r. przez Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN) przedstawiano jeden lub dwa większe referaty oraz kilkanaście komunikatów z prac własnych. Organizowano również pokazy aparatury rentgenowskiej, a w 1963 r. pokaz obliczeń krystalograficznych na maszynie cyfrowej Elliot 803. Zachowane programy i streszczenia referatów są więc oryginalnym zapisem historii rozwoju krystalografii w Polsce. Porównując wykazy tematów tamtych konwersatoriów z programem obecnego, jubileuszowego, można zobaczyć, jak bardzo zmieniała się krystalografia. Teraz mamy przecież komputery osobiste, CCD, IP, SAXS i inne nowoczesne techniki i metody badawcze.

Początkowo były to seminaria jednodniowe, później rozszerzone do dwu (w 1968 r.), a nawet trzech dni (w 1973 r.), tradycyjnie organizowane pod koniec czerwca (tylko przez parę lat spotkania odbywały się we wrześniu). Pierwsze pozawrocławskie Konwersatorium odbyło się w 1970 r. w Poznaniu, co nie zmieniło jednak zasadniczej cechy tych spotkań – tego, że odbywają się we Wrocławiu.

Warto zauważyć, że dopiero XIX Konwersatorium (z 1974 r.) przyjęło dzisiejszą nazwę – Konwersatorium Krystalograficzne.

Od samego początku w Konwersatoriach uczestniczyło 40–60 osób z całej Polski; w tegorocznym – ok. 80 osób. Poniżej przedstawiam kopię oryginalnej listy obecności z I Konwersatorium. Zachęcam do spojrzenia na tę listę i na umieszczone na niej podpisy znakomitości naszej krystalografii.

Obecnie głównym organizatorem Konwersatoriów pozostaje Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych PAN we Wrocławiu. Nie można jednak zapomnieć, że przez kilkanaście lat współorganizatorem był Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej Politechniki Łódzkiej. Stałym współorganizatorem jest Komisja Analizy Strukturalnej Komitetu Krystalografii PAN kierowana przez prof. Zdzisława Gałdeckiego, której otwarte posiedzenie zamyka obrady każdego Konwersatorium. W ten sposób Konwersatorium umożliwia nie tylko dyskusję naukową w szerokim gronie polskich krystalografów, lecz także pozwala na uzyskanie najnowszych informacji o działalności i planach tej Komisji.

Nasza impreza wyróżnia się spośród innych konferencji tym, że była i jest bezpłatna. Tradycyjnie nie ma opłaty konferencyjnej (wpisowego), a instytucje delegujące ponoszą jedynie koszty przejazdu i zakwaterowania.

Konwersatoria stanowią przegląd polskich prac z różnych działów krystalografii, nie tylko z zakresu analizy strukturalnej, wykonanych w ostatnim okresie. W tym roku w programie dwudniowych obrad znalazły się m.in. takie zagadnienia, jak badania krystalograficzne i strukturalne uwarunkowania przeciwbakteryjnej aktywności pewnych związków ważnych biologicznie, dyfrakcja na nanoproszkach, czyli dyfrakcja poza prawem Bragga, najnowsze metody ogniskowania promieniowania rentgenowskiego (m.in. na... pustych

LISTA OBECNOŚCI

uczestników I Konwersatorium z Rentgenografii

w dniu 23 czerwca 1956 r.

