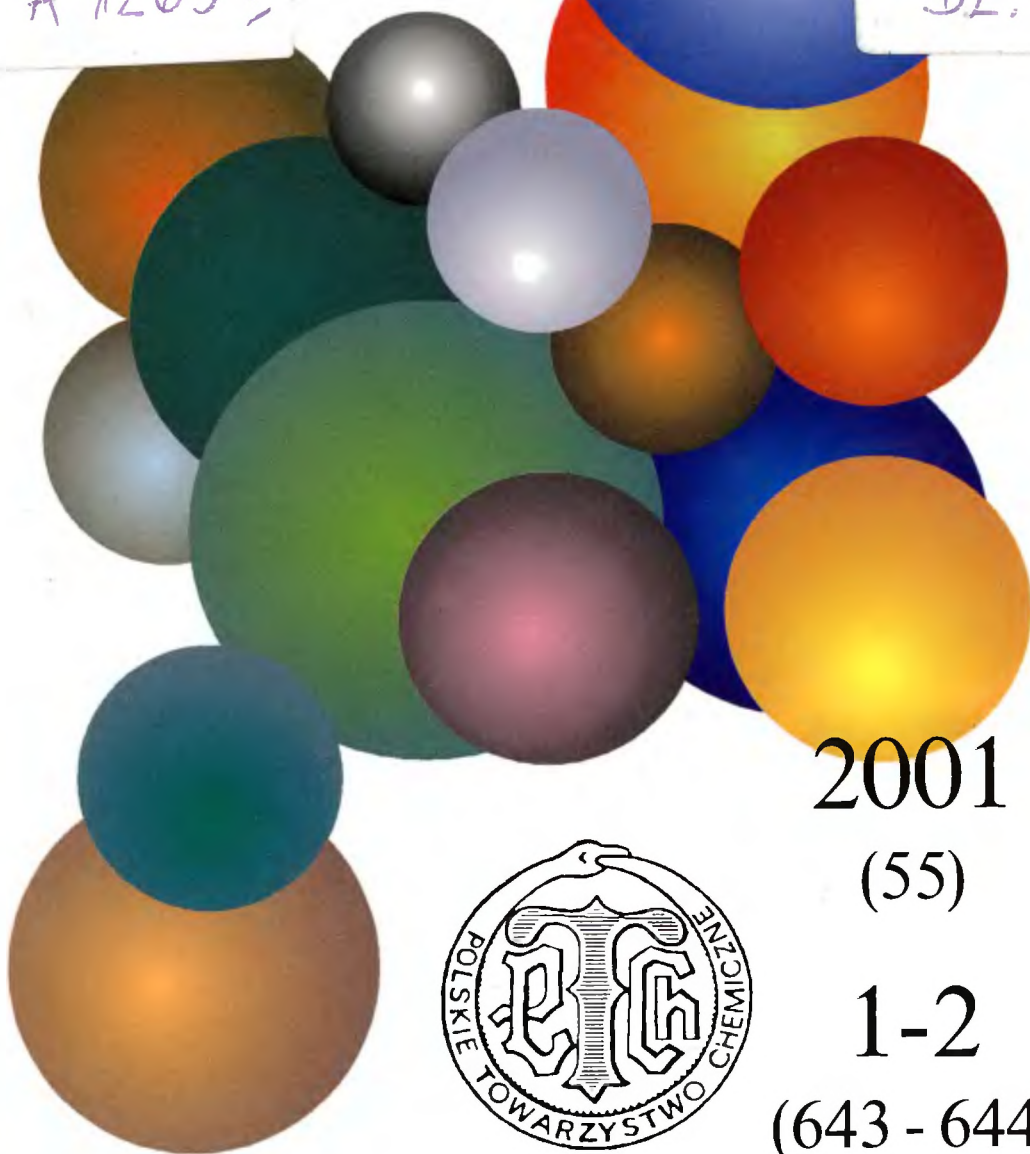


# WIADOMOŚCI *chemiczne*

A 1263 11

DZ. 3



2001

(55)

1-2

(643 - 644)



# **CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO**

Publikacja dotowana przez KBN

## **RADA REDAKCYJNA**

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

## **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, ADAM JEZERSKI, ADOLF KISZA,  
LUDWIK KOMOROWSKI, ZDZISŁAW LATAJKA, 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. 320 43 89, tel./fax 322 14 06

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

© Copyright by Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, Wrocław 2001

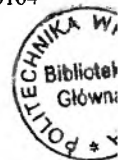
**REDAKTOR WYDAWNICTWA  
AGNIESZKA FLASIŃSKA**

**REDAKTOR TECHNICZNY  
EWA PRAŻA**

ISSN 0043-5104

Maszynopis niniejszego numeru przekazano Wydawcy w styczniu 2001

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.



**JUBILEUSZ 45-LECIA PRACY NAUKOWEJ  
I 70. URODZIN  
PROFESORA BOGDANA BURCZYKA**  
A CELEBRATION OF 45 YEARS OF SCIENTIFIC  
WORK AND THE 70<sup>TH</sup> BIRTHDAY  
OF PROFESSOR BOGDAN BURCZYK

**Kazimiera Anna Wilk**

*Instytut Technologii Organicznej i Tworzyw Sztucznych, Wydział Chemiczny,  
Politechnika Wroclawska, Wybrzeże Wyspiańskiego 27, 50-370 Wrocław*

---



**Profesor Bogdan Burczyk**

---

**ABSTRACT**

In 2000 Professor Bogdan Burczyk celebrated the 45<sup>th</sup> anniversary of scientific activity and the 70<sup>th</sup> birthday. He is one of the most meritorious for both the Institute of Organic and Polymer Technology of the Department of Chemistry of Wrocław University of Technology, and the surfactant chemistry scientific society.

Professor Bogdan Burczyk received his M.Sc. in chemistry in 1955 (employment — 1 XII 1954), Ph.D. in technical sciences — in 1962, habilitation (D.Sc.) in chemical sciences — in 1970 at the Department of Chemistry of Wrocław University of Technology. He became a professor of chemical sciences in 1976. His postdoctoral studies have been carried out in 1964–1965 at the Institute of Organic Chemistry and Biochemistry of the Czechoslovak Academy of Sciences in Prague, and in 1969 at the Central Institute of Organic Chemistry of the Academy of Sciences of the German Democratic Republic in Berlin.

Professor Burczyk has been particularly active in both research and teaching concerning surfactant sciences: synthesis of chemodegradable, acetal-type surface active substances containing nonionic and ionic polar groups, as well as nonionic aldonamide surfactants; relationship: chemical and geometrical structure — surface activity of amphiphilic compounds. The second area of his research are selected problems of industrial organic chemistry: synthesis and properties of acetals and ethers; chemical industry in relation to the environment including principles of the so-called „green chemistry”. Under his scientific supervision eight persons received their Ph.D. and five later reached the highest levels in their scientific careers. His research has so far resulted in about 110 original scientific papers (published, among others, in such respectable journals as: *J. Colloid Interface Sci.*, *J. Phys. Chem.*, *Langmuir*, *Colloids Surfaces*, *J. Am. Oil Chem. Soc.*), 45 patents and 33 review articles. He is a member of several Polish and foreign scientific societies, scientific councils, boards and committees.

---

---

W roku 2000 minęło czterdzieści pięć lat pracy naukowej i dydaktycznej Profesora Bogdana Burczyka, wybitnie zasłużonego dla Instytutu Technologii Organicznej i Tworzyw Sztucznych Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej, uznanego za twórcę wrocławskiej szkoły naukowej chemii surfaktantów przez przedstawicieli znaczących środowisk naukowych w kraju.

Profesor dr hab. inż. B. Burczyk jest związany z Politechniką Wrocławską od rozpoczęcia studiów chemicznych w 1949 r. Pracę dyplomową wykonał pod kierunkiem prof. Błażeja Rogi, w zakresie chemicznej technologii węgla, a dyplom magistra inżyniera chemika uzyskał w 1955 r. Pracę zawodową podjął 1 grudnia 1954 r. w Katedrze Technologii Przemysłu Organicznego PWr. W placówce tej był zatrudniony aż do jej włączenia w skład Instytutu Technologii Organicznej i Tworzyw Sztucznych, w którym pracuje do chwili obecnej. Stopień doktora nauk technicznych uzyskał w 1962 r., a w 1970 r. — stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych w zakresie technologii chemicznej i stanowisko docenta. Tytuł profesora nadzwyczajnego nauk chemicznych otrzymał w 1976 r., w 1990 r. — tytuł profesora zwyczajnego nauk chemicznych. Odbił dwa staże naukowe: w Instytucie Chemii Organicznej i Biochemii AN Czechosłowacji (Praga, 1964–1965) oraz w Centralnym Instytucie Chemii Organicznej AN NRD (Berlin, 1969 r.).

W Katedrze pod kierunkiem prof. Mieczysława Bukaty rozwiązywał problemy badawcze w zakresie chemii i technologii związków monoterprenowych. Jego rozprawa doktorska dotyczyła badań nad przemianami węglowodorów terpenowych, zawartych w drewnie świerkowym, w czasie otrzymywania celulozy siarczynowej, a rozprawa habilitacyjna zawierała wyniki badań nad reakcją elektrofilowej addycji alkoholi alifatycznych do  $\alpha$ -pirenu, a także rezultaty prób zastosowania otrzymanych eterów alkilowoterpenowych jako pianotwórczych odczynników flotacyjnych do flotacji rud miedzi.

Punktem zwrotnym w działalności naukowej Jubilata stały się badania właściwości wodnych roztworów eterów alkilowoterpenowych, gdyż wzbudziły Jego zainteresowanie problematyką związków amfifilowych. Podjął i stopniowo rozszerzał badania dotyczące syntezy nowych związków powierzchniowo czynnych (ZPC) oraz ich przemian chemicznych, a jednocześnie zainicjował prace, których celem było określenie zależności między strukturą chemiczną związków a ich aktywnością powierzchniową na granicach faz oraz właściwościami ich wodnych roztworów. Ten kierunek badań fizykochemicznych nie był dotąd uprawiany w środowisku chemików wrocławskich, a połączenie syntezy organicznej z fizykochemicznymi badaniami właściwości tworzonych przez surfaktanty układów stanowi o unikatowości zespołu Profesora Bogdana Burczyka nie tylko w skali krajowej.

Badania nad typowymi surfaktantami dotyczyły syntezy i właściwości powierzchniowych indywidualnych monoeterów terpenowych glikolu mono- do pentaoksyetylenowego. Prace te zamknęły w działalności badawczej Profesora tematykę, związaną z chemią związków monoterprenowych, a zapoczątkowały

badania nad niejonowymi ZPC z grupy oligoeterów – indywidualnych monoeterów alkilowych oligooksyetylenoglikoli, produktów reakcji addycji oksiranu do krótkołańcuchowych alkoholi alifatycznych.

W połowie lat 70. Profesor Burczyk zainteresował się problematyką uciążliwości ZPC dla środowiska naturalnego, a ściślej – zanieczyszczeniem zbiorników wód naturalnych ściekami, zawierającymi ZPC. Wyłonił się wówczas problem zmiany dotychczasowych i doboru nowych surowców do syntez, o takich strukturach, które zawierałyby w cząsteczce labilną grupę funkcyjną, podatną na proste reakcje chemiczne. Tak powstała w zespole Profesora Bogdana Burczyka grupa surfaktantów, zawierających ugrupowanie acetalowe w cząsteczce. Związki te są trwałe w środowisku obojętnym i zasadowym, a ulegają łatwo hydrolizie w środowisku kwaśnym, w wyniku czego tracą swoją identyczność chemiczną i związaną z nią aktywność powierzchniową oraz niektóre, uciążliwe dla środowiska naturalnego, właściwości. W tym sensie chemiczna degradacja takich surfaktantów jest zbliżona do biodegradacji wstępnej (tzw. *primary* lub *functional biodegradation*), prowadzącej – w środowisku naturalnym – do rozkładu surfaktantu na ekologicznie akceptowalne fragmenty. Syntezowane surfaktanty acetalowe stanowią jeden z przykładów surfaktantów, podlegających łatwo degradacji chemicznej; dla całej tej grupy Profesor Burczyk zaproponował termin „surfaktanty chemodegradowalne” (termin jest akceptowany w literaturze przedmiotu), a przyjęta koncepcja syntezy tego typu związków powierzchniowo czynnych mieści się w metodologii, określanej ostatnio jako „zielona chemia”.

Większość dorobku naukowego Profesora stanowią badania nad syntezą pochodnych acetalu liniowych i cyklicznych, oceny ich właściwości powierzchniowych oraz przemian chemicznych w środowisku wodnym. W zespole Profesora została opisana grupa acetalu liniowych, otrzymanych z aldehydów alifatycznych  $C_1$ – $C_{10}$  oraz monoeterów alkilowych  $C_1$ – $C_5$  glikoli di-, tri- i tetraksyetylenowych. Przedmiotem badań zespołu były zwłaszcza cykliczne acetale, produkty reakcji związków karbonylowych z gliceryną – stanowiące mieszaniny *cis*- i *trans*-2-alkilo-4-hydroksymetylo-1,3-dioksolanów – oraz z 1,1,1-tris(hydroksymetylo)propanem i 2,2-bis(hydroksymetylo)propanodiolem-1,3 (tzw. pentaerytrytem) – stanowiące mieszaniny *cis*- i *trans*-2-alkilo-5-hydroksymetylo-5-alkilo-1,3-dioksanów. Acetale te zawierają wolną grupę hydroksylową, co umożliwiło syntezę wszystkich typów surfaktantów: niejonowych (pochodnych oksyetylenowych), anionoaktywnych (siarczanów, sulfonianów, karboksylanów) i kationoaktywnych (IV-rzędowych bromków amoniowych). Przedmiotem badań zespołu były również chemodegradowalne surfaktanty acetalowe, otrzymywane w reakcji łatwo dostępnych  $\alpha,\beta$ -nienasyconych aldehydów i ketonów z długołańcuchowymi alkoholami monowodorotlenowymi oraz prostymi polioli (np. 2-(2-alkoksyetylo)-1,3-dioksolany i 2-(2-alkoksyetylo)-1,3-dioksany). Obszerne rezultaty prowadzonych w zespole Profesora badań nad tymi pochodnymi wzbogacają wiedzę o właściwościach fizykochemicznych pochod-

nych 1,3-dioksolanu i 1,3-dioksanu, a ponadto mają również wartość praktyczną, gdyż mogą stanowić fizykochemiczne kryteria doboru odpowiednich surowców do syntezy surfaktantów, zawierających ugrupowanie labilne w częściecze.

Na przełomie lat 80. i 90. Profesor współuczestniczył w studiach nad katalizą micelarną – w owym czasie był to bardzo nowoczesny temat, rozwijany w wielu renomowanych ośrodkach naukowych. Ostatnio, tj. w latach 1998–2000, wspólnie ze współpracownikami, zaangażował się w badania nad efektywnymi surfaktantami cukrowymi z grupy aldonamidów.

Całkowity dorobek Profesora zamyka się liczbą ponad 190 opublikowanych pozycji. Jest autorem i współautorem 8 rozpraw i studiów, 110 oryginalnych prac twórczych, 33 artykułów informujących o postępach wiedzy, 45 patentów. Dorobek ten obejmuje w większości wyniki prowadzonych badań zespołowych. Uprawiana tematyka jest niezwykle nośna; świadczą o tym – niezależnie od dorobku ilościowego oraz rangi czasopism o obiegu międzynarodowym, w których były opublikowane wyniki badań, prezentacji wyników na licznych międzynarodowych i krajowych konferencjach oraz od cytowań – prace doktorskie (w liczbie 8), wykonane pod opieką naukową Profesora, oraz rozprawy habilitacyjne (w liczbie 5), których tematyka wyrosła z kierunku naukowego, jaki Profesor podjął i rozwinął razem ze współpracownikami.

Zespół Profesora jest wymieniany w światowej literaturze przedmiotu jako jeden z trzech (obok D. A. Jaegera z USA i T. Takedy z Japonii), które podjęły i rozwijają badania nad chemodegradowalnymi surfaktantami. Badaniami tymi, uprawianymi w ośrodkach akademickich, zainteresował się już przemysł. Dowodem tego jest uruchomienie – w połowie lat 90. – produkcji oksyetylenowanych pochodnych 1,3-dioksolanu i 1,3-dioksanu przez Union Carbide Corp. w USA. Stanowią one przykład tzw. „zielonych surfaktantów”.

Profesor Burczyk poświęcił wiele czasu i energii na działalność organizacyjną. Na uczelni pełnił rozliczne funkcje: prodziekana Wydziału Chemicznego, zastępcy dyrektora i dyrektora Instytutu Technologii Organicznej i Tworzyw Sztucznych, kierownika Zakładu Naukowo-Dydaktycznego Technologii Organicznej; był wieloletnim członkiem Senatu. Należy do wielu krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych: PTChem, SITPChem, International Association of Colloid and Interface Scientists, European Colloid and Interface Science, IUPAC Affiliate, American Oil Chemists Society, Kolloid-Gesellschaft. Był członkiem wielu agend PAN: Komitetu Chemii, Komisji Fizykochemii Powierzchni Krakowskiego i Wrocławskiego Oddziału, Analizy Tuszczów i Środków Powierzchniowo Czynnych Komitetu Chemii Analitycznej, od 1990 r. zaś – Rady Naukowej Instytutu Katalizy i Fizykochemii Powierzchni PAN w Krakowie. Przynależał również do rad naukowych: Instytutu Chemii Przemysłowej w Warszawie oraz Instytutu Ciężkiej Syntezy Organicznej „Blachownia” w Kędzierzynie Koźlu. Od 1978 r. jest członkiem Komitetu Redakcyjnego „Wiadomości Chemicznych”. Przez trzy kolejne kadencje (od 1994 r.)



jest członkiem Centralnej Komisji ds. Tytułu Naukowego i Stopni Naukowych. W latach 1971–1988 był głównym organizatorem 9 ogólnopolskich konferencji naukowych nt. „Chemia i technologia środków powierzchniowo czynnych”. Za działalność naukową, dydaktyczną i organizacyjną był wielokrotnie nagradzany przez Ministra Oświaty, Szkolnictwa Wyższego i Techniki, Ministra Edukacji Narodowej, Senat PWr, czy JM Rektora PWr. Posiada wiele odznaczeń państwowych i regionalnych, w tym Krzyż Kawalerski i Oficerski Orderu Odrodzenia Polski i Medal Komisji Edukacji Narodowej.

Uroczystość jubileuszowa Profesora Bogdana Burczyka odbyła się 19 października 2000 r. w ramach Krajowej Konferencji Naukowej pt. „Surfaktanty i układy zdyspergowane w teorii i praktyce”, zorganizowanej przez autorkę niniejszej pracy, na Politechnice Wrocławskiej (19–21.10.2000). Spotkanie, w którym uczestniczyło ponad 130 osób (w tym przedstawiciele Max-Planck-Institute of Colloid and Interfaces, Golm/Potsdam), uświetniła obecność i wystąpienia wielu znakomitych gości: JM Rektora PWr, prof. Andrzeja Mulaka oraz dyrektora Instytutu Katalizy i Fizykochemii Powierzchni PAN w Krakowie, prof. Jerzego Habera, dziekana Wydziału Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej, prof. Adama Voelkela; prodziekana Wydziału Chemicznego, prof. Pawła Kafarskiego; dyrektora Instytutu Technologii Organicznej i Tworzyw Sztucznych PWr, prof. Danuty Żuchowskiej; dyrektora Instytutu Ciężkiej Syntezy Organicznej „Blachownia” w Kędzierzynie Koźlu, prof. Andrzeja Gawdzika. Obecni byli dyrektorzy instytutów Wydziału Chemicznego, profesorowie i inni pracownicy wydziału, rodzina i koledzy Jubilata. W licznych wystąpieniach podkreślano dużą erudycję Profesora, Jego wkład w rozwój nauki o surfaktantach oraz inspirowanie nowych kierunków zarówno w badaniach, jak i nauczaniu studentów, a także cechy Jego osobowości: życzliwość i skromność.

Profesor Burczyk cieszy się ogromnym autorytetem w kraju i za granicą, zdobytym dzięki wybitnym zdolnościom, wielkiej pracy i umiejętności skupienia wokół siebie grona zdolnych i pracowitych entuzjastów badań.



**ZWIĄZKI SELENU  
JAKO ODCZYNNIKI I KATALIZATORY  
W REAKCJACH UTLENIANIA  
ZWIĄZKÓW ORGANICZNYCH**

**SELENIUM COMPOUNDS  
AS THE REAGENTS AND CATALYSTS  
FOR OXIDATION  
OF ORGANIC COMPOUNDS**

**Jacek Młochowski, Monika Brząszcz, Mirosław Giurg,  
Halina Wójtowicz**

*Instytut Chemii Organicznej Biochemii i Biotechnologii, Politechnika Wroclawska,  
Wybrzeże Wyspiańskiego 27, 50-370 Wrocław*

---

Abstract

Wstęp

1. Selen i nieorganiczne związki selenu

1.1. Selen

1.2. Tlenek selenu(IV), kwas selenowy(IV) i jego pochodne, selenki

2. Organiczne związki selenu

2.1. Kwasy benzenoseleninowe, ich bezwodniki i pochodne

2.2. Diselenidy diarylowe

2.3. Selenidy i selenotlenki

2.4. Selenenamidy

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

---



**Prof. dr hab. Jacek Młochowski**, urodzony w Warszawie w 1937 r., jest profesorem zwyczajnym na Politechnice Wrocławskiej, gdzie uzyskał kolejne stopnie naukowe: mgra inż. w 1960, dra w 1967, dra hab. w 1975 i tytuł profesora w roku 1983. Od roku 1978 kieruje Zakładem Chemii Związków Heterocyklicznych, a od roku 1996 pełni funkcję dyrektora Instytutu Chemii Organicznej, Biochemii i Biotechnologii Politechniki Wrocławskiej. W latach 1989–1992 przewodniczył Sekcji Chemii Organicznej PTChem. W latach 1987–1993 był, a od roku 1999 jest członkiem Komitetu Chemii PAN.

Zajmuje się chemią związków heterocyklicznych, chemią organicznych związków selenu i reakcjami utleniania związków organicznych. Opublikował ponad 140 oryginalnych prac naukowych i artykułów przeglądowych. Jest współautorem kilkunastu patentów i autorem dwóch książek. Wypromował sześciu doktorów.



**Dr inż. Halina Wójtowicz** ukończyła Wydział Chemiczny Politechniki Wrocławskiej w 1972 r., a później studia doktoranckie. Od 1977 r. jest adiunktem w Instytucie Chemii Organicznej, Biochemii i Biotechnologii Politechniki Wrocławskiej i pełni funkcję zastępcy dyrektora Instytutu.

Zajmuje się syntezą w obszarze chemii związków fosforu i selenu oraz badaniem reakcji z przeniesieniem tlenu. Jest współautorem kilkunastu prac z tej dziedziny. W 1993 r. odbyła staż naukowy na Uniwersytecie w Antwerpii (Belgia).



**Dr inż. Mirosław Giurg** ukończył Wydział Chemiczny Politechniki Wrocławskiej w 1992 r., a później studia doktoranckie. Od roku 2000 jest adiunktem w Instytucie Chemii Organicznej, Biochemii i Biotechnologii Politechniki Wrocławskiej.

Zajmuje się reakcjami utleniania związków karbonylowych i azometinowych. Opublikował 10 prac naukowych z tej dziedziny. Aktualnie przebywa na stażu naukowym na Uniwersytecie w Lozannie.



**Mgr inż. Monika Brząszcz** ukończyła Wydział Chemiczny Politechniki Wrocławskiej w 1999 r. Jej praca dyplomowa została wyróżniona Nagrodą PTChem. Jest doktorantką w Instytucie Chemii Organicznej, Biochemii i Biotechnologii Politechniki Wrocławskiej.

Zajmuje się reakcjami utleniania katalizowanymi związkami selenu.

## ABSTRACT

Oxidation reactions are fundamental processes widely applied in organic synthesis. Among many reagents used in these reactions, elemental selenium and particularly some of its compounds have been reported as effective and selective oxidants and catalysts for the oxidation of various organic substrates [5, 6, 10, 37]. One of them is selenium(IV) oxide, easily available reagent for hydroxylation of activated  $\alpha$ -positions particularly at allylic and propargylic sites. It also can introduce carbonyl functionality at activated positions. Used in combination with hydrogen peroxide or *t*-butylhydroperoxide it acts as oxygen-transfer agent. Both of these hydroperoxides can be used in the presence of selenium(IV) oxide for epoxidation, 1,2-dihydroxylation and  $\alpha$ -carbonylation of alkenes, for oxidation of aldehydes into carboxylic acids, sulfides to sulfoxides or sulfones, secondary amines to nitrones and for other reactions [5–10, 22, 23, 36, 37, 47, 48, 61, 71, 89, 91, 92].

Benzeneseleninic acid, other areneseleninic acids and their anhydrides are known as stoichiometric oxidants or activators of other oxygen donors. They have been successfully applied for oxidation of many organic compounds, among them alkenes, alcohols, phenols, amines, hydrazones, sulfides, 1,3-dithiolanes and azines [5, 10, 105, 107, 120, 129, 133, 144].

Organic diselenides, the precursors of seleninic acids, have been used as oxygen-transfer catalysts for oxidation of various functional groups with hydrogen peroxide, *t*-butylhydroperoxide and other oxygen donors [152–154, 163–165, 168–174] while dimethyl and diphenyl selenoxides are efficient stoichiometric oxidants (e.g. for conversion of halomethyl or hydroxymethyl group into formyl group) [177–189].

Most recently, selenenamides, particularly 2-phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-one (ebselen) and its analogues were found as efficient catalysts for hydrogen peroxide and *t*-butylhydroperoxide oxofunctionalization of olefins, oxidation of azomethine compounds and sulfides [163, 165, 202].

---

---

## WSTĘP

Reakcje utleniania, będące jednymi z najważniejszych przemian związków organicznych, stanowią podstawę wielu procesów szeroko stosowanych w syntezie realizowanej zarówno w skali laboratoryjnej, jak i przemysłowej [1–3]. Utlenianie następuje w wyniku usunięcia jednego lub kilku elektronów z atomu (np. węgla, azotu, siarki) lub jonu wchodzącego w skład cząsteczki związku organicznego. Prowadzi to do utworzenia produktów przejściowych — kationów, wolnych rodników lub kationrodników (np. w reakcji sprzęgania fenoli) lub związania atomu tlenu lub tlenowych grup funkcyjnych (np. w reakcji hydroksylacji alkenów i arenów, epoksydacji alkenów, *N*-oksydacji trzeciorzędowych amin) [3, 4].

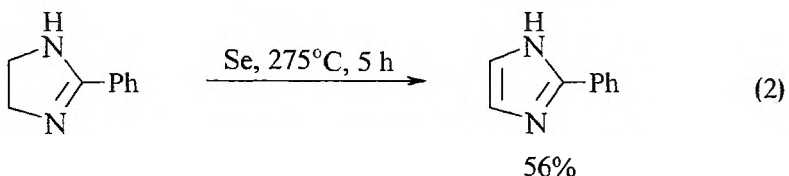
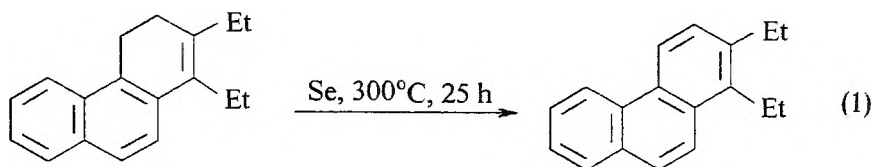
Mimo że współcześnie stosuje się dziesiątki różnych odczynników utleniających, poszukiwanie nowych — bardziej efektywnych i selektywnych stanowi aktualne wyzwanie, które podejmuje wiele laboratoriów uniwersyteckich i przemysłowych. Uwagę zwracają zwłaszcza utleniacze obojętne dla środowiska, takie jak tlen molekularny, ozon i wodoronadtlenki (głównie nadtlenek wodoru i wodoronadtlenek *t*-butylu). Niestety, w wielu reakcjach są one zbyt mało aktywne względem organicznych substratów i wymagają stosowania odpowiednich katalizatorów [5]. W tym zakresie użyteczne okazały się: tlenek selenu(IV), selenidy i diselenidy organiczne, kwasy arenoseleninowe i benzizoselenazolony.

Następujący w ostatnich trzydziestu latach intensywny rozwój chemii związków selenu, zwłaszcza związków selenoorganicznych, przyczynił się do opracowania wielu nowych użytecznych odczynników utleniających i katalizatorów przeniesienia tlenu od stechiometrycznych utleniaczy do cząsteczek organicznych. Niestety, zagadnienie to, pomimo obszernej literatury źródłowej, doczekało się zaledwie kilku opracowań monograficznych, przy czym straciły one znacznie na aktualności [7–9] lub dotyczą tylko wybranych problemów [6, 10, 11]. Lukę tę zamierzamy wypełnić prezentując niniejszy artykuł. Przedstawiamy w nim poszczególne grupy związków selenu, które mogą być stosowane jako utleniacze w ilościach stechiometrycznych bądź jako katalizatory utleniania uczestniczące w procesie przeniesienia tlenu. Uwagę zwracamy na znaczenie, efektywność i zakres stosowania omawianych reakcji oraz na ich ważniejsze mechanizmy.

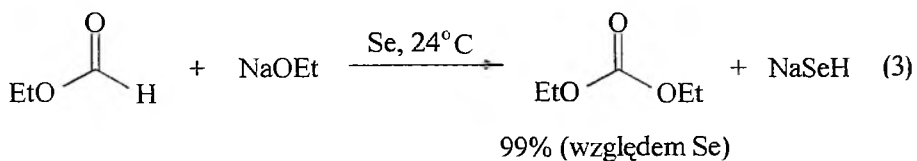
## 1. SELEN I NIEORGANICZNE ZWIĄZKI SELENU

### 1.1. SELEN

Selen w postaci metalicznej lub amorficznej był używany do aromatyzacji mono- i policyklicznych węglowodorów oraz nienasyconych pierścieni heterocyklicznych [12]. W reakcjach tego typu (równ. (1), (2)), prowadzonych w temperaturze ok. 300 °C, wiąże on wodór redukując się do selenowodoru [13–15].

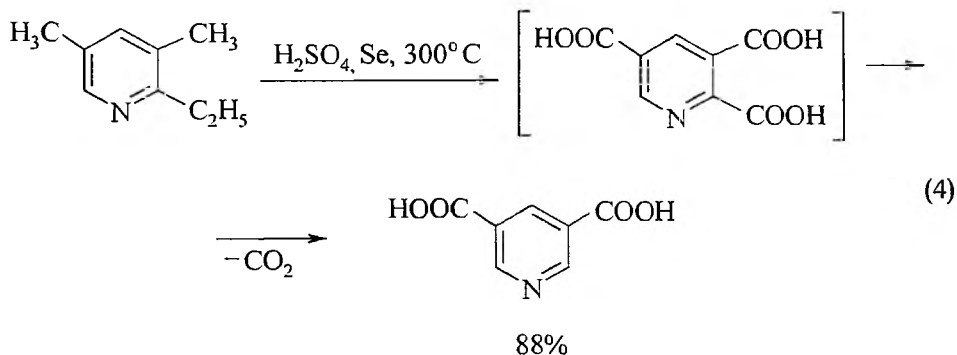


Aromatyzacji może towarzyszyć eliminacja niektórych grup związanych z pierścieniem (alkilowych, hydroksylowych), a w wyższych temperaturach może następować również uwodornienie wiązań podwójnych, cyklizacja łańcuchów bocznych i przegrupowanie szkieletu węglowego [14, 16–18]. Pod działaniem selenu, w obecności alkoksylanu sodu, mrówczany alkilowe ulegają utlenieniu do węglanów dialkilowych (równ. (3)), a formamidy do karbaminianów, aczkolwiek ta druga reakcja jest mniej efektywna [19, 20].



Reakcja (3) może być również realizowana w obecności katalitycznych ilości selenu, a utleniaczem stechiometrycznym jest tlen molekularny, gdyż tworzący się wodoroselenek sodu pod działaniem tlenu regeneruje selen ponownie biorący udział w reakcji [19].

Utlenianie alkilopirydyn w środowisku stężonego kwasu siarkowego w obecności katalitycznych ilości selenu pozwala na otrzymanie kwasów pirydynokarboksylowych (równ. (4)) [21]. W tym przypadku utleniaczem jest najprawdopodobniej tworzący się w warunkach reakcji tlenek selenu(IV).

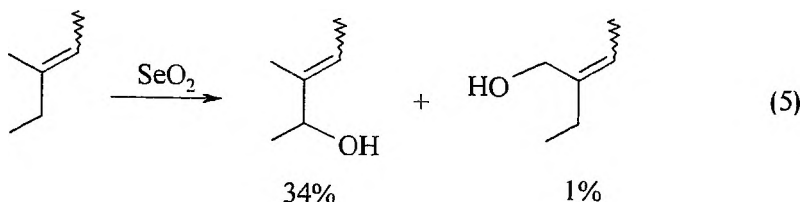


Przytoczone reakcje wymagają na ogół stosowania drastycznych warunków i nie odpowiadają wymaganiom współczesnej syntezy organicznej. Jest to zapewne przyczyną braku nowszych doniesień o wykorzystaniu samego selenu jako odczynnika lub katalizatora reakcji utleniania.

## 1.2. TLENEK SELENU(IV), KWAS SELENOWY(IV) I JEGO POCHODNE, SELENKI

Tlenek selenu(IV)  $\text{SeO}_2$  jest od dawna stosowanym w syntezie organicznej selektywnym utleniaczem. Jest on najpospolitszym i najbardziej dostępnym odczynnikiem spośród związków selenu, używanym w reakcjach utleniania w ilościach stechiometrycznych lub katalitycznych w przypadkach gdy stechiometrycznym utleniaczem jest związek wodoronadtlenkowy, zwłaszcza nadtlenek wodoru i wodoronadtlenek *t*-butylu [5–10, 22, 23]. Tlenek selenu(IV) jest odczynnikiem elektrofilowym z centrum reaktywności na atomie selenu. W rozpuszczalnikach zawierających wodę występuje on w formie kwasu selenowego(IV)  $(\text{HO})_2\text{SeO}$ . W innych rozpuszczalnikach hydroksylowych, np. w alkanolach, następują reakcje z utworzeniem pochodnych tego kwasu.

Jedną z ważniejszych reakcji zachodzących z udziałem  $\text{SeO}_2$  jest hydroksylowanie aktywnych atomów węgla szczególnie w pozycji allilowej i propargilowej. Przykładem może być reakcja, w której 3-metylo-2-penten ulega selektywnie hydroksylacji w pozycji allilowej (równ. (5)) [24, 25].

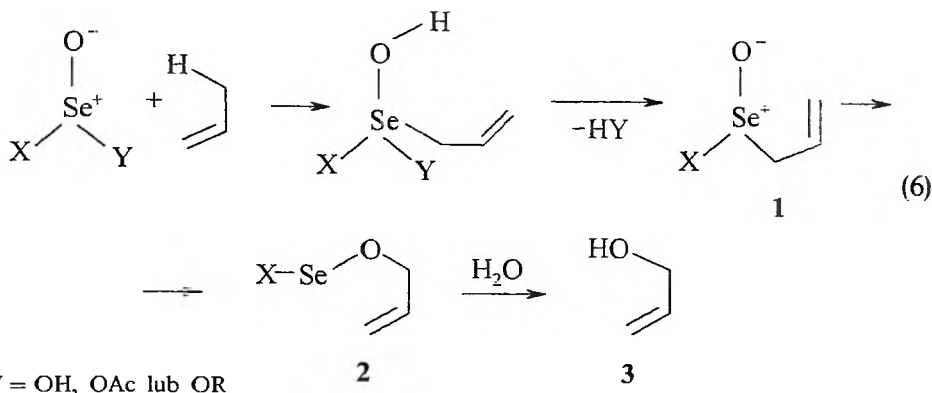


Mechanizm tego typu reakcji (równ. (6)) polega na przyłączeniu kwasu selenowego(IV) lub jego pochodnej do wiązania  $\text{C}=\text{C}$  z równoczesnym przeniesieniem protonu od allilowego atomu węgla do atomu tlenu. Utworzony kwas alliloselenowy(IV) **1** ulega szybkiemu przegrupowaniu [2,3]sigmatropowemu do estru kwasu selenowego(II) **2**, który ulega hydrolizie do alkoholu allilowego **3** [26–28].

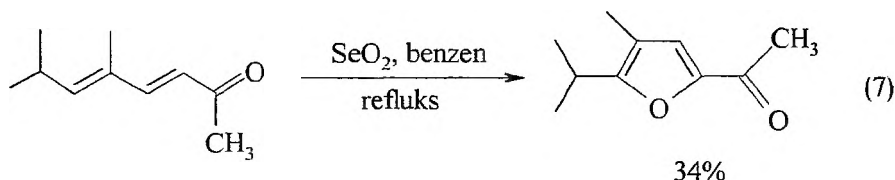
Jeżeli reakcję prowadzi się w środowisku kwasu mrówkowego, uzyskuje się mrówczany odpowiednich alkoholi allilowych [29].

Reakcję hydroksylacji olefin pod działaniem  $\text{SeO}_2$  w metanolu wykorzystano do hydroksylowania w pozycjach allilowych 1,6-dienów pochodzenia naturalnego [30–34], m.in. linalolu i jego octanu [30, 31] oraz 15-*O*-acetyloizokupressonu, przy czym w tym ostatnim przypadku obserwowano również tworzenie się pierścienia selenacyklooktanowego [34].





Utlenianie dienonów tlenkiem selenu(IV) następuje z jednoczesną cyklizacją i produktami są pochodne furanu (równ. (7)) [35].



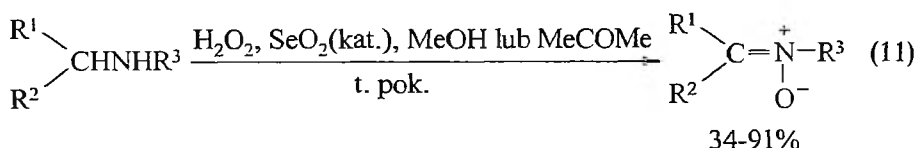
Tlenek selenu(IV) w dioksanie lub jego mieszanina z wodoronadtlenkiem *tert*-butylu (TBHP) posłużyły do hydroksylowania pozycji allilowej estrów kwasów 2,4- i 2,5-cykloheksadieno-1,3-dikarboksylowego [36].

Mieszanina  $\text{SeO}_2$  i TBHP znalazła ogólne zastosowanie jako odczynnik hydroksylujący pozycję allilową w alkenach i propargilową w alkinach [23, 37, 38]. Korzystnie jest używać  $\text{SeO}_2$  w ilości stechiometrycznej, jednak wydzielony selen może utrudnić wyodrębnienie i oczyszczenie produktu, toteż dla mniej podstawionych alkenów stosuje się połowę tej ilości, a dla bardziej podstawionych wystarczają katalityczne ilości  $\text{SeO}_2$ . Warunki reakcji są zazwyczaj łagodniejsze, a wydajności produktu wyższe niż w przypadku użycia samego  $\text{SeO}_2$  [39–42]. Mimo że obserwuje się tworzenie różnych produktów utlenienia alkenu czy alkinu (równ. (8) i (9)) [39, 42], selektywność reakcji jest wysoka i przebiegają one zgodnie z regułami Guillemonata [24] i Rapaporta [43]. W świetle tych reguł hydroksylowanie następuje w pozycji allilowej na bardziej rozgałęzionym końcu podwójnego wiązania, przy czym podatność na utlenienie maleje w szeregu  $\text{CH}_2 > \text{CH}_3 > \text{CH}$ . W cykloalkenach utlenianie następuje na którymś z pierścieniowych atomów węgla. Utlenianie terminalnego wiązania  $\text{C}=\text{C}$  prowadzi do migracji tego wiązania z utworzeniem pierwszorzędowego alkoholu allilowego.