L.p.	Imię i nazwisko	Katedra - Instytut Miejscowość	Podpis
1	Andrzej Chrostek	Katedra Kriktalografii Warszawa	Chrostek
2	Emilia Dmyłowa	Katedra Fizjkalografii Warszawa	Dmyłowa
3	Józef Chojnacki	Katedra Metalografii BHM Kowalewski K. N. Pol. W. IUFPE	Chojnacki
7	Jan. Trubantowski	Kat. Chem. Niem. I. Pol. W.	Trubantowski
5	Jadwiga Wycielunowska	Kat. Chem. Niem. I. Pol. W.	Wycielunowska
6	Janina Terpiłowska	Chem. Niem. W. Pol. Warszawa	Terpiłowska
9	Halina Borowska	Katedra Fizjkalografii K. N. Pol. W.	Borowska
8	Andrzej Ziabicki	Inst. Fizjkalografii K. N. Pol. W.	Ziabicki
9	Elżbieta Sandomierska	Instytut Metalografii - Łódź	Sandomierska
10	Witold Nowicki	Kat. Chem. Niem. I. Pol. W.	Nowicki
11	Halina Baranowska	Kat. Chem. Niem. I. Pol. W.	Baranowska
12	Małgorzata Kefelowa	Fizjkalografii K. N. Pol. W.	Kefelowa
13	Halina Sławomska	Kat. Fizjkalografii Pol. W.	Sławomska
14	Juliana Sieradzka	Fizjkalografii K. N. Pol. W.	Sieradzka
15	Jolanta Tomaszewska	Kat. Chem. Niem. I. Pol. W.	Tomaszewska
16	Krzysztof Skudłowski	" " " " " "	Skudłowski
17	Jadwiga Różańska	" " " " " "	Różańska
18	Halina Sidorowicz	" " " " " "	Sidorowicz
19	Józef Sobczak	Kat. Techn. Niem. I. Pol. W.	Sobczak
20	Józef Sadowski	Kat. Techn. Niem. I. Pol. W.	Sadowski
21	Władysław Wołpik	Inst. Chem. Niem. I. Pol. W.	Wołpik
22	Halina Kubiś	Inst. Chem. Niem. I. Pol. W.	Kubiś
23	Janina Kocjan	Inst. Badaw. Techn. P.A.N.	Kocjan
24	Władysław Bajarski	Instytut Metalografii Łódź	Bajarski
25	Zdzisław Lisowski	Instytut Metalografii Łódź	Lisowski
26	Janina Andrzej	Cent. Bim. Konstrukcji Katedry Hydro. Przem. i Mechaniki Pomoc. - Starostka	Andrzej
27	Jan Niemcewicz	Kat. Chem. Niem. I. Pol. W.	Niemcewicz
28	J. Borsak	" " " " " "	Borsak
29	Józef Dąbrowski	" " " " " "	Dąbrowski
30	Stanisław Węglowski	Kat. Chem. Niem. I. Pol. W.	Węglowski
31	Elżbieta Wacziarg	K. N. Pol. W.	Wacziarg
32	Andrzej Jankowski	K. Chem. Niem. I. Pol. W.	Jankowski
33	Józef Kulicki	Kat. Techn. Niem. I. Pol. W.	Kulicki
34	Halina Kubiś	K. Chem. Niem. I. Pol. W.	Kubiś
35	Halina Bukowska	Kat. Chem. Niem. I. Pol. W.	Bukowska
36	Zdzisław Sadowski	" " " " " "	Sadowski
37	Anna Sadowska	Kat. Fizjkalografii Pol. W.	Sadowska
38	Zuzanna Górecka	Kat. Fizjkalografii Uniw. A. Mickiewicza	Górecka
39	Tomasz Cieszyński	At. Medycyna Klin. Chir.	Cieszyński
40	Józef Kacprzak	Inst. Metal. Miec. Śluc.	Kacprzak
41	Stefan Piotrowski	Kat. Chem. Niem. - Poznań	Piotrowski
42	Maria Ławender	Inst. Fizjkalografii Łódź	Ławender

dziurkach!) czy zarys systematyki struktur magnetycznych związków  $RT_2X_2$  (badanych w Polsce od 25 lat). Przedstawiciele firmy Molecular Simulation Inc. przedstawili komputerowe symulacje eksperymentów dyfrakcyjnych. Oprócz 14 referatów przedstawiono także 66 prac w formie plakatów.

Tegoroczne Konwersatorium zbiegło się z 45. rocznicą śmierci prof. Jana Czochralskiego, któremu krystalografia i przemysł elektroniczny zawdzięczają metodę otrzymywania monokryształów. Specjalny referat i plakat o życiu i dziele Czochralskiego oraz artykuł z „Magazynu Gazety Wyborczej” (który ukazał się parę dni wcześniej) wywołały ożywione zainteresowanie tym wybitnym polskim uczonym.

Wyjątkowy charakter, zarówno pod względem tematyki, jak i uczestników (około 150 osób, w tym wielu z zagranicy), miało ubiegłoroczne XXXIX Konwersatorium połączone ze specjalną sesją naukową pt. „Disordered crystal structures” (Struktury kryształów nieuporządkowanych). Sesja ta dedykowana była prof. Kazimierzowi Łukaszewiczowi, organizatorowi i współtwórcy Konwersatoriów, z okazji jego 70. rocznicy urodzin.

Po bardzo sympatycznej i rodzinnej części oficjalnej, referat Jubilata o pięknie nieporządku rozpoczął część naukową Sesji o fascynujących zagadnieniach związanych z brakiem uporządkowania strukturalnego w kryształach różnych typów. Wysłuchaliśmy referatów: O. Bodak (Lwów), N. B. Bołotiny (Moskwa), M. Fuessa (Darmstadt), E. Gartsteina (Beer Sheva), J. Grigasa (Wilno), Th. Hahna (Aachen), W. Paciorka (Lozanna) W. N. Molchanowa (Moskwa), S. N. Sulianowa (Moskwa), oraz J. Mozrzymasa, D. Kucharczyka i M. Wołczyra (Wrocław).

Jednym z ciekawszych zagadnień na konwersatoriach są oczywiście nowości aparaturowe. W ubiegłym roku porównywano zalety i wady detektorów promieniowania rentgenowskiego (m.in. płyt obrazujących i detektorów CCD). W tym roku omawiano pierwsze wyniki zastosowania detektorów CCD w dyfraktometrze KM-4 CCD.

Zapraszam do Wrocławia na kolejne Konwersatoria Krystalograficzne. Bieżące informacje również dostępne będą w Internecie na stronie INTiBS PAN (<http://www.int.pan.wroc.pl>).

Serdecznie dziękuję prof. Kazimierzowi Łukaszewiczowi za udostępnienie mi cennego archiwum Konwersatoriów.

*Paweł Tomaszewski*

## XXXIII INTERNATIONAL CONFERENCE ON COORDINATION CHEMISTRY

Florencja (Włochy), 30 sierpnia–4 września 1998 r.

We wrześniu 1970 r., a więc równo 28 lat temu, XIII Międzynarodową Konferencję Chemii Koordynacyjnej organizowała Polska (Kraków – Zakopane), jako pierwszy kraj spoza żelaznej kurtyny, który otrzymał prawo i zgodę na organizację tej prestiżowej dla chemików – nie tylko nieorganików – konferencji naukowej. Był to już wtedy wyraźny sygnał, że chemia koordynacyjna w Polsce jest dostrzegana i uznawana przez ośrodki zagraniczne. Przewodniczącą XIII International Conference on Coordination Chemistry była prof. dr hab. Bogusława Jeżowska-Trzebiatowska, główna współtwórczyni chemii koordynacyjnej w Polsce oraz Instytutu (obecnie Wydziału) Chemii na Uniwersytecie Wrocławskim. Komitet Organizacyjny rekrutował się głównie z chemików wrocławskich i krakowskich.

Tegoroczna, XXXIII już konferencja z tej serii, zorganizowana została przez grupę chemików głównie z Florencji pod kierunkiem prof. dr. Ivana Bertiniego i poświęcona była zmarłemu niedawno wybitnemu chemikowi włoskiemu Prof. Luigiemu Sacconiemu, twórcy ośrodka chemii koordynacyjnej i bionieorganicznej we Florencji. Wiodące hasło konferencji to *The Chemistry of Metal Ions in Everyday Life* – chemia jonów metali w życiu codziennym.

Konferencja, częściowo ze względu na samą Florencję, wzbudziła olbrzymie, chyba największe w historii tych konferencji zainteresowanie. W liczbach przedstawiało się to następująco: 1947 zarejestrowanych uczestników, w tym ponad 1600 aktywnych i około 300 osób towarzyszących i wystawców. Oczywiście, najwięcej uczestników było z Włoch (305), a w pierwszej dziesiątce zagranicznych uczestników znalazła się Polska (34 uczestników) za Japonią (221), Niemcami (193), Anglią (182), USA (181), Francją (85), Szwajcarią (82), Hiszpanią (64), Portugalią (35) i Rosją (35). Łącznie uczestniczyło w niej państw, w tym niemal wszystkie kraje europejskie. Było to niezwykle spotkanie zarówno pod względem naukowym, jak i towarzyskim.

Obrady odbywały się w sześciu sekcjach równolegle i zaczynały się wykładem plenarnym, a kończyły wieczorem, również wykładem plenarnym (łącznie 9 wykładów plenarnych). Wykładów sekcyjnych wygłoszono 240. Dwie dwugodzinne sesje posterowe umożliwiły blisko 1000 auto

przeważnie bardzo młodym – przedstawienie wyników najnowszych badań we wszystkich obszarach chemii koordynacyjnej i metaloorganicznej, ze szczególnym uwzględnieniem chemii bioneorganicznej, supramolekularnej, katalizy i chemii w roztworach wodnych.

Konferencja zgromadziła najwybitniejszych reprezentantów chemii koordynacyjnej, poczynając od klasyków tej dyscypliny jak: F. Basolo, S. Kirschner (USA), Y. Yamada (Japonia), L. M. Venanzi (Szwajcaria), V. Balzani (Włochy), a kończąc na średnim i młodym pokoleniu chemików, wśród których wymienić należy autorów świetnych wykładów plenarnych, takich jak: S. J. Lippard (USA), L. Que (USA), H. Gray (USA), C. Bianchini (Włochy).

Duże wrażenie, jak zwykle, zrobił na uczestnikach świetny wykład noblisty, J.-M. Lehna (Francja), pt. „View of a Nobel Laureate Self-Organization of Inorganic Systems” oraz świetnie zorganizowany z pomocą komputera wykład A. von Zelewsky’ego (Szwajcaria) na temat: „Stereoselective Synthesis of Coordination Compounds” zakończony kilkuminutową komputerową prezentacją struktur asymetrycznych ligandów, dla której podkładem muzycznym było „Bolero” Ravela.