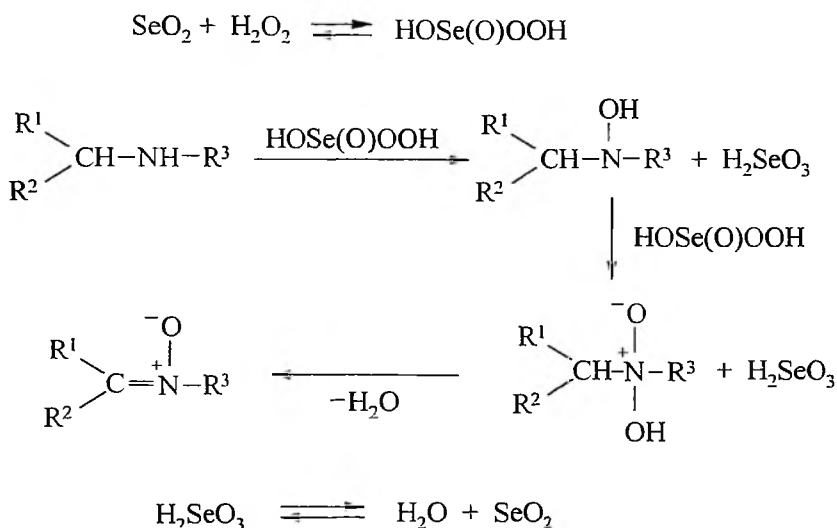
Reakcję hydroksylowania w pozycji allilowej pod działaniem  $\text{SeO}_2$  i TBHP wykorzystano w syntezie alkoholi tłuszczowych oraz mono- i dihydroksylowych pochodnych wyższych kwasów tłuszczowych [44–47]. Ten sam odczynnik zastosowano do utleniania grup metylowych w estrach długołań-



Reakcja nadtlenu wodoru w obecności katalitycznych ilości tlenku selenu(IV) z alkenami i cykloalkenami prowadzi do epoksydacji lub 1,2-dihydroksylacji wiązania C=C [56]. Cykliczne ketony zdolne do enolizacji ulegają hydroksylacji w pozycji  $\alpha$  [57] lub przegrupowaniu Baeyera–Villigera z utworzeniem laktonów [58–61]. Alifatyczne i cykliczne ketony mogą tworzyć kwasy karboksylowe z jednoczesnym przegrupowaniem szkieletu węglowego, lecz wydajności kwasów są na ogół niskie i nie przekraczają 40% [62–65]. Ten sam odczynnik utlenia sulfidy do sulfotlenków lub sulfonów [66–68], a drugorzędowe aminy do nitronów (równ. (11)) [69–71].



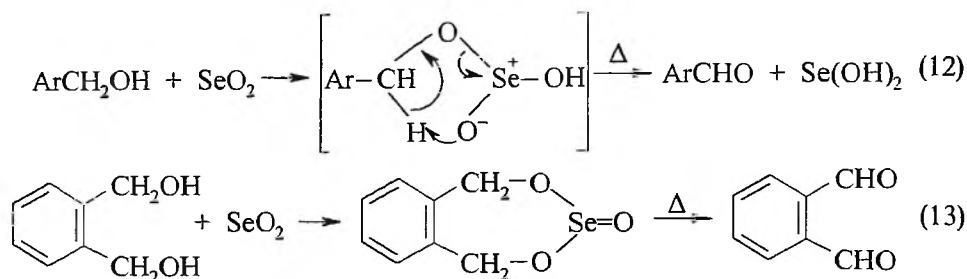
Mechanizm tej reakcji (schemat 1) uwzględnia tworzenie się w pierwszym stadium kwasu peroksyselenowego(IV), który jest właściwym donorem tlenu w etapach hydroksylacji atomu azotu grupy aminowej. Tworzenie się kwasu peroksyselenowego(IV) jako aktywnego utleniacza zakłada się również i w innych reakcjach zachodzących z udziałem  $\text{H}_2\text{O}_2$  i TBHP katalizowanych  $\text{SeO}_2$  [69, 72].



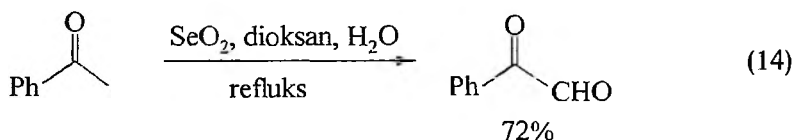
Schemat 1

Tlenek selenu(IV) ma zastosowanie jako odczynnik utleniający alkohole benzytowe do aldehydów aromatycznych. Reakcji tej przypisuje się mechanizm obejmujący tworzenie się monoestru kwasu selenawego(IV), który w warunkach reakcji rozpada się na aldehyd i związek selenu(II) (równ. (12)). Cykliczne

estry kwasu selenowego(IV) są bardzo trwałe i rozpadają się na aldehydy dopiero w warunkach pirolizy, jak podczas utleniania 2,3-dihydroksymetylonafalenu lub 1,2-dihydroksymetylobenzenu (równ. (13)) [8, 73].



Tlenek selenu(IV) naniesiony na żel krzemionkowy (10% wag.) w obecności TBHP jest użytecznym odczynnikiem pozwalającym na selektywne utlenienie pierwszorzędowych alkoholi alilowych do odpowiednich  $\alpha,\beta$ -nienasyconych aldehydów, podczas gdy drugorzędowe alkohole alilowe i benzyłowe, a także alkohole nasycone utlenieniu nie ulegają [74]. Utlenia on również grupy metylowe w pozycji alilowej do grup formylowych, gdy reakcję prowadzi się w warunkach wzbudzenia mikrofalowego [49]. Wykorzystanie  $\text{SeO}_2$  jako utleniacza pozwala na wprowadzenie funkcji karbonylowej na zaktywowanym atomie węgla grupy alkilowej, jak ma to miejsce w pozycji  $\alpha$  ulegających enolizacji aldehydów i ketonów, np. acetofenonu (równ. (14)) [75, 76] lub grupy metylowej w 6-metylouracylu [77].

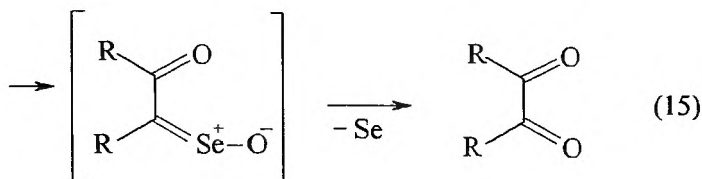
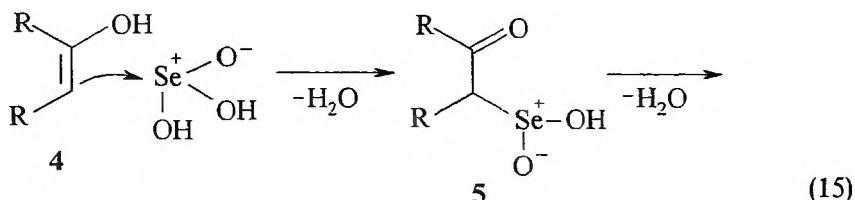


Znane są również liczne przykłady podobnych reakcji [22, 78–81]. Utlenianie acetofenonu i acetonu nadtlaniem wodoru w obecności katalitycznych ilości  $\text{SeO}_2$  prowadzi do odpowiednich kwasów – fenylooctowego i propionowego [82].

Wydaje się prawdopodobne, że reakcja utleniania związków karbonylowych przebiega przez stadium enolu 4 z wytworzeniem adduktu 5 i eliminacją selenu elementarnego (równ. (15)) [8, 83].

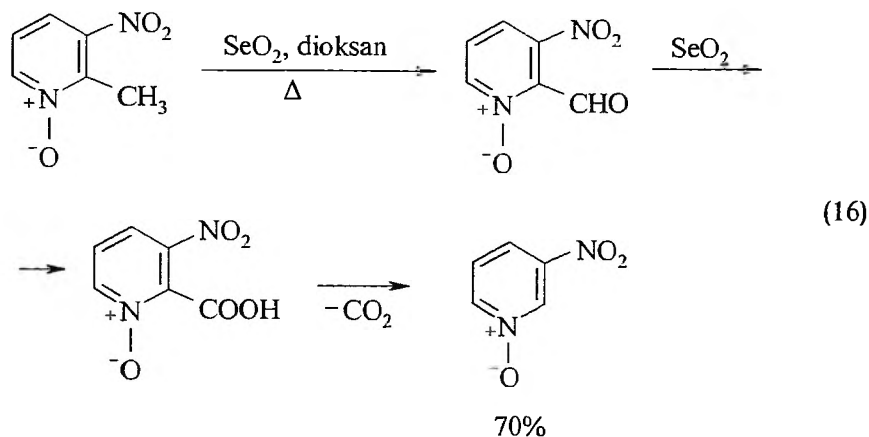
Niekiedy reakcjom tego typu towarzyszą reakcje sprzęgania. Utleniając ketony ferrocenyłowe  $\text{FcCH}_2\text{COR}$  otrzymano spodziewane diketony  $\text{FcCOCOR}$  zaledwie z niewielkimi wydajnościami, obserwując tworzenie znacznych ilości 1,4-butandionów  $\text{RCOCH}(\text{Fc})-\text{CH}(\text{Fc})\text{COR}$  [84].

Tlenek selenu(IV) i kwas selenowy(IV) mają również zastosowanie jako odczynniki utleniające grupy metylowe znajdujące się w pozycjach 2 i 4 pierścienia heterocyklicznego w pirydynie i w jej dwu- oraz trójpierścieniowych analogach [85–91]. Produktami utlenienia są odpowiednie aldehydy. Przykła-



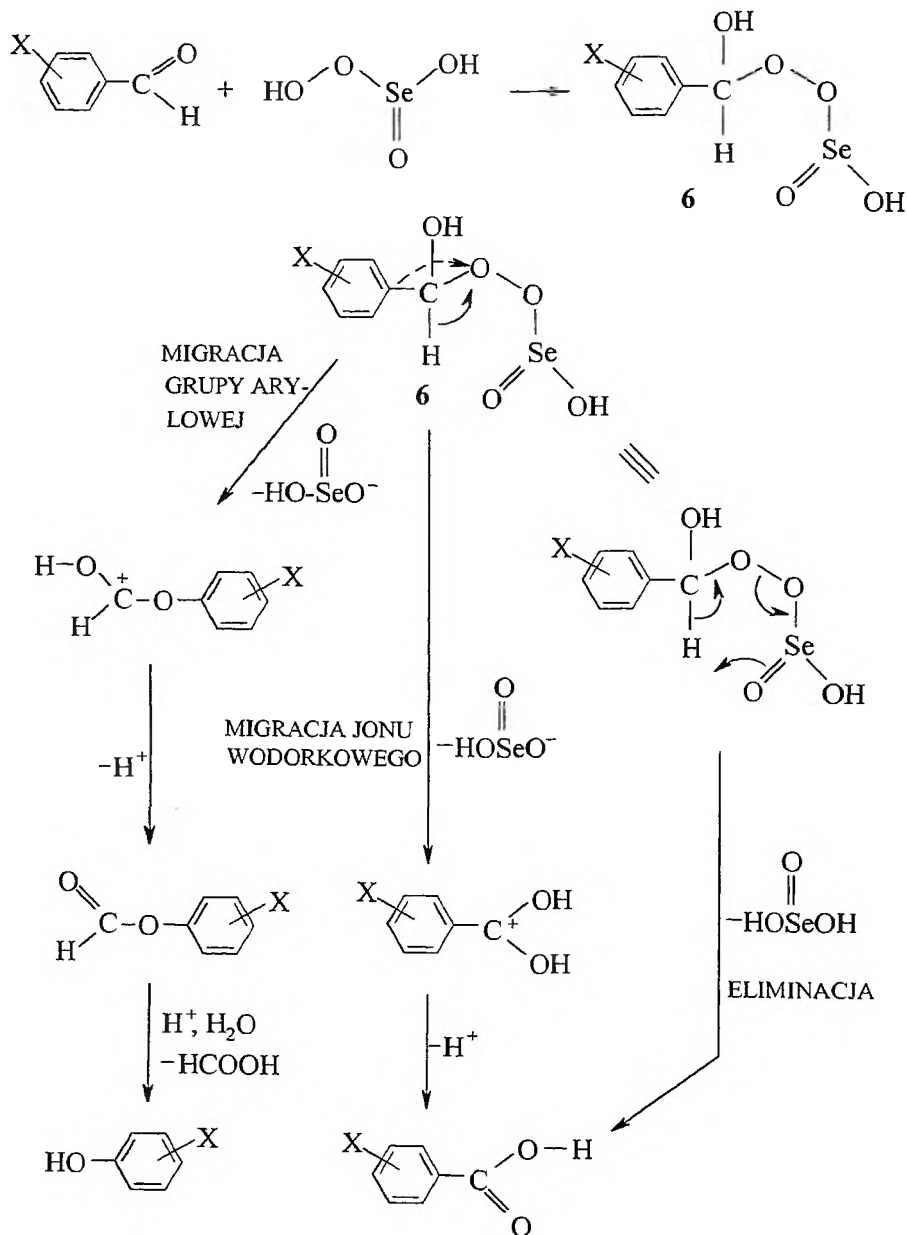
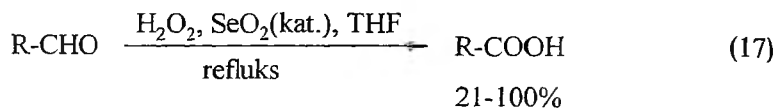
dem takiej reakcji może być synteza aldehydu 4-chinolinowego z 4-metylochinoliny (lepidyny) [89].

Niekiedy grupa metylowa w pochodnych pirydyny pod działaniem  $\text{SeO}_2$  ulega eliminacji przez dekarboksylację powstałego kwasu karboksylowego jak ma to miejsce podczas utleniania *N*-tlenku 2-metylo-3-nitropirydyny. Produktem tej reakcji jest *N*-tlenek 3-nitropirydyny (równ. (16)) [90]. Przykład ten ilustruje ogólny sposób usuwania grup metylowych w 2-metylonitropirydynach.



Reakcją o ogólnym znaczeniu jest katalizowane  $\text{SeO}_2$  utlenianie aldehydów aromatycznych, heteroaromatycznych i alifatycznych nadtlenkiem wodoru (równ. (17)). Wydajności odpowiednich kwasów karboksylowych są na ogół wysokie z wyjątkiem przypadków, gdy substratami są aldehydy aromatyczne podstawione w pozycji *orto* i *para* grupami silnie elektronodonorowymi (np. grupa metoksylova). W takich przypadkach, w wyniku konkurencyjnej reakcji Baeyera-Villigera tworzą się znaczne ilości mrówczanów fenoli [92].

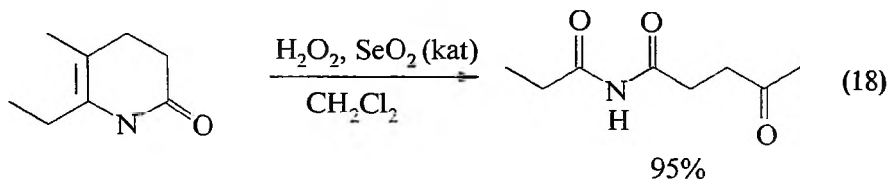
Zaproponowany mechanizm (schemat 2) zakłada, że reakcja przebiega przez addycję anionu kwasu peroksyseleńowego(IV) do atomu węgla grupy karbonylowej aldehydu. W tak powstałym addukcie 6 może nastąpić migracja



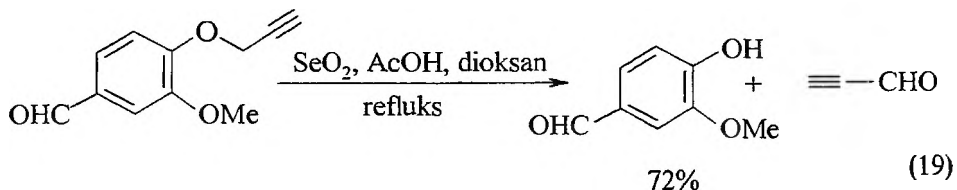
Schemat 2

grupy aryłowej, co zdarza się wtedy, gdy obecny jest podstawnik elektronodonorowy, utworzenie mrówczanu fenolu oraz jego ewentualna hydroliza. W większości przypadków następuje jednak migracja jonu wodorkowego i produktem końcowym jest kwas karboksylowy, mogący również powstać w drodze alternatywnej eliminacji kwasu selenowego(IV) z adduktu [93].

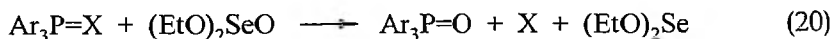
Pod działaniem  $\text{H}_2\text{O}_2$  w obecności  $\text{SeO}_2$  następuje oksydacyjne rozszczepienie wiązania  $\text{C}=\text{C}$  w enolaktamach (równ. (18)) [72] oraz wiązania  $\text{C}=\text{N}$  w hydrazonach i oksymach, co prowadzi do utworzenia grupy karbonyłowej [94]. Semikarbazony utleniane tlenkiem selenu(IV) cyklizują do 1,2,3-selenodiazoli [95–97].



Pod działaniem  $\text{SeO}_2$  może ulec rozszczepieniu także wiązanie  $\text{C}-\text{O}$ , jak ma to miejsce w eterach propargilowych (równ. (19)) [98].



Postulowano, że w reakcjach utleniania tlenkiem selenu(IV) prowadzonych w środowisku metanolu aktywnym produktem pośrednim może być ester dimetylowy kwasu selenowego(IV) [34]. Jego analog – ester dietylowy, otrzymany z  $\text{SeO}_2$  i  $\text{EtOH}$  [99] utlenia fosfiny oraz związki tio- i selenofosforyłowe do odpowiednich związków fosforyłowych (równ. (20)), a halogenki fenacyłowe do estrów etylowych kwasu fenyloglioksalowego [11].



$\text{X} = \text{S}, \text{Se}$

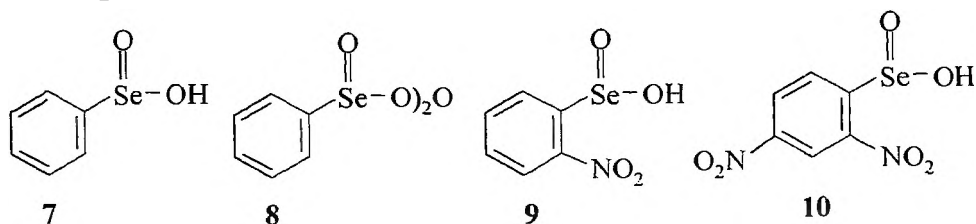
85-100%

Inne nieorganiczne związki selenu rzadko znajdują zastosowanie w reakcjach utleniania związków organicznych. Stwierdzono jednak, że selenki metali, takie jak  $\text{CuSe}$  i  $\text{MoSe}_2$ , katalizują reakcje epoksydacji olefin wodoronadtlenkiem kumylu [100–102]. Kompleksowy jon manganu(II)  $[\text{Mn}(\text{SePh})_4]^{2-}$  katalizuje utlenianie tlenem benzoiny, aldehydów benzoesowych, benzhydroli i hydrazobenzenu, odpowiednio do dibenzylu, kwasów benzoesowych, benzofenonów i azobenzenu [103]. Utlenianie propylenu do akroleiny zachodzi selektywnie w obecności katalizatora będącego mieszanymi tlenkami żelaza, selenu i telluru [104].

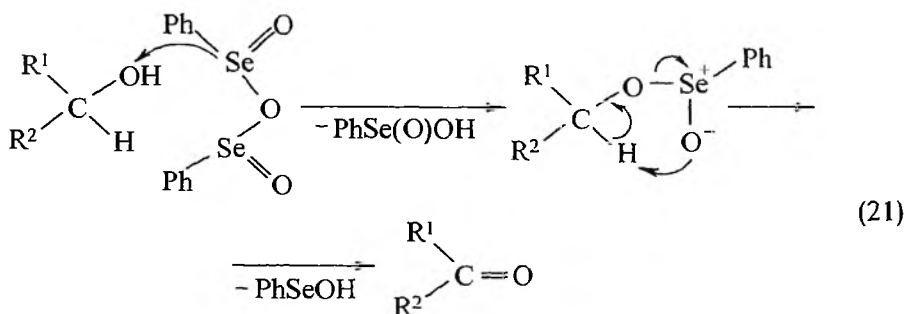
## 2. ORGANICZNE ZWIĄZKI SELENU

### 2.1. KWASY BENZENOSELENINOWE, ICH BEZWODNIKI I POCHODNE

Kwas benzenoseleninowy (7), jego bezwodnik (BSA) (8) i nitrowe pochodne — kwas 2-nitrobenzenoseleninowy (9) i 2,4-dinitrobenzenoseleninowy (10) są dobrymi odczynnikami utleniającymi alkohole i fenole, aminy, hydrazyny, hydrazony, 1,3-ditiolany i dehydrogenującymi związki karbonylowe. Kwasy te można rozpatrywać jako organiczne pochodne kwasu selenowego(IV). Używa się ich w ilościach stechiometrycznych lub katalitycznych, gdy utleniaczem stechiometrycznym jest nadtlenek wodoru lub wodoronadtlenek *t*-butylu [8, 105–107].



Zamiast samego kwasu benzenoseleninowego używa się częściej jego bezwodnika 8 bądź też bezwodnik ten, będący właściwym utleniaczem, tworzy się *in situ* w warunkach niektórych reakcji. Taki mechanizm przypisuje się reakcji utleniania alkoholi do związków karbonylowych (równ. (21)). Jej istotnymi etapami są: utworzenie estru (będące wynikiem ataku elektrofilowego atomu selenu na atom tlenu grupy hydroksylowej) i eliminacja kwasu benzenoseleninowego (PhSeOH) [108].

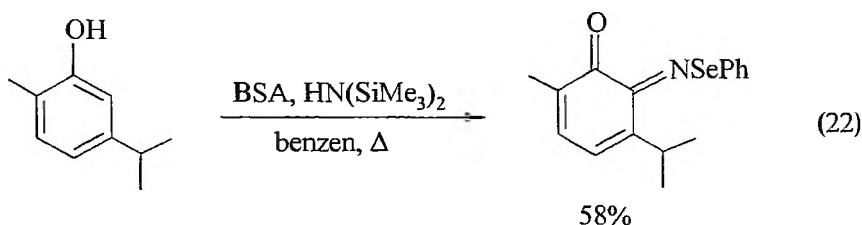


BSA utlenia alkohole benzyłowe i alilowe do odpowiednich aldehydów, podczas gdy alkohole drugorzędowe utleniają się do ketonów [109–111]. Ten sam odczynnik utlenia fenole do *o*-chinonów, podczas gdy pod działaniem kwasu benzenoseleninowego reakcja przebiega z wytworzeniem *p*-chinonów. Wysokiej regioselektywności reakcji towarzyszą wysokie wydajności produk-



tów [112–114]. Znane są jednak przypadki, gdy oprócz pożądaných reakcji zachodzą procesy, w których wyniku tworzą się hydroksydienny lub produkty sprzęgania, które mogą nawet dominować w mieszaninie produktów [115].

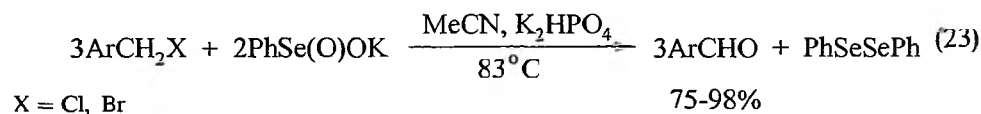
W obecności heksametylodisilazanu fenole pod działaniem BSA tworzą *o*-fenyloselenoiminy (równ. (22)), które mogą być następnie zredukowane do *o*-aminofenoli [116–118].



Utlenianie fenoli, a jeszcze lepiej ich soli sodowych, za pomocą BSA jest bardzo przydatne w syntezie wielopierścieniowych 1,2-chinonów np. 1,2-naftochinonu z 1-naftolu czy 1,2-fenantrochinonu z soli sodowej 3-fenantrolu [115–119]. 1,2-Diaryloetany lub 1,2-diaryloeteny pod działaniem BSA tworzą z dobrymi wydajnościami 1,2-diarylodiketony [120].

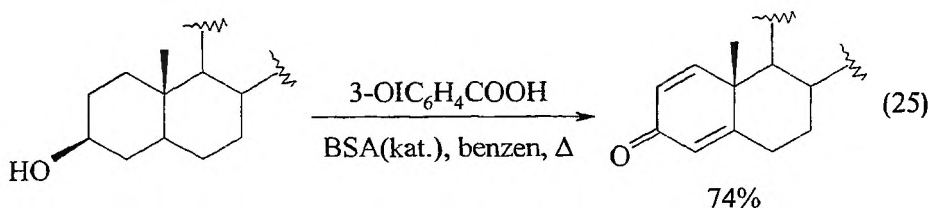
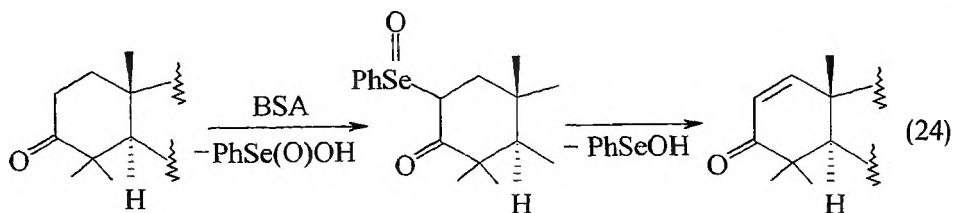
Katalizator w postaci kwasu benzenoseleninowego na podłożu polistyrenowym wykorzystano do utleniania alkoholi benzylowych i alilowych do odpowiednich aldehydów, a fenoli do chinonów. Utleniaczem był roztwór wodor nadtlenu *t*-butylu w tetrachlorometanie [121].

Sól potasowa kwasu benzenoseleninowego utlenia halometyloareny do aldehydów aromatycznych, przy czym reakcję (równ. (23)) można znacznie przyspieszyć, dodając katalizatory przeniesienia fazowego, takie jak bromek tetrabutylamoniowy, 18-dibenzokorona-6 czy 18-korona-6. Powstający w reakcji diselenid difenylowy można łatwo oddzielić od aldehydu i ponownie przeprowadzić go w kwas benzenoseleninowy, a następnie w jego sól [122].

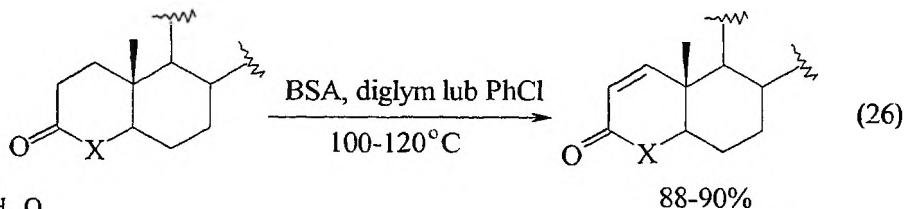


Innym ważnym zastosowaniem BSA jest dehydrogenacja związków karbonylowych. Barton ze wsp. stwierdził, że w temperaturze ok. 100°C 3-ketosterydy pod wpływem BSA ulegają dehydrogenacji do enonów lub dienonów, przypisując reakcji mechanizm opisany równ. (24) [123–126].

Gdy w analogicznej reakcji substratami były odpowiednie cykliczne alkohole, przy użyciu większej ilości BSA w pierwszym etapie ulegały one utlenieniu do ketonów, po czym następowała ich dehydrogenacja. Wykorzystywano również w tym celu jako utleniacz kwas *m*-jodozobenzoesowy, a BSA spełniał rolę katalizatora (równ. (25)) [127]. Zarówno BSA, jak i kwas benzenoseleninowy katalizowały także reakcję utleniania sulfidów do sulfotlenków jodozobenzolem [128].



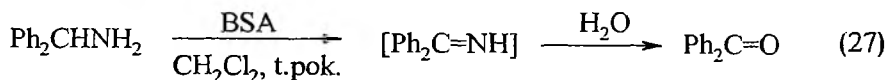
BSA zastosowano również do dehydrogenacji wielopierścieniowych cyklopentanonów do cyklopentenonów, jednak powstające pentenony ulegały reakcjom następczym [129]. W innych przypadkach następowało hydroksylowanie w pozycji  $\alpha$  [130]. Pod działaniem BSA laktamy i laktony ulegają reakcjom dehydrogenacji, podobnie jak ketony, z wytworzeniem odpowiednich związków  $\alpha,\beta$ -nienasyconych (równ. (26)). Opublikowane wyniki dotyczą jednak prawie wyłącznie laktonów i laktamów o szkieletcie sterydowym [110, 131]. W syntezie niektórych alkaloidów wykorzystano selektywną dehydrogenację układu indolinowego przy użyciu BSA [132, 133].



X = NH, O

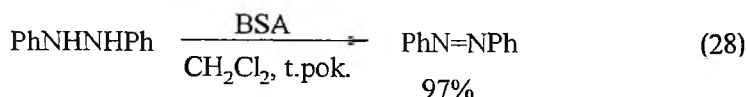
Za pomocą BSA można utlenić również grupy alkilowe związane z pierścieniem aromatycznym lub heteroaromatycznym. Grupa metylowa ulega utlenieniu do formylowej, a etylowa do acetylowej. Wymagane są jednak ostre warunki reakcji, a wydajności rzadko przekraczają 50% [134].

Azotowe grupy funkcyjne pod działaniem BSA ulegają utlenieniu, tworząc różne produkty w zależności od budowy substratu. Pierwszorzędowe aminy ulegają utlenieniu w łagodnych warunkach do ketonów, przy czym praktyczne znaczenie reakcja ma tylko wówczas, gdy utworzony keton nie może ulec enolizacji (równ. (27)) [135, 136].

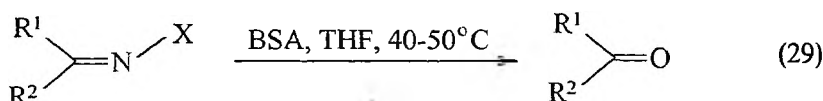


Hydrazyna pod wpływem BSA lub kwasu benzenoseleninowego ulega utlenieniu do diimidu  $\text{NH}=\text{NH}$ , który może być użyty do uwodornienia wiązań

podwójnych, natomiast jej 1,1- i 1,2-dipodstawione pochodne tworzą z bardzo dobrymi wydajnościami związki azowe (równ. (28)) i tetrazeny [137–139].

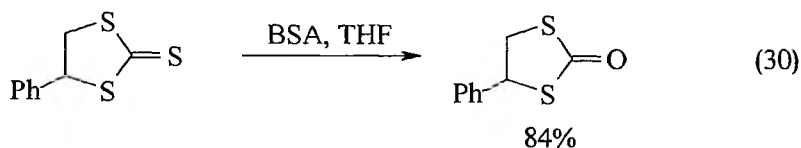


Podobną procedurę zastosowano do generowania aktywnego nukleofila *N*-fenylo-1,2,4-triazolino-3,5-dionu z *N*-fenyloourazolu [140], do utleniania hydroksyoamin do związków nitrozowych [141], a enamidów do karbinoloamidów i innych pochodnych hydroksylowych i ketonowych [142, 143]. BSA jest także użytecznym reagentem w regeneracji ketonów i aldehydów z ich pochodnych — hydrazonów, oksymów, semikarbazonów i tosylohydrazonów (równ. (29)) [141, 144].



X = NHA<sub>r</sub>, OH, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHTs  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, alkil, aryl

Do ważniejszych reakcji zachodzących z udziałem BSA należy również oksydacyjne odblokowanie grupy karbonylowej w 1,3-ditiolanach, 1,3-ditianach i 1,3-oksatiolanach. Ten sam odczynnik z powodzeniem użyto w przemianach związków tiokarbonylowych i selenokarbonylowych do analogów tlenowych (np. równ. (30)). Tioketony, które ulegają enolizacji, utleniają się źle, tworząc mieszaniny różnych produktów [145–147].

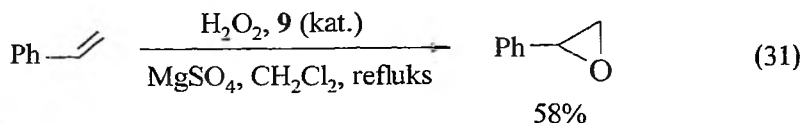


Jako odczynniki mogące mieć zastosowanie do utleniania pozycji allilowej w alkenach i grup hydroksymetylowych do formylowych, zaproponowano kwas pentafluorobenzenoseleninowy i bezwodnik 2-(*N*-oksydo)pirydynoseleninowy. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że synteza tych związków nie jest łatwa, trudno przypuszczać, aby znalazły one szersze zastosowanie [148].

Jako katalizatory utleniania niektórych typów związków organicznych nadtleniem wodoru zastosowano nitrowe pochodne kwasu benzenoseleninowego, tj. kwas 2-nitrobenzenoseleninowy (9) i 2,4-dinitrobenzenoseleninowy (10) [6, 74]. Katalizują one epoksydację alkenów [149–152], utlenianie sulfidów do sulfotlenków lub sulfonów [150], utlenianie aromatycznych i α,β-nienasyconych aldehydów i ketonów w reakcji Baeyera–Villigera [153, 154] oraz oksydacyjne przemiany pochodnych aldehydów — 1,1-dimetylohydrazonów w nityle [155] i oksymów w estry [156].

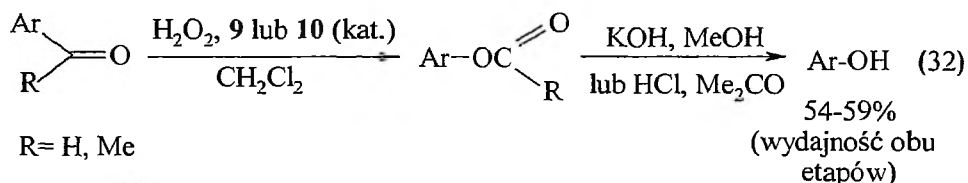
Kwasy nitrobenzenoseleninowe 9 i 10 mogą być użyte w reakcji epoksydacji olefin bezpośrednio lub są generowane *in situ* działaniem 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> na

odpowiednie diselenidy. Dodatek bezwodnego  $\text{MgSO}_4$  do mieszaniny reakcyjnej usuwa nadmiar wody, przyspiesza reakcję i zapobiega tworzeniu się dioli. Epoksydacja mniej reaktywnych terminalnych alkenów, takich jak styren (równ. (31)) wymaga użycia nadmiaru  $\text{H}_2\text{O}_2$ , dłuższego czasu reakcji i obecności inhibitora wolnych rodników w celu zapobieżenia reakcjom ubocznym [152].

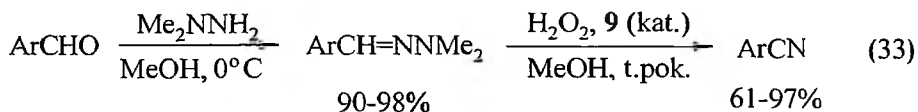


Epoksydacja alkoholi allilowych przebiega nieselektywnie lub zarówno stereoselektywność, jak i regioselektywność reakcji są niewielkie, co powoduje, że nie może ona konkurować ze znaną metodą Sharplessa [149].

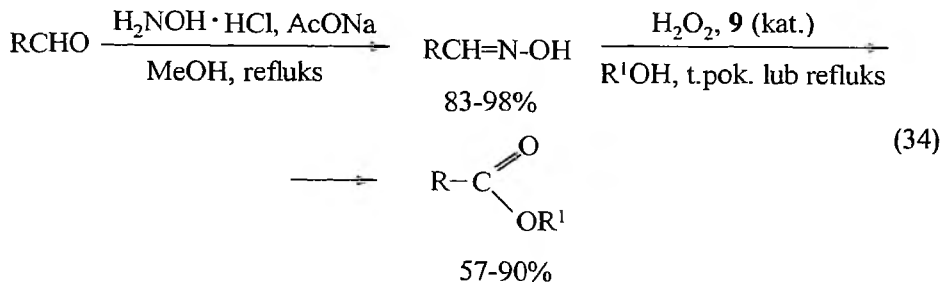
Kwasy nitrobenzenoseleninowe efektywnie katalizują reakcję utlenienia nadtlentkiem wodoru aldehydów lub ketonów aromatycznych do estrów odpowiednich fenoli (równ. (32)). Reakcja ta pozwala w łatwy sposób otrzymać fenole z aldehydów z dobrymi na ogół wydajnościami [153]. W podobnej reakcji aldehydy  $\alpha, \beta$ -nienasycone tworzą mieszaniny produktów, w których dominują mrówczany winylowe [154].



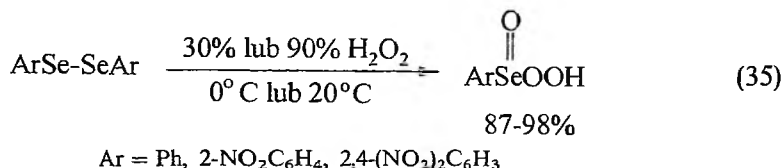
Nadtlenek wodoru w obecności kwasu 2-nitrobenzenoseleninowego utlenia 1,1-dimetylohydrazony, co jest podstawą prostej syntezy nitryli z aromatycznych aldehydów (równ. (33)) [155].



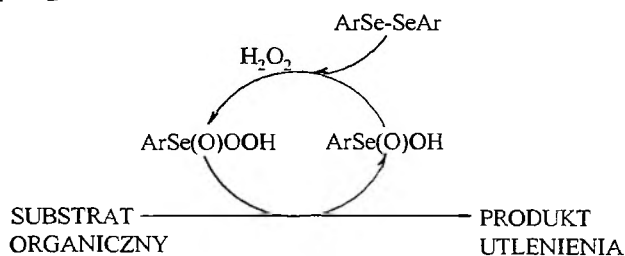
W podobnych warunkach oksymy aldehydów aromatycznych i alifatycznych (lub ich etery), utleniane w środowisku pierwszo- lub drugorzędowego alkoholu, tworzą estry kwasów karboksylowych (równ. (34)) [156].



Mechanizm utleniania związków organicznych nadtleniem wodoru w obecności kwasów arenoseleninowych zaproponowano po otrzymaniu odpowiednich kwasów peroksyseleninowych na drodze utlenienia odpowiednich diselenidów diarylowych 30% lub 90% nadtleniem wodoru (równ. (35)).



Otrzymany w ten sposób kwas 2-nitrobenzenoperoksyseleninowy użyto w ilości stechiometrycznej do utlenienia aromatycznych i  $\alpha,\beta$ -nienasyconych aldehydów i ketonów, uzyskując wyniki bardzo zbliżone do tych, gdy utleniaczem był nadtlenek wodoru, a kwas 2-nitrobenzenoseleninowy spełniał funkcję katalizatora. Dowodzi to, że utlenianie związku organicznego następuje z udziałem kwasu peroksyseleninowego odgrywającego rolę przenośnika tlenu (schemat 3) [157].



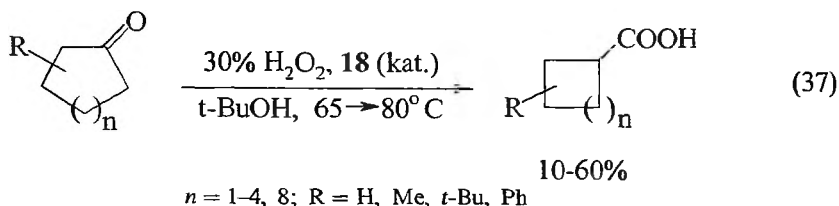
Schemat 3

## 2.2. DISELENIDY DIARYLOWE

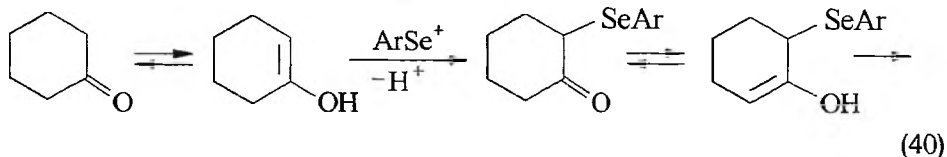
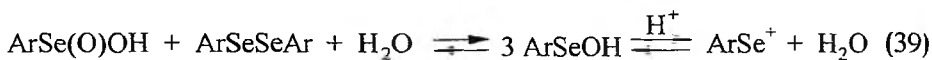
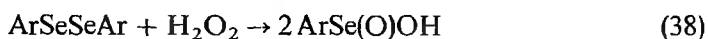
Diselenidy diarylowe ArSeSeAr, stosowane jako odczynniki selenylujące [158–162], same nie są odczynnikiem utleniającym, jednak w obecności donorów tlenu, takich jak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> czy *t*-BuOOH mogą tworzyć kwasy arenoseleninowe, bezwodniki tych kwasów lub kwasy arenoperoksyseleninowe, które są aktywnymi utleniaczami i stąd wynika ich znaczenie jako katalizatorów przeniesienia tlenu.

Najprostszymi z nich są diselenid difenylowy PhSeSePh i diselenid  $\alpha,\alpha'$ -dipirydylowy PySeSePy. Diselenidy diarylowe, zwłaszcza te, które mają w pozycji *orto* podstawnik elektronoakceptorowy, zastosowano jako katalizatory utleniania różnych grup związków organicznych nadtleniem wodoru i wodoronadtlenkiem *t*-butylu. Na przykład w reakcji Baeyera–Villigera, zachodzącej w wyniku utleniania różnych aldehydów i ketonów aromatycznych (równ. (32)) i  $\alpha,\beta$ -nienasyconych, bardzo dobre wyniki uzyskano stosując jako



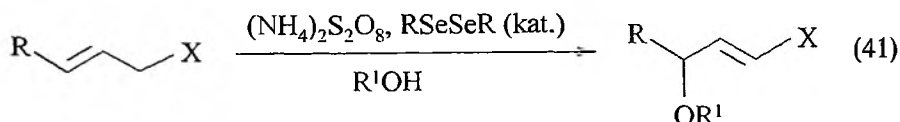


pozycjach  $\alpha$  cykloalkanonu (równ. (40)). W dalszych etapach następuje eliminacja cząsteczki diselenidu diarylowego z wytworzeniem pierścienia cyklopropanonu, który przegrupowuje się do grupy karboksylowej według mechanizmu Faworskiego [167].