XXXIII ICCC rozpoczęła się wieczorem, w niedzielę 30 sierpnia bardzo dobrym wykładem H. Sigela (Szwajcaria) pt. „Metal Ions in Environment and Life”, po którym na trawniku przed Centro Congressi odbyło się przyjęcie z dużą ilością wina zorganizowane przez McDonald’sa, jednego ze sponsorów konferencji. Konferencja zakończona została w piątek 4 września wieczorem wspianiałym bankietem dla wszystkich uczestników w Fortezza da Basso. W czasie bankietu dokonano wręczenia nagród autorom wyróżnionych posterów przedstawionych w pięciu grupach: „Supramolecular Chemistry”; „Coordination Compounds in Materials Chemistry”; „Organometallic Chemistry and Catalysis”; „Solution Chemistry” i „Metals in Life and Environment”.

Udział Polaków w XXXIII ICCC był znaczący (34 uczestników) szczególnie chemików koordynacyjnych z Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, którzy wygłosili 3 referaty sekcyjne (L. Latos-Grażyński, M. Rudolf i J. J. Ziółkowski) oraz przedstawili 17 (z 30) posterów.

W trakcie konferencji odbyło się zebranie Międzynarodowego Komitetu Organizacyjnego Konferencji ICCC. W trakcie obrad tego Komitetu ustalono, że następna konferencja odbędzie się w 2000 r. w Edynburgu (Szkocja), a następne w 2002 r. w Heidelbergu (Niemcy) i 2004 r. w Jerozolimie (Izrael). Komitet zdecydował, aby organizację konferencji w 2006 r. powierzyć Republice Południowej Afryki – będzie to pierwsza konferencja z serii ICCC na kontynencie afrykańskim. XXXIII ICCC stała na bardzo wysokim poziomie naukowym i była dużym sukcesem organizacyjnym 70-osobowego Komitetu Organizacyjnego. Nie zawiodła również pogoda i piękna – jak zwykle – Florencja.

## NOWE WYDAWNICTWA



Andrzej Wiśniewski, Janusz Madaj, *Podstawy chemii cukrów*, Wydawnictwo AGRA-ENVIRO Lab., Poznań-Gdańsk 1997, s. 298, oprawa miękka

Chemia węglowodanów jest trudną, ale także pasjonującą dziedziną chemii organicznej. Ostatnio, dzięki rozwojowi technik separacyjnych i identyfikacyjnych nawet śladowych ilości złożonych substancji organicznych, obserwujemy jej niezwykle dynamiczny rozwój. Postęp wiedzy zmusza do stałego modyfikowania treści nauczania, a zatem i ciągłego opracowywania podręczników zawierających aktualnie niezbędny zasób wiedzy.

Piśmiennictwo polskie z dziedziny chemii cukrów jest ciągle jeszcze dość ubogie. Książka *Podstawy chemii cukrów* autorstwa A. Wiśniewskiego i J. Madaja wydaje się wypełniać lukę istniejącą od 1973 r., kiedy to nakładem wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego ukazała się książka pt. *Podstawy chemii węglowodanów*, której autorami byli J. Świdorski, J. Struciński, A. Temeriusz.

Książka, którą śmiało można określić mianem zarówno podręcznika, jak i praktycznego przewodnika po współczesnej chemii cukrów, jest adresowana do czytelników, którzy z racji swoich studiów lub pracy zawodowej stykają się z problemami chemii węglowodanów. Podręcznik zawiera zwięzłe omówienie wszystkich podstawowych działów chemii cukrów, niezbędnych w dogłębnym poznaniu tej dyscypliny wiedzy, zarówno od strony teoretycznej, jak i w zakresie praktycznego doboru metod identyfikacyjnych i analitycznych. Napisany jest jasno i przystępnie, poprawną polszczyzną. Charakteryzuje się jednolitym, przejrzystym ujęciem zagadnień, zwięzłością i klarownością wykładu oraz niezbędnym, wspomagającym zrozumienie treści, bogatym materiałem ilustracyjnym w postaci wzorów związków, schematów i mechanizmów reakcji. Głównym celem autorów książki jest zaprezentowanie bogactwa struktur cukrów i ich pochodnych, zarówno w postaci mono-, jak i oligo- oraz polisacharydów.

Każdy rozdział, poświęcony określonej typowi pochodnych cukrowych, zawiera informacje o ich występowaniu i roli w przyrodzie, omawia własności chemiczne, metody otrzymywania oraz wykorzystanie. Oprócz tych podstawowych wiadomości, niektóre rozdziały zostały wzbogacone o biosyntezę wybranych połączeń. Niepowtarzalna budowa węglowodanów, wynikająca z mnogości postaci izomerycznych, znaczna liczba centrów asymetrii, pogłębiająca i tak już złożoną budowę nawet ich najprostszych przedstawicieli w połączeniu z oddziaływaniem rozpuszczalników, wywierających ogromny wpływ na reaktywność cukrów, wszystko to sprawia, że wyjaśnienie nawet najprostszych reakcji z udziałem cukrów stanowi bardzo trudną, ale i interesującą tematykę. Każdy z rozdziałów jest wymowną ilustracją tej tezy.

W książce przedstawiono również nowe metody i urządzenia pomiarowe wraz ze sposobem ich zastosowania w rozdziale i analizie sacharydów i ich pochodnych. Nie zabrakło też nowoczesnej

i bardzo modnej dzisiaj tematyki dotyczącej badań interdyscyplinarnych z zakresu wykrywania i ustalania budowy tak rozpowszechnionych w przyrodzie glikokoniugatów.

Zamieszczenie w ostatnim rozdziale spisu literatury uzupełniającej, w tym zwłaszcza pozycji literaturowych z ostatnich lat z renomowanych periodyków anglojęzycznych, jest niewątpliwie wielkim ułatwieniem dla zainteresowanych dotarciem do odpowiedniego piśmiennictwa źródłowego.

Wśród błędów i usterek merytorycznych, które dostrzegłam w trakcie lektury książki, pragnę zwrócić uwagę kolejno na:

- brak wyjaśnienia symbolu  $P_1$  na s. 18 i symbolu  $A_N$  na s. 22;
- niezbyt fortunne wyrażenia „substratowej” na określenie substancji wyjściowej na s. 28 i „kwaśniejszym” zamiast „bardziej kwaśnym” na s. 29;
- błędną numerację rysunków na stronach 38, 39 i 41;
- s. 52, na rysunku 4.10 przedstawiono izomeryzację per-O-acetylo-1,4-anhydro-L-arabinitolu, a nie, jak wynika to z opisu przedstawionego na s. 53 – epimeryzację per-O-acetylo- $\beta$ -D-glukopiranozy w per-O-acetylo- $\beta$ -D-mannopiranozę;
- s. 56, błąd we wzorze związku nr 4 na rys. 4.14;
- s. 62, błąd we wzorze związku – produktu reakcji B na rys. 4.25;
- s. 63, na rys. 4.26 5% odnosi się do  $\beta$ -D-fruktozo-6-fosforanu, a nie D-glukozy-6-fosforanu;
- s. 72, opis reakcji na rys. 5.4 dotyczy metylowania metylo- $\alpha$ -D-glukopiranozydu, a nie izomeru  $\beta$ -D;
- s. 90, błąd we wzorze węgla srebra na rys. 6.7;
- s. 99, błąd we wzorze adenozyiny na rys. 6.24;
- s. 113.4 wd – symbol Ph oznacza rodnik fenylowy, a nie metylowy, jak wynika to z opisu reakcji;
- s. 267.4 wd – czy rzeczywiście chodzi o ilość 0,01 mg oligosacharydu, czy raczej, co jest bardziej prawdopodobne, 0,01 g substancji?

Wymienione usterki nie podważają mojej bardzo pozytywnej opinii o recenzowanej książce.

*Jadwiga Bogusiak*



## WIADOMOŚCI CHEMICZNE 1998, 52

### ARTYKUŁY

- Aneta DĄBROWSKA, Wiesław WICZK, Leszek ŁANKIEWICZ: Asymetryczna synteza  $\alpha$ -aminokwasów (1-2), 1.
- Marek SIKORSKI: Kinetyka szybkich reakcji dwucząsteczkowych badanych za pomocą wygaszania fluorescencji. III. Metoda jednofotonowa (1-2), 43.
- Andrzej M. KLONKOWSKI: Ład w bezładzie, czyli kompleksy jonów metali przejściowych w szklach i żelach tlenkowych (1-2), 57.
- Teresa LECH: Wpływ rtęci i jej związków na środowisko współczesnego człowieka (1-2), 87.
- Stanisław GLADOS, Mariusz MACIEJEWSKI: Hydrożele. Syntezy i zastosowania (1-2), 101.
- Andrzej ORZESZKO, Zygmunt KAZIMIERCZUK: Sole Buntego — zapomniane związki (1-2), 125.
- Piotr NOWAK: Działalność naukowa i dydaktyczna Zakładu Fototechniki Instytutu Chemii Fizycznej i Teoretycznej Politechniki Wrocławskiej (3-4), 157
- Bogdan BURCZYK: Współczesny przemysł chemiczny w świetle wymagań ochrony środowiska naturalnego (3-4), 175.
- Marek WASIELEWSKI: Enzymy niklowe (3-4), 207.
- Kazimierz WIŚNIEWSKI, Aleksandra S. KOŁODZIEJCZYK, Bogdan FALKIEWICZ: Zastosowania reakcji Mitsunobu w chemii aminokwasów (3-4), 243.
- Janusz JAMROZIK, Szymon SCHAB: Współczesne postępy w wybranych aspektach chemii spiranów (3-4), 269.
- Urszula KUCHARSKA, Joanna MASŁOWSKA: Metody immunoenzymatyczne w analizie antybiotyków w produktach żywnościowych (3-4), 283.
- Zdzisław RUZIEWICZ: Fotochemia w pracach dawnych badaczy polskich. Część II. Lata 1900-1918 (5-6), 325.
- Karel DUŠEK: Nauka, chemia, polimery, sieci polimerowe (5-6), 353.
- Józef HURWIC: Teoria kwantykuł Kazimierza Fajansa (5-6), 361.
- Jan S. JAWORSKI: Kinetyka rozrywania wiązania w aromatycznych anionorodnikach oraz ich tworzenia (5-6), 367.
- Ewa Daniela RACZYŃSKA: Zastosowanie spektrometrii masowej cyklotronowego rezonansu jonowego do badania reakcji przeniesienia protonu w fazie gazowej (5-6), 385.