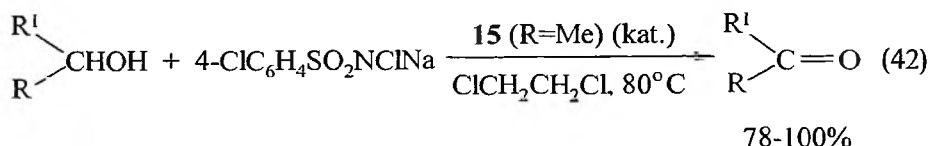
Tworzenie się z diselenidów innych aktywnych produktów pośrednich z centrum elektrofilowym na atomie selenu następuje również pod działaniem odczynników utleniających innych niż wodoronadtlenki, takich jak nadsiarczany amonowy [162, 168], sól sodowa *N*-chloro-4-chlorobenzenosulfonamidu [169] i jodylobenzen  $\text{PhIO}_2$  [170, 171].

W pierwszej z tych reakcji (równ. (41)) prowadzącej do przemiany  $\beta, \gamma$ -nie-nasyconych estrów, amidów i nityli w etery allilowe aktywnym produktem pośrednim jest anion  $\text{PhSeOSO}_3^-$  [168]. Użycie zamiast diselenidu difenylowego diselenidu dikamforylowego jako katalizatora pozwoliło na przeprowadzenie reakcji w sposób stereokontrolowany [172].



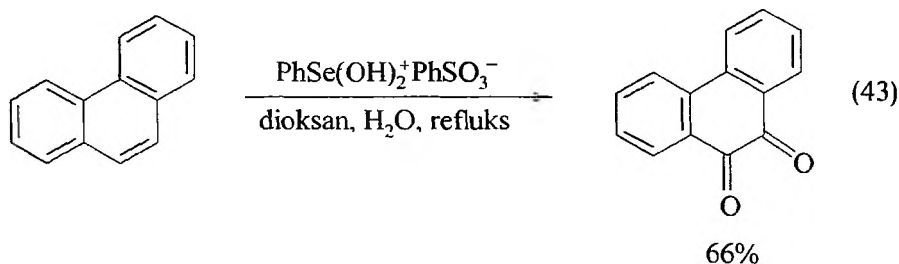
$\text{X} = \text{CN, COOMe, CONMe}_2$   
 $\text{R} = \text{Me, Et, Ph}$

W drugiej z omawianych reakcji (równ. (42)) tworzy się przejściowy *N*-(aryloseleno)-4-chlorobenzenosulfonamid  $\text{ArSeNHSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$  będący czynnikiem utleniającym alkohole drugorzędowe do ketonów [169].



W przypadku użycia jako utleniacza stechiometrycznych ilości jodylobenzenu i diselenidu dipirydyłowego jako katalizatora, następuje utlenienie w pozycji alilowej w alkenach [89] lub zachodzi dehydratacja cyklicznych ketonów do enonów i dienonów [90, 171].

Diselenid difenyłowy pod działaniem 35%  $\text{H}_2\text{O}_2$  w obecności kwasu *p*-toluenosulfonowego tworzy odpowiednio tosyłan lub benzenosulfonian dihydroksyfenyloselenoniowy  $\text{PhSe(OH)}_2^+\text{PhSO}_3^-$  [173, 174]. Sole tego typu mogą same być odczynnikami utleniającymi bądź są aktywnymi produktami pośrednimi powstającymi z diselenidu difenyłowego pod działaniem wody utlenionej. Możliwość ich wykorzystania w syntezie ilustruje reakcja utleniania fenantrenu do fenantrochinonu (równ. (43)).



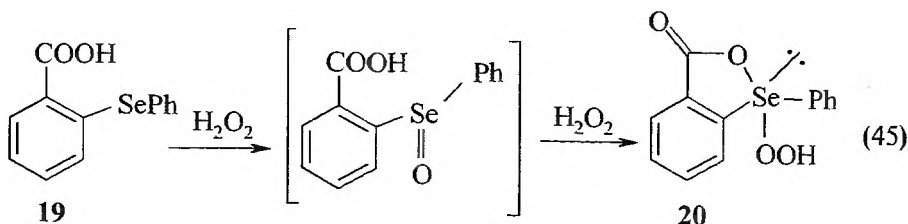
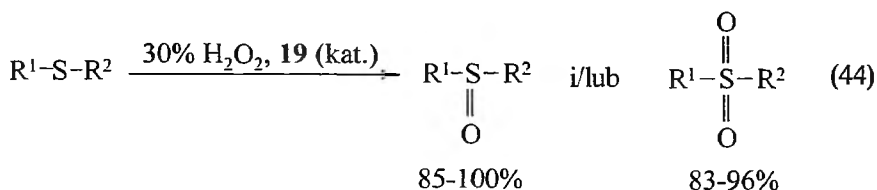
### 2.3. SELENIDY I SELENOTLENKI

W przeciwieństwie do diselenidów selenidy  $\text{R}^1\text{SeR}^2$  nie znalazły szerszego zastosowania jako katalizatory reakcji utleniania. Dopiero w ostatnich latach doniesiono, iż niektóre z nich mogą być użyte jako katalizatory przeniesienia tlenu od nadtlenku wodoru do cząsteczki organicznego substratu, ale mechanizm ich działania pozostaje nie udowodniony.

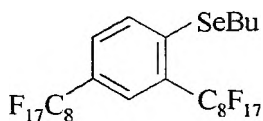
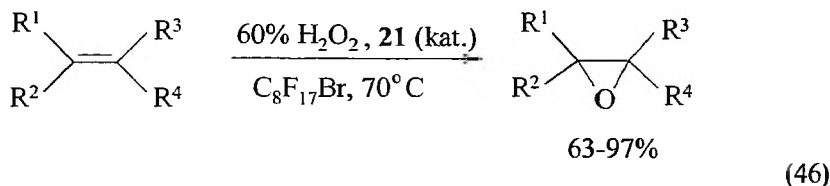
Jednym z aktywnych selenidów jest selenid 2-karboksyfenylofenyłowy (19) katalizujący utlenianie sulfidów do sulfotlenków i/lub sulfonów (równ. (44)). Postulowany mechanizm przeniesienia tlenu (równ. (45)) uwzględnia udział selenuranu 20 zawierającego grupę wodoronadtlenkową związaną z atomem selenu [11, 175].

Utlenianie łańcuchowych i cyklicznych olefin w dwufazowym układzie benzen-bromek perfluorooktylu nadtlenkiem wodoru w obecności katalitycz-





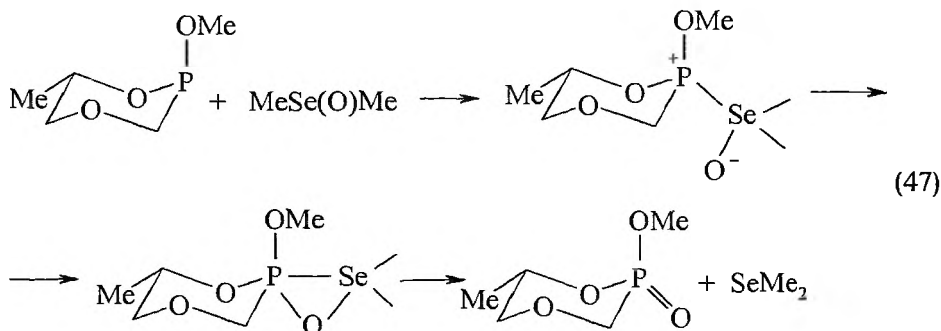
nych ilości selenidu 2,4-bisperfluorooktylofenylobutyloвого 21 (równ. (46)) pozwala na otrzymanie odpowiednich epoksydów z dobrymi wydajnościami [176].



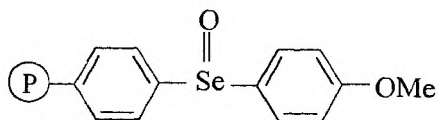
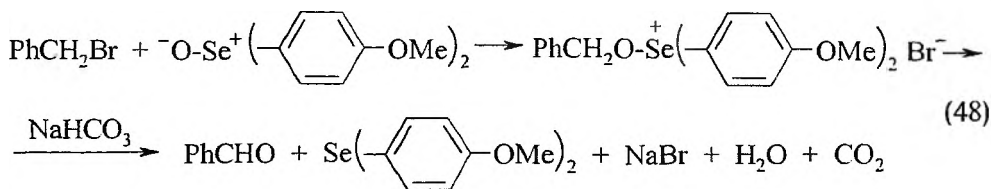
Znacznie szersze zastosowanie jako odczynniki utleniające i katalizatory przeniesienia tlenu mają selenotlenki  $R^1\text{Se}(\text{O})R^2$ , zwłaszcza selenotlenek dimetylowy (DMSeO) i difenylowy (DPSeO). Są one zbudowane podobnie jak sulfotlenki i ulegają podobnym reakcjom, jednak są od nich mniej trwałe i bardziej reaktywne. Selenotlenek dimetylowy jest silniejszą zasadą i bardziej miękkim odczynnikiem nukleofilowym niż jego siarkowy analog, a ponadto wiązanie  $\text{Se}-\text{O}$  jest słabsze niż  $\text{S}-\text{O}$ , co skutkuje łatwiejszym opuszczeniem cząsteczki produktu pośredniego przez selenid dimetylowy [8, 122].

DPSeO zastosowano jako selektywny odczynnik utleniający hydrazydy do 1,2-diacetylohydrazyn i aminy aromatyczne do związków azowych [177–179]. Selenotlenki – DPSeO i DMSeO posłużyły jako odczynniki utleniające trzeciorzędowe aminy do ich *N*-tlenków, a związki tio- i selenofosforowe do ich tlenowych analogów. Reakcje przebiegały w łagodnych warunkach i z bardzo dobrymi wydajnościami [180–182]. DMSeO utlenia fosfiny do tlenków fosfin z pełną inwersją konfiguracji na atomie fosforu. Podobnie, z pełną inwersją konfiguracji, następuje utlenienie *O*- i *S*-alkilofosfin do odpowied-

nich tlenków. Cykliczne fosforyny utleniają się do fosforanów z retencją konfiguracji, co tłumaczy mechanizm reakcji (równ. (47)) [144].

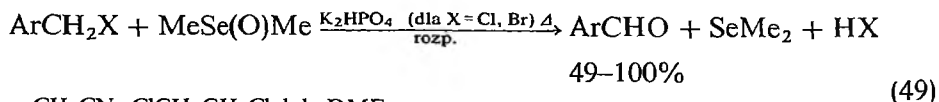


Selenotlenek di(*p*-metoksyfenylowy) podobnie jak DMSeO i DPSeO reaguje z udziałem centrum nukleofilowego na atomie tlenu z bromkami benzyłowymi, alilowymi i z reaktywnymi bromkami drugorzędowymi, a produktami reakcji są odpowiednio aldehydy lub ketony (równ. (48)) [183]. Jako odczynnik utleniający zastosowano również żywicę poliestrową **22** zawierającą grupy aryloselenotlenkowe [184].



**22**

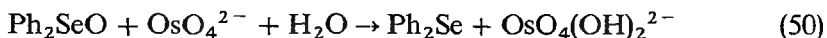
Podobnie, jako odczynnika utleniającego halogenki i alkohole benzyłowe do aldehydów aromatycznych użyto łatwiej dostępnego DMSeO (równ. (49)), przy czym ze względu na to iż cząsteczka selenidu dimetylowego łatwo opuszcza produkt pośredni, warunki reakcji mogą być łagodniejsze [122].



rozp. = CH<sub>3</sub>CN, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl lub DME

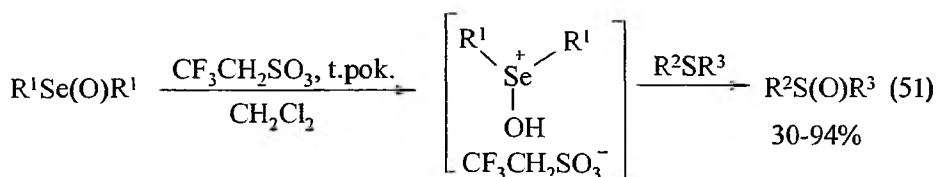
Niekiedy utlenianie związków organicznych selenotlenkami przebiega z trudem i w tych przypadkach użytecznym jest dodanie odpowiednich katalizatorów. W reakcji hydroksylacji olefin za pomocą selenotlenku difenyłowego

jako katalizator stosuje się tlenek osmu(VIII). W tym przypadku właściwym odczynnikiem hydroksylującym jest oksyanion osmu(VIII), który ulega redukcji do osmu(VI). Rola DPSeO polega na utlenianiu osmu(VI) do osmu(VIII) (równ. (50)) [185].



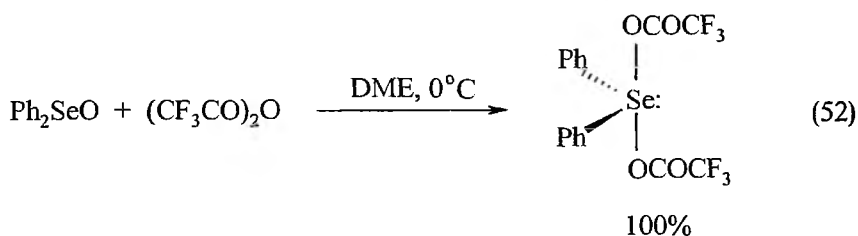
Utlenianie alkoholi benzyłowych do aldehydów aromatycznych za pomocą selenotlenku di(*p*-metoksyfenylowego) następuje w obecności katalitycznych ilości  $\text{SeO}_2$  lub nawet samego selenu. W tym przypadku właściwym czynnikiem utleniającym jest tlenek selenu(IV), który ulega redukcji do selenu, utlenianego ponownie do  $\text{SeO}_2$  pod działaniem selenotlenku [186].

Poszukując odczynników utleniających bardziej efektywnych i stabilnych niż selenotlenki odkryto, że warunki takie spełniają addukty kwasów sulfonowych, których przydatność wykazano w reakcji utleniania sulfidów do sulfo-tlenków [187–189]. Przykładem jest reakcja selenotlenku dimetylowego z sulfidami, zachodząca w obecności kwasu 2,2,2-trifluoroctanosulfonowego (równ. (51)). Zregenerowany selenid można odzyskać z wydajnością 70% i ponownie utlenić do selenotlenku [187].



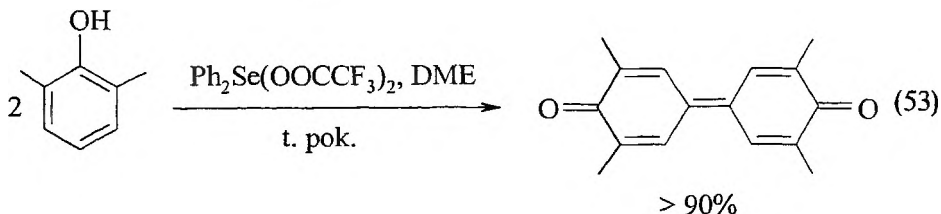
$\text{R}^1 = \text{metył}; \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{alkil, aryl}$

Odczynnikiem utleniającym, otrzymywanym z selenotlenku difenyłowego, jest bis(trifluoroctan) difenyloselenowy, który powstaje przez działanie bezwodnika trifluoroctowego w środowisku dimetoksyetanu (DME) (równ. (52)) [190, 191].

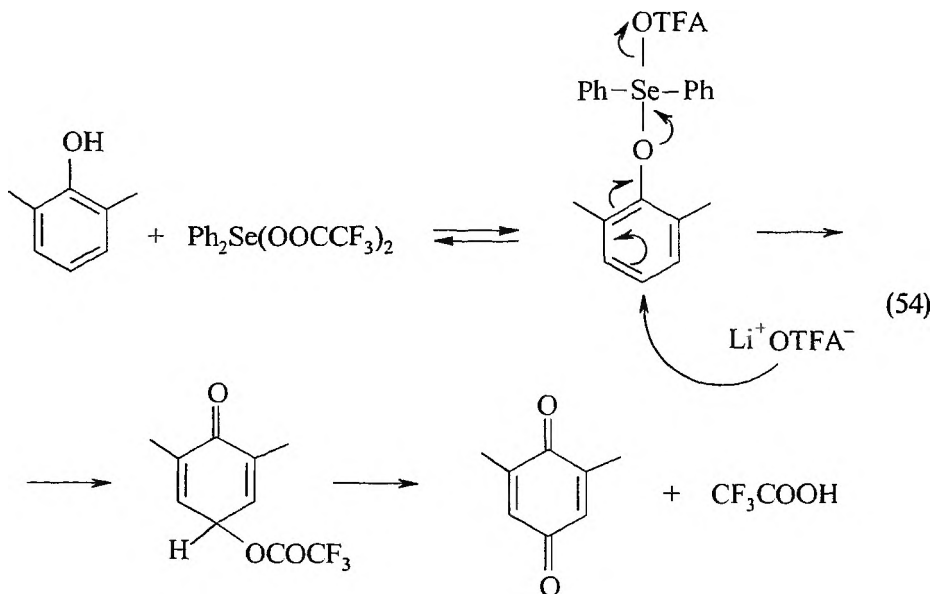


Związek ten może być użyty jako dwuelektronowy utleniacz fenoli i katecholi. Obecność dwóch łatwo opuszczających grup trifluoroctanowych ułatwia reakcje z nukleofilami. Reakcje fenoli mogą przebiegać w trzech kierunkach — oksydacyjnego sprzęgania (równ. (53)), utleniania pozycji benzyłowej i hydroksylacji. Większa użyteczność tego odczynnika niż tradycyjnych utleniaczy zawierających jony metali wynika z jego rozpuszczalności w rozpusz-

czalnikach organicznych, możliwości stechiometrycznej kontroli procesu utlenienia i selektywności reakcji.



Reakcja zachodzi zgodnie z równ. (53), gdy utleniacz jest dodawany do fenolu. W sytuacji przeciwnej następuje nukleofilowy atak anionu trifluoroocetanowego w pozycję *para* i w końcowym etapie tworzy się *p*-benzochinon, wg mechanizmu przedstawionego równ. (54). Tworzeniu się *p*-benzochinonu sprzyja obecność trifluoroocetanu litu w środowisku reakcji.

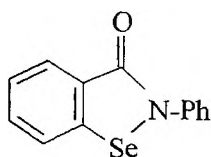
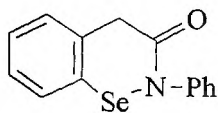
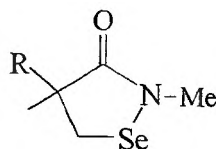
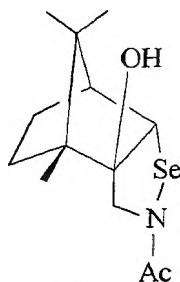


Bis(trifluoroocetan) difenyloselenowy utlenia pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowe aminy. Pod działaniem tego odczynnika tetrahydroizochinoliny utleniają się do imin (dihydroizochinolin), którym niekiedy towarzyszą w pełni zaromatyżowane izochinoliny. Utlenianie trzeciorzędowych amin w środowisku bezwodnym prowadzi do tworzenia się jonów iminiowych [152, 153].

#### 2.4. SELENENAMIDY

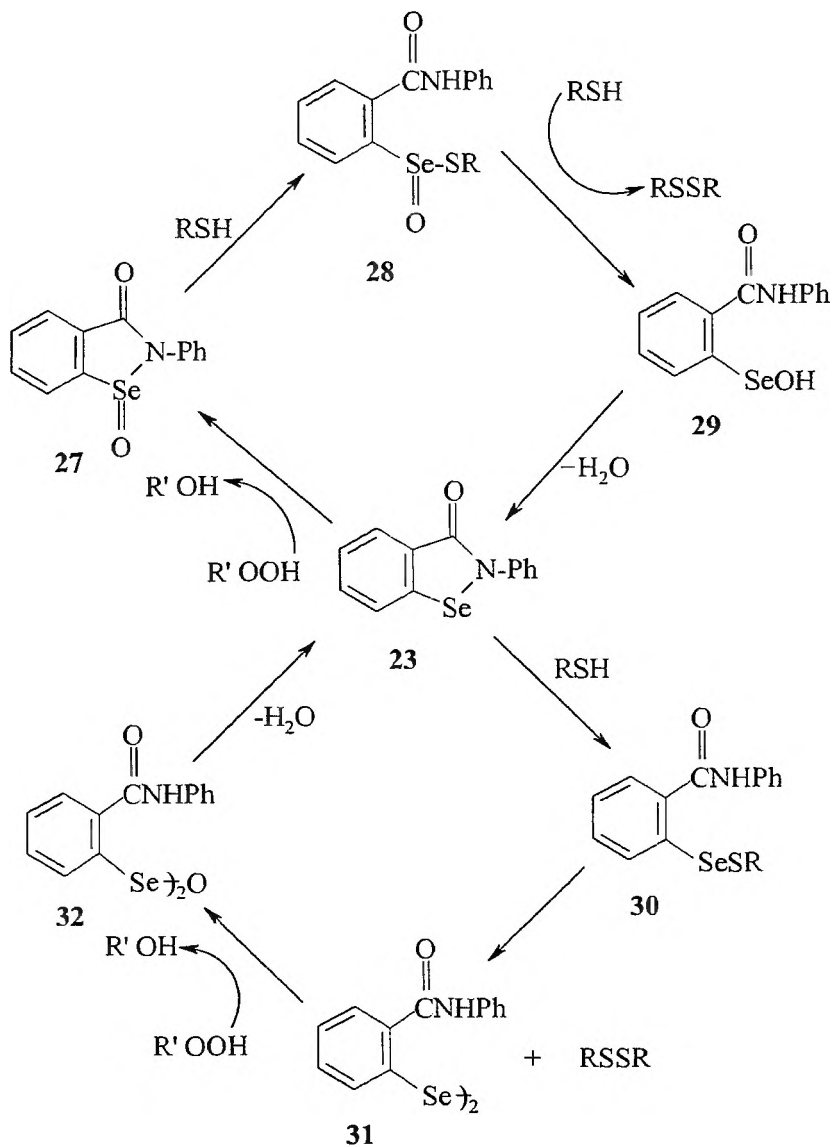
Odkrycia poczynione w ostatnich dwóch dekadach, w chemii i biologii selenenamidów i związków pokrewnych, w dużym stopniu przyczyniły się do rozwoju chemii organicznych związków selenu. Dowiedziono bowiem, że zna-

ne uprzednio lub specjalnie syntezowane związki **23** [192], **24** [193], **25** [194], a zwłaszcza 2-fenyl-1,2-benzizoselenazol-3(2*H*)-on (ebselen) (**23**) i jego analogi oddziałują w komórkach ssaków z aktywnymi formami tlenu, w tym nadtlenkami i wodoronadtlenkami. Oddziaływania te są podobne do działania pospolitego enzymu zawierającego selen – peroksydazy glutationowej (GSH-Px), a jednym z ważniejszych efektów jest redukcja nadtlenku wodoru do wody. W wyniku przeprowadzonych badań modelowych wykazano, że związki tego typu, a zwłaszcza ebselen, efektywnie katalizują redukcję nadtlenków i wodoronadtlenków tiolami [195–200]. Jednak nie wszystkie badania potwierdziły ten pogląd. W jednej z prac dowiedziono, że ebselen i niektóre diselenidy (w przeciwieństwie do ditellurydów) nie wywołują spodziewanego efektu katalitycznego w reakcji przemiany *N*-acetylocysteiny oraz butanotiolu i oktanotiolu do odpowiednich disulfidów pod działaniem nadtlenku wodoru [201].

**23****24****25****26**

Ostatnie doniesienie, że selenenamid pochodny kamfory (**26**) efektywnie katalizuje utlenianie fenylometanotiolu do odpowiedniego disulfidu [202], potwierdza jednak słuszność przyjętych wcześniej hipotez i zaproponowanego mechanizmu utleniania tioli (schemat 4) [203].

Zgodnie z zaproponowanym mechanizmem w przypadku, gdy stężenie wodoronadtlenku jest wysokie, ebselen (**23**) jest utleniany do selenotlenku **27**, który reagując z jednym molem tiolu tworzy odpowiedni tioseleninian **28**. Związek **28** reagując z następnym molem tiolu ulega redukcji do kwasu selenenowego **29**. Gdy stężenie wodoronadtlenku jest niskie, np. w układach biologicznych, ebselen reagując z tiolem tworzy selenylosulfid **30**, który ulega dysproporcjonowaniu do disulfidu i diselenidu **31**. Diselenid ten pod działaniem wodoronadtlenku cyklizuje do ebselenu przez bezwodnik selenenowy **32**.

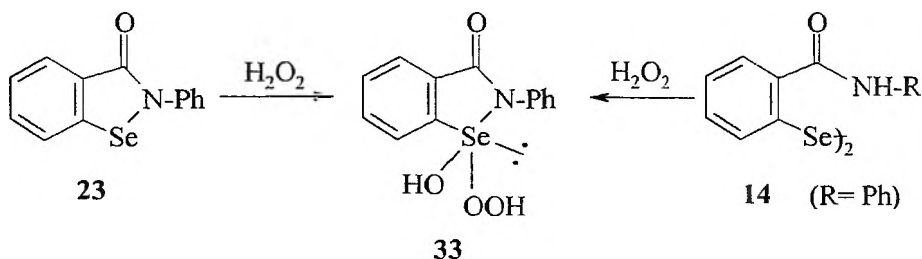


Schemat 4

W wyniku badań przeprowadzonych w ostatnich latach w naszym laboratorium wykazaliśmy, że ebselen **23** podobnie jak jego otwartołańcuchowy analog – diselenid **14** ( $R = Ph$ ) jest doskonałym katalizatorem utleniania niektórych grup związków organicznych wodoronadtlenkami. Są to reakcje utleniania nadtlaniem wodoru sulfidów do sulfotlenków, aromatycznych 1,1-dimetylohydrazonów do nityli i ketazyn do ketonów [163]. Wykazano również, że ebselen efektywnie katalizuje inne reakcje – epoksydację niektórych olefin

wodoronadtlenkiem *t*-butylu [165] oraz utlenianie aromatycznych aldehydów do kwasów karboksylowych nadtlenkiem wodoru [92], a w mniejszym stopniu utlenianie drugorzędowych amin do nitronów i oksydacyjne przemiany eterów dialkylowych i oksymów [204].

Wyniki utleniania różnych grup związków organicznych wodoronadtlenkami w obecności ebselenu **23** i jego otwartołańcuchowego analogu – diselenidu **14** ( $R = \text{Ph}$ ) są bardzo zbliżone. Wydajności reakcji są podobne, a produkty identyczne. Nasuwa to przypuszczenie, iż w obu przypadkach aktywnym donorem tlenu jest selenuran **33** z grupą wodoronadtlenkową związaną z atomem selenu, podobnie jak w przypadku innego postulowanego selenuranu **20**. Przeprowadzone doświadczenia wykazały, że z obu związków **23** i **14** pod działaniem  $\text{H}_2\text{O}_2$  powstaje ten sam produkt prawdopodobnie o strukturze selenuranu **33**, jednak ze względu na jego nietrwałość jednoznaczne określenie struktury pozostaje problemem dotychczas nie rozwiązany.



## PODSUMOWANIE

Podsumowując aktualną wiedzę o możliwościach wykorzystania związków selenu jako odczynników i katalizatorów utleniania można stwierdzić, iż, pomimo ich znacznego zróżnicowania pod względem budowy, największe znaczenie mają tlenek selenu(IV), wywodzący się od niego kwas selenowy(IV), kwasy benzenoseleninowe i pochodne tych kwasów diselenidy, selenidy i selenotlenki oraz niektóre selenenamidy.

Selen i niektóre z jego związków – tlenek selenu(IV), kwas benzenoseleninowy i jego bezwodnik, diselenidy – metylowy i fenyłowy, a także ebselen są dostępne handlowo. Inne związki selenu opisane w artykule były otrzymywane według stosunkowo prostych procedur opisanych w cytowanej literaturze źródłowej.

Niektóre ze związków selenu, zwłaszcza tlenek selenu(IV), kwasy benzenoseleninowe i selenotlenki mogą być użyte jako odczynniki utleniające w ilościach stechiometrycznych bądź jako katalizatory, podobnie jak i inne związki selenoorganiczne omawiane w artykule. W tym przypadku stechiometrycznymi utleniaczami są najczęściej wodoronadtlenek *t*-butylu i nadtlenek wodoru, a wyjątkowo nadsiarczan amonowy, jodozobenzen, jodylobenzen czy tlen mo-

lekularny. Nie spotkaliśmy się natomiast z doniesieniami o wykorzystaniu związków selenu jako katalizatorów utleniania organicznych substratów ozonem.

Różnorodność reakcji utleniania, w których selen, a zwłaszcza jego związki mogą uczestniczyć jako odczynniki lub katalizatory, jest bardzo duża. Wiele z nich stanowi podstawę ważnych procedur stosowanych w syntezie organicznej. Dotyczy to zwłaszcza takich reakcji, jak:

- hydroksylacja i epoksydacja alkenów, dienów i alkinów;
- utlenianie grup alkilowych, w pozycji alilowej alkenów i w związkach azaaromatycznych, do grup karbonylowych;
- utlenianie alkoholi benzylowych do aldehydów, alkoholi drugorzędowych do ketonów i fenoli do chinonów;
- utlenianie grupy formylowej do karboksylowej lub estrowej (przegrupowanie Baeyera–Villigera);
- przemiana cykloalkanonów w kwasy cykloalkanokarboksylowe z jednoczesną kontrakcją pierścienia;
- dehydrogenacja związków karbonylowych;
- utlenianie grup halometylowych do formylowych;
- utlenianie amin do ketonów lub nitronów;
- oksydacyjne rozszczepienie wiązań  $C=C$ ,  $C=N$  i  $C-O$ ;
- oksydacyjne sprzęganie fenoli;
- aromatyzacja cykloalkenów i ich heterocyklicznych analogów;
- utlenianie sulfidów do sulfotlenków bądź sulfonów;
- utlenianie fosforynów do fosforanów i fosfin do ich tlenków;
- oksydacyjna przemiana oksymów w estry i 1,1-dimetylohydrazonów w nitryle.

Analiza mechanizmów reakcji utleniania, w których uczestniczą związki selenu, prowadzi do wniosku, że zachodzą one z udziałem centrum elektrofilowego zlokalizowanego na atomie selenu lub centrum nukleofilowego zlokalizowanego na atomie tlenu funkcji tlenowej związanej z atomem selenu. W obydwu przypadkach fragment zawierający selen jest dobrą grupą opuszczającą. Nieliczne doniesienia mówią, iż reakcje utleniania zachodzące z udziałem związków selenu mogą zachodzić również przez stadia wolnych rodników, brak jest jednak jednoznacznych dowodów pozwalających na potwierdzenie mechanizmów konkretnych reakcji.

Gdy rozważa się wykorzystanie selenu i jego związków w laboratorium chemicznym, nasuwa się pytanie, na ile są one toksyczne. Elementarny selen uznaje się za nietoksyczny, a najbardziej toksycznym z jego związków jest selenowodór. Należy zatem unikać pracy bezpośrednio z selenowodorem lub pracy w warunkach, w których mógłby on się wydzielać, w wyniku zachodzących reakcji. W przeciwnym razie należy zachować odpowiednie środki ostrożności. Lotne alifatyczne selenidy, a zwłaszcza selenole są mniej toksyczne od selenowodoru, ale mają podobnie odrażający zapach. Kwasy selenowe(IV)



i (VI), tlenek selenu(IV), selenid difenylowy, kwasy arenoseleninowe, ich bezwodniki i związki pokrewne są bezwonne, lecz mogą okazać się toksyczne przez kontakt ze skórą, inhalację lub gdy są podane doustnie [205]. Środki ostrożności, jakie należy zachować w pracy z nimi, są rutynowe dla laboratorium chemicznego. Toksyczność ebselenu i jego analogów jest niska, co wykazano proponując wykorzystanie ich jako leków [206, 207] i przez to są atrakcyjne.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M. Hudlicky, *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph 186, ACS, Washington 1990.
- [2] J. Skarżewski, *Wprowadzenie do syntezy organicznej*, PWN, Warszawa, Łódź 1999.
- [3] P. Tomasik, *Mechanizmy reakcji organicznych*, PWN, Warszawa, Łódź 1998.
- [4] J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, J. Wiley and Sons, Chichester 1995.
- [5] J. Młochowski, S. B. Said, *Pol. J. Chem.*, 1997, **71**, 149.
- [6] J. Drabowicz, M. Mikołajczyk, *Top. Curr. Chem.*, 2000, **208**, 143.
- [7] C. Paulmier, *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford 1986.
- [8] L. Syper, *Zastosowanie związków selenu w reakcjach utleniania cząsteczek organicznych*, Prace Naukowe Instytutu Chemii Organicznej i Fizycznej Politechniki Wrocławskiej **34**, Seria: Monografie **18a**, Wrocław 1988.
- [9] D. Liotta, R. Monahan III, *Science*, 1986, **231**, 356.
- [10] J. Młochowski, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 1998, **136**, **137 & 138**, 191.
- [11] J. Drabowicz, J. Łuczak, P. Łyżwa, M. Mikołajczyk, *ibid.*, 1998, **136**, **137 & 138**, 143.
- [12] N. Kambe, [w:] L. A. Paquette (red.), *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, J. Wiley and Sons, Chichester 1995, s. 4437.
- [13] H. Libert, L. Schmid, *Monatsch. Chem.*, 1967, **98**, 17.
- [14] W. Cocker, B. E. Cross, J. T. Edward, D. S. Jenkinson, J. McCormick, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2355.
- [15] R. E. Klem, H. F. Skinner, H. Walba, R. W. Isensee, *J. Heterocycl. Chem.* 1970, **7**, 403.
- [16] R. L. Barker, G. R. Clemo, *J. Chem. Soc.*, 1940, 1277.
- [17] G. R. Clemo, H. G. Dickenson, *ibid.*, 1935, 735.
- [18] L. Ruzicka, E. Peyer, *Helv. Chim. Acta*, 1935, **18**, 673.
- [19] K. Kondo, N. Sonoda, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.*, 1974, 803.
- [20] K. Kondo, N. Sonoda, H. Sakurai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1974, 160.
- [21] C. R. Adams, *J. Heterocycl. Chem.*, 1967, **4**, 137.
- [22] W. J. Hoekstra, [w:] L. A. Paquette (red.), *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, J. Wiley and Sons, Chichester 1995, s. 4437.
- [23] J. McNally, *ibid.*, s. 4439.
- [24] A. Guillemonat, *Ann. Chim. (Paris)*, 1939, **11**, 143.
- [25] L. F. Fieser, M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York 1967, **1**, 992.
- [26] K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 7154.
- [27] D. Arigoni, A. Vesella, K. B. Sharpless, H. P. Jensen, *ibid.*, 1973, **95**, 7917.
- [28] H. P. Jensen, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 264.
- [29] K. Shibuya, *Synth. Commun.*, 1994, **24**, 2923.
- [30] A. San Feliciano, M. Medarde, J. L. Lopez, J. A. P. Pereira, E. Caballero, A. Perales, *Tetrahedron*, 1989, **45**, 5073.

- [31] A. San Feliciano, M. Medarde, J. J. Lopez, M. A. Salinero, M. R. Rodriguez, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 7942.
- [32] N. Y. Gregoryeva, A. V. Lozanova, A. I. Lutsenko, A. M. Moiseenkov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 1986, **11**, 2514.
- [33] A. M. Moyscenkov, N. Y. Grigoryeva, A. V. Lozanova, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 1986, **289**, 114.
- [34] M. Medarde, J.-L. Lopez, J. Iribar, A. S. Feliciano, A. Carpy, J.-M. Leger, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 11011.
- [35] Z. No, Y. B. Chae, C. J. Shin, Y. Chung, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 6191.
- [36] P. Seneci, M. Cospani, F. Monti, L. Carrano, S. Locciuro, *Synth. Commun.*, 1998, **28**, 2097.
- [37] A. K. Jones, T. E. Wilson, [w:] L. A. Paquette (red.), *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, J. Wiley and Sons, Chichester 1995, s. 880.
- [38] H. E. B. Lempers, A. R. I. Garcia, R. A. Sheldon, *J. Org. Chem.*, 1988, **63**, 1408.
- [39] K. B. Sharpless, M. A. Umbreit, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 5526.
- [40] M. A. Warpehoski, B. Chabaud, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, 1982, **47**, 2897.
- [41] P. Cecherelli, M. Curini, M. C. Marcotullio, O. Rosati, *Tetrahedron*, 1989, **45**, 3809.
- [42] B. Chabaud, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 4402.
- [43] U. T. Bhalerao, H. Rapaport, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 4835.
- [44] G. Knothe, M. O. Bagby, D. Weisleder, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 1995, **72**, 1021.
- [45] G. Knothe, D. Weisleder, M. O. Bagby, R. E. Peterson, *ibid.*, 1993, **70**, 401.
- [46] G. Knothe, M. O. Bagby, D. Weisleder, R. E. Peterson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans., 2*, 1994, 1661.
- [47] M. S. F. L. K. Je, M. K. Pasha, M. S. Alam, *Lipids*, 1997, **32**, 1119.
- [48] Y. Li, C. Huang, W. Li, Y. Li, *Synth. Commun.* 1997, **27**, 4341.
- [49] J. Singh, M. Sharma, G. L. Kadr, B. R. Chhabra, *J. Chem. Res. (S)*, 1997, **7**, 264.
- [50] J. Singh, A. Sabharwal, P. K. Sayal, B. R. Chhabra, *Chem. Ind. (London)*, 1989, 533.
- [51] B. R. Chhabra, K. Hayano, *Chem. Lett.*, 1981, 1703.
- [52] I. Bock, H. Bornowski, A. Ranft, H. Theis, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 1199.
- [53] S. R. Desai, V. K. Gore, S. V. Bhat, *Synth. Commun.*, 1990, **20**, 523.
- [54] S. L. Scheiber, H. V. Meyers, K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 8274.
- [55] A. F. Mateos, O. F. Barrueco, R. R. Gonzales, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 4343.
- [56] J. Itakura, H. Tanaka, H. Ito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1969, **42**, 1604.
- [57] J. M. Coxon, E. Dansted, M. P. Hartshorn, *Org. Synth.*, 1997, **56**, 25.
- [58] E. Caspi, S. N. Balasubrahmanyam, *Tetrahedron Lett.*, 1963, **12**, 745.
- [59] E. Caspi, S. N. Balasubrahmanyam, *J. Org. Chem.*, 1963, **28**, 3383.
- [60] E. Caspi, Y. Shimizu, S. N. Balasubrahmanyam, *Tetrahedron*, 1964, **20**, 1271.
- [61] J. A. Guzman, V. Mendoza, E. Garcia, C. F. Garibay, L. Z. Olivares, L. A. Maldonado, *Synth. Commun.*, 1995, **25**, 2121.
- [62] G. A. Olah, A. P. Fung, T. Keumi, *J. Org. Chem.*, 1981, **46**, 4305.
- [63] G. B. Payne, C. W. Smith, *ibid.*, 1957, **22**, 1680.
- [64] N. Sonoda, S. Tsutsumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1959, **32**, 505; 1960, **33**, 1440.
- [65] H. M. Helman, R. A. Jerussi, *Tetrahedron*, 1964, **20**, 741.
- [66] J. Drabowicz, M. Mikołajczyk, *Synthesis*, 1978, 758.
- [67] H. Reich, F. Chow, S. L. Peake, *ibid.*, 1978, 299.
- [68] K. S. Kim, C. S. Hahn, H. W. Hwang, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 1989, **10**, 482.
- [69] S. I. Murahashi, T. Shiota, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 2383.
- [70] S. I. Murahashi, [w:] M. Beller, C. Bolm (red.), *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim 1998, vol. 2, s. 373.
- [71] E. Mercantini, M. Petrini, O. Polimanti, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 3561.
- [72] T. Naota, S. Sasao, K. Tanaka, H. Yamamoto, S. I. Murahashi, *ibid.*, 1993, **34**, 4843.

- [73] F. Weygand, G. K. Kinkol, D. Tjetjen, *Chem. Ber.*, 1950, **83**, 394.  
[74] P. S. Kalsi, B. R. Chhabra, J. Singh, R. Vig, *Synlett*, 1992, **5**, 425.  
[75] H. A. Riley, A. R. Gray, *Org. Synth. Coll.*, 1943, **2**, 509.  
[76] V. K. Sharma, S. B. Chandalia, *J. Chem. Techn. Biotechn.*, 1986, **36**, 10.  
[77] K.-Y. Zee-Cheng, C. C. Cheng, *J. Heterocycl. Chem.*, 1967, **4**, 163.  
[78] R. K. Hill, *J. Org. Chem.*, 1961, **26**, 4745.  
[79] J. G. Lee, K. C. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 6363.  
[80] T. Sakasai, T. Sakamoto, H. Yamanaka, *Heterocycles*, 1979, **13**, 235.  
[81] K. A. Javaid, N. Sonoda, S. Tsutsumi, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 4439.  
[82] K. J. Shah, S. B. Chandalia, *J. Chem. Techn. Biotechn.*, 1993, **57**, 343.  
[83] K. B. Sharpless, K. M. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 300.  
[84] S. Z. Ahmed, C. Gidewell, P. Lightfoot, *J. Organometal. Chem.*, 1997, **542**, 81.  
[85] H. Kaplan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, **63**, 2654.  
[86] J. Młochowski, *Rocz. Chem.*, 1970, **44**, 1331.  
[87] M. Jastrzębska-Głapa, J. Młochowski, W. Śliwa, *J. Prakt. Chem.*, 1977, **319**, 883.  
[88] K. Kloc, J. Młochowski, *Pol. J. Chem.*, 1980, **54**, 917.  
[89] L. Achremowicz, *Synth. Commun.*, 1996, **26**, 1681.  
[90] L. Achremowicz, *Tetrahedron Lett.*, 1980, **21**, 2433.  
[91] A. D. Dunn, *Org. Prep. Proced. Int.*, 1999, **31**, 120.  
[92] M. Brząszcz, M. Maposa, K. Kloc, J. Młochowski, *Synth. Commun.*, 2000, **30**, 4425.  
[93] J. Młochowski, *Chemical Papers*, 1998, **52**, 45.  
[94] J. Młochowski, S. B. Said, *Pol. J. Chem.*, 1992, **66**, 1901.  
[95] D. Prim, D. Joseph, G. Kirsh, *Liebigs Ann.*, 1996, 239.  
[96] H. Meier, E. Voight, *Tetrahedron*, 1972, **28**, 184.  
[97] B. E. Maryanoff, M. C. Reber, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 5203.  
[98] K. Kariyone, H. Yazawa, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 2885.  
[99] (a) N. N. Melnikow, M. S. Rokickaya, *Zh. Obshch. Khim.*, 1937, **7**, 1532.  
(b) S. S. Badesha, P. Monczka, S. D. Smith, *Can. J. Chem.*, 1983, **61**, 2199.  
[100] A. L. Smirnova, L. A. Tavadyan, E. A. Blyumberg, *Kinet. Katal.*, 1987, **28**, 866; *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, 1987, **297**, 1175.  
[101] S. V. Timofeev, A. L. Smirnova, T. V. Filippova, E. A. Blyumberg, *Kinet. Katal.*, 1991, **32**, 1176.  
[102] S. V. Timofeev, A. L. Smirnova, E. A. Blyumberg, *ibid.*, 1991, **32**, 1176.  
[103] A. Kaiwara, N. Ueyama, A. Nakamura, *Catal. Lett.*, 1989, **3**, 25.  
[104] B. M. Patel, G. L. Price, *Ind. & Eng. Chem. Res.*, 1990, **29**, 730.  
[105] T. G. Back, [w:] L. A. Paquette (red.), *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, J. Wiley and Sons, Chichester 1995, s. 266.  
[106] J. M. Renga [w:] *ibid.*, s. 2183, 3717.  
[107] J. K. Choi, Y. K. Chang, S. Y. Hong, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 1967.  
[108] T. Matsui, S. Tahara, M. Nakayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1984, **57**, 3354.  
[109] D. H. R. Barton, A. G. Brewster, R. A. H. F. Hui, D. J. Lester, S. V. Ley, T. G. Back, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 952.  
[110] T. G. Back, *J. Org. Chem.*, 1981, **46**, 1442.  
[111] M. Shimizu, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 2801.  
[112] D. H. R. Barton, A. G. Brewster, S. V. Ley, C. M. Read, M. N. Rosenfeld, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1981, 1473.  
[113] D. H. R. Barton, J.-P. Finet, M. T. Thomas, *Tetrahedron*, 1988, **44**, 6397.  
[114] L. Henrikson, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 7057.  
[115] D. H. R. Barton, S. V. Ley, P. D. Magnus, M. N. Rosenfeld, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1977, 567.

- [116] D. H. R. Barton, A. G. Brewster, S. V. Ley, M. N. Rosenfeld, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1977, 147.
- [117] J. S. E. Holker, E. O'Brien, B. K. Park, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1982, 1915.
- [118] D. H. R. Barton, M. B. Hall, Z. Lin, S. I. Parekh, J. Reibenspies, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 5056.
- [119] K. B. Sukurnaron, R. G. Harvey, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 4407.
- [120] M. D. Clayton, Z. Marcinow, P. W. Rabideou, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 9127.
- [121] R. T. Taylor, L. A. Flood, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 5160.
- [122] L. Syper, J. Młochowski, *Synthesis*, 1984, 747.
- [123] D. H. R. Barton, D. J. Lester, S. V. Ley, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 130.
- [124] D. H. R. Barton, D. J. Lester, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1980, 2209.
- [125] D. H. R. Barton, J. W. Morzycki, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1981, 1044.
- [126] D. H. R. Barton, D. Crich, *Tetrahedron*, 1985, **41**, 4359.
- [127] D. H. R. Barton, C. R. A. Godfrey, J. W. Morzycki, W. B. Motherwell, S. V. Ley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1982, 1947.
- [128] Y. Kikuchi, M. Ishibashi, T. Sasaki, J. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 791.
- [129] V. Dragojlovic, *J. Chem. Res. (S)*, 1999, 256.
- [130] K. Yamakawa, T. Satoh, N. Ohba, R. Sakaguchi, S. Takita, N. Tamura, *Tetrahedron*, 1981, **37**, 473.
- [131] D. H. R. Barton, R. A. H. Hui, S. V. Ley, D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1982, 1919.
- [132] I. Ninomiya, C. Hashimoto, T. Kiguchi, T. Naito, D. H. R. Barton, X. Lusinski, P. Milliet, *ibid.*, 1990, 707.
- [133] B. Danieli, G. Lesma, G. Palmisano, D. Pasarella, A. Silvani, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 6941.
- [134] D. H. R. Barton, R. A. H. Hui, D. J. Lester, S. V. Ley, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 331.
- [135] M. R. Czarny, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, 81.
- [136] D. H. R. Barton, X. Lusinski, P. T. Milliet, *Tetrahedron*, 1985, **41**, 4727.
- [137] T. G. Back, S. Collins, R. G. Kerr, *J. Org. Chem.*, 1981, **46**, 1564.
- [138] D. H. R. Barton, D. J. Lester, S. V. Ley, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 276.
- [139] T. G. Back, R. G. Kerr, *Canad. J. Chem.*, 1982, **60**, 2711.
- [140] D. H. R. Barton, X. Lusinski, J. S. Ramirez, *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**, 2995.
- [141] D. H. R. Barton, D. J. Lester, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1980, 1212.
- [142] T. G. Back, N. Ibrahim, D. J. McPhee, *J. Org. Chem.*, 1982, **47**, 3283.
- [143] P. Magnus, P. Ladlow, P. M. Cairus, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 3307.
- [144] D. H. R. Barton, I. Okano, S. I. Parekh, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 1823.
- [145] A. Burton, L. Hevesi, W. Dumont, A. Cravador, A. S. Krief, *Synthesis*, 1979, 877.
- [146] N. J. Cussans, S. V. Ley, D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1980, 1654.
- [147] D. H. R. Barton, M. T. Bielska, J. M. Cardoso, N. J. Cussans, S. V. Ley, *ibid.*, 1981, 1840.
- [148] D. H. Barton, T.-L. Wang, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 5149.
- [149] T. Hori, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 1689.
- [150] H. J. Reich, F. Chow, S. L. Peake, *Synthesis*, 1978, 299.
- [151] Y. Matoba, S. Urabe, H. Naita, H. Nakaima, Y. Ishii, M. Ogawa, *J. Jpn. Pat. Inst.*, 1986, **26**, 349; *Chem. Abstr.*, 1984, **100**, 51373q.
- [152] E. Kubicz, J. Młochowski, L. Syper, *J. Prakt. Chem.*, 1991, **333**, 243.
- [153] L. Syper, *Synthesis*, 1989, 167.
- [154] L. Syper, *Tetrahedron*, 1987, **43**, 2853.
- [155] S. B. Said, J. Skarzewski, J. Młochowski, *Synthesis*, 1989, 811.
- [156] S. B. Said, J. Skarzewski, J. Młochowski, *Synth. Commun.*, 1992, **22**.

- [157] L. Syper, J. Młochowski, *Tetrahedron*, 1987, **43**, 213.
- [158] J. H. Byers [w:] L. A. Paquette (red.), *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, J. Wiley and Sons, Chichester 1995, s. 2211.
- [159] A. Toshimitsu, *ibid.*, s. 2276.
- [160] L. A. Wessjohann, U. Sinks, *J. Prakt. Chem.*, 1998, **340**, 189.
- [161] T. Wirth, *Liebigs Ann./Recueil*, 1997, 2189.
- [162] M. Tiecco, *Top. Curr. Chem.*, 2000, **208**, 7.
- [163] J. Młochowski, M. Giurg, E. Kubicz, S. B. Said, *Synth. Commun.*, 1996, **26**, 291.
- [164] J. Palus, J. Młochowski, L. Juchniewicz, *Pol. J. Chem.*, 1988, **72**, 1931.
- [165] H. Wójtowicz, J. Młochowski (dane niepublikowane).
- [166] M. Giurg, J. Młochowski, *Synth. Commun.*, 1999, **29**, 2281.
- [167] M. Giurg, *Utlenianie azotowych i selenowych związków heteroorganicznych* (praca doktorska), Instytut Chemii Organicznej, Biochemii i Biotechnologii Politechniki Wrocławskiej, Wrocław 1999.
- [168] M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, L. Bagnoli, C. Santi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1993, 637.
- [169] T. Onami, M. Ikeda, S. S. Woodard, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1996, **69**, 3601.
- [170] R. M. Moriarty, J. W. Kosmeder II, [w:] L. A. Paquette (red.), *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, J. Wiley and Sons, Chichester 1995, s. 2867.
- [171] D. Neuhaus, C. W. Rees, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 318.
- [172] M. Tiecco, L. Testaferri, F. Marini, *Tetrahedron Asymmetry*, 1999, **10**, 747.
- [173] L. Henriksen, N. Stuhr-Hansen, *Synth. Commun.*, 1996, **26**, 1987.
- [174] N. Stuhr-Hansen, L. Henriksen, *ibid.*, 1997, **27**, 89.
- [175] J. Drabowicz, P. Łyżwa, J. Łuczak, M. Mikołajczyk, P. Laur, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 1997, **120-121**, 426.
- [176] B. Betzemeier, F. Lhermitte, P. Knochel, *Synlett*, 1999, 489.
- [177] K. Belanovic, R. Razic, V. Polak, P. Stern, *Bull. Sci. Cons. Acad. Sci. Arts RSF Yugoslaviae, Sect. A*, 1972, 147; *Chem. Abstr.*, 1973, **77**, 139499c.
- [178] K. Belanovic, N. Bregant, I. Perina, *Synthesis*, 1973, 172.
- [179] W. I. Nadaka, W. P. Garkin, B. I. Mikin, *Zh. Org. Khim.*, 1976, **12**, 2481.
- [180] M. Poje, K. Belanovic, *Bull. Sci. Cons. Acad. Sci. Arts RSF Yugoslaviae, Sect. A*, 1975, **20**; *Chem. Abst.* 1975, **83**, 4358u.
- [181] S. Tamagaki, I. Hatanaka, S. Kozuka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1977, **50**, 3421.
- [182] M. Mikołajczyk, J. Łuczak, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 2132.
- [183] K. Ariyoshi, Y. Aso, T. Otsubo, F. Ogura, *Chem. Letters*, 1984, 891.
- [184] N. X. Hu, Y. Aso, T. Otsubo, F. Ogura, *ibid.*, 1985, 603.
- [185] A. G. Abatjoglon, D. R. Bryant, *Tetrahedron Lett.*, 1981, **22**, 2051.
- [186] F. Ogura, T. Otsubo, K. Ariyoshi, H. Yamaguchi, *Chem. Letters*, 1983, 1833.
- [187] D. J. Procter, S. J. Lovell, C. Rayner, *Synlett*, 1994, 205.
- [188] D. J. Procter, M. Thorton-Pett, C. M. Rayner, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 1841.
- [189] D. J. Procter, C. M. Rayner, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 1449.
- [190] J. P. Marino, R. D. Larsen Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 4642.
- [191] J. P. Marino, D. P. Holub [w:] L. A. Paquette (red.), *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, J. Wiley and Sons, Chichester 1995, s. 2250.
- [192] R. Lessser, R. Weiss, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1924, **44**, 67.
- [193] P. V. Jacquemin, L. E. Christiaens, M. J. Renson, M. J. Evers, N. Dereu, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 3863.
- [194] H. J. Reich, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 5549.
- [195] A. Muller, E. Cadenas, P. Graf, H. Sies, *Biochem. Pharmacol.*, 1984, **33**, 3235.
- [196] A. Wendel, M. Fausel, H. Safayhi, G. Tiegs, R. Otter, *ibid.*, 1984, **33**, 3241.
- [197] M. J. Parnham, S. Kindt, *ibid.*, 1984, **33**, 3247.

- [198] A. Muller, H. Gabriel, H. Sies, *ibid.*, 1985, **34**, 1185.  
[199] H. Safayhi, G. Tiegs, A. Wendel, *ibid.*, 1985, **34**, 2691.  
[200] A. Wendel, G. Tiegs, *ibid.*, 1986, **35**, 2115.  
[201] L. Engman, D. Stern, I. A. Cotgreave, C. M. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 9737.  
[202] T. G. Back, B. P. Dyck, *ibid.*, 1997, **119**, 2077.  
[203] H. Fischer, N. Dereu, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1987, **966**, 757.  
[204] M. Brząszcz, J. Młochowski (dane niepublikowane).  
[205] *Information on Uses, Handling and Storage of Selenium*, Selenium-Tellurium Development Association, Grimberg (Belgium), 1993.  
[206] H. Sies, *Free. Rad. Biol. Med.*, 1993, **14**, 313.  
[207] T. Schewe, *Gen. Pharmac.*, 1995, **26**, 1153.

Praca wpłynęła do Redakcji 2 czerwca 2000

# LIGANDY RECEPTORÓW SEROTONINOWYCH W TERAPII MIGRENY

## SEROTONIN RECEPTOR LIGANDS IN MIGRAINE THERAPY

**Beata Duszyńska, Stanisław Misztal**

*Zakład Chemii Leków Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk  
ul. Smętna 12, 31-343 Kraków*

---

Abstract

Wstęp

Patofizjologia migreny

Rola receptorów serotoninowych w migrenie

Farmakoterapia migreny

Agoniści receptorów serotoninowych w terapii migreny

Sumatriptan

Zolmitriptan

Naratriptan

Rizatriptan

Almotriptan

Eletriptan

Frowatriptan

Dalsze perspektywy terapii migreny

Nowi agoniści receptorów 5-HT<sub>1B/1D</sub>

Ligandy receptorów 5-HT<sub>1F</sub>

Antagoniści receptorów 5-HT<sub>2B</sub>

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

---



**Dr Beata Duszyńska**, adiunkt w Zakładzie Chemii Leków Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała w 1993 r. na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej w Krakowie.

Profil prowadzonych badań obejmuje analizę zależności między strukturą a aktywnością ligandów receptorów serotoninowych, głównie z grupy pochodnych arylopiperazynowych, o potencjalnym działaniu przeciwdepresyjnym i przeciwłękowym.



**Prof. dr hab. Stanisław Miształ**, kierownik Zakładu Chemii Leków w Instytucie Farmakologii PAN w Krakowie (1975–1999). Obecnie na emeryturze. W latach 1973–1974 pracował jako stypendysta Szwedzkiej Akademii Nauk w Royal Institute of Technology w Sztokholmie. Od 1986 r. członek Komitetu Nauk o Leku PAN.

Zainteresowania badawcze koncentrowały się nad poszukiwaniem nowych leków przeciwdepresyjnych, przeciwłękowych, a także przeciwzapalnych. Większość nowych zsyntezowanych połączeń zawierała w swoich strukturach układy indolu i tetrahydro- $\beta$ -karboliny.



---

**ABSTRACT**

Migraine is a common, chronic disorder affecting the lives of millions of people worldwide. It is characterized by a throbbing headache, which is usually unilateral, and is often associated with nausea, vomiting, photophobia and phonophobia. The precise mechanisms underlying the cause of migraine are still unclear and several theories regarding its etiology have been proposed. The vasodilatory theory of migraine suggested that extracranial arterial dilation during an attack was related to migraine pain; the neurological theory proposed that migraine resulted from abnormal firing in brain neurons. The neurogenic dural inflammation theory supposed that the dural membrane surrounding the brain became inflamed and hypersensitive due to release of neuropeptides from primary sensory nerve terminals. Substantia P, calcitonin gene-related peptide (CGRP) and nitric oxide are all thought to play a role in the dural inflammation cascade.

Several clinical and experimental observations confirm that serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) has an important role in producing or maintaining migraine attack. The serotonin connection with migraine is additionally supported by the efficacy of serotonin receptor ligands. Sumatriptan – designed to interact with the specific type of serotonin receptors – was the first drug marketed worldwide for acute treatment of migraine. It activates 5-HT<sub>1B/1D</sub> serotonin receptors on nerves and blood vessels and in so doing turns off inflammation and shrinks swollen blood vessels, believed to contribute to migraine pain.

The introduction and the success of sumatriptan initiated an intense search for improved triptamide derivatives. New medications are being released in rapid sequence. Today four second-generation triptans are on the market: zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan and almotriptan and two others (eletriptan and frovatriptan) are about to be marketed.

All of the triptans share a common mode of action, but the new ones are more lipophilic and have higher oral bioavailability than sumatriptan. Adverse events for triptans include: tightening, flushing and paraesthesias of unknown cause. All of them cause narrowing of arteries, including coronary arteries, and although serious adverse vascular events are very rare, triptan use is contraindicated in patients with vascular disease.

Finally, a problem with the triptans is a recurrence of headache a few hours after initial successful treatment. Because clinical-trial data suggest that the differences among the various triptans are subtle rather than dramatic, it is not yet clearly established whether these new agents represent a major improvement over sumatriptan in therapeutic effectiveness.

Despite an indisputable progress in migraine therapy triptans have not yet provided an optimal answer and future work in this field is still warranted. Recently, a novel arylpiperazine derivative of serotonin with potent, selective and unique high intrinsic activity at 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptors (F 11356) is developed to be superior over the representatives of triptans family.

Apart from the 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists several other classes of ligands have been suggested as potentially beneficial in acute treatment of migraine, namely 5-HT<sub>1F</sub> agonists and 5-HT<sub>2H</sub> antagonist.

These new directions as well as a review of a currently available antimigraine drugs from the family of 5-HT receptor ligands are summarized in this article.

---

## WSTĘP

Chociaż w ostatnim dziesięcioleciu dokonano znacznego postępu w rozumieniu i leczeniu migreny, to jednak nadal istnieją luki, tak w samym pojmowaniu patofizjologii tego schorzenia, jak i w jego skutecznej terapii. Badania nad migreną doprowadziły do uznania jej za samodzielną jednostkę chorobową, która dotyka coraz większy procent populacji.

Definicja przyjęta w 1988 r. przez międzynarodową organizację Headache Classification Committee of the International Headache Society określa migrenę jako chorobę chroniczną, z okresowo pojawiającymi się napadami silnego (często tętniącego i jednostronnego) bólu głowy, trwającego w przybliżeniu od 4 do 72 godzin [1]. Atakowi migreny towarzyszą zazwyczaj takie dolegliwości, jak: nudności, wymioty, światłowstręt, przewrażliwienie na hałas i zapachy. Początek bólu może być dodatkowo poprzedzony występowaniem tzw. aury. Są to różne zaburzenia ze strony układu nerwowego, będące wynikiem ogniskowego niedokrwienia mózgu. Najczęściej przejawiają się one w postaci zaburzeń widzenia (mroczki i błyski w polu widzenia), sporadycznie może dochodzić do niedowładu lub niedoczulicy [2].

Wśród czynników wywołujących napady migreny na pierwszym miejscu należałoby wymienić stres lub okres odprężenia po przeżyciach emocjonalnych. Ponadto duże znaczenie mają niedosypianie lub nadmiernie długi sen, pozostawanie na czczo, zaparcia, pewne leki (np. doustne środki antykoncepcyjne), oglądanie telewizji, obciążenie układu równowagi (np. długa jazda pociągiem, samochodem, samolotem, podróż morska), niektóre współistniejące choroby, jak nadciśnienie czy choroby tarczycy [3]. Ok. 20% chorych wiąże występowanie napadów ze spożyciem określonych pokarmów, np.: kakao, czekolady, niektórych pokarmów mlecznych, wysokogatunkowych serów, orzechów, jajek, parówek, marynowanych śledzi, pomidorów, selera, owoców cytrusowych, tłustych potraw, czerwonego wina [3].

Częstotliwość występowania migreny u dorosłych oceniana jest na ok. 10–12%, przy czym kobiety miewają ataki 3-krotnie częściej od mężczyzn. Niepokojący jest fakt, że z powodu migreny cierpią nie tylko dorośli, najczęściej dolegliwości migrenowe ujawniają się przed ukończeniem 30 roku życia [4]. Światowe statystyki podają, że w ostatnich latach problem narasta i w większości krajów traktuje się migrenę jako schorzenie przewlekłe, którego skutki mają wymiar społeczny [5]. W Polsce, niestety, migrenie nie udało się wywalczyć statusu choroby przewlekłej i refundacji kosztów ponoszonych za leki przeciwmigrenowe. A przecież uciążliwe bóle głowy w takim samym stopniu dotyczą Polaków co pozostałych mieszkańców kuli ziemskiej.

## PATOFIZJOLOGIA MIGRENY

Zrozumienie mechanizmu powstawania bólu migrenowego jest niezwykle istotne dla właściwej identyfikacji punktu uchwytu leków niosących ulgę w tej bardzo dokuczliwej i wyczerpującej chorobie.

W literaturze dominują trzy teorie wyjaśniające patogenezę migreny. Pierwsza z nich, zarazem najstarsza, koncentruje się na roli mózgowych naczyń krwionośnych. Już w 1938 r. Wolff i wsp. przedstawili wyniki pomiarów średnicy tętnic zewnątrzczaszkowych u pacjentów w czasie ataku bólu migrenowego i stwierdzili, że są one rozszerzone [6]. Po podaniu pacjentom preparatów ergotaminy znoszących ból naczynia krwionośne ulegały obkurczeniu. Obserwacje te dały podstawy tzw. naczyniowej teorii migreny.

W ciągu lat opublikowano wiele prac potwierdzających tę teorię [7, 8], jednak ostatnio jest ona coraz częściej kwestionowana. Ból głowy i rozszerzenie naczyń mózgowych nie zawsze współwystępują u pacjentów z migreną i nie wszystkie czynniki powodujące rozszerzenie naczyń krwionośnych w mózgu wywołują ból [9–11]. Z tego powodu zakłada się obecnie, że zmiany w naczyniach mózgowych są raczej częścią bardziej złożonego procesu i symptomy migreny, włącznie z bólem głowy, aurą i dolegliwościami gastryczno-jelitowymi, są wynikiem zmian zachodzących w mózgu.

Druga teoria migreny – neurologiczna – opiera się na wyjaśnieniu symptomów występujących przed atakiem migreny, które są trudne do wytłumaczenia na podstawie teorii naczyniowej. Fakt, iż ból migrenowy rozpoczyna się i rozwija powoli i może być wywołany czynnikami zewnętrznymi, takimi jak stres czy głód, świadczy o tym, że w systemie nerwowym dochodzi do patologicznych zmian [12]. Teoria ta sugeruje, że migrena powstaje jako rezultat nie-normalnego pobudzenia neuronów. Mechanizmami leżącymi u podłoża aury i innych symptomów poprzedzających atak migreny są zaburzenia funkcji korowych mózgu, wynikające z depolaryzacji neuronów, uwolnienia neurotransmiterów i wzrostu stężenia zewnątrzkomórkowego potasu. Niektórzy autorzy sądzą, iż zmiany chemiczne w korze mózgowej mogą być przenoszone w okolice tkanek oponowych i w ten sposób inicjować ból, jako że w samym mózgu nie ma włókien czuciowych, a unerwiają one właśnie opony mózgowie [13].

Trzecia teoria, zaproponowana przez Moskowitza i wsp., ma nazwę neurogennej [14, 15]. Według tej teorii ból migrenowy jest związany ze stanem zapalnym rozwijającym się w obrębie opon mózgowych – głównie opony twardej, która otacza mózg. Jest on rezultatem działania pewnych neuropeptydów, uwalnianych na zakończeniach nerwów czuciowych opony twardej, w czasie procesu zapalnego. Uwolnienie tych neuropeptydów powoduje rozszerzenie oplatających oponę naczyń krwionośnych, przenikanie białek plazmatycznych do otaczającej przestrzeni, agregację płytek krwi i w konsekwencji uwolnienie serotoniny oraz innych neuromediatorów, co w rezultacie daje miejscowy stan zapalny. Główną rolę w tym procesie odgrywają dwa neuropeptydy: substancja P oraz CGRP (ang. *calcitonin gene-related peptide*) [16]. Substancja P inicjuje wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych, a CGRP potęguje jej działanie przez wzrost przepływu krwi w oponie twardej i zahamowanie działania enzymu, który metabolizuje substancję P [17]. Podczas ataku migreny obserwuje się podwyższenie stężenia CGRP w naczyniach mózgo-

wych, a w trakcie leczenia agonistami receptorów serotoninowych wraca ono do normy [18].

Ostatnio dużo uwagi poświęca się innemu neuroprzekaźnikowi, mającemu działanie rozszerzające naczynia krwionośne i w związku z tym podejrzanemu o wyzwalanie bólu migrenowego. Jest nim tlenek azotu, którego działanie uboczne w postaci bólu głowy zostało opisane podczas stosowania nitrogliceryny [19, 20]. Dowodem świadczącym o zaangażowaniu tego neuroprzekaźnika jest obserwacja, że po dożylnym podaniu inhibitora syntezy NO często następuje redukcja wielu symptomów migreny [21].

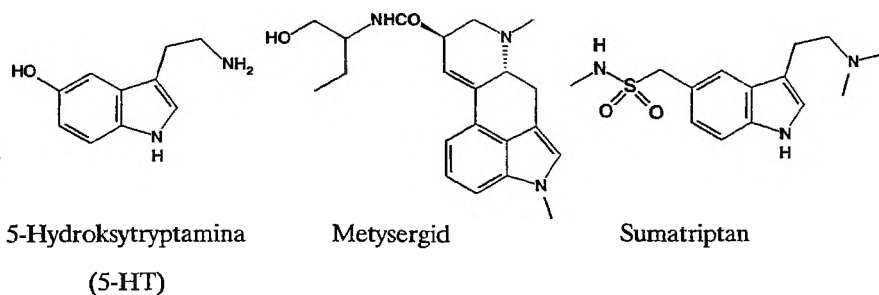
Fozard i wsp. zaproponowali, że na początku łańcucha patologicznego w migrenie leży uwolnienie NO, który z kolei aktywuje substancje P i CGRP z zakończeń nerwu trójdzielnego [22]. Źródłem endogennego tlenku azotu mogą być same neurony, jako że udokumentowano jego obecność w niektórych rejonach mózgu [23], lub też może on pochodzić ze śródbłonka naczyń krwionośnych, gdzie jest syntezowany [24]. Na uwolnienie tlenku azotu mogą mieć wpływ inne neuroprzekaźniki. I tak np. serotonina, pochodząca z płytek krwi lub z zakończeń nerwów oplatających oponowe naczynia krwionośne, aktywując śródbłonkowe receptory w naczyniach powoduje uwolnienie NO, który z kolei doprowadza do rozszerzenia tychże naczyń, uwolnienia substancji P i CGRP, czyli uruchomienia całej kaskady zdarzeń, które przez nerw trójdzielny dostarczają impulsów bólowych do mózgu i w ten sposób powstaje migrena [24].

Każda z omówionych hipotez pomaga w zrozumieniu patogenezy migreny, jednak wiele ogniw w tym procesie jest niewyjaśnionych i, co najbardziej istotne, sam mechanizm odpowiedzialny za indukcję migreny pozostaje niezmany.

## ROLA RECEPTORÓW SEROTONINOWYCH W MIGRENIE

5-Hydroksytryptamina (5-HT, serotonina, rys. 1) jest aminą biogenną i jednym z ważnych neuroprzekaźników, który występuje w mózgu, płytkach krwi i w jelitach. Bezpośrednich dowodów zaangażowania endogennej serotoniny w patogenezę migreny dostarczyły obserwacje, iż na początku napadu następuje nagle uwolnienie tej aminy z płytek krwi, prowadzące do wzrostu stężenia w moczu chorych jej głównego metabolitu – kwasu 5-hydroksyindolooctowego [25, 26]. Ponadto po dożylnym podaniu serotoniny następowała poprawa zarówno w przypadkach spontanicznej migreny, jak i bólu głowy wywołanego podaniem rezerpiny [27, 28]. Na tej podstawie zaczęto przypuszczać, że podczas ataku migreny może dochodzić do deficytu endogennej serotoniny w mózgu. Dlatego też skierowano poszukiwania nowych leków przeciwmigrenowych na związki działające przez receptory serotoninowe. Sama serotonina, działając nieselektywnie, powoduje wiele efektów ubocznych, takich jak wymioty, zmęczenie, wypieki, przyspieszenie oddechu i parestezje; jest również związkiem nie-

trwałym [29]. Jedną z pierwszych, badanych w tym kierunku substancji, był antagonistą receptorów 5-HT — metysergid (rys. 1), stosowany w profilaktyce migreny. Saxena i wsp. wykazali w eksperymentach na zwierzętach, że lek ten ma zdolność selektywnego kurczenia naczyń krwionośnych głowy, wpływając jedynie w niewielkim stopniu na ciśnienie krwi i pracę serca [30]. Takie same efekty obserwowano po podaniu serotoniny i nie były one blokowane przez równoczesne podanie antagonistów [31]. Metysergid był porównywany w trakcie badań klinicznych z innymi antagonistami receptorów 5-HT, stosowanymi w zapobieganiu ataków migreny i okazało się, że jest on najefektywniejszy [32]. Wszystkie te wyniki przyczyniły się do wyciągnięcia wniosku, że lek ten powinien działać jako agonista bądź też częściowy agonista na nowy typ receptorów serotoninowych, wpływających na efekty kurczenia się naczyń krwionośnych w głowie. Ten nowy typ receptorów nazwano początkowo „5-HT<sub>1</sub>-like” jako że charakteryzowały się one podobnymi właściwościami farmakologicznymi do receptorów 5-HT<sub>1</sub> [33].



Rys. 1. Struktury chemiczne cząsteczek: 5-hydroksytryptaminy (5-HT, serotoniny) — endogenego liganda receptorów serotoninowych; metysergidu — leku stosowanego w profilaktyce migreny oraz sumatriptanu — leku przeciwmigrenowego najnowszej generacji

W toku dalszych badań potwierdzono, że metysergid jest częściowym agonistą tych receptorów, a ponieważ był efektywny jedynie w terapii profilaktycznej, rozpoczęto poszukiwania pełnego agonisty, kierując się przeświadczeniem, że związek taki powinien być bardzo skuteczny w leczeniu ostrych ataków migreny [34]. Badania polegały głównie na systematycznych modyfikacjach cząsteczki serotoniny w celu ustalenia, które z elementów strukturalnych są istotne dla aktywności związku w stosunku do receptorów „5-HT<sub>1</sub>-like”. W rezultacie tych poszukiwań w 1984 r. zsyntezowano związek GR 43175 charakteryzujący się znaczną selektywnością działania do receptorów „5-HT<sub>1</sub>-like”, pozbawiony aktywności wobec receptorów 5-HT<sub>3</sub>, adrenergicznych, dopaminowych, muskarynowych i benzodiazepinowych [35]. Związek ten nazwano sumatriptan i w 1988 r. wprowadzono do leczenia jako pierwszy środek przerywający ataki migreny [36]. Późniejsze badania radioizotopowe zaklasyfikowały receptory „5-HT<sub>1</sub>-like” jako 5-HT<sub>1D</sub>, a dalsze eksperymenty klonowa-

nia wyłoniły kolejny podział tych receptorów na podtypy 5-HT<sub>1D $\alpha$</sub>  i 5-HT<sub>1D $\beta$</sub> . Obecna nomenklatura, opierając się na danych z ludzkiego genomu, określa podtyp 5-HT<sub>1D $\alpha$</sub>  jako 5-HT<sub>1D</sub>, a podtyp 5-HT<sub>1D $\beta$</sub>  jako 5-HT<sub>1B</sub> [37]. Ponieważ sumatriptan wykazywał wysokie powinowactwo zarówno do receptorów 5-HT<sub>1D</sub>, jak i 5-HT<sub>1B</sub>, przyjęto, że jego skuteczność w migrenie jest wynikiem agonistycznej aktywności w stosunku do tych receptorów, obecnych w zwojach nerwu trójdzielnego [38]. Prawdopodobnie pobudzenie receptorów 5-HT<sub>1B</sub> odpowiada głównie za działanie naczyniowe sumatriptanu [39], aktywacja podtypu 5-HT<sub>1D</sub> natomiast hamuje uwalnianie neuropeptydów inicjujących procesy zapalne – substancji P i CGRP [40].

W dalszym ciągu badań prowadzonych nad tym nowym lekiem stwierdzono, że ma on znaczące powinowactwo także do receptorów 5-HT<sub>1F</sub> (odkrytych w 1996 r.), znajdujących się w zwojach nerwu trójdzielnego [41–43]. Co więcej, wyniki eksperymentów przy zastosowaniu zwierzęcego modelu indukowania procesu zapalnego w obrębie opony twardej wskazywały na zaangażowanie również tych receptorów w mechanizmy wpływające na uwalnianie substancji P i CGRP z neuronów czuciowych nerwu trójdzielnego [44].

Jak już wspomniano, ostatnio zwraca się uwagę na rolę tlenu azotu w procesie inicjowania bólu migrenowego. Uwolnienie tlenu azotu i w konsekwencji uruchomienie procesu zapalnego przez działanie neuropeptydów: substancji P i CGRP może być także wynikiem aktywacji receptorów 5-HT<sub>2B</sub> znajdujących się w śródbłonku naczyń krwionośnych [24]. Dlatego pojawiły się sugestie, które zakładają, że selektywni antagoniści receptorów 5-HT<sub>2B</sub> powinni zapobiegać uwalnianiu tlenu azotu, który powodując rozszerzenie naczyń krwionośnych i uwolnienie neuropeptydów procesu zapalnego doprowadza w konsekwencji do bólu migrenowego [22, 45].

## FARMAKOTERAPIA MIGRENY

W doraźnym zwalczaniu napadów migrenowych powszechnie stosuje się proste leki przeciwbólowe. Do najpopularniejszych środków należą: kwas acetylosalicylowy (aspiryna, polopiryna) i paracetamol, podawane jako monoterapia albo w połączeniu z kofeiną lub barbituranem. Spośród niesteroidowych leków przeciwzapalnych najczęściej podaje się: ibuprofen, indometacynę i naproksen. Są one przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wrzodową, a potencjalne efekty uboczne to możliwość wystąpienia nudności, bólów brzucha, biegunki czy też nawet uszkodzeń wątroby i nerek [46]. Leczenie takie, słusznie nazwane objawowym, stanowi do tej pory podstawę terapii migreny szczególnie w Polsce, gdzie leki nowej generacji są bardzo drogie i z tej przyczyny niedostępne dla wielu osób [47]. Ponadto proste analgetyki są dostępne bez recepty i większość chorych na migrenę stosuje je bez nadzoru lekarza. Co więcej, chorzy lecząc się sami zażywają zbyt często i za duże dawki tych leków, przez co zwiększa się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Szczególne miejsce w terapii migreny zajmują alkaloidy sporyszu, które stosowane w medycynie już od ponad 50 lat były właściwie pierwszymi typowymi lekami przeciwmigrenowymi. Winian ergotaminy (ergostat) zalecany jest pacjentom, którym nie pomagają typowe leki przeciwbólowe [48]. Przeciwwskazania obejmują: ciężę, nadciśnienie, chorobę wieńcową, zaburzenia krążenia mózgowego i obwodowego oraz choroby wątroby i nerek. Główne efekty uboczne to nudności. Ergostat może też powodować lekozależność [49].

Dihydroergotamina jest stosowana w leczeniu ostrych ataków migreny od 1940 r. [50]. Nie powoduje lekozależności i jedynie w minimalnym stopniu kurczy obwodowe naczynia krwionośne. Często wchodzi w skład doustnych preparatów złożonych, razem z kofeiną i środkiem przeciwbólowym. Przeciwwskazania do podawania dihydroergotaminy są podobne do wyszczególnionych w przypadku winianu ergotaminy. Ponadto nadużywanie alkaloidów sporyszu może powodować chroniczne bóle głowy [51].

Wymienione leki są jednak skuteczne tylko u części chorych i przede wszystkim w lekkich i średnich napadach.

Rzeczywisty przełom w leczeniu napadów migrenowych nastąpił dopiero w ostatnim dziesięcioleciu dzięki odkryciu sumatriptanu (rys. 1) – selektywnego agonisty receptorów serotoninowych 5-HT<sub>1B/1D</sub> [35, 36]. Prawie równocześnie firmy farmaceutyczne rozpoczęły, jak to określił Ferrari, „wojnę tryptanową”, której celem było jak najszybsze wprowadzenie na rynek nowych pochodnych tryptamidowych o lepszej skuteczności przeciwmigrenowej od sumatriptanu [52]. W efekcie tego „wyscigu” wprowadzono do lecznictwa cztery leki – zolmitriptan [53] i naratriptan [54] w 1997 r., rizatriptan w 1998 r. [55], a ostatnio almotriptan [56] (rys. 2). Dwa kolejne związki eletriptan i frovatriptan (rys. 2), dla których zakończono już III fazę badań klinicznych, czekają na rejestrację [57, 58]. Preparaty nowej generacji przerywają ostre napady migreny, a ich korzystne efekty dotyczą także takich uciążliwych objawów, jak nudności, wymioty i światłowstręt.

## AGONIŚCI RECEPTORÓW SEROTONINOWYCH W TERAPII MIGRENY

### SUMATRIPTAN

Nazwa chemiczna: 5-{3-[2-(dimetyloamino)etylo]-1*H*-indolilo}-*N*-metylo-metanosulfonamid.

Sumatriptan (rys. 1) jest pierwszym z agonistów receptorów serotoninowych 5-HT<sub>1B/1D</sub> zaprojektowany i zsyntezowany przez Humphreya i wsp. w firmie Glaxo, na początku lat 80. jako specyficzny lek przeciwmigrenowy [36, 59]. Związek ten ma wysokie powinowactwo do receptorów 5-HT<sub>1B/1D</sub> [38], jak również wykazuje znaczącą aktywność w stosunku do receptorów 5-HT<sub>1A</sub>

[60] i 5-HT<sub>1F</sub> [41, 42]. Nie wiąże się do receptorów serotoninowych typu 5-HT<sub>2</sub> i 5-HT<sub>3</sub>, muskarynowych, dopaminergicznych D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub>, benzodiazepinowych oraz  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - i  $\beta$ -adrenergicznych [61]. Na podstawie licznych badań stwierdzono, że podanie sumatriptanu powoduje skurcz dużych naczyń krwionośnych głowy (prawdopodobnie poprzez receptory 5-HT<sub>1B</sub>) [62] oraz hamuje uwalnianie mediatorów procesu zapalnego w obrębie okołonaczyniowych włókien nerwu trójdzielnego znajdujących się w oponie twardej (aktywacja receptorów 5-HT<sub>1D</sub>) [63, 64].

Skuteczność terapeutyczna sumatriptanu zależy w znacznej mierze od drogi podania tego leku. Preparat ten jest dostępny w postaci tabletek po 50 i 100 mg oraz ampulek (6 mg) do iniekcji podskórnych. Występuje też w postaci czopków i jako spray do nosa, jednak te formy leku nie są dostępne w Polsce. Po podaniu doustnym, u ok. 70% pacjentów napad migreny zostaje przerwany w ciągu 2–4 godzin, a po podaniu podskórnym po upływie 1–2 godzin reaguje pozytywnie średnio ponad 80% pacjentów [61, 65].