- Krzysztof WOJCIECHOWSKI: Mechanizm i kinetyka procesów tworzenia oraz zaniku ekscymerów  $\text{XeCl}^*$  w układach Xe-RCl (5-6), 405.
- Jerzy CIARKOWSKI, Cezary CZAPLEWSKI, Rajmund KAZMIERKIEWICZ, Ewa POLITOWSKA: Receptory sprzężone z białkami G (GPCR): struktura i oddziaływania z bioligandami (5-6), 431.
- Zdzisława NOWAKOWSKA, Elżbieta WYRZYKIEWICZ: Metody syntezy siarkowych pochodnych zasad pirymidynowych (5-6), 449.
- Andrzej SOBKOWIAK: Wspomnienie o profesorze D.H.R. Bartonie (5-6), 467.
- Wiesław Zygmunt ANTKOWIAK: Wspomnienia o Profesorze Jerzym Suszce i szkic jego dokonań naukowych (7-8), 473.
- Marek ILCZYŹYŃ: Jak kosmologia tłumaczy powstanie pierwiastków chemicznych? (7-8), 511.
- Rafał WYSOKIŃSKI: Poszukiwanie nowych leków na bazie cisplatyny (7-8), 529.
- Zbigniew CHALECKI, Jan PLENKIEWICZ: Zastosowanie lipaz w syntezie organicznej w środowisku bezwodnym (7-8), 545.
- Valery ISIDOROV, Jadwiga JAROSZYŃSKA: Modelowanie heterogenicznych reakcji związków organicznych w atmosferze (7-8), 569.
- Ryszard ŚWIETLIK: Znaczenie pojęcia „specjacja” w chemii środowiska (7-8), 587.
- Jan SZYMANOWSKI: „Ekstrakcja” wykorzystująca zjawisko zmętnienia roztworów związków powierzchniowo czynnych (7-8), 597.
- Krzysztof PIGOŃ, Andrzej OLSZOWSKI: Zdzisław Ruziewicz (1925-1997) (9-10), 617.
- Przemysław MASTALERZ: Biogenne związki halogenoorganiczne (9-10), 643.
- Hanna KRAWCZYK: Zjawisko homokoniugacji (9-10), 673.
- Piotr WOJCIECHOWSKI, Roman GANCARZ: Alicja po drugiej stronie lustra (9-10), 699.
- Marcin MOLSKI: Jakie własności cząsteczek dwuatomowych można wyznaczyć z widm wibracyjno-rotacyjnych? (9-10), 713.
- Alina PYKA: Indeksy topologiczne i ich znaczenie w badaniach chromatograficznych. Część II (9-10), 727.
- Edward DUTKIEWICZ, Anna JAKUBOWSKA: Struktura ciekłej wody. Część I. Modele struktury wody (11-12), 773.
- Edward DUTKIEWICZ, Anna JAKUBOWSKA: Struktura ciekłej wody. Część II. Struktura wody w obecności jonów (11-12), 787.
- Marek SIKORSKI, Andrzej MACIEJEWSKI, Marian SZYMAŃSKI: Kinetyka szybkich reakcji dwucząsteczkowych badanych za pomocą wygaszania fluorescencji. IV. Tioketony jako związki modelowe (11-12), 803.
- Krzyszyna BOGDANOWICZ-SZWED, Małgorzata KRASODOMSKA: Synteza sześcioczłonowych azotowych związków heterocyklicznych (11-12), 821.
- Karol KACPRZAK: Ekstaza i udreka, czyli o chemii taksolu (11-12), 843.
- Krzyszyna MIDURA-NOWACZEK: Niskocząsteczkowe inhibitory plazminy (11-12), 871.

## FELIETONY

- Ignacy Z. SIEMION: Notatki chaotyczne. XVII. *De horrore novi* (1-2), 137.  
 Ignacy Z. SIEMION: Notatki chaotyczne. XVIII. O chemii kombinatorycznej (3-4), 311.  
 Ignacy Z. SIEMION: Notatki chaotyczne. XIX. Przestroga Dedala (9-10), 755.  
 Ignacy Z. SIEMION: Notatki chaotyczne. XX. Filozofia a chemia (11-12), 889.