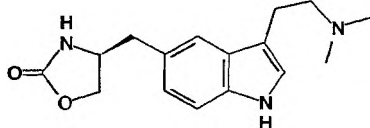
Jakkolwiek wprowadzenie tego leku na rynek stanowiło ogromny postęp w terapii migreny, to jednak istnieją ograniczenia w jego zastosowaniu. Przede wszystkim sumatriptan cechuje słaba dostępność biologiczna, szczególnie w postaci tabletek (14%) [66], z tego powodu zastosowano inne formy leku, takie jak iniekcje i spray do nosa [65, 67, 68]. Dodatkowo związek ten w niewielkim stopniu przekracza barierę krew–mózg, co osłabia jego korzystne działanie, wynikające z aktywacji centralnych receptorów 5-HT<sub>1B/1D</sub>, a także może tłumaczyć brak skuteczności w stosowaniu profilaktycznym [44]. Krótki okres półtrwania ( $t_{1/2}$  od 2 do 3 godzin) jest prawdopodobnie przyczyną skłonności do nawrotu ataku – czyli wznowienia objawów w ciągu 24 godzin, co stanowi wskazanie do ponownego przyjęcia poprzedniej dawki [69–71]. Po zażyciu sumatriptanu nawroty występują u 32–38% chorych w zależności od drogi podania leku. Do tych ujemnych stron dołączają się także możliwe działania uboczne. Są to parestezje kończyn, uczucie ściskania w gardle, sztywność karku, wypieki, zawroty głowy, nudności, senność, a także bóle i ucisk w klatce piersiowej [61, 65, 72]. Te dwa ostatnie objawy sugerowały niekorzystny wpływ leku na naczynia wieńcowe, ale wnikliwe badania nie potwierdzają tego faktu i obecnie uważa się, że w większości przypadków takie dolegliwości są następstwem skurczu mięśni przetyku lub oskrzeli [73, 74]. W literaturze naukowej opisano epizody wystąpienia zawałów serca oraz przejściowego niedokrwienia mózgu u pacjentów, którym podano sumatriptan, jednak dokładna analiza tych przypadków wykazała, że ich związek z lekiem nie jest pewny [75]. Niemniej jednak zarówno choroba wieńcowa, jak i objawy wskazujące na jej ryzyko oraz miażdżyca naczyń mózgowych, stanowią przeciwwskazania do stosowania tego leku [61, 65].



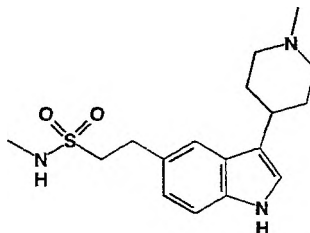
## ZOLMITRIPTAN

Nazwa chemiczna: (*S*)-4-[[3-[2-(dimetyloamino)etylo]-1*H*-indol-5-ilo]metylo]-2-oksazolidynon.

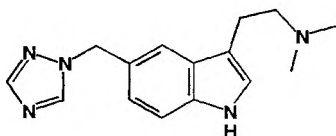
Drugim agonistą receptorów 5-HT<sub>1B/1D</sub> z grupy tryptanów (tzw. drugiej generacji) jest zolmitriptan (rys. 2). Związek ten charakteryzuje się wyższym (w porównaniu do sumatriptanu) powinowactwem do receptorów 5-HT<sub>1B/1D</sub> [76], oraz średnim powinowactwem do receptorów 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>1F</sub> [77]. Poza tym nie wykazuje żadnej aktywności w odniesieniu do innych podtypów receptorów serotoninowych ani do receptorów dla innych neuroprzekaźników [76]. W badaniach przedklinicznych wykazano, że zolmitriptan ma podwójny mechanizm działania. Oprócz efektów opisywanych dla sumatriptanu związanych z aktywacją układu receptorów 5-HT<sub>1B/1D</sub>, rozmieszczonych w obrębie naczyń krwionośnych głowy i tkanki nerwowej otaczającej te naczynia, wywiera on



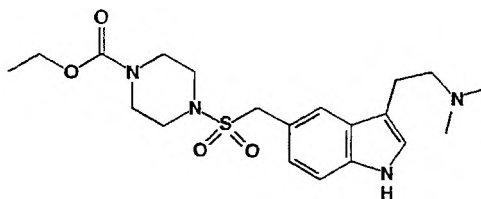
Zolmitriptan



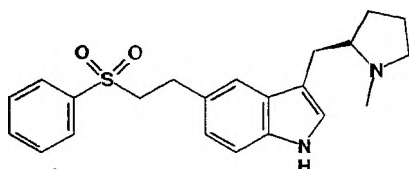
Naratriptan



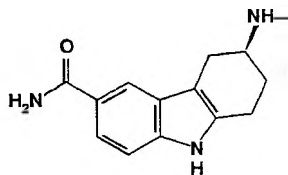
Rizatriptan



Almotriptan



Eletriptan



Frowatriptan

Rys. 2. Leki przeciwmigrenowe – pochodne tryptamidowe drugiej generacji

bezpośrednie działanie na ośrodkowy układ nerwowy. Znalezione bowiem adekwatne miejsca wiążące zolmitriptan w obszarze pnia mózgu, tj. receptory serotoninowe 5-HT<sub>1B/1D</sub> w jądrze ogoniastego nerwu trójdzielnego [53, 78, 79]. Należy zwrócić uwagę, że jeden z metabolitów zolmitriptanu (*N*-demetylozolmitriptan) ma wyższe powinowactwo do receptorów 5-HT<sub>1B/1D</sub> niż związek macierzysty. Jego poziom we krwi dochodzi do ok. 2/3 stężenia zolmitriptanu, dlatego sądzi się, że działanie tego metabolitu podnosi skuteczność terapeutyczną zolmitriptanu [80, 81].

Lek ten powstał w angielskiej firmie farmaceutycznej Zeneca, w wyniku modyfikacji struktury sumatriptanu polegającej na zastąpieniu ugrupowania *N*-metylosulfonamidowego cyklicznym układem 1,3-oksazolidyno-2-onu.

Projektując tę pochodną kierowano się potrzebą uzyskania związku bardziej lipofilowego (a zatem zdolnego przekraczać barierę krew-mózg), a także koniecznością poprawienia dostępności biologicznej formy doustnej leku w porównaniu do analogicznych preparatów sumatriptanu.

Zolmitriptan pojawił się w sprzedaży w 1997 r. w postaci tabletek po 2,5 mg. Wchłania się szybko z przewodu pokarmowego i cechuje się ok. 40-procentową dostępnością biologiczną. Po 2 godzinach po podaniu doustnym u ok. 65% pacjentów ustępują objawy bólu głowy, a także nudności, wymioty i światłowstręt. Nawroty występują u 22–37% chorych. Najczęściej zgłaszane objawy uboczne są niewielkie i zazwyczaj szybko ustępują. Podobnie jak w przypadku sumatriptanu są to: zawroty głowy, parestezje oraz ucisk w karku i klatce piersiowej. Nie opisano dotąd zaburzeń krążenia wieńcowego. Przeciwwskazania do stosowania zolmitriptanu są podobne jak w przypadku sumatriptanu [53, 82, 83].

#### NARATRIPTAN

Nazwa chemiczna: 5-{3-[4-(1-metylopiperidynylo)]-1*H*-indolilo}-*N*-metylo-etanosulfonamid.

Naratriptan (rys. 2) jest podobnie jak sumatriptan produktem firmy farmaceutycznej Glaxo. Wykazuje ok. 6-krotnie wyższe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5-HT<sub>1B</sub> i ok. 3-krotnie wyższe do receptorów podtypu 5-HT<sub>1D</sub> niż sumatriptan. Ponadto charakteryzuje się średnią aktywnością do receptorów 5-HT<sub>1A</sub> oraz słabo wiąże się z receptorami 5-HT<sub>3</sub> [84]. Postulowany mechanizm działania naratriptanu jest podobny do sumatriptanu [54, 84], przy czym, ze względu na większą lipofilowość związku, lepiej penetruje do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie prawdopodobnie oddziałuje także z centralnymi receptorami 5-HT<sub>1B/1D</sub> [84]. Lek ma wysoką dostępność biologiczną w formie doustnej, która mieści się w przedziale 54–85% [85]. Po dwóch godzinach od podania tabletki w dawce 2,5 mg ok. 48% pacjentów odczuwa ustąpienie bądź znaczną redukcję bólu głowy, a po 4 godzinach 60–68% pa-

cientów reaguje pozytywnie [86, 87]. Nawroty występują w 17–28% przypadków [88].

Naratriptan jest lekiem bezpiecznym. W wielu badaniach wykazano, że procent występujących efektów niepożądanych jest podobny lub nawet niższy od rejestrowanych dla placebo [86, 87, 89].

#### RIZATRIPTAN

Nazwa chemiczna: 3-[2-(dimetyloamino)etylo]-5-[(1,2,4-triazol-1-ilo)metylo]-1*H*-indol.

Kolejnym tryptanem drugiej generacji jest rizatriptan (rys. 2), wprowadzony do leczenia przez firmę Merck & Co [55]. Lek ten jest silnym agonistą receptorów 5-HT<sub>1B/1D</sub> i w zasadzie charakteryzuje się podobnym profilem receptorowym do sumatriptanu, a jedyna różnica dotyczy powinowactwa w stosunku do podtypu 5-HT<sub>1F</sub>, wobec którego związek ten jest słabo aktywny [90, 91]. Rizatriptan wywiera ośrodkowe działanie przeciwbólowe, prawdopodobnie w drodze hamowania uwalniania neuropeptydów – mediatorów procesu zapalnego – z zakończeń nerwowych w obrębie jądra nerwu trójdzielnego [92]. Tabletki doustne mają dostępność biologiczną 40–45% i szybki początek działania. Ból głowy może ustąpić już po 30 minutach od momentu przyjęcia typowej dawki 10 mg preparatu [55]. Niestety, procent nawrotów, podobnie jak w przypadku sumatriptanu, jest dość wysoki, bo waha się w granicach 30–40% [93]. Rizatriptan jest dobrze tolerowanym lekiem i większość efektów ubocznych jest słabo nasilona. Najczęstsze z nich to osłabienie, zawroty głowy, senność i zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Odczucie bólu w klatce piersiowej występuje u 2–3% pacjentów, czyli ok. 3-krotnie rzadziej niż po podaniu sumatriptanu. Przeciwwskazania do podawania tego leku są podobne jak dla innych tryptanów [55, 94].

#### ALMOTRIPTAN

Nazwa chemiczna: 3-[2-(dimetyloamino)etylo]-5-[(4-karboetoksypiperazyn-1-ylo)sulfonylometylo]-1*H*-indol.

Najnowszy lek tryptamidowy – almotriptan (rys. 2) – niedawno wprowadzony na rynek, jest produktem firmy Almirall-Prodesfarma [56]. Związek ten podobnie do pozostałych pochodnych tryptamidowych charakteryzuje się zarówno wysoką aktywnością, jak i selektywnością działania w stosunku do receptorów 5-HT<sub>1B/1D</sub> [95]. Prawdopodobnie nie działa na ośrodkowy układ nerwowy. Hipotetyczny mechanizm działania zakłada wpływ leku na oponowe naczynia krwionośne przez znajdujące się w śródbłonku ścian receptory serotoninowe. Almotriptan wyróżnia się bardzo wysoką dostępnością biologiczną

(70%) w formie doustnej, jednak, jak wynika z badań porównawczych z sumatriptanem, jego skuteczność terapeutyczna jest porównywalna [5]. Zarówno czas działania, procent chorych reagujących pozytywnie, jak i procent nawrotów nie wykazują znacznych różnic od opisywanych dla sumatriptanu [96]. Almotriptan jest dobrze tolerowany przez pacjentów. Typowe działania uboczne po zastosowaniu niższych dawek leku (5 i 25 mg) obejmują: odczucie senności, zmęczenia, zawroty głowy oraz nudności i nie różnią się częstotliwością od placebo. Po podaniu związku w wyższych dawkach (100 i 150 mg) mogą dodatkowo pojawić się bóle brzucha i bóle w obrębie klatki piersiowej [97].

#### ELETRIPTAN

Nazwa chemiczna: (*R*)-3-[2-(1-metylopirolidynylo)metylo]-5-[2-(fenylosulfonylo)etylo]-1*H*-indol.

Eletriptan (rys. 2), związek firmy Pfizer Inc., jest usztywnionym analogiem sumatriptanu w obrębie łańcucha *N,N*-dimetyloetyloaminowego [57]. Obecnie zakończono już III fazę badań klinicznych i lek ten będzie wprowadzony na rynek pod nazwą Relpax.

W porównaniu do sumatriptanu ma wyższe powinowactwo do receptorów 5-HT<sub>1B/1D</sub>, lepszą dostępność biologiczną w formie doustnej (50%) oraz większą lipofilowość. Poprawa samopoczucia występuje po 2 godzinach od podania dawki 20 mg u 55%, 40 mg u 65% i 80 mg u 77% pacjentów. Nawroty zdarzają się u ok. 30% chorych. Lek jest dobrze tolerowany, a działania uboczne są podobne jak w przypadku innych tryptanów [57].

#### FROWATRIPTAN

Nazwa chemiczna: (*R*)-1,2,3,4-tetrahydro-3-(metyloamino)-9*H*-karbazolo-6-karboksamid.

Angielska firma farmaceutyczna Vanguard Medica ma nadzieję wylansować kolejną pochodną tryptamidową jako nowy lek przeciwmigrenowy.

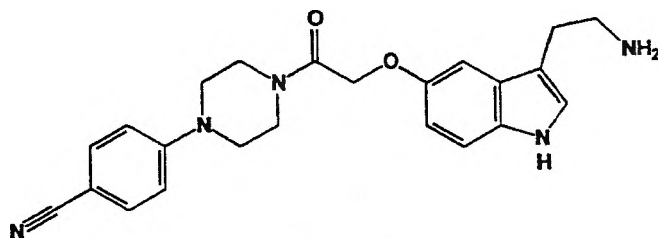
Frowatriptan (rys. 2) jest agonistą receptorów 5-HT<sub>1B/1D</sub>, w dawkach terapeutycznych działającym selektywnie na mózgowie naczynia krwionośne [98, 99]. Dostępność biologiczna preparatów doustnych waha się od 24 do 30%. Lek charakteryzuje się długim okresem półtrwania we krwi (ok. 24 godziny) w porównaniu do innych pochodnych tryptamidowych [58]. Po dwóch godzinach od podania poprawa samopoczucia występuje u 36–46% pacjentów, a po 4 godzinach u 56–65% [100]. Nawroty występują w 7–25% przypadków [101]. Efekty uboczne są analogiczne jak dla innych tryptanów [102].

## DALSZE PERSPEKTYWY TERAPII MIGRENY

NOWI AGONIŚCI RECEPTORÓW 5-HT<sub>1B/1D</sub>

Pojawienie się sumatriptanu, pierwszego relatywnie selektywnego agonisty receptorów 5-HT<sub>1B/1D</sub>, stanowiło niewątpliwie ogromny postęp w terapii ostrych ataków migreny, a także zapewniło finansowy sukces firmie Glaxo Wellcome. Pragnąc „ulepszyć” działanie sumatriptanu i zarazem powtórzyć materialne korzyści, które przyniósł ten lek, firmy farmaceutyczne wzmożyły wysiłki zmierzające do wypromowania nowych, opartych na strukturze sumatriptanu, preparatów przeciwmigrenowych. Do chwili obecnej na rynku znajdują się cztery inne leki tryptamidowe, a w trakcie badań klinicznych jest wiele innych pochodnych. Jednak analizując szczegółowo właściwości poszczególnych związków, trudno zdecydować, który z nich wygrał „wojnę tryptanową”, ponieważ różnice między poszczególnymi tryptanami są raczej niewielkie. Co więcej, coraz częściej kwestionuje się sens wprowadzania na rynek kolejnych leków tego typu [52, 103]. Krytyczne uwagi dotyczą zwłaszcza klinicznej skuteczności przeciwmigrenowej tryptanów drugiej generacji, która nie jest znacząco lepsza od sumatriptanu. Około 25% pacjentów nie reaguje na żaden z dostępnych preparatów tryptamidowych [104], a w przypadku pozostałych chorych poważnym problemem jest wysoki procent nawrotów ataków [103, 104]. Podanie wyższych dawek leków nie poprawia ich skuteczności i niektórzy autorzy sugerują, że jedną z możliwych przyczyn tego efektu jest fakt, iż związki te są raczej częściowymi agonistami receptorów 5-HT<sub>1B/1D</sub> i dlatego ich zastosowanie nie wywołuje pełnej odpowiedzi [105]. Potwierdzenia tej hipotezy poszukuje firma Pierre Fabre Research Laboratories, gdzie badany jest obecnie związek F 11356 (rys. 3), aktywny i selektywny agonista receptorów 5-HT<sub>1B/1D</sub> [106–108]. Jest to arylopiperazynowa pochodna serotoniny, którą wyróżnia bardzo wysoka, porównywalna do endogennej 5-HT, aktywność wewnętrzna w stosunku do tych receptorów [109].

Wszystkie pochodne tryptamidowe wykazują znacznie niższe wartości aktywności wewnętrznej w odniesieniu do serotoniny, co być może ogranicza ich



F 11356

Rys. 3. Związek F 11356 — nowy agonista receptorów serotoninowych 5-HT<sub>1B/1D</sub>

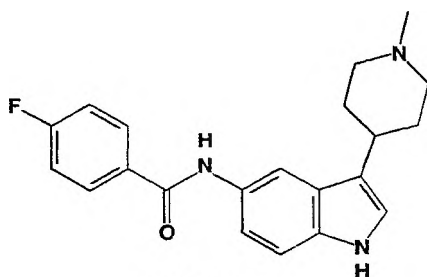
przeciwmigrenową skuteczność w badaniach klinicznych [41, 84]. F 11356 jest aktywny po podaniu doustnym, dociera do ośrodkowego układu nerwowego, ma długi czas działania i jest dobrze tolerowany przez zwierzęta doświadczalne. Właściwości te czynią z niego potencjalnego konkurenta tryptanów, a dalsze badania powinny wykazać, czy obrany przez Pierre Fabre kierunek poszukiwań pełnych agonistów receptorów 5-HT<sub>1B/1D</sub>, zaowocuje nowym, bardzo skutecznym lekiem przeciwmigrenowym [109].

#### LIGANDY RECEPTORÓW 5-HT<sub>1F</sub>

W świetle najnowszych hipotez dotyczących patofizjologii migreny duże znaczenie w powstawaniu bólu mogą mieć inne podtypy receptorów serotoninowych. Sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan, eletriptan i frowatriptan oprócz powinowactwa do receptorów 5-HT<sub>1B/1D</sub> charakteryzują się wysoką aktywnością w stosunku do receptorów 5-HT<sub>1F</sub> [44, 53, 57, 58, 61]. Receptory te znajdują się w zwojach nerwu trójdzielnego i przypuszcza się, że jednym z efektów ich aktywacji jest hamowanie uwalniania neuropeptydów wyzwalających procesy zapalne, prawdopodobnie odpowiedzialne za ból migrenowy [44, 110, 111]. Tym tropem podążają poszukiwania firmy Eli Lilly, a najbardziej obiecujący związek LY 334370 (rys. 4) [112] znajduje się obecnie w trakcie III fazy badań klinicznych. LY 334370 jest agonistą receptorów 5-HT<sub>1F</sub> ( $K_i = 1,6$  nM) o ok. 100-krotnej selektywności działania w stosunku do receptorów HT<sub>1B/1D</sub> [113].

Związek ten charakteryzuje dobra dostępność biologiczna preparatów doustnych. Po podaniu dawki od 80–200 mg pacjentom cierpiącym na umiarkowanie silny i silny ból głowy, znacząca poprawa samopoczucia występuje po ok. 2 godzinach. Działania uboczne to: odczucie słabości, senność i zawroty głowy. Lek nie wpływa na układ sercowo-naczyniowy, co daje możliwość bezpiecznego zastosowania przez chorych, dla których pochodne tryptamidowe są przeciwwskazane ze względu na współistniejące choroby serca i układu krążenia [114, 115].

Jak wykazano w badaniach klinicznych, LY 334370 jest związkiem skutecznym w leczeniu ostrych napadów migreny, jednak jego mechanizm działania



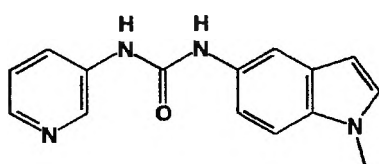
LY 334370

Rys. 4. Związek LY 334370 — agonista receptorów serotoninowych 5-HT<sub>1F</sub>

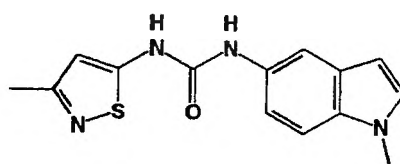
pozostaje nadal niejasny [112]. Początkowo sądzono, że badanie samego procesu zapalnego rozwijającego się w obrębie opony twardej, przeprowadzane na zwierzętach, jest dobrym modelem przewidywania przeciwmigrenowej skuteczności potencjalnego leku. Jednak wykazano, że wiele aktywnych w tym modelu związków (antagonistów substancji P, m.in.: LY 303870, RPR-100.893, L-758.298) jest nieskutecznych w leczeniu ostrych ataków migreny [116]. Nie ma pewności, czy w ogóle w naczyniach oponowych u ludzi zachodzą takie zmiany podczas ataku migreny, ponieważ istnieją sprzeczne informacje na ten temat [117]. I chociaż nie da się całkowicie wykluczyć, że zablokowanie procesu wynaczynienia białek plazmatycznych z naczyń opony twardej odgrywa rolę w sposobie działania tego związku, to jednak wydaje się, że jego skuteczność przeciwmigrenowa oparta jest na innym mechanizmie [112, 118]. Ponadto LY 334370 nie kurczy mózgowych naczyń krwionośnych, a także nie wykazuje ogólnych właściwości przeciwbólowych. Ponieważ związek ten hamuje aktywację neuronów w jądrze ogoniastym nerwu trójdzielnego, sugeruje się, że właśnie to centralne hamowanie przewodzenia bodźców bólowych stanowi podstawę przeciwmigrenowego efektu [112]. Dalsze badania pozwolą na bardziej precyzyjne określenie zarówno mechanizmu działania, jak i przyszłości agonistów receptorów 5-HT<sub>1F</sub> w terapii migreny.

#### ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW 5-HT<sub>2B</sub>

Omawiając najnowsze badania nad patofizjologią migreny, wspomniano już o hipotezie dotyczącej zaangażowania tlenu azotu (NO) w inicjację ataku. Znamienne rolę w tym procesie odgrywa aktywacja receptorów 5-HT<sub>2B</sub>, znaj-



SB200646A



SB 204741



LY 266097

Rys. 5. Struktury antagonistów receptorów serotoninowych 5-HT<sub>2B</sub>

dujących się w śródbłonku komórek wyściełających ściany mózgowych naczyń krwionośnych [22, 24, 45]. Dlatego w kierunku aktywności przeciwmigrenowej bada się związki będące antagonistami tych receptorów, m.in. SB 200646A, SB 204741 i LY 266097 (rys. 5) [119, 120].

Ligandy te wykazują również znaczące powinowactwo do receptorów 5-HT<sub>2C</sub>, chociaż dwa ostatnie związki charakteryzuje większa selektywność wiązania do receptorów 5-HT<sub>2B</sub> w stosunku do pozostałych dwóch podtypów 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub>. Do tej pory brak danych klinicznych pozwalających ocenić przydatność tych substancji w terapii migreny. Wiadomo jednak, że w profilaktyce migreny stosuje się leki będące antagonistami receptorów serotoninowych typu 5-HT<sub>2</sub>, takie jak metysergid [46], co stanowi dodatkowe uzasadnienie prowadzenia badań w tym kierunku.

## PODSUMOWANIE

Lata 90. w terapii migreny zostały nazwane dekadą tryptanów. Oceny znaczenia tych nowych leków należy dokonać pod kilkoma względami. Z jednej strony, część ogromnej popularności, jaką zdobył sumatriptan i jego pochodne, trzeba niewątpliwie przypisać polityce marketingowej firm farmaceutycznych, nastawionych na szybką promocję nowych leków. Pojawiające się głosy krytyczne wskazują słabe strony ich działania: nie do końca zadowalającą skuteczność, stosunkowo wysoki procent nawrotów i wreszcie fakt, że preparaty te są, niestety, drogimi lekami i z tego powodu nieosiągalnymi dla części chorych. W świetle tych argumentów, pomimo sukcesu, jaki odniosły, pochodne tryptamidowe nadal nie stanowią optymalnego rozwiązania, dlatego usankcjonowane są dalsze poszukiwania lepszych i skuteczniejszych substancji.

Z drugiej jednak strony, przynosząc ulgę w ostrych atakach migreny, leki tryptamidowe zajęły znaczącą pozycję w farmakoterapii tej powszechnej i uciążliwej choroby. Nie można też przeoczyć faktu, że badania nad tymi związkami bez wątpienia przyczyniły się do głębszego zrozumienia patomechanizmu powstawania migreny, a także wskazały nowe kierunki poszukiwań.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] Cephalalgia, 1988, 8 (suppl. 7), 1.
- [2] P. J. Goadsby, CNS Drugs, 1994, 1, 245.
- [3] N. H. Raskin, Headache, 1988, 28, 534.
- [4] N. E. J. Wells, *Proceedings of the 7th World Congress on Pain*, 1993, 287.
- [5] W. Stewart, R. Lipton, D. Celentano, M. Reed, Cephalalgia, 1991, 11 (suppl. 11), 87.
- [6] J. R. Graham, H. G. Wolff, Ann. Neurol. Psychiat., 1938, 39, 737.
- [7] F. T. Nichols, M. Mawad, J. P. Mohr, B. Stein, S. Hilal, W. J. Michelsen, Stroke, 1990, 21, 555.



- [8] A. Dahl, D. Russell, R. Nyberg-Hansen, K. Rootwelt, *Cephalalgia*, 1990, **10**, 87.
- [9] A. R. Andersen, L. Freiberg, T. S. Olsen, J. Olesen, *Arch. Neurol.*, 1988, **48**, 154.
- [10] C. P. Zwetsloot, J. F. Caekebeke, J. C. Jansen, J. Odink, M. D. Ferrari, *Cephalalgia*, 1991, **11**, 103.
- [11] J. Olsen, O. B. Paulson, *Stroke*, 1971, **2**, 148.
- [12] J. M. Pearce, *Lancet*, 1984, **2**, 86.
- [13] M. A. Moskowitz, K. Nozaki, R. P. Kraig, *J. Neurosci.*, 1993, **13**, 1167.
- [14] M. A. Moskowitz, *Neurology*, 1993, **43**, S16-S20.
- [15] S. Markowitz, K. Saito, M. A. Moskowitz, *J. Neurosci.*, 1987, **7**, 4129.
- [16] P. J. Goadsby, L. Edvinsson, R. Ekman, *Ann. Neurol.*, 1988, **23**, 193.
- [17] P. Le Greves, F. Nyberg, L. Terenius, T. Hokfelt, *Eur. J. Pharmacol.*, 1985, **115**, 309.
- [18] P. J. Goadsby, L. Edvinsson, *Ann. Neurol.*, 1993, **33**, 48.
- [19] J. Olesen, H. K. Iversen, L. L. Thomsen, *Neuroreport*, 1993, **4**, 1027.
- [20] L. L. Thomsen, C. Kruuse, H. K. Iversen, J. Olesen, *Eur. J. Neurol.*, 1993, **1**, 73.
- [21] L. H. Lassen, M. Ashina, I. Christiansen, V. Ulrich, J. Olesen, *Lancet*, 1997, **349**, 401.
- [22] J. R. Fozard, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1995, **329**, 111.
- [23] S. R. Jeffrey, S. H. Snyder, *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.*, 1995, **11**, 417.
- [24] K. Schmuck, C. Ullmer, H. O. Kalkman, A. Probst, H. Lubbert, *Eur. J. Neurosci.*, 1996, **8**, 959.
- [25] M. Anthony, H. Hinterberger, J. W. Lance, *Arch. Neurol.*, 1967, **16**, 544.
- [26] F. Sicuteri, A. Testi, B. Anselmi, *Int. Arch. Allergy*, 1961, **19**, 55.
- [27] R. W. Kimball, A. P. Friedman, E. Vallejo, *Neurology*, 1960, **10**, 107.
- [28] J. D. Carroll, B. P. Hilton, *Headache*, 1974, **14**, 149.
- [29] P. J. Goadsby, *CNS Drugs*, 1998, **10**, 271.
- [30] P. R. Saxena, *Eur. J. Pharmacol.*, 1974, **27**, 99.
- [31] P. R. Saxena, *Headache*, 1972, **12**, 44.
- [32] W. Feniuk, P. P. Humphrey, M. J. Perren, A. D. Watts, *Br. J. Pharmacol.*, 1985, **86**, 697.
- [33] P. B. Bradley, G. Engel, W. Feniuk, J. R. Fozard, P. P. Humphrey, D. N. Middlemiss, E. J. Mylecharane, B. P. Richardson, P. R. Saxena, *Neuropharmacology*, 1986, **25**, 563.
- [34] S. J. Gunning, K. T. Bunce, P. P. A. Humphrey, *Br. J. Pharmacol.*, 1988, **93**, 238P.
- [35] P. P. Humphrey, W. Feniuk, M. J. Perren, H. E. Connor, A. W. Oxford, L. H. Coates, D. Butina, *ibid.*, 1988, **94**, 1123.
- [36] P. C. North, A. W. Oxford, W. Feniuk, P. P. A. Humphrey, H. E. Connor, [w:] *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, F. D. King (red.), The Royal Society of Chemistry, Cambridge 1994, 265.
- [37] P. R. Hartig, D. Hoyer, P. P. Humphrey, G. R. Martin, *Trends. Pharmacol. Sci.*, 1996, **17**, 103.
- [38] M. A. Moskowitz, *ibid.*, 1992, **13**, 307.
- [39] A. J. Kaumann, A. A. Parsons, A. M. Brown, *Cardiovasc. Res.*, 1993, **27**, 2094.
- [40] J. Longmore, D. Shaw, D. Smith, R. Hopkins, G. McAllister, J. D. Pickard, D. J. Sirinathsinghji, A. J. Butler, R. G. Hill, *Cephalalgia*, 1997, **17**, 833.
- [41] N. Adham, H. T. Kao, L. E. Schecter, J. Bard, M. Olsen, D. Urquhart, M. Durkin, P. R. Hartig, R. L. Weinshank, T. A. Branchek, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1993, **90**, 408.
- [42] J. Pascual, C. del Arco, T. Romon, E. del Olmo, A. Pazos, *Eur. J. Pharmacol.*, 1996, **295**, 271.
- [43] I. Bouchelet, Z. Cohen, B. Case, P. Seguela, E. Hamel, *Mol. Pharmacol.*, 1996, **50**, 219.
- [44] K. W. Johnson, J. M. Schaus, M. M. Durkin, J. E. Audia, S. W. Kaldor, M. E. Flaugh, N. Adham, J. M. Zgombick, M. L. Cohen, T. A. Branchek, L. A. Phebus, *Neuroreport*, 1997, **8**, 2237.

- [45] K. W. Johnson, D. L. Nelson, D. B. Wainscott, V. L. Lucaites, L. A. Phebus, *Cephalalgia*, 1997, 17, 342.
- [46] H. C. Diener, H. Kaube, V. Limmroth, *Drugs*, 1998, 56, 811.
- [47] A. Szczudlik, *Cephalalgia*, 1998, 18 (suppl 22), 65.
- [48] *Neurology*, 1995, 45, 585.
- [49] W. J. Meyler, *Cephalalgia*, 1996, 16, 5.
- [50] B. T. Horton, G. A. Peters, L. S. Blumenthal, *Mayo Clin. Proc.*, 1945, 20, 241.
- [51] P. G. Andersson, [w:] *Drug-induced Headache*, H. C. Diener (red.), M. Wilkinson, Springer, Berlin 1988, 16.
- [52] M. D. Ferrari, *Lancet*, 1998, 351, 1043.
- [53] K. J. Palmer, C. M. Spencer, *CNS Drugs*, 1997, 7, 468.
- [54] N. S. Gunasekara, L. R. Wiseman, *ibid.*, 1997, 8, 402.
- [55] J. T. M. Linders, *Current Opinion in CPNS Investigational Drugs*, 1999, 1, 102.
- [56] F. Kamali, *ibid.*, 2000, 2, 197.
- [57] C. Q. Meng, *ibid.*, 2000, 2, 186.
- [58] M. Bianchi, *ibid.*, 2000, 2, 203.
- [59] W. Feniuk, P. P. Humphrey, *Drug. Dev. Res.*, 1992, 26, 235.
- [60] J. Pascual, C. del Arco, T. Romon, E. del Olmo, E. Castro, A. Pazos, *Cephalalgia*, 1996, 16, 317.
- [61] G. L. Plosker, D. McTavish, *Drugs*, 1994, 47, 622.
- [62] M. D. Ferrari, J. Haan, J. A. Blokland, J. W. Arndt, P. Minnee, A. H. Zwinderman, E. K. Pauwels, P. R. Saxena, *Arch. Neurol.*, 1995, 52, 135.
- [63] P. J. Goadsby, L. Edvinsson, *Cephalalgia*, 1991, 11 (suppl. 11), 3.
- [64] M. G. Buzzi, W. B. Carter, T. Shimizu, H. Heath, M. A. Moskowitz, *Neuropharmacology*, 1991, 30, 1193.
- [65] C. M. Perry, A. Markham, *Drugs*, 1998, 55, 889.
- [66] P. A. Fowler, L. F. Lacey, M. Thomas, O. N. Keene, R. J. Tanner, N. S. Baber, *Eur. Neurol.*, 1991, 31, 291.
- [67] C. G. Dahlof, S. Boes-Hansen, C. G. Cederberg, J. E. Hardebo, A. Henriksson, *Cephalalgia*, 1998, 18, 278.
- [68] C. Duquesnoy, J. P. Mamet, D. Sumner, E. Fuseau, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1998, 6, 99.
- [69] M. D. Ferrari, P. R. Saxena, *Eur. J. Neurol.*, 1995, 2, 5.
- [70] V. E. Simms, P. Blakeborough, *Rev. Contemp. Pharmacother*, 1994, 5, 319.
- [71] P. Tfelt-Hansen, *Cephalalgia*, 1997, 17 (suppl. 17), 6.
- [72] S. J. Tepper, A. M. Rapoport, *CNS Drugs*, 1999, 12, 403.
- [73] L. A. Houghton, J. M. Foster, P. J. Whorwell, J. Morris, P. Fowler, *Lancet*, 1994, 344, 985.
- [74] P. D. MacIntyre, B. Bhargava, K. J. Hogg, J. D. Gemmill, W. S. Hillis, *Circulation*, 1993, 87, 401.
- [75] S. O'Quinn, R. L. Davis, D. L. Gutterman, G. D. Pait, A. W. Fox, *Cephalalgia*, 1999, 19, 223.
- [76] G. R. Martin, *Proceedings of the 10th Migraine Trust Symposium*, 1994, 3.
- [77] G. R. Martin, R. Dixon, *Proceedings of the 37th Annual Scientific Meeting of the American Association for the Study of Headache*, 1995, 23.
- [78] A. Mills, P. Rhodes, G. R. Martin, *Cephalalgia*, 1995, 14 (suppl. 15), 116.
- [79] P. J. Goadsby, Y. E. Knight, *ibid.*, 1997, 17, 153.
- [80] R. Dixon, S. French, J. Kemp, M. Sellers, R. Yates, *CNS Drugs*, 1998, 15, 515.
- [81] R. Dixon, A. Warrander, *Cephalalgia*, 1997, 17 (suppl. 18), 15.
- [82] R. B. Lipton, W. F. Stewart, *ibid.*, 1997, 17 (suppl. 18), 53.

- [83] R. M. Dixon, H. B. Meire, D. H. Evans, H. Watt, N. On, J. Posner, P. E. Rolan, *ibid.*, 1997, 17, 639.
- [84] H. E. Connor, W. Feniuk, D. T. Beattie, P. C. North, A. W. Oxford, D. A. Saynor, P. P. Humphrey, *Cephalalgia*, 1997, 17, 145.
- [85] E. Fuseau, E. Baille, R. D. Kempford, *ibid.*, 1997, 17, 417.
- [86] A. Klassen, A. Elkind, M. Asgharnejad, C. Webster, A. Laurenza, *Headache*, 1997, 37, 640.
- [87] N. T. Mathew, M. Asgharnejad, M. Peykamian, A. Laurenza, *Neurology*, 1997, 49, 1485.
- [88] P. J. Goadsby, M. Asgharnejad, P. D. Winter, *Headache*, 1998, 38, 382.
- [89] N. T. Mathew, M. Peykamian, A. Laurenza, *Cephalalgia*, 1997, 17, 418.
- [90] T. Brancheck, J. E. Audia, *Ann. Rep. Med. Chem.*, 1997, 32, 1.
- [91] D. B. Wainscott, K. W. Johnson, L. A. Phebus, J. M. Schaus, D. L. Nelson, *Eur. J. Pharmacol.*, 1998, 352, 117.
- [92] M. J. Cumberbatch, R. G. Hill, R. J. Hargreaves, *ibid.*, 1997, 328, 37.
- [93] G. A. Block, M. S. Kramer, D. Matzura-Wolfe, A. Polis, B. Smith, E. Wyatt-Knowles, S. A. Reines, *Headache*, 1997, 37, 302.
- [94] G. A. Block, J. Goldstein, A. Polis, S. A. Reines, M. E. Smith, *ibid.*, 1998, 38, 764.
- [95] J. Bou, T. Domenech, J. Gras, *Cephalalgia*, 1997, 17, 421.
- [96] X. Cabarrocas, J. M. Zayas, M. Suris, *Headache*, 1998, 38, 377.
- [97] X. Cabarrocas, *Cephalalgia*, 1997, 17, 421.
- [98] P. Raval, N. S. Tilford, S. J. Smith, R. Porter, F. D. King, A. J. Kaumann, A. J. Hunter, A. A. Parsons, *Br. J. Pharmacol.*, 1996, 119, 111P.
- [99] A. A. Parsons, P. Raval, S. Smith, N. Tilford, F. D. King, A. J. Kaumann, J. Hunter, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1998, 32, 220.
- [100] H. L. McDaris, J. Hutchison, *Cephalalgia*, 1999, 19, 363.
- [101] J. Goldstein, C. Keywood, J. Hutchison, *ibid.*, 1999, 19, 365.
- [102] E. H. L. Spierings, J. Hutchison, *ibid.*, 1999, 19, 367.
- [103] P. J. Goadsby, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1998, 64, 143.
- [104] H. C. Diener, H. Kaube, V. Limmroth, *J. Neurol.*, 1999, 246, 515.
- [105] P. J. Pauwels, G. W. John, *Clin. Neuropharmacol.*, 1999, 22, 123.
- [106] G. W. John, J. P. Valentin, B. Le Grand, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 1998, 358 (suppl. 1), 5262.
- [107] G. W. John, Y. Verscheure, F. Infanti, *ibid.*, 1998, 358 (suppl. 1), 5261.
- [108] P. J. Pauwels, C. Palmier, S. Tardif, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 1998, 358 (suppl. 1), 5263.
- [109] G. W. John, P. J. Pauwels, M. Perez, S. Halazy, B. Le Grand, Y. Verscheure, J. P. Valentin, C. Palmier, T. Wurch, P. Chopin, M. Marien, M. S. Kleven, W. Koek, M. B. Assie, E. Carilla-Durand, J. P. Tarayre, F. C. Colpaert, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, 290, 83.
- [110] A. T. Bruinvels, B. Landwehrmeyer, E. L. Gustafson, M. M. Durkin, G. Mengod, T. A. Branchek, D. Hoyer, J. M. Palacios, *Neuropharmacology*, 1994, 33, 367.
- [111] C. Waeber, M. A. Moskowitz, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 1995, 352, 263.
- [112] S. Shepheard, L. Edvinsson, M. Cumberbatch, D. Williamson, G. Mason, J. Webb, S. Boyce, R. Hill, R. Hargreaves, *Cephalalgia*, 1999, 19, 851.
- [113] J. M. Schaus, J. E. Audia, B. A. Dressman, J. E. Fritz, S. W. Kaldor, J. H. Krushinski, *ibid.*, 1997, 17, 398.
- [114] D. Gossen, J.-M. de Suary, C. Onkelinx, *Proceedings of the Migraine Trust Meeting*, 1998, 64.

- [115] D. J. Goldstain, K. I. Roon, W. W. Offen, L. A. Phebus, K. W. Johnson, J. M. Schaus, *Cephalalgia*, 1999, **19**, 318.
- [116] R. J. Hargreaves, D. J. Williamson, S. L. Shephard, [w:] *Migraine and headache pathophysiology*, L. Edvinsson (red.), London 1999, 93.
- [117] M. Pappagallo, Z. Szabo, G. Esposito, A. Lokesh, L. Valez, *Neurology*, 1999, **52**, A274.
- [118] C. Villalon, P. De Vries, P. R. Saxena, *Drug Discovery Today*, 1997, **2**, 294.
- [119] M. L. Cohen, J. Audia, D. Nelson, *ID Research Alert – Serotonin*, 1997, **2**, 1.
- [120] M. L. Cohen, K. W. Schenck, T. E. Mabry, D. L. Nelson J. E. Audia, *J. Serotonin Res.*, 1996, **3**, 131.

Praca wpłynęła do Redakcji 4 lipca 2000

**KIERUNKI POSZUKIWANIA NOWYCH LEKÓW  
WPLYWAJĄCYCH NA PROCESY  
UCZENIA I ZAPAMIĘTYWANIA,  
POPRAWIAJĄCYCH ROZPOZNAWANIE**  
**TRENDS TOWARD DISCOVERING NEW DRUGS  
IMPROVING LEARNING, MEMORY  
AND COGNITIVE FUNCTION**

**Barbara Maławska**

*Katedra Chemii Farmaceutycznej  
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego  
30-688 Kraków, ul. Medyczna 9*

---

Abstract

Wprowadzenie

Leki i związki o działaniu nootropowym

Leki i związki prokognitywne działające przez układ cholinergiczny

1. Agoniści receptorów muskarynowych
2. Agoniści receptorów nikotynowych
3. Inhibitory acetylocholinoesterazy

Związki ułatwiające uczenie, zapamiętywanie i rozpoznawanie o różnych mechanizmach działania

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

---

**Dr hab. Barbara Malawska** jest absolwentką chemii Wydziału Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego, który ukończyła w 1973 r. Pracowała na stanowisku asystenta i adiunkta w Katedrze Chemii Farmaceutycznej Akademii Medycznej w Krakowie (dr nauk farmaceutycznych – 1983), obecnie Collegium Medicum UJ (dr hab. nauk farmaceutycznych, specjalność chemia leków – 1999). Odbyła zagraniczne staże naukowe na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Montpellier we Francji (1990, 1992) oraz w Instytucie Chemii Farmaceutycznej Uniwersytetu w Regensburgu w Niemczech (1995).

Jej zainteresowania badawcze koncentrują się na poszukiwaniu nowych związków biologicznie aktywnych o przewidywanym działaniu na układ krążenia oraz ośrodkowy układ nerwowy.

Prace te, oprócz syntezy nowych związków i badań farmakologicznych, uwzględniają określenie właściwości fizykochemicznych (lipofilowość, właściwości kwasowo-zasadowe), badania strukturalne i modelowanie cząsteczkowe. Celem tych badań jest poszukiwanie ilościowej korelacji między strukturą a działaniem biologicznym, umożliwiające racjonalne projektowanie struktur aktywnych.

## ABSTRACT

This review attempts to briefly summarise the recent developments in the study of new compounds improving learning, memory and cognitive function. A large number of compounds belonging to many different chemical classes have been proposed as cognition enhancers. Three groups of compounds – nootropics, cholinergic drugs and neuromodulators are presented [3].

Most compounds described as nootropics are 2-pyrrolidone derivatives, the prototype of which is piracetam (Nootropil) [4–6]. Nootropics facilitate learning and memory in animal models [5–25]. Clinical trials have yielded unconvincing results, however, some new drugs such as nefiracetam [9, 10] and fasoracetam [20–22] appear promising.

Central cholinergic systems have been repeatedly shown to play an important role in learning and memory. The deficits in cognitive and memory performance observed in aged humans and in Alzheimer's disease (AD) patients are due at least in part to deficient cholinergic functioning [26–29]. Augmentation of cholinergic neurotransmission might be accomplished in several different ways [33–37]. Cholinergic agonists directly acting on muscarinic receptors may improve the defective cholinergic function seen in AD [36]. Selective second-generation muscarinic agonists appear promising and are in various stages of preclinical and clinical evaluation, including milameline [41], itameline [42, 43], xanomeline [44, 45], sabcomeline [49, 50], and talsaclidine [51]. These compounds are chemically related to the naturally occurring muscarinic agonist – arecoline [33].

The prototypical neuronal acetylcholine receptors agonist nicotine has been shown to ameliorate some of the symptoms of AD, and, in a number of animal models, to have neuroprotective effects [52–54]. Some nicotinic agonists were reported to be active in animal models of memory and learning, such as compounds ABT-418, ABT-089 and SIB-1553A [55–57].

Acetylcholinesterase (AChE) inhibition is presently the most successful method to ameliorate cholinergic deficit and leads to symptomatic improvement. About 30 AChE inhibitors are currently being studied worldwide in preclinical or clinical studies [3, 33, 35, 37]. AChE inhibitors are broadly classified in three categories. These include: the carbamates such as physostigmine, eptastigmine [59], phenserine [58] and rivastigmine; the aminoacridines such as tacrine, velnacrine, suronacrine [35], and their derivatives: ipidacrine [68] and compound SM-10888; the benzylpiperidines such as donepezil, T-82 [72], TAK-147 and CP-118954 [73–75]. Tacrine was the first drug approved in 1993 in USA for treatment of senile dementia of the Alzheimer type [66, 67]. Rivastigmine [63–65], and donepezil [69–71] were approved in 1997. Cymserine and *bis*-norcimserine are derivatives of the alkaloid physostigmine. These compounds represent the first available potent, reversible, and selective inhibitors of butyrylcholinesterase [60–62]. The organophosphate metrifonate has been extensively studied in animals and recently evaluated in AD. Metrifonate is an inactive prodrug, but is non-enzymatically transformed into the active compound dichlorvos that irreversibly inhibits AChE [76, 77].

There are many reports on the interaction between the cholinergic system and other putative neurotransmitters on the central nervous system. Therefore, such transmitter interactions play an important role in the regulation of learning and memory. Modulators, the third group of compounds, represent different structures. A wide variety of substances have been shown to facilitate memory, including: opioid agonist (SA 4503) [78, 79], a benzodiazepine inverse agonist (S-8510) [85, 86], modulator of noradrenergic transmission (CR 2249) [87]; derivatives of piperazine (FK-960) [80, 81], ensaculine [83]) and peptides (NC-1900) [88].

---

## WPROWADZENIE

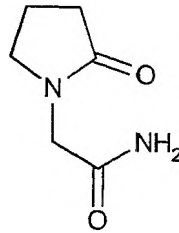
Zaburzenia procesów pamięci, uwagi, procesów poznawczych, będące wynikiem upośledzenia funkcji komórek mózgowych, stanowią poważny problem medyczny. Zmiany mózgowie, takie jak demencja, choroba Alzheimera, stany pourazowe lub po zabiegach neurochirurgicznych, zatrucia (alkoholizm), zatrucia narkotykami, zmiany spowodowane zakażeniami czy przewlekłą niewydolnością krążenia mózgowego wymagają stosowania odpowiednich leków. Leki poprawiające rozpoznawanie, wpływające na procesy uczenia i zapamiętywania nie stanowią jednorodnej grupy ani pod względem budowy chemicznej, ani pod względem mechanizmów działania [1, 2]. W niniejszej pracy zostaną omówione leki i związki będące w różnej fazie badań klinicznych, określane jako *leki nootropowe*, oraz leki wpływające głównie na procesy poznawcze, czyli *leki i związki o działaniu prokognitywnym (cognition enhancer)*. Ze względu na odmienne mechanizmy działania można wyróżnić: leki i związki o działaniu nootropowym, leki i związki o działaniu prokognitywnym, wpływające na układ cholinergiczny, oraz związki działające przez wpływ na inne układy neuroprzekaznikowe [3].

## LEKI I ZWIĄZKI O DZIAŁANIU NOOTROPOWYM

Pojęcie leków nootropowych wprowadził w 1972 r. Giurgea, łącząc dwa greckie słowa *noos* (myśl, umysł) i *tropos* (zwrot, odwrócenie) [4]. Nazwa ta została przyjęta do określenia właściwości nowej grupy leków wprowadzonych do terapii, których pierwszym przedstawicielem był piracetam (Nootropil). Leki nootropowe stanowią grupę leków ośrodkowego układu nerwowego (oun), które nie wykazują właściwości charakterystycznych dla leków psychotropowych, tj. nie działają neuroleptycznie, kojąco ani też przeciwdepresyjnie. Leki te przede wszystkim mają wpływ na procesy pamięciowe, na uczenie się i rozpoznawanie. Działanie to jest wynikiem poprawy metabolizmu w komórkach neuronalnych, gdzie głównie nasilają procesy przemiany węglowodanów, zwiększają poziom glukozy i mleczanów, przyspieszają przemiany fosfolipidów. Uzyskana w ten sposób energia jest zużytkowana na poprawę stanu czynnościowego komórek nerwowych. Leki te nie wpływają natomiast bezpośrednio na procesy neuroprzekaznikowe w oun [5].

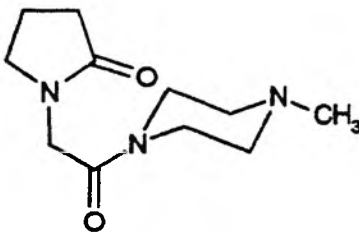
Pierwszym i najlepiej poznanym, a także najczęściej wykorzystywanym do dzisiaj w terapii lekiem nootropowym jest piracetam (Nootropil, Novacetam) [5] (rys. 1). Lek ten w swojej strukturze ma układ  $\gamma$ -laktamu, tj. pirolidyn-2-onu, będący produktem cyklizacji kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA). Ma on zastosowanie we wszystkich przypadkach, w których dochodzi do upośledzenia funkcji komórek mózgu, jest wykorzystywany w geriatry i otępieniu w wieku starczym. Mimo wprowadzenia do terapii nowych jego analogów, ma ugruntowaną pozycję w lecznictwie [6].



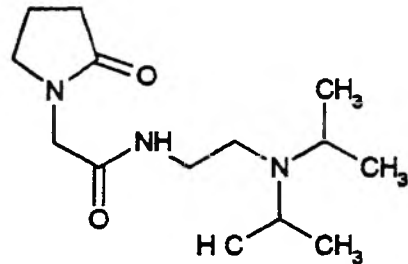


Rys. 1. Piracetam

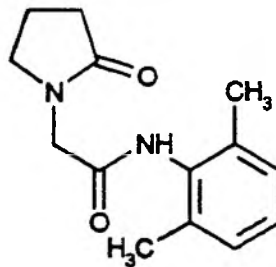
Badania nad analogami piracetamu doprowadziły do otrzymania nowych leków również o działaniu nootropowym, jest to tzw. grupa racetamów. Modyfikacje strukturalne cząsteczki piracetamu dotyczyły zarówno pierścienia piperolidyn-2-onu, jak i podstawnika w położeniu 1. Na podstawie wielu otrzymanych i zbadanych amidowych pochodnych piracetamu stwierdzono, że podstawienie przy atomie azotu prowadziło na ogół do związków bardziej aktywnych (rys. 2). *N*-Podstawionym amidem piracetamu, w którym atom azotu został wbudowany w układ piperazyny, jest piperacetam. Działa on bardziej wybiórczo i skuteczniej od piracetamu na usprawnienie funkcji poznawczych, ma właściwości antyamnezyczne [5, 7]. Innym przykładem *N*-podstawionej pochodnej piracetamu jest pramiracetam, który ma w swojej strukturze rozbudowany podstawnik diizopropylowy. Lek ten, podobnie jak inne pochodne piro-



Piperacetam



Pramiracetam



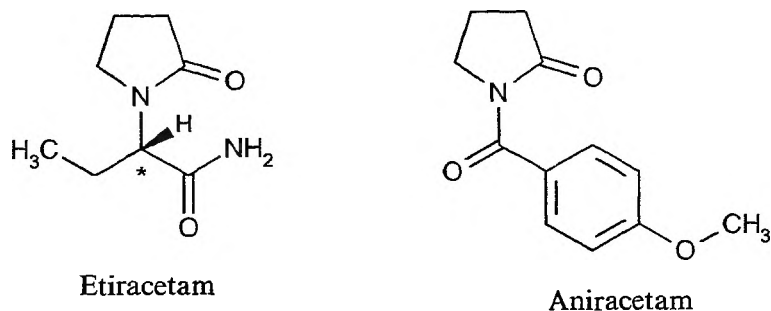
Nefiracetam

Rys. 2. *N*-Podstawione amidowe pochodne piracetamu

lidyn-2-onu, może być stosowany w leczeniu zaburzeń funkcji mózgu, polepszając sprawność psychomotoryczną, ale nie mając wpływu na rozwój choroby [8].

Nowszym lekiem z grupy *N*-podstawionych analogów piracetamu jest nefiracetam (DM-9384), który we fragmencie amidowym ma lipofilowy podstawnik 2,6-dimetylofenylowy. Nefiracetam wyróżnia się wśród innych leków nootropowych mechanizmem działania. Oprócz poprawy metabolizmu w komórkach neuronalnych ma on także wpływ na układy neuroprzekąźnikowe, zwiększając uwalnianie acetylocholino i kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA) przez oddziaływanie z receptorami typu GABA<sub>A</sub> w komórkach neuronalnych w mózgu [9]. Normalizacja funkcji procesów neuroprzekąźnikowych acetylocholino i GABA może odgrywać ważną rolę w utrzymaniu normalnych procesów poznawczych, uszkodzonych w wyniku zmian neurodegeneracyjnych. W badaniach na zwierzętach wykazano skuteczność nefiracetamu w wielu modelach poprawiających funkcje pamięci i rozpoznawania. Został on wprowadzony do terapii jako lek u pacjentów z wtórną demencją, w zaburzeniach krążenia mózgowego lub w leczeniu choroby Alzheimera [10].

Przykładem bliskiego analogu piracetamu jest etiracetam (rys. 3). Związek ten jest niepodstawionym amidem podobnie jak piracetam, ma natomiast pod-



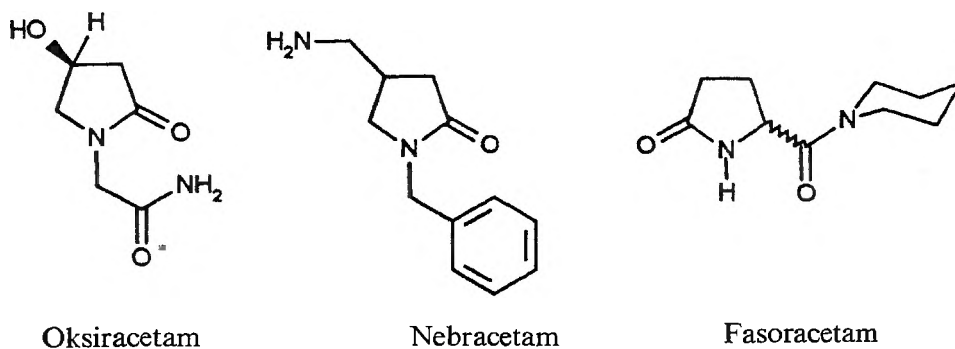
Rys. 3

stawnik etylowy w położeniu 1 łańcucha bocznego, co spowodowało powstanie centrum chiralnego w cząsteczce. Etiracetam w formie mieszaniny racemicznej stosowano w leczeniu ludzi starszych z upośledzoną koncentracją, a także u ludzi z zaburzeniami pamięci [5]. Dalsze badania wykazały zróżnicowaną aktywność farmakologiczną poszczególnych enancjomerów. Izomer *S*(−) etiracetamu działa przeciwnieżylnie, ponadto silnie przeciwdrgawkowo, izomer *R*(+) natomiast jest nieaktywny. Niedawno izomer *S*(−) został zarejestrowany pod synonimem lewiracetam (UCB L059) i znajduje się w II fazie badań klinicznych jako potencjalny lek przeciwpadaczkowy [11, 12].

Aniracetam jest pochodną piracetamu, która ma zmodyfikowany podstawnik przy atomie azotu, w stosunku do związku macierzystego. Bezpośrednio

do układu pirolidyn-2-onu w położeniu 1 przyłączone jest ugrupowanie 4-metoksybenzoilowe (rys. 3). Aniracetam jest związkiem, który poprawia indukowane eksperymentalnie uszkodzenie świadomości u zwierząt. Jego mechanizm działania nie jest do końca wyjaśniony, pewne dane wskazują, że powoduje wzrost aktywności cholinergiczej oraz reguluje funkcje serotoniny przez wpływ na układ cholinergiczny [13, 14]. Badania przeprowadzone nad aniracetamem wykazały, że lek ten poprawia stan starszych pacjentów cierpiących na lekkie lub umiarkowane zaburzenia umysłowe. Wpływa korzystnie na poprawę stanu umysłowego pacjentów geriatrycznych z niewydolnością krążenia mózgowego. Jako lek prokognitywny został zarejestrowany w 1993 r. w Szwajcarii [15].

Inną grupą pochodnych piracetamu są związki zawierające dodatkowe podstawniki w pierścieniu pirolidyn-2-onu (rys. 4). Przykładem takiego leku



Rys. 4

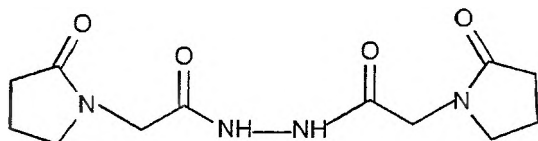
jest oksiracetam, który ma centrum chiralne w cząsteczce, w wyniku wprowadzenia grupy hydroksylowej w położenie 4 układu pirolidyn-2-onu [16, 17]. Badania oksiracetamu nie wykazały jednak różnicy w aktywności farmakologicznej poszczególnych enancjomerów. Oksiracetam został zarejestrowany jako lek nootropowy do leczenia łagodnego i umiarkowanego stopnia demencji. Wpływa on korzystnie na logiczne myślenie, uwagę, koncentrację, pamięć i orientację. Są doniesienia, że jest on bardzo dobrze tolerowany i nie wywołuje żadnych efektów ubocznych, ale jego skuteczność w leczeniu choroby Alzheimera jest niewielka [5].

Pochodną pirolidyn-2-onu jest także lek o nazwie nebracetam (Memolog). Znajduje się on w początkowej fazie badań klinicznych jako potencjalny lek poprawiający procesy rozpoznawania [18, 19].

Kolejną pochodną pirolidyn-2-onu o właściwościach nootropowych jest znajdujący się od 1997 r. w III fazie badań klinicznych fasoracetam (symbol NS-105). Jest to (*R*)-1-[5-pirolidyn-2-on]-*N*-karboksamidopiperidyna, związek wyselekcjonowany z serii pochodnych kwasu piroglutaminowego. Związek

ten może polepszać uszkodzenie pamięci i procesy uczenia w zaburzeniach krążenia mózgowego. Badania na zwierzętach wykazały, że pośrednio może on aktywować układ cholinergiczny, może także wpływać na receptory gabaergiczne typu GABA<sub>B</sub>, których rola w procesach zaburzonej pamięci nie jest wyjaśniona [20–22].

Strukturami wywodzącymi się także z piracetamu są związki podwójne, typu *bis* lub bicykliczne [5]. Dupracetam ma strukturę składającą się z dwóch cząsteczek piracetamu połączonych przez grupy aminowe (rys. 5). Badania

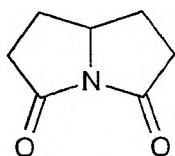


Rys. 5. Dupracetam

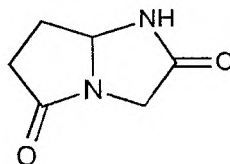
trwałości tego związku wykazały, że jest on stabilny w środowisku obojętnym, ale ulega hydrolizie w środowisku kwaśnym do hydrazydu kwasu 2-ketopirolidynoocetowego i kwasu 2-ketopirolidynoocetowego. Nieznana jest natomiast jego możliwa redukcja w warunkach *in vivo* do piracetamu [23].

Przykładem związków bicyklicznych jest rolziracetam i dimiracetam [24, 25] (rys. 6). Przeprowadzone badania nad rolziracetamem wykazały, że związek ten ulega bardzo szybko przemianie do aktywnego metabolitu, kwasu 5-keto-2-pirolidynopropanowego. Pomimo skuteczności w testach na zwierzętach i wstępnych badaniach klinicznych związek ten nie znalazł zastosowania w terapii. Dimiracetam został wyselekcjonowany z grupy związków bicyklicznych zawierających zarówno układ pirolidyn-2-onu, jak i 4-imidazolidynonu, które wcześniej zostały określone jako istotne fragmenty strukturalne dla aktywności prokognitywnych. W badaniach na zwierzętach dimiracetam wykazał 10–30 razy silniejsze działanie aniżeli oksiracetam [25].

Spośród zarejestrowanych jako leki nootropowe pochodnych pirolidyn-2-onu, największe dotychczas znaczenie w terapii ma prototypowy lek tej grupy, tj. piracetam. Dane literaturowe [10, 20–22] wskazują także na możliwe znaczenie w przyszłości niedawno wprowadzonego do leczenia nefiracetamu



Rolziracetam



Dimiracetam

Rys. 6. Bicykliczne analogi piracetamu

i fasoracetamu. Może to wynikać z mechanizmu działania tych leków przez pośredni wpływ na układy neuroprzebieżnikowe w mózgu uczestniczące w procesach nauki, pamięci i rozpoznawania.

## LEKI I ZWIĄZKI PROKOGNITYWNE DZIAŁAJĄCE PRZEZ UKŁAD CHOLINERGICZNY

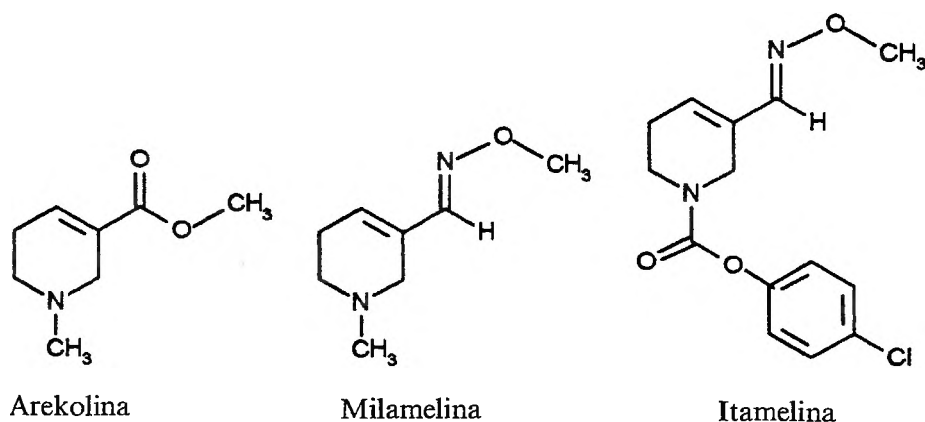
Wyniki badań wykazały, że w ośrodkowym układzie nerwowym acetylocholina pełni funkcję neuroprzebieżnika, który powiązany jest z procesami pamięciowymi i rozpoznawaniem [26–29]. Leki hamujące właściwości neuroprzebieżnikowe acetylocholino (leki cholinolityczne), np. skopolamina, standardowo wykorzystywane są w testach biologicznych na zwierzętach do uszkodzania tych funkcji [30–32]. Natomiast leki zwiększające (nasilające) działanie acetylocholino mogą korzystnie wpływać na procesy pamięciowe. Nasilenie działania acetylocholino można osiągnąć przez stosowanie agonistów receptorów cholinergiczych (muskarynowych, nikotynowych), tj. leków cholinergiczych (cholinomimetyków) lub pośrednio zwiększających poziom acetylocholino [33–37]. Te ostatnie są inhibitorami enzymu acetylocholinoesterazy, który odpowiedzialny jest za rozkład acetylocholino do choliny i kwasu octowego. Chociaż uszkodzenie funkcji układu cholinergicznego w oun zostało potwierdzone m.in. u osób cierpiących na chorobę Alzheimera już w 1970 r., skuteczność wielu leków cholinergiczych i związków aktywnych w testach biologicznych *in vivo* była niewielka w leczeniu tej choroby. Podtrzymanie prawidłowego funkcjonowania układu cholinergicznego można dokonać również przez stosowanie prekursorów acetylocholino. Związkami takimi są cholina i lecytyna oraz *N,N*-dimetyloaminoetanol (deanol). Leki te próbowano stosować w leczeniu choroby Alzheimera, ale ich niewielka skuteczność wynikała z braku przenikania ich przez barierę krew–mózg [3, 33].

### 1. AGONIŚCI RECEPTORÓW MUSKARYNOWYCH

Najwcześniej w zaburzeniach pamięci próbowano stosować znane ze swego działania obwodowego leki cholinomimetyczne: betanechol, arekolinę, oksotremorynę, pilokarpinę czy związek o symbolu RS-86 [3]. Wyniki leczenia tymi środkami były negatywne, ponieważ związki te miały niską aktywność przeciwnieżyjną, krótki czas działania i słabą biodostępność, natomiast miały wiele działań niepożądanych wynikających z nadmiernej stymulacji obwodowych receptorów cholinergiczych. Niekorzystne wyniki badań w zakresie stosowania agonistów receptorów muskarynowych pierwszej generacji były spowodowane nieselektywnym działaniem tych związków. Badania te jednak umożliwiły lepsze poznanie właściwości i rozmieszczenia cholinergiczych recep-

torów muskarynowych. Stwierdzono, że wśród pięciu podtypów receptorów muskarynowych receptory typu  $M_1$  są głównymi postsynaptycznymi receptorami cholinergicznymi odgrywającymi zasadniczą rolę w procesach pamięciowych. Receptory te występują w znacznej ilości w hipokampie i przodomózgowiu, tj. w rejonach odpowiedzialnych za procesy uczenia i pamięci. Znacznie mniej jest tych receptorów w tkankach obwodowych, których pobudzenie może powodować wiele działań niepożądanych [38–40]. Dalsze badania skoncentrowały się na poszukiwaniu agonistów receptorów muskarynowych  $M_1$  [36].

Związki, które określane są jako druga generacja agonistów receptorów muskarynowych (selektywni agoniści receptorów  $M_1$ ), to milamelina, itamelina, ksanomelina, sabkomelina oraz związki oznaczone symbolami WAL-2014, YM-796 i inne. Największą grupę agonistów receptorów typu  $M_1$  stanowią związki wywodzące się strukturalnie z arekoliny, znanego od dawna alkaloidu o właściwościach parasympatykomimetycznych. Arekolina (*N*-metylo-1,2,5,6-tetrahydronikotynian metylu) (rys. 7) jest związkiem pochodzenia naturalnego, pochodną 1,2,5,6-tetrahydropirydyny z ugrupowaniem estrowym, które szybko w warunkach *in vivo* hydrolizuje do związku pozbawionego aktywności [33]. Poszukując stabilnych bioizosterycznych estrów arekoliny otrzymano serię aldoksymów, które mogą być doustnie stosowanymi agonistami receptorów muskarynowych w dawkach wywołujących efekt stymulacji ośrodkowej cholinergicznej, ale z bardzo niewielkimi działaniami ubocznymi [36] (rys. 7).

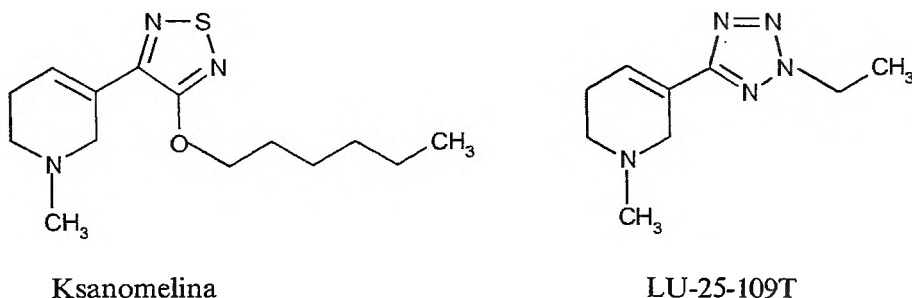


Rys. 7

Milamelina (związek CI-979) jest nowym agonistą receptorów muskarynowych o budowie zbliżonej do arekoliny. Lek ten aktywuje neurony cholinergiczne w oun, przywracając uszkodzoną świadomość, oznaki obwodowej stymulacji cholinergicznej natomiast pojawiają się w dawkach wyższych niż potrzebne do wywołania pożądananej aktywacji oun. Milamelina znajduje się obecnie w III fazie badań klinicznych [36, 41]. Arylowy karbaminian będący

prolekiem milameliny wykazuje nawet większą selektywność *in vivo*. Związek ten pod nazwą itamelina (RU-47213) znajduje się w badaniach klinicznych, jako potencjalny lek redukujący zaburzenia pamięci przez usprawnienie przekazywania cholinergicznego [36, 42, 43].

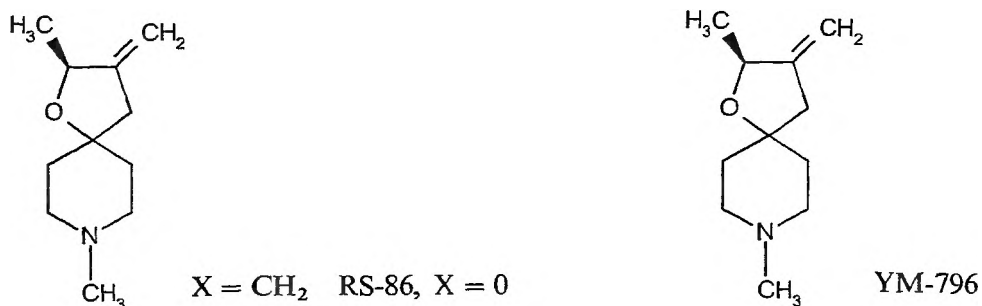
Innymi związkami wywodzącymi się strukturalnie z arekoliny są pochodne mające w położeniu 3 piperydyny pięcioczłonowy pierścień heterocykliczny. Silne działanie agonistyczne do receptorów  $M_1$  ma ksanomelina (Xanomeline, Memcor, Lumeron) z układem 1,2,5-tiofiazolu oraz związek LU 25-109T z układem tetrazolu [36, 44, 45] (rys. 8). Oba związki są izosterami arekoliny. Wyniki II i III fazy badań klinicznych związku LU-25-109T opublikowane w 1998 r. przyniosły jednak rozczarowanie i oceniły go jako lek mało skuteczny w usprawnianiu funkcji uszkodzonej pamięci [46]. Ksanomelina natomiast w dalszym ciągu znajduje się w badaniach klinicznych, jako potencjalny lek w chorobie Alzheimerera.



Rys. 8

Dalsze badania nad bardziej „szywnymi” analogami arekoliny doprowadziły do otrzymania związków o silnym powinowactwie do receptorów muskarynowych, są to pochodne *N*-metylopiperydyny połączone spiranowo w położeniu 4 z różnymi 5-członowymi układami heterocyklicznymi [36]. Prototypowy w tej grupie był związek RS-86 (pochodna spiropirolidyno-2,5-dionu). Jest on częściowym agonistą receptorów muskarynowych [47] (rys. 9). Jego tlenowy analog jest funkcjonalnie selektywnym agonistą receptorów  $M_1$ , wykazującym większą różnicę między aktywną dawką ośrodkową a obwodową aniżeli RS-86. Związek RS-86, mimo poprawiania funkcji rozpoznawania, nie znalazł zastosowania w terapii, ze względu na duże działanie uboczne (efekty pobudzenia cholinergicznego układu obwodowego) [33, 36].

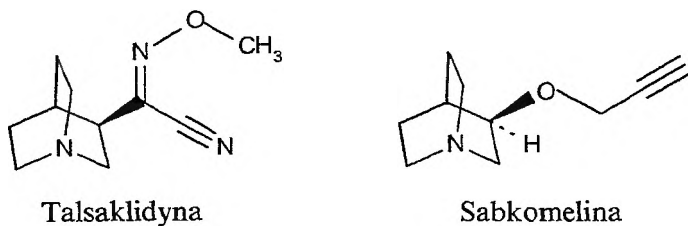
W grupie pochodnych 4-spiro-piperydynowych otrzymano związek oznaczony symbolem YM-796 [(*S*)(-)-2,8-dimetylo-3-metyleno-1-okso-8-azaspiro[4,5]dekan] (rys. 9). Jego izomer *S*(-) jest agonistą receptorów  $M_1$  z potencjalną aktywnością przeciwnieżywną, wystarczająco oddzieloną od ubocznych efek-



Rys. 9

tów cholinergicznych. Odpowiedni izomer (+) jest nieefektywny. Jego struktura powstała z połączenia fragmentu aktywnego muskaryny i arekoliny. Związek YM-796 wykazuje wysoką skuteczność w testach na zwierzętach jako usprawniający rozpoznawanie, znajduje się w II fazie badań klinicznych jako potencjalny środek w leczeniu choroby Alzheimera [36, 48].

Dalsza strategia poszukiwania selektywnych agonistów receptorów muskarynowych przez ograniczenie (zmniejszenie) konformacyjnej giętkości cząsteczek doprowadziła do syntezy sztywnych analogów arekoliny. W wyniku zastąpienia *N*-metylopiperydyny układem chinuklidynowym oraz grupy estrowej aldoksymową otrzymano aktywny związek – sabkomelinę (sabcomeline, Memric) (rys. 10). Sabkomelina jest częściowym agonistą receptorów mus-



Rys. 10

karynowych, o małym działaniu niepożądanym. Jest skuteczna w leczeniu choroby Alzheimera, znajduje się w III fazie badań klinicznych [49, 50]. Talsaklidyna (Talsaclidine, WAL-2014-FU), 3-(1-propinoksy)-chinuklidyna wywodzi się ze struktur sztywnych arekoliny, jest eterową pochodną chinuklidyny. Związek ten wykazuje funkcjonalną selektywność do receptorów muskarynowych  $M_1$ , w badaniach *in vitro* oraz *in vivo* u ludzi. Znajduje się w badaniach klinicznych jako potencjalny lek w chorobie Alzheimera [51].

Przedstawione przykłady selektywnych agonistów receptorów muskarynowych  $M_1$  wywodzących się strukturalnie z alkaloidu arekoliny w ciągu osta-



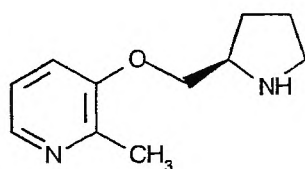
tnich lat znajdują się w intensywnych badaniach klinicznych. Trudno obecnie ocenić ich znaczenie w terapii choroby Alzheimera, wydaje się jednak, że ten kierunek poszukiwań nowych leków prokognitywnych będzie nadal rozwijany.

## 2. AGONIŚCI RECEPTORÓW NIKOTYNOWYCH

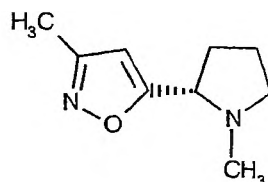
Cholinergiczne receptory nikotynowe występujące w ośrodkowym układzie nerwowym określane są jako receptory neuronalne. Pomimo słabo zbadanej ich roli w mózgu, liczne dane wskazują na udział tych receptorów w procesach uczenia się i pamięci. W ostatnich latach wykazano, że prawdopodobnie bardziej rozpowszechnione jest działanie presynaptyczne tych receptorów. Neuronalne receptory nikotynowe modułują uwalnianie takich neuroprzekaźników w ośrodku, jak acetylocholina, dopamina i noradrenalina, które powiązane są z procesami uczenia i pamięci [52–54]. Stymulacja receptorów nikotynowych może mieć zatem korzystny wpływ na te procesy. Zaobserwowano również, że w przypadku zaburzeń pamięci, jak np. w chorobie Alzheimera, występuje znaczny spadek ilości tych receptorów w korze mózgowej i hipokampie. Z tych względów podejmowane są próby terapeutycznego stosowania nikotyny. Badanie agonistów neuronalnych receptorów nikotynowych to nowy kierunek poszukiwań potencjalnych leków skutecznych w zaburzeniach procesów nauki i pamięci. W cząsteczce nikotyny istotna dla jej działania agonistycznego w stosunku do receptorów cholinergicznnych jest obecność dwóch centrów aktywnych zlokalizowanych na pirolidynowym i pirydynowym atomie azotu



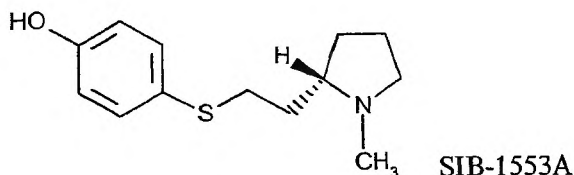
Nikotyna



ABT-089



ABT-418



SIB-1553A

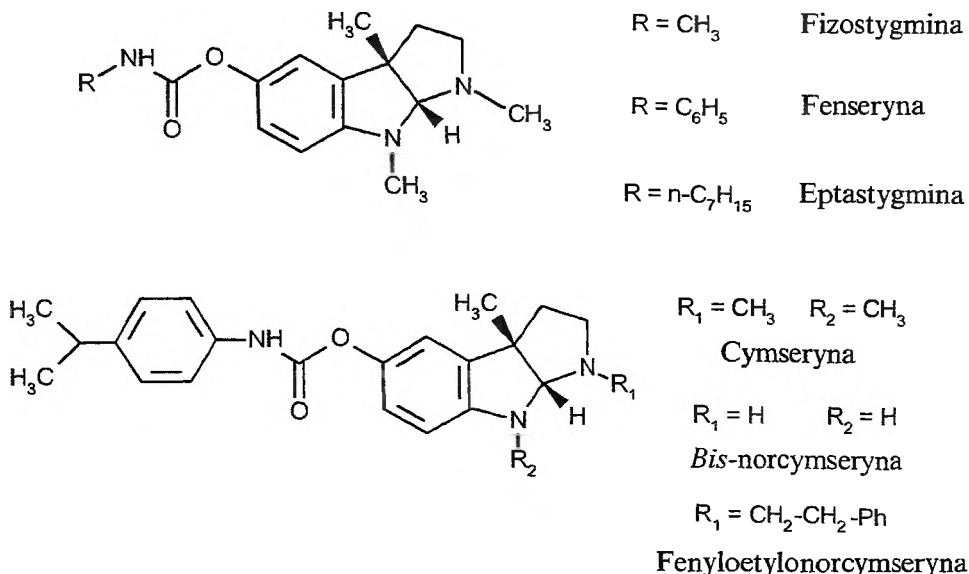
Rys. 11. Agoniści receptorów nikotynowych

w odległości ok. 0,7 nm, tj. odpowiadającej jednej z form konformacyjnych acetylocholiny. W wyniku modyfikacji cząsteczki nikotyny otrzymano związki o właściwościach agonistów receptorów nikotynowych (ABT-089, ABT-418, SIB-1553A) [55–57] (rys. 11). Najbardziej wśród nich aktywny jest 4[[2-(1-metylo-2-pirolidynylo)etylo]tio]-fenol (SIB-1553A). Związek ten stymuluje uwalnianie acetylocholiny, dopaminy i noradrenaliny w rejonach mózgu odgrywających ważną rolę w procesach nauki i pamięci. Wyniki badań na zwierzętach sugerują możliwość stosowania go w leczeniu choroby Alzheimera oraz innych zaburzeń pamięci.

### 3. INHIBITORY ACETYLOCHOLINOESTERAZY

Acetylocholinoesteraza jest specyficznym działającym enzymem, którego funkcją jest hydroliza acetylocholiny. Ponadto w ustroju występuje tzw. pseudocholinoesteraza lub butyrylocholinoesteraza, której działanie nie ogranicza się tylko do hydrolizy acetylocholiny, lecz również innych estrów. Inhibitory acetylocholinoesterazy zdolne do przenikania do ośrodkowego układu nerwowego mają największe znaczenie w leczeniu zaburzeń pamięci, w tym choroby Alzheimera. Obecnie ponad 30 związków o takim mechanizmie działania znajduje się w różnej fazie badań przedklinicznych i klinicznych, a kilka zostało zarejestrowanych jako leki [3, 33, 35, 37]. Możemy wśród nich wyróżnić związki pochodzenia naturalnego oraz leki syntetyczne. Ze względu na budowę chemiczną można je podzielić na związki o strukturze: zasadowych karbaminianów, pochodne akrydyny, pochodne benzylopiperidyny, estry fosforoorganiczne oraz związki o różnej strukturze.

W latach 80. podjęto próby stosowania fizostygminy (Eserin, Eseryna), alkaloidu pirolidynoindolinowego, wyodrębnionego z *Physostigma venenosum*. Jest to lek parasympatykomimetyczny znany od dawna i stosowany miejscowo w okulistyce [1]. Zastosowanie go w leczeniu choroby Alzheimera wynikało z możliwości penetracji leku do mózgu, jednak ograniczone jego użycie wynika z krótkiego okresu półtrwania ( $T_{1/2} = 30$  min) oraz wielu objawów niepożądanych [2]. Wśród analogów fizostygminy otrzymano inne zasadowe karbaminiany (uretany) o zwiększonej lipofilności przez zastąpienie grupy metylowej podstawnikiem fenylowym (Fenseryna) lub *n*-heptylowym (Eptastygmina) (rys. 12). Chemiczny mechanizm działania tych związków jest podobny i polega na odwracalnym zablokowaniu centrum aktywnego enzymu acetylocholinoesterazy przez karbamoilowanie seryny. Centrum estrowe enzymu tworzy bowiem katalityczna triada aminokwasów, tj. seryna (Ser), histydyna (His) i kwas glutaminowy (Glu), które katalizują reakcje hydrolizy acetylocholiny. W centrum anionowym istotną rolę odgrywa tryptofan. Wiązanie estrowe acetylocholiny jest hydrolizowane w ten sposób przez enzym, że nukleofilowość grupy hydroksylowej seryny umożliwia przeniesienie ładunku na pozostałe aminokwasy,

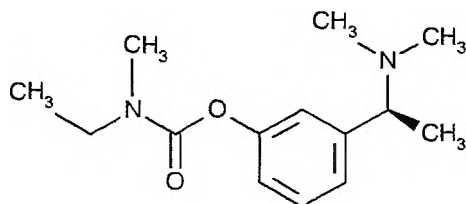


Rys. 12. Inhibitory acetylocholinoesterazy, pochodne fizostygminy

pierścień imidazolu w histydynie i grupę karboksylową kwasu glutaminowego. Utworzony produkt przejściowy, tj. zacetylowany enzym, jest bardzo podatny na hydrolizę, w której wyniku powstaje kwas octowy i aktywny enzym. Jeżeli substratem enzymu jest fizostygmina lub jej strukturalny analog, utworzony produkt przejściowy, tj. ester karbamoilowy seryny, hydrolizuje znacznie wolniej i blokada aktywności enzymu jest dłuższa [1, 35, 37]. Fenseryna oraz heptylofizostygmina mają zwiększoną lipofilność w porównaniu z fizostygminą, tym samym łatwiejszą możliwość penetracji do mózgu i dłuższy czas działania [58]. Związki te są obecnie w fazie badań klinicznych w leczeniu choroby Alzheimera. Eptastygmina wykazuje jednak wiele działań ubocznych [59].