## KRONIKA I INFORMACJE

- Kazimierz ORZECOWSKI: Modelowanie Molekularne, Szkoła Fizykochemii Organicznej (1-2), 145.  
 Zdzisław S. HIPPE: Konferencja – German–Polish Workshop on Multicomponent Reactions & Combinatorial Chemistry, 28–30 September 1997, Rzeszów, Poland (1-2), 147.  
 Barbara LATKO, Antoni PIETRZYKOWSKI, Piotr SOBOTA: IV<sup>th</sup> Regional Seminar of PhD-Students on Organometallic and Organophosphorous Chemistry, IV Regionalne Seminarium Doktorantów Chemii Metaloorganicznej i Fosforoorganicznej, Polanica-Zdrój, 5–9 października 1997 r. (1-2), 149.  
 Krystyna BRANDT: Doktorat *Honoris causa* rumuńskiego uniwersytetu dla polskiego naukowca (3-4), 319.  
 Zenon SARBAK: Mikrosymposium „Kataliza i katalizatory procesów petrochemicznych”, Poznań, 15 maja 1998 (9-10), 763.  
 Jan SZYMANOWSKI: VII Poznańskie Konwersatorium Analityczne „Nowoczesne metody przygotowania próbek i oznaczania śladowych ilości pierwiastków” (9-10), 765.  
 Komitet Organizacyjny Zjazdu: Zjazd Naukowy PTChem i SITPChem, Rzeszów, 1999 (9-10), 771.  
 Paweł TOMASZEWSKI: Piękne jubileusze polskiej krystalografii (11-12), 897.  
 Józef J. ZIÓLKOWSKI: XXXIII International Conference on Coordination Chemistry (11-12), 901.

## NOWE WYDAWNICTWA

- Józef J. ZIÓLKOWSKI: John Emsley, *Chemia, przewodnik po pierwiastkach* (1-2), 151.  
 Andrzej ZABŹA: J. B. Harborne, *Ekologia biochemiczna* (1-2), 151.  
 Kazimierz GATNER: W. Ufnalski, *Obliczenia fizykochemiczne na Twoim PC* (3-4), 321.  
 Ignacy Z. SIEMION: Zbigniew Szydło, *Woda, która nie moczy rąk. Alche Michała Sędziwoja* (3-4), 322.

- 
- Marek ILCZYŹYŹYN: Henryk Buchowski, *Elementy termodynamiki statystycznej* (7-8), 613.
- Kazimierz GATNER: Henryk Buchowski, Waldemar Ufnalski, *Podstawy termodynamiki* (7-8), 613.
- Kazimierz GATNER: Henryk Buchowski, Waldemar Ufnalski, *Fizykochemia gazów i cieczy* (7-8), 614.
- Teresa KOWALIK-JANKOWSKA: Sigmund F. Zakrzewski, *Podstawy toksykologii środowiska* (7-8), 614.
- Wiesław SOBÓTKA: Lech Róžański, *Vademecum pestycydów* (9-10), 767.
- Adam JEZIEŹSKI: Przemysław Masztalerz, *Elementarna chemia nieorganiczna* (9-10), 767.
- Helena PUZANOWSKA-TARASIEWICZ, Valery ISIDOROV: K. N. Zielenin, *Chemia* (9-10), 769.
- Jadwiga BOGUSIAK: Andrzej Wiśniewski, Janusz Madaj, *Podstawy chemii cukrów* (11-12), 903.