W toku badań nad analogami fenseryny została postawiona hipoteza, że związki, które wysoko i selektywnie hamują działanie butyrylocholinoesterazy, mogą także mieć korzystny wpływ na poprawę funkcji pamięciowych. Ponieważ rola tych enzymów w procesach pamięci nie była dotąd poznana i dopiero niedawne publikacje potwierdzają zwiększony poziom butyrylocholinoesterazy w mózgu chorych na chorobę Alzheimera, zainteresowanie związkami o takich właściwościach wzrosło. Efektem tych poszukiwań było otrzymanie kilku nowych analogów fenseryny, tj. cymseryny, *N*-feniloetylonorcymseryny i *N,N*-bis-norcymseryny (rys. 12) [60–62]. W odróżnieniu od fenseryny, która selektywnie hamuje acetylocholinoesterazę, cymseryna i jej pochodne hamują selektywnie enzym butyrylocholinoesterazę. Zostały one wytypowane do dalszych badań, jako związki reprezentujące pierwszą klasę nowych, odwracalnych i selektywnych inhibitorów butyrylocholinoesterazy o potencjalnym zastosowaniu w leczeniu choroby Alzheimera [62].

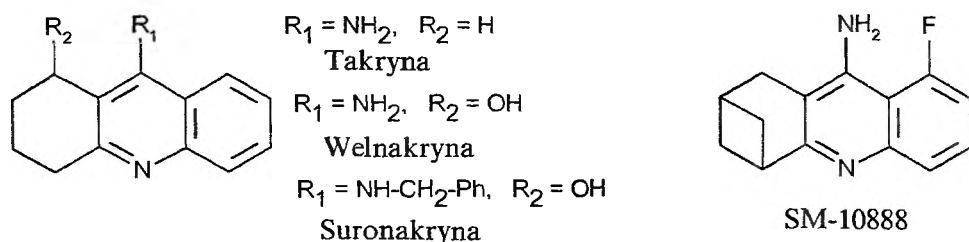
Lekiem syntetycznym o strukturze zasadowego karbaminianu i podobnym mechanizmie działania, jaki ma fizostygmina, jest riwastygmina (Ekselon, (SDZ-ENA-713) (rys. 13) [63–65]. Riwastygmina ma zdolność selektywnego hamowania enzymu acetylocholinoesterazy w oun. Chociaż czas połowicznego rozpadu leku  $T_{1/2}$  wynosi ok. 2 godz., może on hamować enzym przez 10 godz., co wynika z powolnej dysocjacji produktu przejściowego. Riwastygmina była pierwszym lekiem zarejestrowanym w 1997 r. w Szwajcarii do leczenia średniego i umiarkowanego stanu choroby Alzheimerera. Aktualne dane kliniczne wskazują na niewielką toksyczność leku oraz pewną poprawę w usprawnianiu funkcji rozpoznawania u chorych, a także jego działanie neuroprotekcyjne.



Rys. 13. Riwastygmina

Do związków o działaniu hamującym acetylocholinoesterazę należą pochodne akrydyny, a dokładniej tetrahydroaminoakrydyny, jak takryna, welnakryna (rys. 14), suronakryna oraz bliskie strukturalnie analogi, jak ipidakryna i związek o symbolu SM-10888. Biochemiczny mechanizm działania tych związków jest podobny, powodują one blokadę centrum anionowego enzymu przez oddziaływanie z tryptofanem. Grupa aminowa pochodnych akrydyny umożliwia tworzenie wiązań wodorowych z histydyną [35]. Takryna (9-amino-5,6,7,8-tetrahydroakrydyna, THA, Cognex) jest nieselektywnym inhibitorem acetylocholinoesterazy [66]. Był to pierwszy lek zarejestrowany do leczenia choroby Alzheimerera w USA w 1993 r. Poprawia on czynności umysłowe i ogólną sprawność, spowalnia proces chorobowy, jednak nie u wszystkich chorych stwierdza się pozytywny wpływ leku. Ocenia się, że leczenie choroby Alzheimerera takryną powoduje poprawę zdolności rozpoznawania u 5–40% pacjentów ze średnim i umiarkowanym stopniem choroby. Jako pochodna akrydyny wykazuje poważne działania niepożądane, szczególnie hepatotoksyczne; ma krótki biologiczny okres półtrwania (< 3,5 h) oraz słabą biodostępność po podaniu doustnym (< 5%) [67]. Głównym metabolitem takryny jest 8-hydroksylowa pochodna (8-hydroksy-9-amino-5,6,7,8-tetrahydroakrydyna) (welnakryna), związek także aktywny, który charakteryzuje się jednak wysoką hepatotoksycznością. Pochodne takryny, jak welnakryna i suronakryna, okazały się mało skuteczne i zaniechano nad nimi prób klinicznych.

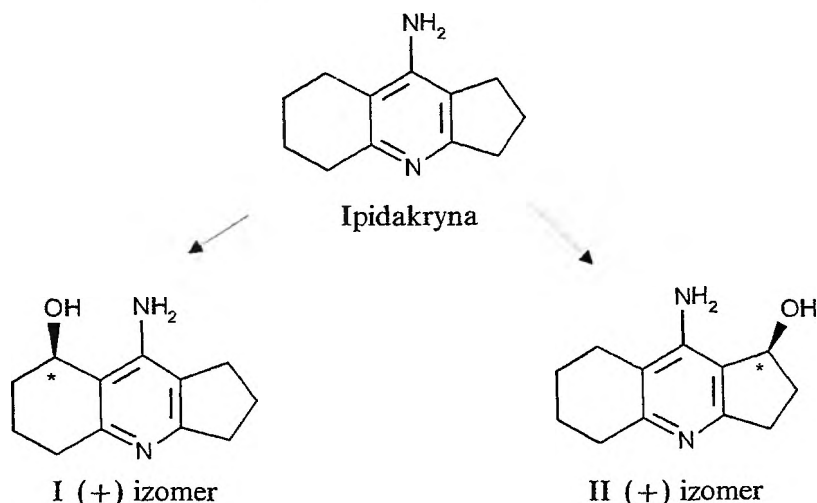
W badaniach klinicznych znajdują się inne pochodne takryny: ipidakryna, 7-metoksytakryna, czy związek oznaczony symbolem SM-10888. Ipidakryna



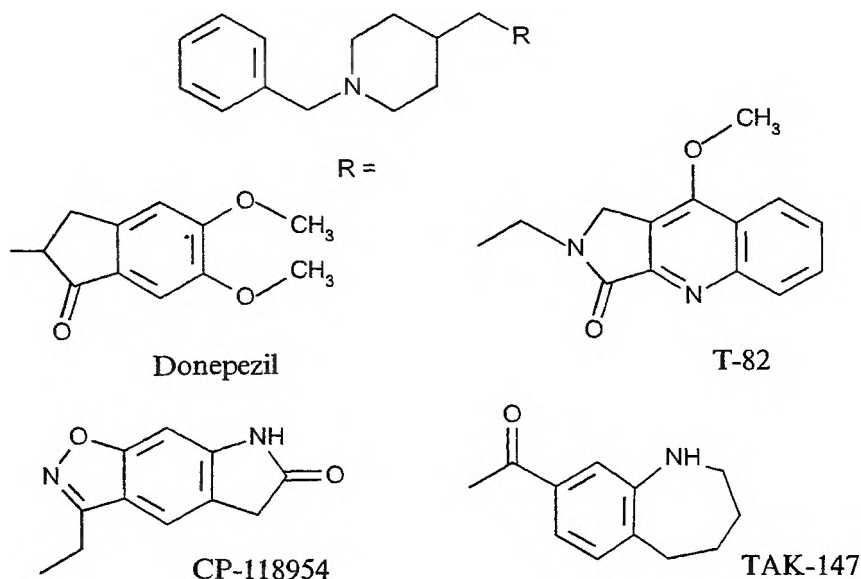
Rys. 14. Inhibitory acetylocholinoesterazy, pochodne akrydyny

znajduje się w III fazie badań klinicznych jako potencjalny lek w terapii choroby Alzheimera. Związek ten ulega przemianom metabolicznym, a głównymi metabolitami są monohydroksylowe pochodne (związek I i II) (rys. 15). Wykazano, że związki te mają działanie blokujące esterazę acetylocholinową oraz wiążą się z receptorami muskarynowymi. Sama ipidakryna ma zróżnicowany wpływ na receptory muskarynowe. Wykazuje działanie antagonistyczne do receptorów  $M_1$  oraz  $M_3$  i jest częściowym agonistą receptorów  $M_2$  [68].

Inhibitory acetylocholinoesterazy mające w swojej strukturze fragment *N*-benzylpiperydynowy to donepezil oraz związki o symbolach TAK-147, T-82 oraz CP-1189 54 (rys. 16). Hamują one specyficznie i odwracalnie enzym przez utworzenie kompleksu, w którym prawdopodobnie grupa *N*-benzylpiperydynowa oddziałuje z miejscem anionowym, które rozpoznawane jest przez czwartorzędową grupę amoniową acetylocholino. Wyniki badań modelowania cząsteczkowego sugerują, że donepezil i podobne strukturalnie związki są niekwalencyjnymi inhibitorami acetylocholinoesterazy, które wiążą się w aromatycznym „gardle”, ale nie oddziałują z częścią katalityczną enzymu. Donepezil



Rys. 15. Ipidakryna i jej główne metabolity

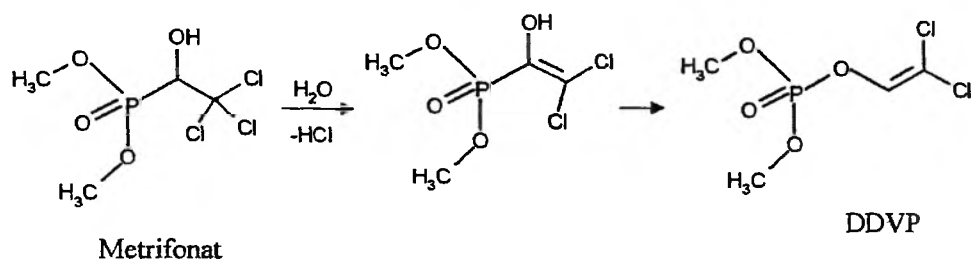


Rys. 16. Inhibitory acetylocholinoesterazy, pochodne benzyloalkilopiperidyny

(Aricept, Memac), pierwszy i najlepiej poznany lek z tej grupy, pochodzi z Japonii. Najpierw został wprowadzony do terapii choroby Alzheimera w 1997 r. w USA, następnie został zarejestrowany w innych krajach [69–71]. Donepezil jest odwracalnym i niekompetytywnym inhibitorem acetylocholinoesterazy. Jest on ok. 570–1250 razy bardziej selektywny w stosunku do acetylocholinoesterazy aniżeli do butyrylocholinoesterazy. Ma on znacznie większe powinowactwo do mózgu, dlatego silniej blokuje ośrodkową acetylocholinoesterazę niż obwodową, wywołuje mniej działań niepożądanych niż takryna. Niebezpieczeństwo stosowania leku związane jest z jego długim biologicznym okresem półtrwania ( $T_{1/2} = 70$  h).

Związek T-82 jest pochodną benzyloalkilopiperidyny, a strukturalnie wywodzi się z donepezilu. Ma on podobny mechanizm działania przez hamowanie enzymu acetylocholinoesterazy. Ponadto stwierdzono, że T-82 jest także antagonistą receptorów serotoninowych typu 5-HT<sub>3</sub>. Pomimo, iż rola tych receptorów w zaburzeniach funkcji rozpoznawania nie jest dokładnie poznana, wiadomo z badań doświadczalnych na zwierzętach, że antagoniści receptorów 5-HT<sub>3</sub> mogą odwracać efekty wywołane skopolaminą [72]. Synergistyczne działanie tych dwóch mechanizmów w jednej cząsteczce leku może mieć korzystny efekt w normalizacji uszkodzonej funkcji pamięci. Związek T-82 znajduje się aktualnie w badaniach przedklinicznych i klinicznych jako potencjalny lek ułatwiający rozpoznawanie. Związki oznaczone symbolami TAK-147 i CP-118954 wykazują podobny mechanizm działania. Znajdują się one w różnej fazie badań klinicznych [73–75].

Metrifonat (ProMen) jest estrem kwasu fosfonowego i różni się od opisanych uprzednio inhibitorów acetylocholinoesterazy tym, że blokuje enzym w sposób nieodwracalny. Jest to związek, który, można powiedzieć, ma „dwa oblicza”. Jako pochodna fosforoorganiczna został on wprowadzony na rynek przez firmę Bayer w 1952 r. jako środek o działaniu owadobójczym. Zainteresowanie tym związkiem jako potencjalnym lekiem poprawiającym procesy rozpoznawania rozpoczęło się pod koniec lat 80. Wówczas to powstała hipoteza, że powolne uwalnianie czynnika niezbędnego do osiągnięcia podwyższenia stężenia acetylocholino będzie miało korzystny efekt terapeutyczny w zaburzeniach pamięci i chorobie Alzheimera. Metrifonat jest zupełnie unikatowym środkiem wśród inhibitorów acetylocholinoesterazy, ponieważ jest nieaktywnym prolekiem. W roztworze wodnym przekształca się spontanicznie do aktywnego metabolitu DDVP, tj. 2,2-dichlorowinyloдимetylofosforanu (dichlorvos) (rys. 17). Ta reakcja jest nieenzymatyczną hydrolizą połączoną z eliminacją chlorowodoru. Natomiast dichlorvos hamuje zarówno esterazę cholinową, jak i butyrylocholinoesterazę przez dimetylofosforylację seryny w katalitycznym miejscu acetylocholinoesterazy. Zahamowanie enzymu jest bardzo długotrwałe ( $T_{1/2} = 52$  dni). Metrifonat od 1990 r. znajduje się w badaniach klinicznych i od 1998 r. stosowany jest w terapii choroby Alzheimera [76, 77].



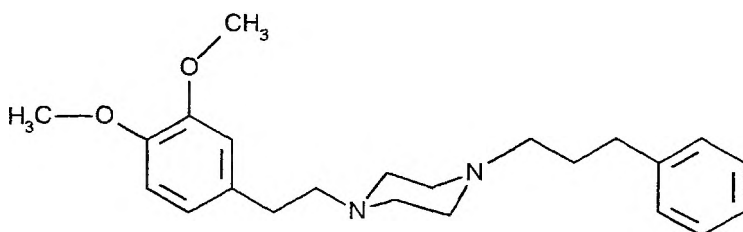
Rys. 17. Metrifonat i aktywny produkt jego biotransformacji

## ZWIĄZKI UŁATWIAJĄCE UCZENIE, ZAPAMIĘTYWANIE I ROZPOZNAWANIE O RÓŻNYCH MECHANIZMACH DZIAŁANIA

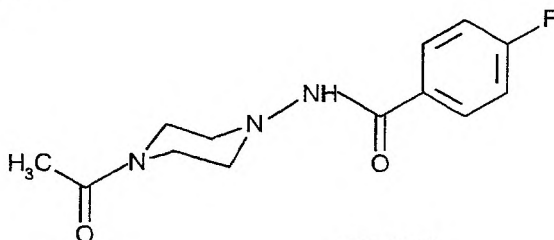
Badania nad nowymi lekami przeciwko zaburzeniom pamięci, szczególnie w starszym wieku, doprowadziły w ciągu ostatniej dekady do rozwoju nowych klas aktywnych substancji. Każdy lek, który może wpływać na funkcje takich układów neuroprzekaźnikowych, jak układ cholinergiczny, dopaminergiczny, serotonergiczny, gabaergiczny czy glutamatergiczny może modyfikować pewne aspekty procesów uczenia i zapamiętywania. Stąd mechanizm działania związków prokognitywnych może być różnorodny. Dane biochemiczne, elektrofizjologiczne i farmakologiczne sugerują jednak, że decydującą rolę odgrywają procesy przekazywania cholinergicznego i monoaminowego. Ze względu na

wzajemne powiązanie układów neuroprzebieżnikowych nasilenie przebieżnic-twa cholinergicznego i monoaminowego może być pośrednie, przez aktywację innego układu. Przedmiotem badań w poszukiwaniu nowych środków prokognitywnych są zatem związki reprezentujące różne mechanizmy działania o bardzo zróżnicowanej strukturze chemicznej.

Układ piperazyny jest pierścieniem heterocyklicznym, który bardzo często występuje w strukturze leków jako ważny fragment farmakoforowy cząsteczki leku. Wśród wielu syntetyzowanych i przebadanych 1,4-dipodstawionych arylo-alkilowych pochodnych piperazyny odkryto związki o działaniu prokognitywnym. Można tu wymienić związek SA-4503 1-(3,4-dimetoksyfenyloetylo)-4-(3-fenylopropylo)piperazynę (rys. 18), którego mechanizm działania wiąże się



SA 4503



FK-960

Rys. 18. Pochodne piperazyny o właściwościach prokognitywnych

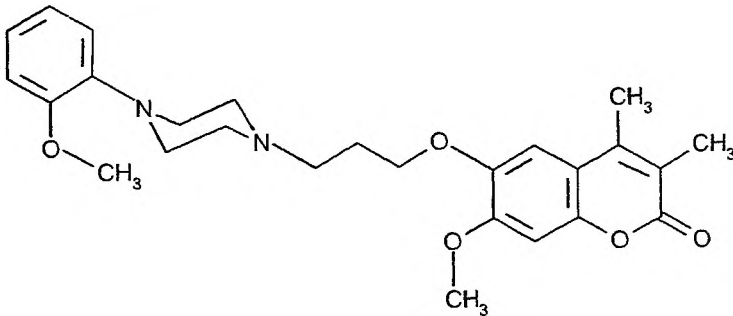
z wpływem na receptory opioidowe (bólowe) typu  $\sigma$ . Związek SA-4503 jest silnym i selektywnym agonistą receptorów  $\sigma_1$  [78]. Znacząca rola tych receptorów w procesach uczenia i pamięci została wykazana w badaniach na zwierzętach. Stwierdzono, że agoniści receptorów opioidowych i endogenne opioidy modulują procesy nauki i pamięci pośrednio, podwyższając poziom acetylocholin w ośrodku [79].

Związkiem o nowym mechanizmie działania jest inna pochodna piperazyny, FK 960 *N*-(4-acetylo-piperazyno-*p*-fluorobenzamid) (rys. 18), wyselekcjonowana spośród wielu związków o zbliżonej strukturze [80, 81]. Wykazano w badaniach na zwierzętach, że związek ten poprawia uszkodzoną pamięć i procesy rozpoznawania. Mechanizm jego działania polega na pośredniej aktywacji



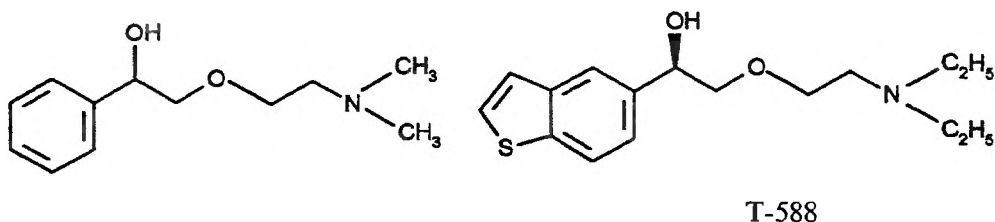
układu cholinergicznego. Przypuszcza się, że FK-960 może aktywować neuroony somatostatynergiczne i w konsekwencji zwiększać przekazywanie serotoniny, co może niebezpośrednio stymulować neuroony cholinergiczne. Związek ten może mieć wartość terapeutyczną we wczesnym i średnim stadium zaburzeń pamięci, jak np. w chorobie Alzheimera. Obecnie jest on w II fazie badań klinicznych i wykazuje niewiele działań ubocznych. Farmakologiczny profil związku FK-960 jest wyjątkowy i niewątpliwie wskazuje na alternatywną do agonistów cholinergiczných lub inhibitorów cholinesterazy drogę, ponieważ nie wywołuje efektów niepożądaną obwodową stymulację cholinergiczną [82].

Związek KA-672, zarejestrowany pod nazwą ensakulina, jest pochodną kumaryny, czyli 1,2-benzopironu z ugrupowaniem *orto*-metoksyfenylopiperyzynopropoksylowym w położeniu 6 (rys. 19). W badaniach na zwierzętach wykazano jego właściwości poprawiające pamięć i uczenie. Mechanizm działania ensakuliny wiąże się z modulacją neuroprzekazywania układu dopaminergicznego, serotonergicznego oraz glutamatergicznego. Związek ten jest niekompetytywnym antagonistą receptorów dla aminokwasów pobudzających typu NMDA (kwasu *N*-metylo-D-asparaginowego). Ma również komponentę oddziałującą z receptorami typu 5-HT<sub>1A</sub>, dzięki obecności fragmentu *orto*-metoksyfenylopiperyzynowego. Ensakulina badana jest jako potencjalny lek w chorobie Alzheimera [83].



Rys. 19. Ensakulina

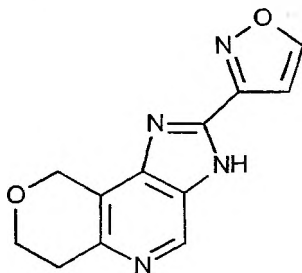
Poszukując analogów bardziej stabilnych od estrów choliny z serii *N*-(2-dimetyloaminoetylo)-karboksamidów i 2-dimetyloaminoetyloeterów, wyselekcjonowano związek 2-(2-dimetyloaminoetoksy)-1-fenyletanol jako substancję wiodącą do dalszych modyfikacji strukturalnych. Owocem tych prac było otrzymanie związku T-588, tj. (-)(*R*)-1-(benzotiofen-5-yl)-2-[2-(dietyloamino)etoksy]etanolu (rys. 20), o właściwościach wzmagających rozpoznawanie z aktywnością przeciwnieżylną. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że polepsza on pamięć i uczenie w różnych modelach uszkodzonej pamięci. Profil farmakologiczny tego związku wykazuje wpływ na różne ukła-



Rys. 20

dy neuroprzekaźnikowe w oun. Wykazano, że powoduje on aktywację układu cholinergicznego w niektórych rejonach mózgu, szczególnie w hipokampie. T-588 indukuje zwiększone uwalnianie acetylocholiny i monoamin oraz polepsza neuronalną transmisję w tych układach neuroprzekaźnikowych. Nie ma on natomiast ani bezpośredniego działania na receptory cholinergiczne, ani aminokwasów pobudzających (NMDA). Wyniki dotychczasowych badań sugerują związek T-588 jako potencjalny lek w leczeniu zaburzeń krążenia mózgowego. Może on również działać neuroprotekcynie oraz mieć zastosowanie w chorobie Alzheimera. Od 1996 r. znajduje się w II fazie badań klinicznych w Wielkiej Brytanii [84].

Związek S-8510 (rys. 21) jest pochodną imidazo[4,5-d]-pyrano [4,3-b]-pirydyny, który został wyselekcjonowany z grupy związków oddziałujących na

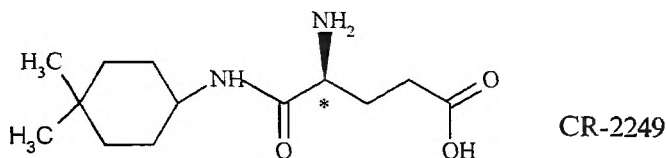


Rys. 21. Związek S-8510

receptory benzodiazepinowe [85, 86]. Wykazano, że jest on słabym odwrótnym agonistą receptorów benzodiazepinowych, o właściwościach poprawiających rozpoznawanie w chorobach połączonych z uszkodzeniem funkcji rozpoznawania w oun [85, 86]. Pośrednio powoduje on wzrost wydzielania acetylocholiny i noradrenaliny oraz ma działanie przeciwdepresyjne. Pozytywne wyniki badań na zwierzętach wskazują, że związek S-8510 może być w przyszłości zastosowany w leczeniu demencji starczej, włączając w to chorobę Alzheimera.

Efektem poszukiwań aktywnych związków wśród analogów aminokwasów pobudzających było stwierdzenie korzystnego działania na procesy uczenia i zapamiętywania u pochodnej kwasu glutaminowego z dużym fragmentem

lipofilowym, tj. związku oznaczonego symbolem CR-2249 (kwas S-4-amino-5-[4,4-dimetylocykloheksylo]-amino]-5-ketopentanowy) (rys. 22) [87]. Specyficzny molekularny mechanizm działania tego związku polega na bezpośred-



Rys. 22. Związek CR-2249

nim lub pośrednim wpływie na przekąźnictwo noradrenergiczne. Ponieważ interakcje między receptorami glutamatergicznymi a uwalnianiem noradrenaliny lub acetylocholino mogą mieć znaczenie w procesach pamięci i rozpoznawania, są one także interesujące z punktu widzenia badania aktywności leków prokognitywnych. Wyniki badań behawioralnych na zwierzętach sugerują, że związek CR-2249 może mieć kliniczne zastosowanie w leczeniu zaburzeń pamięci [87].

Niektóre neuropeptydy o działaniu hormonalnym oraz neuromodulującym wykazują, w badaniach przedklinicznych, pozytywny wpływ na procesy uczenia i pamięci. Właściwości takie stwierdzono u analogów hormonu adrenokortykotropowego, np. ACTH 4-10 i ACTH 4-9, oraz analogów wazopresyny, tj. AVP (wazopresyna argininowa) oraz LVP (wazopresyna lizynowa). Badania analogów wazopresyny AVP doprowadziły do otrzymania syntetycznego peptydu NC-1900, tj. (pGlu-Asn-Ser-Pro-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>) [88]. Związek ten uzyskano w wyniku modyfikacji struktury aktywnego metabolitu AVP wyizolowanego z mózgu szczurów. Sześćiopeptyd NC-1900 ma korzystny wpływ na procesy uczenia i zapamiętywania zarówno w badaniach na zwierzętach, jak i we wstępnym etapie badań klinicznych u ludzi.

## PODSUMOWANIE

Na podstawie przeglądu aktualnego piśmiennictwa można stwierdzić, że wśród leków nootropowych nie znaleziono związku znacząco przewyższającego aktywnością prototypowy piracetam. Główny kierunek poszukiwania leków poprawiających procesy uczenia, zapamiętywania i rozpoznawania to związki wpływające na układ cholinergiczny. W tej grupie odnotowano największe sukcesy wśród inhibitorów acetylocholinoesterazy. Donepezil i riwasygmina to pierwsze leki o takim mechanizmie działania zarejestrowane do leczenia choroby Alzheimera w latach 90. Ten kierunek projektowania nowych leków prokognitywnych z pewnością będzie nadal rozwijany.

Również prawdopodobny jest rozwój badań nad związkami reprezentującymi różne struktury, o mechanizmach modulujących układy neuroprzekątnikowe w ośrodku.

### Podziękowanie

Panu Profesorowi dr. hab. Stanisławowi Misztalowi z Zakładu Chemii Leków Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie serdecznie dziękuję za niektóre materiały wykorzystane do opracowania tego artykułu.

### PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] A. Zejc, M. Gorczyca (red.), *Chemia leków*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998, s. 117.
- [2] W. Kostowski (red.), *Farmakologia*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998, s. 877.
- [3] G. A. Heise, *TIPS*, 1987, **8**, 65.
- [4] C. Giurgea, *Actual. Pharmacol.*, 1972, **25**, 115.
- [5] A. H. Gouliaev, A. Senning, *Brain Res. Rev.*, 1994, **19**, 180.
- [6] K. Poeck, *CNS Drugs*, 1998, **9**, Suppl., 51.
- [7] V. Valenta, K. Sindelar, J. Holubek, M. Ryska, I. Krejci, A. Dlabac, M. Protiva, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1990, **55**, 1613.
- [8] D. E. Butler, I. C. Nordin, Y. J. L'Italien, L. Zweisler, P. H. Poschel, J. G. Marriott, *J. Med. Chem.* 1984, **27**, 684.
- [9] K. L. Goa, P. Benfield, *CNS Drugs*, 1996, **6**, 331.
- [10] M. Tanaka, K. Takasuna, S. Takayama, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1994, **44**, 193.
- [11] E. Wülfert, [w:] *Proceedings XIV<sup>th</sup> International Symposium on Medicinal Chemistry*, Pharmacology Library, H. Timmerman (red.), 1997, **28**, 537.
- [12] M. Haria, J. A. Balfour, *CNS Drugs*, 1997, **7**, 159.
- [13] Y. Tanaka, K. Nakamura, M. Kurosawa, *Drug Dev. Res.*, 1998, **44**, 131.
- [14] M. G. Giovannini, P. Rodino, D. Mutolo, G. Pepeu, *ibid.*, 1993, **28**, 503.
- [15] J. A. Bristol (red.), *Ann. Rep. Med. Chem.*, Academic Press, 1994, **29**, 333.
- [16] G. Pifferi, M. Pinza, *Farmaco Ed. Sci.*, 1977, **32**, 602.
- [17] S. Banfi, W. Fonio, E. Allievi, M. Pinza, L. Dorigotti, *Farmaco Ed. Sci.*, 1984, **39**, 16.
- [18] Y. Kohno, S. Shibata, *CNS Drug Rev.*, 1996, **2**, 1.
- [19] J. R. Prous (red.), *Drugs Fut.*, 1998, **23**, 99.
- [20] A. Graul, M. Tracy, J. Castaner, *ibid.*, 1997, **22**, 639.
- [21] J. R. Prous (red.), *ibid.*, 1999, **24**, 706.
- [22] J. R. Prous (red.), *ibid.*, 1998, **23**, 682.
- [23] B. Smilowski, *Pharmazie*, 1989, **44**, 272.
- [24] D. E. Butler, J. D. Leonard, B. W. Caprathe, Y. J. L'Italien, M. R. Pavia, F. M. Hershensen, P. H. Poschel, J. G. Marriott, *J. Med. Chem.*, 1987, **30**, 498.
- [25] M. Pinza, C. Farina, A. Cerri, U. Pfeiffer, M. T. Riccaboni, S. Banfi, R. Biagetti, O. Pozzi, M. Magnani, L. Dorigotti, *ibid.*, 1993, **36**, 4214.
- [26] R. T. Bartus, R. L. III Dean, B. Beer, A. S. Lippa, *Science*, 1982, **217**, 408.
- [27] P. Davies, A. J. F. Maloney, *Lancet*, 1976, **2**, 1403.
- [28] J. T. Coyle, D. L. Price, M. R. DeLong, *Science*, 1983, **219**, 1184.

- [29] D. J. Hepler, G. L. Wenk, B. L. Cribbs, D. S. Olton, J. T. Coyle, *Brain Res.*, 1985, **346**, 8.
- [30] R. Petersen, *Psychopharmacology*, 1977, **52**, 283.
- [31] T. G. Aigner, M. Mishkin, *Behav. Neural Biol.*, 1986, **45**, 81.
- [32] N. M. Rupniak, M. J. Stevenson, M. J. Field, C. A. Jennings, S. D. Iversen, *Psychopharmacology*, 1989, **99**, 189.
- [33] J. P. Kan, *Eur. J. Med. Chem.*, 1992, **27**, 565.
- [34] M. F. Murphy, K. R. Siegfried, [w:] *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, M. E. Wolff (red.), John Wiley & Sons, Inc. 1997, **5**, 95.
- [35] M. Brufani, L. Filocamo, S. Lappa, A. Maggi, *Drugs Fut.*, 1997, **22**, 397.
- [36] J. C. Jaen, R. E. Davis, *Ann. Rep. Med. Chem.*, Academic Press, 1994, **29**, 23.
- [37] M. F. Siddiqui, A. I. Levey, *Drugs Fut.*, 1999, **24**, 417.
- [38] R. K. Goyal, *New Eng. J. Med.*, 1989, **321**, 1022.
- [39] A. I. Levey, C. A. Kitt, W. F. Simonds, D. L. Proce, M. R. Brann, *J. Neurosci.*, 1991, **11**, 3218.
- [40] D. C. Mash, D. D. Flynn, L. T. Potter, *Science*, 1985, **228**, 1115.
- [41] J. R. Prous (red.), *Drugs Fut.*, 1997, **22**, 1289.
- [42] J. R. Prous (red.), *ibid.*, 1998, **23**, 552.
- [43] M. Mharzi, F. Willig, C. Gieules, A. M. Polou, C. Oberlander, F. Barzaghi, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1997, **56**, 663.
- [44] A. Graul, J. Castaner, *Drugs Fut.*, 1996, **21**, 911.
- [45] E. K. Moltzen, H. Pedersen, K. P. Pogeso, *J. Med. Chem.*, 1994, **37**, 4085.
- [46] H. A. M. Mucke, J. Castaner, *Drugs Fut.*, 1998, **23**, 843.
- [47] K. Ghose, *ibid.*, 1986, **11**, 276.
- [48] A. M. Martel, J. Ngo, J. Castaner, *ibid.*, 1997, **22**, 144.
- [49] S. M. Bromidge, F. Brown, F. Cassidy, M. S. G. Clark, S. Dabbs, M. S. Hadley, J. Hawkins, J. M. London, Ch. B. Naylor, B. S. Orlek, G. J. Riley, *J. Med. Chem.* 1997, **40**, 4265.
- [50] A. Graul, J. Prous, J. Castaner, *Drugs Fut.*, 1998, **23**, 41.
- [51] H. A. Ensinger, W. D. Bechtei, F. W. Birke, K. D. Mendla, J. Mierau, G. Speck, W. Troger, *Drug Dev. Res.*, 1997, **40**, 144.
- [52] J. Z. Nowak, J. B. Zawilska (red.), *Receptory, struktura, charakterystyka, funkcja*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1997, s. 132.
- [53] I. A. McDonald, N. D. P. Cosford, J.-M. Vernier, *Ann. Rep. Med. Chem.*, Academic Press, 1995, **30**, 41.
- [54] E. S. Deneris, J. Connolly, S. W. Rogers, R. Duvoisin, *Trends Pharmacol. Sci.*, 1991, **12**, 34.
- [55] D. S. Garvey, J. T. Wasicak, M. W. Decker, J. D. Brioni, M. J. Buckley, J. P. Sullivan, G. M. Carrera, M. W. Holladay, S. P. Arneric, M. Williams, *J. Med. Chem.*, 1994, **37**, 1055.
- [56] W.-H. Lin, D. E. Gunn, K. B. Ryther, D. S. Garvey, D. L. Donnelly-Roberts, M. W. Decker, J. D. Brioni, M. J. Buckley, A. D. Rodrigues, K. G. Marsh, D. J. Anderson, J. J. Buccafusco, M. A. Prendergast, J. P. Sullivan, M. Williams, S. P. Arneric, M. W. Holladay, *ibid.*, 1997, **40**, 385.
- [57] J.-M. Vernier, H. El-Abdellaoui, H. Holsenback, N. D. P. Cosford, L. Bleicher, G. Barker, B. Bontempi, L. Chavez-Noriega, F. Menzaghi, T. S. Rao, R. Reid, A. I. Sacaan, C. Suto, M. Washburn, G. K. Y. Loyd, I. A. McDonald, *ibid.*, 1999, **42**, 1684.
- [58] A. Brossi, X. F. Pei, N. H. Greig, *Aust. J. Chem.*, 1996, **49**, 171.
- [59] *Drugs Fut.*, 1999, **24**, 206.
- [60] Q. S. Yu, X. F. Pei, H. W. Holloway, N. H. Greig, A. Brossi, *J. Med. Chem.*, 1997, **40**, 2895.
- [61] Q. S. Yu, N. H. Greig, H. W. Holloway, A. Brossi, *ibid.*, 1998, **41**, 2371.

- [62] Q. S. Yu, H. W. Holloway, T. Utsuki, A. Brossi, N. H. Greig, *ibid.*, 1999, 42, 1855.
- [63] *Ann. Rep. Med. Chem.*, J. A. Bristol (red.), Academic Press, 1998, 33.
- [64] J. R. Prous (red.), *Drugs Fut.*, 1998, 23, 802.
- [65] J. R. Prous (red.), *ibid.*, 1999, 24, 821.
- [66] J. R. Prous (red.), *ibid.*, 1992, 17, 1060.
- [67] *Ann. Rep. Med. Chem.*, J. A. Bristol (red.), Academic Press, 1993, 29, 346.
- [68] J. R. Prous (red.), *Drugs Fut.*, 1997, 22, 427.
- [69] P. J. Whitehouse, *Drugs Today*, 1998, 34, 321.
- [70] J. A. Bristol (red.), *Ann. Rep. Med. Chem.* Academic Press, 1998, 33, 332.
- [71] H. Sugimoto, Y. Tsuchiya, H. Sugum, *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 1880.
- [72] H. A. Mucke, J. Castaner, *Drugs Fut.*, 1998, 23, 1075.
- [73] M. Miyamoto, G. Goto, *CNS Drug Rev.*, 1997, 3, 301.
- [74] A. Villabos, T. N. Butler, D. S. Chapin i wsp., *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 2802.
- [75] K. Hirai, K. Kato, T. Nakayama, H. Hayako, Y. Ishihara, G. Goto, M. Miyamoto, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997, 280, 1261.
- [76] J. R. Prous (red.), *Drugs Fut.*, 1999, 24, 570.
- [77] H. A. M. Mucke, *ibid.*, 1998, 23, 491.
- [78] K. Matsuno, M. Nakazawa, K. Okamoto, Y. Kawashima, S. Mita, *Eur. J. Pharmacol.*, 1996, 306, 271.
- [79] K. Matsuno, T. Senda, T. Kobayashi, M. Murai, S. Mita, *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1998, 20, 575.
- [80] M. Yamazaki, N. Matsuoka, N. Maeda, Y. Ohkubo, I. Yamaguchi, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 279, 1157.
- [81] N. Matsuoka, T. G. Aigner, *ibid.*, 1997, 280, 1201.
- [82] A. Graul, M. Tracy, J. Castaner, *Drugs Fut.*, 1997, 22, 830.
- [83] J. R. Prous (red.), *ibid.*, 1999, 24, 910.
- [84] A. M. Martel, J. Prous, J. Castaner, *ibid.*, 1997, 22, 386.
- [85] K. Kawasaki, M. Eigyo, M. Ikeda, T. Kihara, K. Koike, A. Matsushita, S. Murata, T. Shiomi, S. Takada, M. Yasui, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.*, 1996, 20, 1413.
- [86] K. Abe, T. Sawada, M. Horiuchi, K. Yoshimura, *Psychopharmacology*, 1999, 141, 71.
- [87] P. Garofalo, S. Colombo, M. Lanza, L. Revel, F. Makovec, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1996, 48, 1290.
- [88] M. Hirano, K. Hirate, N. Miyake, *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1998, 20, 567.

Praca wpłynęła do Redakcji 21 marca 2000

**NATURALNE I SYNTETYCZNE  
ANTYFIDANTY OWADÓW. CZĘŚĆ I**  
**NATURAL AND SYNTHETIC  
INSECT ANTIFEEDANTS. PART I**

**Edyta Paruch**

*Katedra Chemii, Akademia Rolnicza we Wrocławiu*  
*ul. Norwida 25, 50-375 Wrocław*  
e-mail: paruch@ozi.ar.wroc.pl

---

Abstract

Wstęp

Terminologia i właściwości antyfidantów

Monoterpenoidy

Związki seskwiterpenowe

Piśmiennictwo cytowane

---



**Edyta Paruch** w latach 1985–1990 studiowała chemię na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego.

Od 1990 r. pracuje w Katedrze Chemii Akademii Rolniczej we Wrocławiu. W 1999 r. obroniła pracę doktorską w dziedzinie chemii organicznej w Instytucie Chemii Organicznej, Biochemii i Biotechnologii Politechniki Wrocławskiej.

Tematem pracy badawczej autorki są syntetyczne deterenty pokarmowe owadów jako potencjalne, nowoczesne środki ochrony roślin i plonów przed szkodnikami. W szczególności zajmuje się ona syntezą enancjomerycznych laktonów terpenoidowych, zawierających jako rdzeń budowy szkielet naturalnie występujących monoterpenów oraz badaniem wpływu modyfikacji ich struktury na aktywność biologiczną. Wyniki swoich prac opublikowała w kilku czasopismach o zasięgu międzynarodowym.



## ABSTRACT

Insect antifeedants are chemicals which inhibit feeding, but do not kill the insect directly, the insect often remaining near the antifeedant source and possibly dying through starvation. Many antifeedants have been found in plants, being a part of their protective system against its predators.