## INDEKS AUTORÓW

Antkowiak Wiesław Zygmunt  
(7-8), 473

Bogdanowicz-Szwed Krystyna  
(11-12), 821

Bogusiak Jadwiga  
(11-12), 903

Brandt Krystyna  
(3-4), 319

Burczyk Bogdan  
(3-4), 175

Chalecki Zbigniew  
(7-8), 545

Ciarkowski Jerzy  
(5-6), 431

Czaplewski Cezary  
(5-6), 431

Dąbrowska Aneta  
(1-2), 1

Dušek Karel  
(5-6), 353

Dutkiewicz Edward  
(11-12), 773  
(11-12), 787

Falkiewicz Bogdan  
(3-4), 243

Głados Stanisław  
(1-2), 101

Gancarz Roman  
(9-10), 699

Gatner Kazimierz  
(3-4), 321  
(7-8), 613  
(7-8), 614

Hippe Zdzisław S.  
(1-2), 147

Hurwic Józef  
(5-6), 361

Iłczyszyn Marek  
(7-8), 511

(7-8), 613

Isidorov Valery  
(7-8), 569

Jakubowska Anna  
(11-12), 773  
(11-12), 787

Jamrozik Janusz  
(3-4), 269

Jaroszyńska Jadwiga  
(7-8), 569

Jaworski Jan S.  
(5-6), 367

Jeziński Adam  
(9-10) 767

Kacprzak Karol  
(11-12), 843

Kazimierczuk Zygmunt  
(1-2), 125

Kaźmierkiewicz Rajmund  
(5-6), 431

Kłonkowski Andrzej M.  
(1-2), 57

Kołodziejczyk Aleksandra S.  
(3-4), 243

Komitet Organizacyjny Zjazdu  
(9-10), 771

Kowalik-Jankowska Teresa  
(7-8), 614

Krawczyk Hanna  
(9-10), 673

Kucharska Urszula  
(3-4), 283

Lech Teresa  
(1-2), 87

- Latko Barbara  
(1-2), 149
- Łankiewicz Leszek  
(1-2), 1
- Maciejewski Andrzej  
(11-12), 803
- Maciejewski Mariusz  
(1-2), 101
- Masłowska Joanna  
(3-4), 283
- Mastalerz Przemysław  
(9-10), 643
- Midura-Nowaczek Krystyna  
(11-12), 871
- Molski Marcin  
(9-10), 713
- Nowak Piotr  
(3-4), 157
- Nowakowska Zdzisława  
(5-6), 449
- Olszowski Andrzej  
(9-10), 617
- Orzechowski Kazimierz  
(1-2), 145
- Orzeszko Andrzej  
(1-2), 125
- Pigoń Krzysztof  
(9-10), 617
- Pietrzykowski Antoni  
(1-2), 149
- Plenkiewicz Jan  
(7-8), 545
- Politowska Ewa  
(5-6), 431
- Puzanowska-Tarasiewicz Helena  
(9-10), 769
- Pyka Alina  
(9-10) 727
- Raczyńska Ewa Daniela  
(5-6), 385
- Ruziewicz Zdzisław  
(5-6), 325
- Sarbak Zenon  
(9-10), 763
- Schab Szymon  
(3-4), 269
- Siemion Ignacy Z.  
(1-2), 137  
(3-4), 311  
(3-4), 322  
(9-10), 755  
(11-12), 889
- Sikorski Marek  
(1-2), 43  
(11-12), 803
- Sobkowiak Andrzej  
(5-6), 467
- Sobota Piotr  
(1-2), 149
- Sobótka Wiesław  
(9-10), 767
- Szymanowski Jan  
(7-8), 597  
(9-10), 765
- Szymański Marian  
(11-12), 803
- Świetlik Ryszard  
(7-8), 587
- Tomaszewski Paweł E.  
(11-12), 897
- Wasielewski Marek  
(3-4), 207
- Wiczek Wiesław  
(1-2), 1
- Wiśniewski Kazimierz  
(3-4), 243
- Wojciechowski Krzysztof  
(5-6), 405
- Wojciechowski Piotr  
(9-10), 699
- Wyrzykiewicz Elżbieta  
(5-6), 449
- Wysokiński Rafał  
(7-8), 529
- Zabza Andrzej  
(1-2), 151
- Ziółkowski Józef J.  
(1-2), 151  
(11-12), 901

**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

Edward DUTKIEWICZ, Anna JAKUBOWSKA: Struktura ciekłej wody. Część I. Modele struktury wody . . . . .	773
Edward DUTKIEWICZ, Anna JAKUBOWSKA: Struktura ciekłej wody. Część II. Struktura wody w obecności jonów . . . . .	787
Marek SIKORSKI, Andrzej MACIEJEWSKI, Marian SZYMAŃSKI: Kinetyka szybkich reakcji dwucząsteczkowych badanych za pomocą wygaszania fluorescencji. IV. Tioke-tony jako związki modelowe . . . . .	803
Krystyna BOGDANOWICZ-SZWED, Małgorzata KRASODOMSKA: Synteza sześcioczłonowych azotowych związków heterocyklicznych w reakcjach cykloaddycji hetero-dienowej . . . . .	821
Karol KACPRZAK: Ekstaza i udręka, czyli o chemii taksolu . . . . .	843
Krystyna MIDURA-NOWACZEK: Niskocząsteczkowe inhibitory plazminy . . . . .	871
<b>Felieton naukowy</b>	
Ignacy Z. SIEMION: Notatki chaotyczne. XX. Filozofia a chemia . . . . .	889
<b>Kronika</b> . . . . .	897
<b>Nowe wydawnictwa</b> . . . . .	903

### W NASTĘPNYM ZESZYCIE UKAŻĄ SIĘ:

Jarosław POLAŃSKI: Wybrane problemy projektowania substancji biologicznie aktywnych
Marcin STĘPIEŃ: Symetria molekuł a stereochemia
Dariusz BOGDAŁ: Promieniowanie mikrofalowe — zastosowanie w syntezie organicznej
Mirosław ANIOŁ: Redukcja Bircha eterów i ketonów aromatycznych
Piotr SKOŁUDA: Rekonstrukcja powierzchni ściany (100) monokryształu złota w środowisku elektrochemicznym

#### Felieton naukowy

Ignacy Z. SIEMION: Notatki chaotyczne. XXI. Polski dwugłos o Robercie Bunsenie

#### Nowe wydawnictwa