Antifeedants, unlike pesticides, are often selectively toxic towards some insect species, whereas they are not harmful to the other ones and to mammals. As crop protection currently relies upon the use of broad spectrum of pesticides, friendlier to environment antifeedants are focus of recent research. Their current use is limited, as it is difficult to obtain them in useful quantities. Moreover, most of them are highly complex molecules which are not readily synthesised. The aim of researchers is to obtain a synthetic antifeedants of simple structure, which retain the potency of natural products and fulfil synthetic requirements to be of practical use.

The mono- and sesquiterpenoid natural and synthetic antifeedants are presented here. There are few natural monoterpenoid compounds of deterrent activity (fig. 3) [14–18], whereas there are many numerous groups of sesquiterpene ones. The most known among sesquiterpenes are drimanes (fig. 4), isolated from bark of *Drimys* species, containing bicycloparnesane skeleton – active antifeedants against aphids [19, 20]. The second large group are compounds isolated from mushrooms of *Lactarius* species, divided into marasmanes (fig. 9) and lactaranes (fig. 10, 11), active towards stored products pests [38–40].

Many synthetic derivatives of natural antifeedants have been investigated so as to find correlation between structure and activity [27, 39–42]. Biological data show that there is no single functional group responsible for deterrent activity. Even a small structure modification in different parts of a molecule may reduce the activity drastically. However, it is significant that unsaturated dialdehyde function, as well as  $\gamma$ - or  $\delta$ -lactone ring are often present in active feeding deterrents. Sesquiterpene lactones, isolated from wide range of plants, are a very large group of insect antifeedants (fig. 11, 13–19) [46–59].

Mono- and sesquiterpene lactones are the most promising compounds in search of new, synthetic insect antifeedants. Several synthetic terpenoid lactones of twelve carbon atoms, active deterrents against stored grain pests, are also presented (fig. 20) [60–64].

## WSTĘP

Artykuł ten prezentuje badania nad nowoczesnymi środkami ochrony roślin i plonów, którymi mają szansę stać się antyfidanty. Stanowi on przegląd naturalnych — izolowanych z roślin — związków o takiej aktywności oraz syntetycznych i półsyntetycznych ich analogów, począwszy od lat 50., kiedy to datują się pierwsze doniesienia na ten temat, aż do chwili obecnej. Przedstawiono również rozważania dotyczące poszukiwania korelacji między strukturą związków a ich aktywnością, szczególnie trudnej do ustalenia w przypadku antyfidantów.

Temat ten cieszy się niesłabnącym zainteresowaniem, czego wyrazem są liczne publikacje w literaturze naukowej ostatnich lat. Dynamiczne działania w tej dziedzinie zmierzają zarówno do ustalenia mechanizmów działania związków tego rodzaju, jak i do opracowania metody otrzymywania syntetycznego antyfidantu, nadającego się do zastosowania na szeroką skalę. Prace takie prowadzone są również w kilku polskich jednostkach badawczych. Prezentacja całego dorobku naukowego dotyczącego tej grupy związków wymagałaby bardzo obszernej monografii, tak więc niezbędna tu była selekcja materiału. Staraniem moim było, aby najistotniejsze wątki tych badań nie były pominięte.

Istotną trudnością napotkaną podczas przygotowywania tego opracowania była nomenklatura związków. Większość antyfidantów ma zwyczajowe nazwy angielskie, dla których nie zawsze istnieją polskie odpowiedniki. Nazwy te, w miarę możliwości, zostały spolszczone zgodnie z ogólnie obowiązującymi regułami.

Podział na grupy omawianych tu połączeń oparty jest na ich strukturze chemicznej. W pierwszej części niniejszej monografii zaprezentowano antyfidanty z grupy mono- i seskwiterpenoidów. W części drugiej przedstawiono najważniejsze grupy naturalnie występujących deterentów pokarmowych owadów o strukturach di- i triterpenoidów oraz kilka pomniejszych grup antyfidantów nieterpenowych. Zaprezentowano również aktualne prace nad syntezą najbardziej aktywnych związków. Artykuł zamyka rozdział poświęcony badaniom nad biologicznymi mechanizmami działania antyfidantów.

## TERMINOLOGIA I WŁAŚCIWOŚCI ANTYFIDANTÓW

Terminem antyfidanty określa się substancje częściowo lub całkowicie hamujące żerowanie owadów. Są to najczęściej związki pochodzenia roślinnego. Zazwyczaj są one nietoksyczne wobec owadów bądź toksyczne w niewielkim stopniu, oddziałują natomiast na ich narządy smaku, powodując zaprzestanie żeru i w efekcie śmierć głodową owadów. Owady pozostają nierzadko w pobliżu pokarmu potraktowanego antyfidantem, nie próbując szukać innych źródeł [1].

W zakresie nomenklatury antyfidantów wyróżnia się następujące terminy szczególne:

- supresant – substancja zapobiegająca ugryzieniu pokarmu przez owady,
- deterent pokarmowy – związek powstrzymujący owady przed kontynuacją żerowania.

Rzadziej używany, spotykany jednak czasami w literaturze anglojęzycznej, termin „rejectant” nie uwzględnia tych różnic. Podobnie nie uwzględnia ich obejmujący szerszy zakres znaczeń, bardziej ogólny termin antyfidant. Jednak mimo przedstawionych tu różnic znaczeniowych, pojęcia: antyfidant oraz deterent pokarmowy z reguły używane są w literaturze jako synonimy [2]. Osobną grupę stanowią związki nazywane repelentami, odbierane przez narządy węchu owadów. Oddziałują one na odległość i mają wpływ na kierunek ich przemieszczania się [3]. Od najdawniejszych czasów wykorzystywano działanie takich związków w stosunku do owadów odżywiających się krwią ssaków, uszkadzających skóry i tkaniny oraz żerujących na roślinach ozdobnych.

Charakterystyczną cechą antyfidantów jest selektywność działania. Są one aktywne wobec wąskiej grupy owadów, pozostając obojętne wobec innych. Różnią się tym zdecydowanie od klasycznych insektycydów, których zakres działania jest szeroki, tak że skierowane przeciw szkodnikom, niszczą również naturalnych ich wrogów. Wiele z nich jest toksycznych także wobec kręgowców. Niektóre są bardzo trwałe i kumulują się w organizmach zwierząt. Stopniowe uodparnianie się owadów na pestycydy powoduje konieczność coraz obfitszego ich stosowania, co prostą drogą prowadzi do coraz poważniejszych zaburzeń równowagi ekologicznej i wzrastającego zanieczyszczenia środowiska.

Biorąc pod uwagę, że na świecie średnio 15% plonów rocznie ulega zniszczeniu przez szkodniki, a w krajach „trzeciego świata”, w których przyrost naturalny ludności jest najwyższy, liczba ta jest jeszcze większa, antyfidanty mogą stać się ważną – alternatywną wobec zagrażających środowisku pestycydów – metodą ochrony plonów [4]. Większość dotąd poznanych antyfidantów jest pochodzenia naturalnego, a co za tym idzie, zarówno one, jak i ich pochodne są łatwo biodegradowalne.

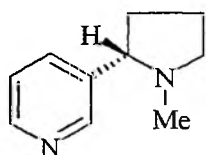
Idealny do stosowania na szeroką skalę deterent pokarmowy powinien spełniać wiele warunków:

- być aktywny wobec kilku grup owadów,
- wykazywać aktywność w małym stężeniu,
- być nietoksyczny wobec roślin,
- odznaczać się łatwością zastosowania,
- być łatwo wchłaniany przez roślinę i transportowany do wszystkich jej tkanek,
- charakteryzować się względną trwałością podczas stosowania,

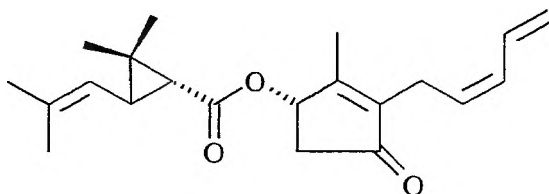
- nie mieć toksycznych dla ludzi bądź nieprzyjemnych w smaku właściwości,
- być nieszkodliwy dla zwierząt oraz innych, pożytecznych gatunków owadów,
- cechować się niskimi kosztami produkcji i trwałością podczas przechowywania,
- nie powodować przyzwyczajania i uodporniania się owadów.

Związek spełniający tylko część tych warunków może również być użyteczny jako środek uzupełniający, stosowany w połączeniu z innymi dla poszerzenia zakresu ochrony.

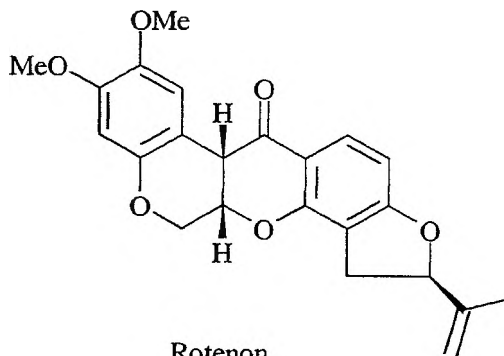
Stosowanie antyfidantów dzisiaj jest ograniczone, ponieważ trudno uzyskać je w odpowiedniej ilości. Znanych jest wiele związków o działaniu deterentnym wyizolowanych z roślin. Rośliny mają rozbudowany system obronny wobec swoich potencjalnych wrogów. Można w nich znaleźć wiele substancji aktywnych biologicznie, takich jak repelenty, atraktanty, regulatory wzrostu owadów oraz antyfidanty. Ich zawartość w roślinach jest jednak niewielka, a ekstrakcja z nich – trudna i kosztowna. Tylko niewiele z nich, jak np. nikotyna, rotenon, czy pyretroidy – w ograniczonej skali – ma zastosowanie w praktyce [5–8] (rys. 1). Stosuje się je co prawda jako insektycydy, nie antyfidanty, ale znane jest również deterentne działanie rotenonu wobec kilku gatunków owadów w stężeniach niższych niż dawka letalna [9–11].



Nikotyna



Pyretryna I



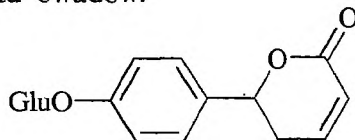
Rotenon

Rys. 1. Naturalne środki ochrony roślin

Deterenty pokarmowe są na ogół związkami o dużych cząsteczkach, a ich synteza jest skomplikowana. Większość najbardziej aktywnych udało się już otrzymać syntetycznie, jednak metoda ich syntezy nie rokuje nadziei na zastosowanie w przemyśle. Zainteresowania nasze w tym zakresie skierowane są głównie na znalezienie syntetycznego antyfidantu, który byłby łatwy w produkcji i miał aktywność równie wysoką jak związki występujące w naturze.

Pierwsze doniesienia o antyfidantach pojawiły się na początku lat 50., kiedy stwierdzono hamujące działanie alkaloidów glikozydowych, wyizolowanych z liści roślin psiankowatych, na żerowanie stonki ziemniaczanej. Były to prace Kuhna, Löwa i Gauhego (1950) [12], a następnie Buhra, Toballa i Schreiber (1958) [13]. Od tego czasu prowadzone są intensywne badania nad izolacją i określeniem struktury aktywnych antyfidantów. W pracach tych przodują ośrodki naukowe Wielkiej Brytanii, Japonii, Indii i Stanów Zjednoczonych. Stwierdzono występowanie antyfidantów w kilkudziesięciu gatunkach roślin. Wyodrębniono wiele grup związków o właściwej antyfidantom aktywności. Mają one bardzo różnorodną budowę chemiczną, różnej wielkości cząsteczki oraz różne grupy funkcyjne, wśród których dominują jednak podstawniki tlenowe.

Na uwagę zasługuje psylotyna – glikozydowy lakton wyizolowany z *Psilotum nudum* [14] (rys. 2). Roślina ta, ze względu na swój archaiczny rodowód, uważana jest często za „żywą skamielinę”, a psylotyna należy do najstarszych wtórnych metabolitów o właściwościach deterentnych. Najprawdopodobniej dzięki temu właśnie laktonowi roślina dotrwała do naszych czasów w niemal niezmienionej postaci. Oprócz właściwości deterentnych, psylotyna jest również regulatorem wzrostu owadów.

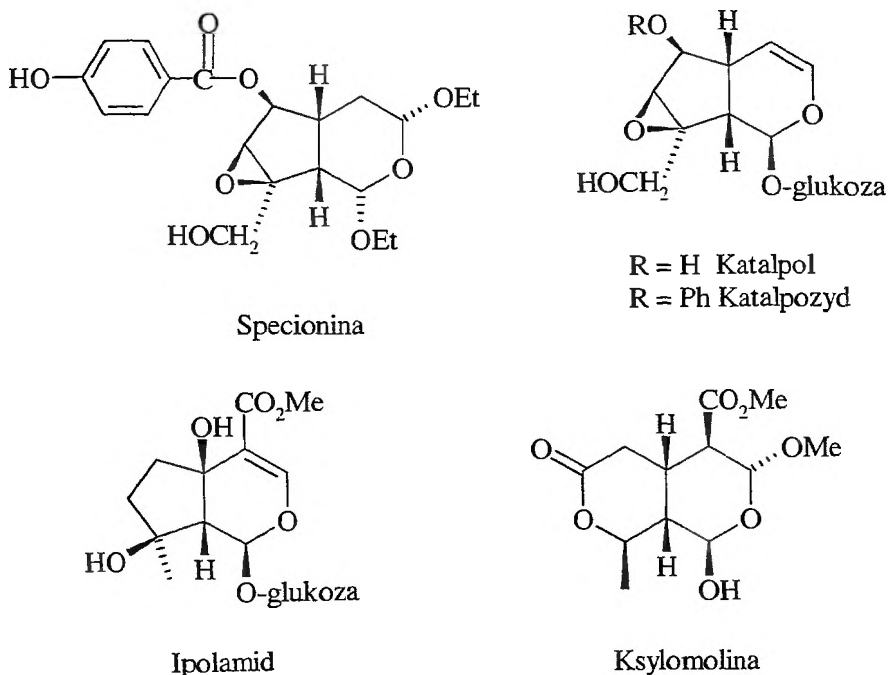


Rys. 2. Psylotyna – jeden z najstarszych deterentów pokarmowych

Do tej pory nie udało się znaleźć ugrupowania, którego obecność determinowałaby deterentną aktywność cząsteczki. Problem znalezienia korelacji między aktywnością a strukturą znajduje się dziś w centrum zainteresowania badaczy.

## MONOTERPENOIDY

Antyfidanty z grupy monoterpenuidów rzadko występują w przyrodzie. W ciągu ostatnich 20 lat pojawiło się zaledwie kilka doniesień na ten temat. Zalicza się do nich antyfidanty irydooidowe (rys. 3), wyizolowane na początku



Rys. 3. Antyfidanty z grupy monoterpenoidów

lat osiemdziesiątych z roślin Ameryki Północnej. Plagą tego regionu jest *Coristoneura fumiferana*, szkodnik dewastujący lasy świerkowe i jodłowe, co powoduje ogromne straty w przemyśle drzewnym. Wybrano więc i przebadano 40 gatunków drzew nie atakowanych przez te szkodniki, co zaowocowało wyizolowaniem z surmii okazałej (*Catalpa speciosa*) aktywnego deterentu nazwanego specioniną [15].

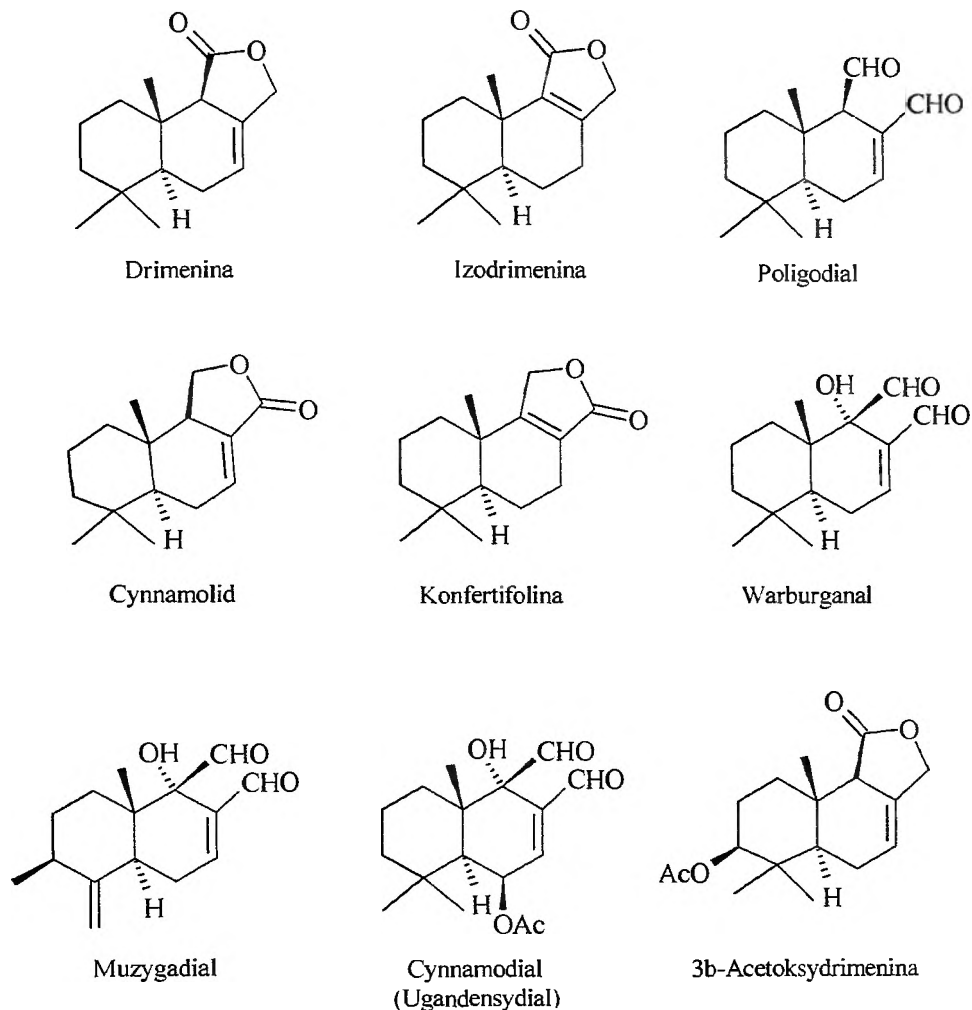
Z tej samej rośliny Stephenson wyizolował dwa glikozydy irydoidowe – katalpol i katalpozyd, które w stężeniu 0,4% ograniczają żerowanie wielu gatunków mrówek oraz żerującego na trawach skoczka *Poanes hobomok* [16]. Oprócz aktywności deterentnej związki te powodują różne nietypowe zachowania tych owadów, takie jak chodzenie w kółko czy spadanie z drzew.

Ipolamid – gorzki glikozyd irydoidowy – wyizolowano ze *Stachyarrheta mutabilis* (*Verbenaceae*) [17]. Okazał się on aktywnym antyfidantem wobec szarańczy wędrownej (*Locusta migratoria*), szarańczy pustynnej (*Schistocerca gregaria*) oraz sówki bawełnowki (*Spodoptera littoralis*). Stwierdzono, że jego naturalne stężenie w roślinach jest wystarczające do ochrony przed tymi szkodnikami.

Dawno znanym monoterpenoidem jest ksydomolina, wyizolowana w 1976 r. przez Kubo i wsp. z owoców *Xylocarpus muscensis* (*Meliaceae*), rośliny używanej w tradycyjnej medycynie afrykańskiej [18]. Związek ten jest antyfidantem wobec *Spodoptera exempta*.

## ZWIĄZKI SESKWITERPENOWE

Bardzo liczną grupę antyfidantów stanowią związki należące do grupy seskwiterpenów. Jednymi z najdawniej znanych antyfidantów seskwiterpenowych są przedstawione na rys. 4 związki drimanowe.



Rys. 4. Naturalne antyfidanty drimanowe

Nazwano je tak, ponieważ po raz pierwszy wyizolowano je z kory drzew rodzaju *Drimys* w Ameryce Południowej [19]. Wszystkie mają szkielet bicyklofarnezanu. Większość z nich jest nienasyconymi dialdehydami, ale niemal równie często mają one nienasycone pierścienie  $\gamma$ -laktonowe.

Poligodial i warburganal są aktywnymi antyfidantami przeciwko różnym gatunkom mszyc. Można je wyizolować również z rdestu ostrogorzkiego (*Poly-*

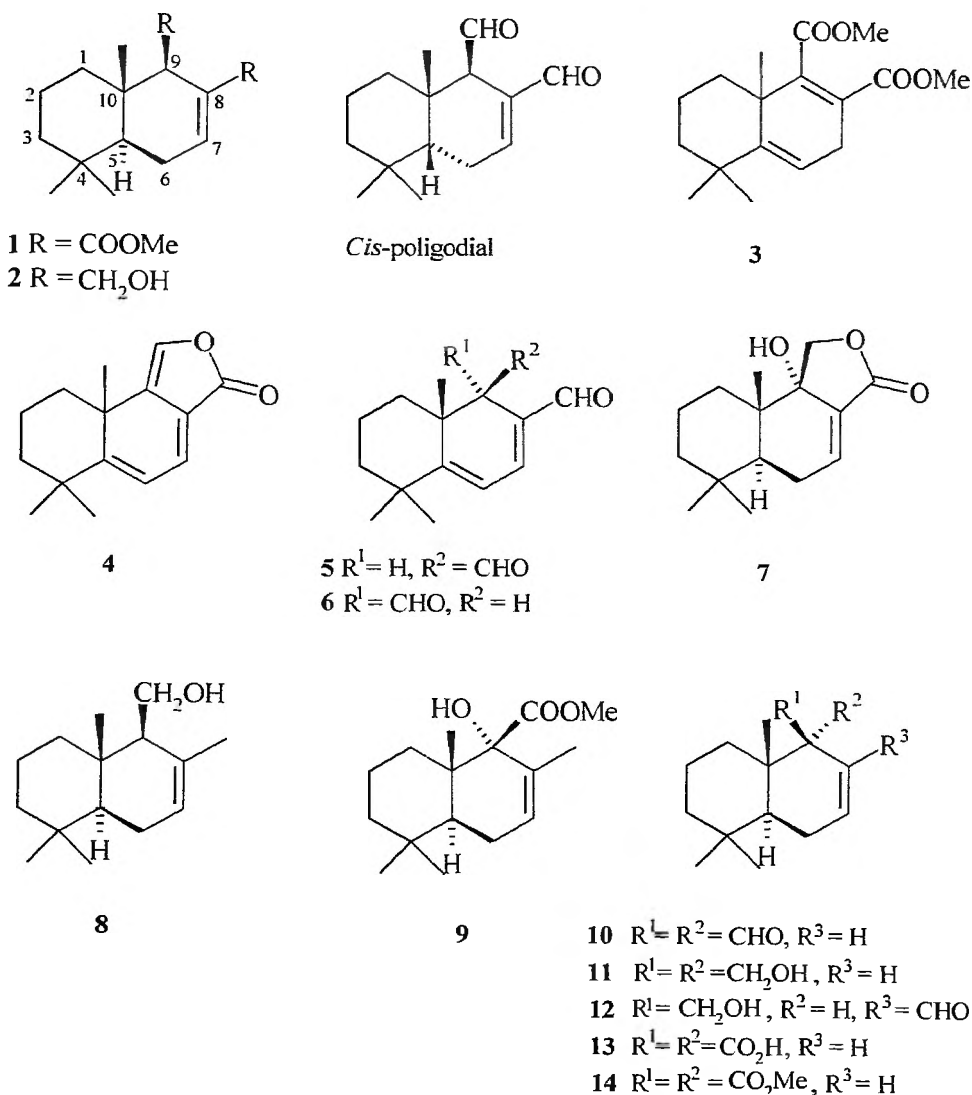
*gonum hydropiper*) [20] lub *Warburgia ugadensis* [21]. Należy dodać, że np. w Indiach mszyce niszczą ponad 30% plonów. W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat podjęto liczne próby syntezy tych związków [22–27] i aczkolwiek wiele z nich zakończyło się sukcesem, stopień ich złożoności powoduje, że syntetyczne ich wytwarzanie może mieć miejsce jedynie w skali laboratoryjnej. Skoncentrowano się na syntezie czystych izomerów optycznych, identycznych ze związkami występującymi w naturze oraz ich enancjomerów. Ogólnie znany jest bowiem fakt, że konfiguracja przestrzenna może mieć kluczowe znaczenie dla biologicznej aktywności związku. Nie jest to jednak zawsze obowiązującą regułą, bo np. naturalny (–)-poligodial oraz jego enancjomer (+) wykazują taką samą aktywność deterentną, poziom fitotoksyczności i gorzki smak dla człowieka, co zaobserwowali Pickett i wsp. [27]. Przy stężeniu 0,05% ich działanie deterentne wobec mszycy brzoskwińowo-ziemniaczanej (*Myzus persicae*) jest znaczne, a uszkodzenia roślin są małe bądź średnie. W stężeniu 0,1% oba enancjomery powodują znaczne uszkodzenia liści kapusty chińskiej (*Brassica campestris* var. *chinensis*) oraz schnięcie i żółknięcie liści ziemniaka (*Solanum tuberosum*), podczas gdy dla buraka cukrowego (*Beta vulgaris*) związki te są zupełnie nieszkodliwe. W zakresie innych właściwości biologicznych oraz chemicznych dla obu tych związków występują jednak różnice.

Przeprowadzono również badania dotyczące poszukiwania korelacji między strukturą a aktywnością związków, posługując się syntetycznymi pochodnymi antyfidantów drimanowych [27] (rys. 5). Badania te prowadzono na mszycy brzoskwińowo-ziemniaczanej. Stwierdzono wówczas, że związki będące niewielką tylko modyfikacją (–)-poligodiale, jak diester **1** czy diol **2**, wykazują słabą aktywność. *Cis*-poligodial, podobnie jak i związki **3–6**, które nie mają pierścienia *trans*-dekalinowego, obecnego w występujących w naturze związkach drimanowych, były również nieaktywne.

Podobne rezultaty osiągnięto z pochodnymi (–)-warburganalu. Jedynie związek **7**, będący 9 $\alpha$ -hydroksypochodną cynnamolidu był aktywny. Należy przy tym podkreślić, że opisane tu wyniki odnoszą się do jednego tylko gatunku owadów. Wymagania strukturalne dla antyfidantów drimanowych różnią się w sposób widoczny dla różnych gatunków mszyc i motyli. Nieaktywny w tych warunkach naturalny (–)-drimenol (**8**) oraz 9 $\alpha$ -hydroksylowy analog z ugrupowaniem estrowym **9** są silnymi deterentami dla wielu gatunków *Spodoptera* oraz *Heliothis*.

Badania takie przeprowadzono również dla sówek *Spodoptera exempta* oraz *Spodoptera littoralis* [21]. Oprócz naturalnych związków drimanowych przetestowano szereg syntetycznych analogów, m.in. związek **10** z aksjalną grupą aldehydową oraz związki **11–14**. Wszystkie okazały się pozbawione aktywności deterentnej. Z porównania struktur wielu przebadanych związków drimanowych widać, że ważna dla aktywności wobec wymienionych gatunków jest zarówno grupa aldehydowa w pozycji ekwatorialnej na atomie węgla 9, jak i obecność ugrupowania enalowego. Hydroksylacja w pozycji C-9 poprawia



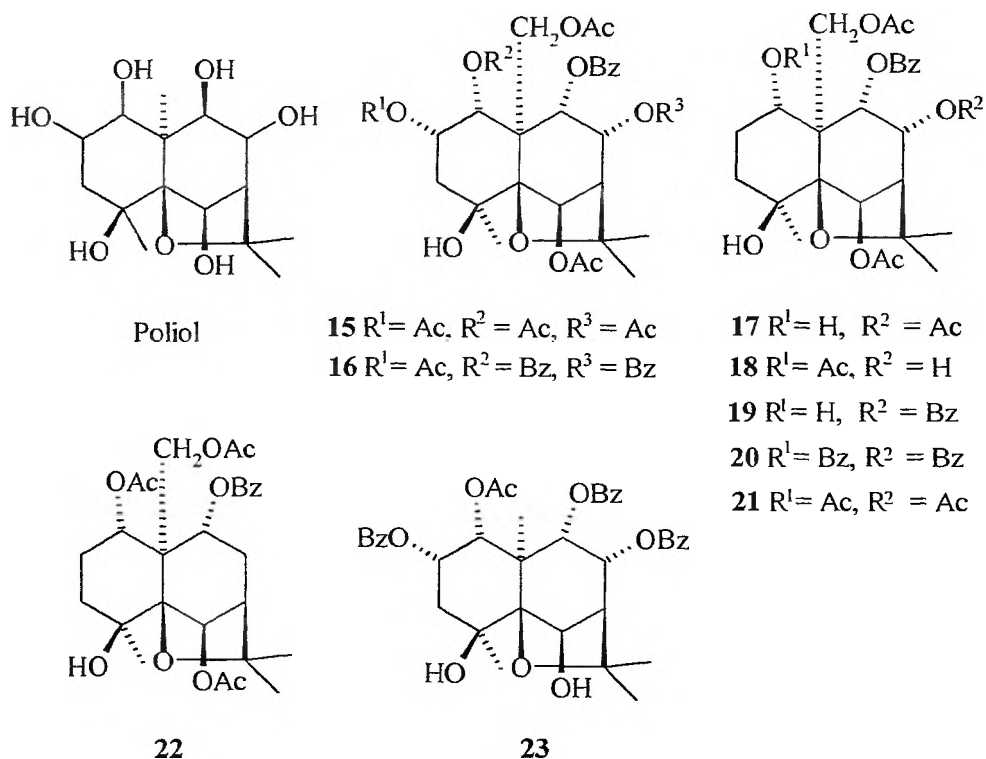


Rys. 5. Syntetyczne pochodne antyfidantów drimanowych

aktywność, wprowadzenie grupy acetoksylowej w pozycji 6 natomiast znacznie ją redukuje. Modyfikacje lewego pierścienia nie wywierają większego wpływu na właściwości deterentne. Kubo i Ganjan sugerują, że istnieje zależność między taką aktywnością a piekącym smakiem związków odczuwanym przez ludzi [28].

Antyfidanty seskwiterpenowe znaleziono również w roślinach z rodziny dławiszowatych (*Celastraceae*), mających długą tradycję w medycynie naturalnej w Afryce [29–31]. Są to estry polioliu, zawierające szkielet  $\beta$ -dihydrofuran-

wy. Przedstawione na rys. 6 związki 15–20 oraz 22 wyizolowano z *Maytenus canariensis*, 21 natomiast jest związkiem półsyntetycznym, otrzymanym przez acetylację 17. Antyfidanty te wykazują aktywność wobec sówki bawełnówki (*Spodoptera littoralis*). Szczególnie aktywne są seskwiterpeny oznaczone numerami 15 i 22.



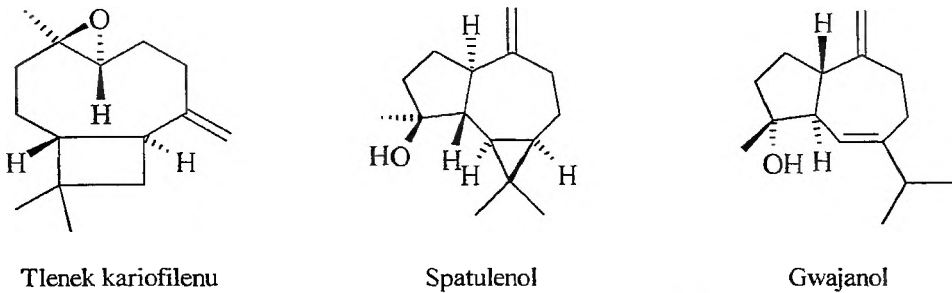
Rys. 6. Antyfidanty o strukturze estrów poliolu

Związek 15 nazwano celanguliną. Można go wyizolować również z rośliny *Celastrus angulatus* (*Celastraceae*) [32], używanej w Chinach do ochrony upraw przed szkodnikami. Jej sproszkowane korzenie wykazują aktywność wobec wielu gatunków owadów, takich jak wprzeczką różnobarwna (*Plagioderma versicolora*), pierścienica nadrzewka (*Malacosoma neustria testace*), bielinek rzepnik (*Pieris rapae*), *Aulacophora femoralis chinensis*, *Colaphellus bowringi*, *Athalia flacca* i szarańczy wędrownych *Locusta migratoria* oraz *Locusta manilensis*.

Interesujące, że związki analogiczne do 15 i 16, lecz mające grupę karbonylową w pozycji 3 ( $R^3 = \text{C=O}$ ) są silnymi insektycydami wobec tego samego gatunku owadów – sówki bawełnówki [30]. Związek 23 wyizolowano z *Celastrus rosthornianus*. Wykazuje on aktywność deterentną wobec bielinka rzepnika.

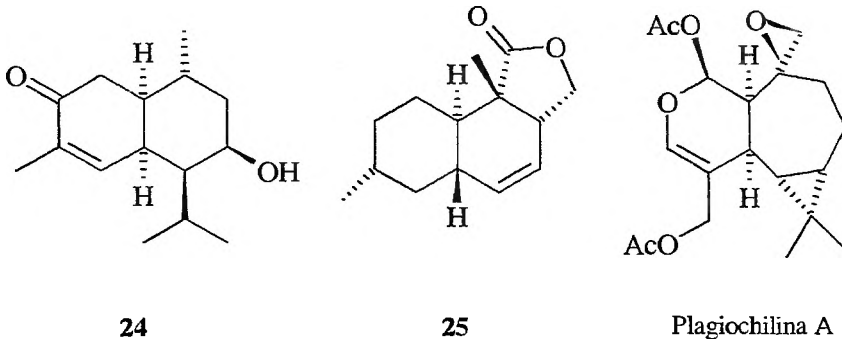
Próby syntezy związków tej grupy podjęli White i wsp. [33]. Zaproponowali oni otrzymanie racemicznej odmiany polihydroksylowanego szkieletu agarofuranowego drogą skomplikowanej, wieloetapowej syntezy, której kluczowym etapem jest cykloadycja Dielsa–Aldera.

Hubert i Weimer zainteresowali się roślinami, które nie są atakowane przez polifagiczne mrówki *Atta cephalotes* [34] – groźnego szkodnika plantacji kakaowych i palm kokosowych w Ameryce Południowej. Wynikiem tych badań było wyizolowanie z *Helapodium divaricatum* (*Compositae*) trzech antyfidantów seskwiterpenowych: tlenku kariofilenu, spatulenolu i gwajanolu (rys. 7). Najaktywniejszy z nich to gwajanol. Autorzy sugerują, że aktywność spatulenolu może być spowodowana jego właściwościami antygrzybiczymi, bowiem mrówki *Atta cephalotes* żyją w symbiozie z pewnymi gatunkami grzybów.



Rys. 7. Seskwiterpeny aktywne wobec mrówek *Atta cephalotes*

Strukturę związku z układem kadinanu (**24**), aktywnego antyfidantu wobec *Philasomia ricini*, określił Bordoli ze wsp. [35] (rys. 8). Wyizolowano go z sadzka *Eupatorium adenophorum* (*Compositae*). Seskwiterpenowy lakton **25** został wyizolowany przez Claydona z grzybów *Phomopsis oblonga*, znajdujących najczęściej na korze leczniczych drzew rodzaju wiązowatych (*Ulmus*) [36]. Lakton ten, wraz z innymi nieterpenowymi związkami zawartymi w tej roślinie,



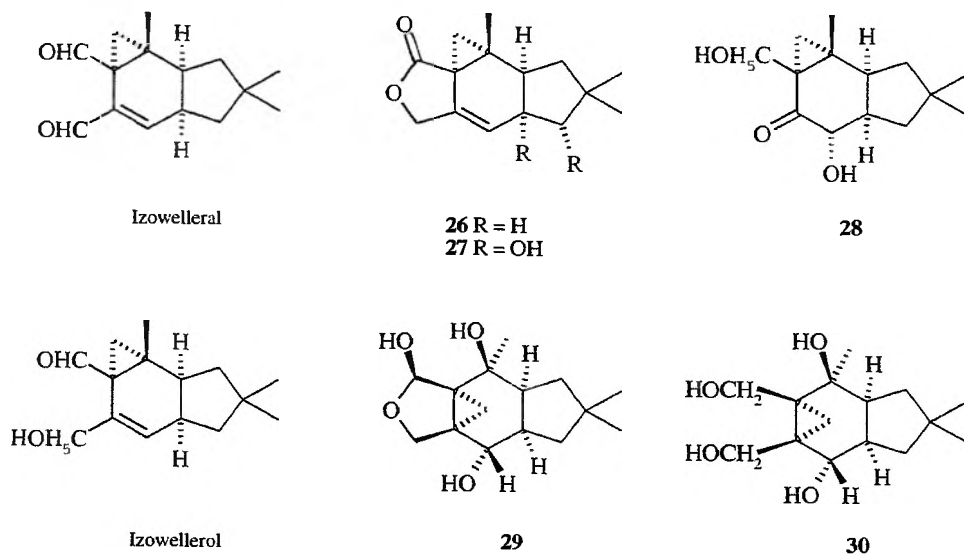
Rys. 8. Naturalne antyfidanty seskwiterpenowe

hamuje drażnienie jej kory przez chrząszcze z rodziny kornikowatych (*Scolytus*), m.in. owadów przenoszących pasożytniczy grzyb *Ceratocystis ulmi*.

Plagiochilinę A znaleziono w mszakach *Plagiochilla yokogurensis*, *P. ovalifolia*, *P. fruticosa* i *P. hattoriana* (*Plagiochilaceae*). Hamuje ona żerowanie *Spodoptera exempta* już w stężeniu 1–10 ng/cm<sup>2</sup> powierzchni liścia [37]. Jest jednym z najbardziej aktywnych antyfidantów spośród dotąd poznanych.

Również i Polska ma swój wkład w badaniach nad antyfidantami. Dotyczy to szczególnie seskwiterpenów, wśród których ważną i dużą grupę stanowią związki laktaranowe. Są to metabolity wtórne grzybów rodzaju *Lactarius*, zapewniające im ochronę przed bakteriami, owadami i zwierzętami. Współpracujące ze sobą zespoły J. Nawrota z Instytutu Ochrony Roślin w Poznaniu, W. Daniewskiego z Polskiej Akademii Nauk w Warszawie oraz B. Drożdża z Akademii Medycznej w Poznaniu przetestowały przeszło 50 związków, obejmujących naturalne seskwiterpeny wyizolowane z grzybów *Lactarius* oraz ich pochodne [38–40]. Aktywność tych związków została zbadana w odniesieniu do szkodników magazynów zbożowych — chrząszczy wołka zbożowego (*Sitophilus granarius*), chrząszczy i larw trojszyka ulca (*Tribolium confusum*) oraz larw skórka zbożowego (*Trogoderma granarium*). Na podstawie struktury związków podzielono je na kilka grup. Najbardziej aktywne antyfidanty to marasmany oraz laktarany, które z kolei obejmują dwie podgrupy: związki furanowe i laktonowe.

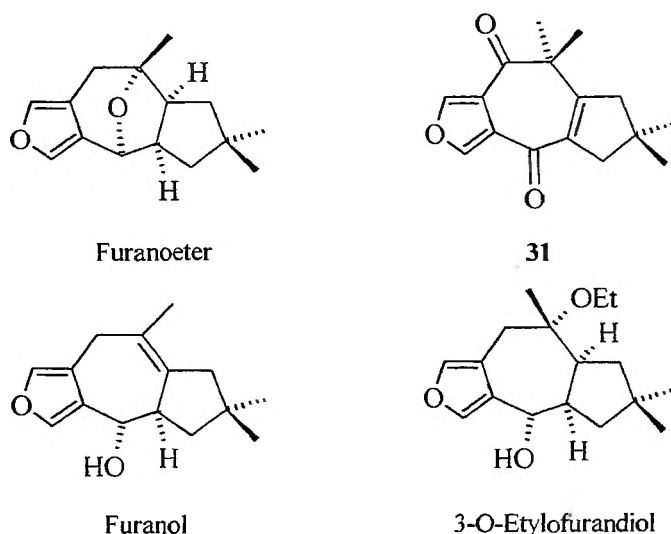
Najaktywniejsze marasmany to: izowelleral (silny deterent pokarmowy wobec trojszyka ulca, wykazujący zupełny brak aktywności wobec pozostałych gatunków) oraz przedstawione na rys. 9 związki 26, 27 i 28. Bardzo aktywnym



Rys. 9. Antyfidanty marasmanowe

antyfidantem jest również izowelleroł. Związek ten w większości rozpuszczalników organicznych występuje w równowadze z dwoma izomerycznymi hemiacetalami w stosunku niemalże 1:1:1 [41]. Można powiedzieć, że zawierają one ukrytą grupę aldehydową. Aby sprawdzić, czy ugrupowanie takie jest nośnikiem aktywności deterentnej, w drodze redukcji glinowodorkiem litowym w lutinalu, izolowanego z etanolowych ekstraktów mięszu mleczają chrząstki (*Lactarius vellereus*), otrzymano związek **29** mający analogiczne ugrupowanie półacetalowe. Przy okazji otrzymano również diol **30**. Okazało się jednak, że są to średniej klasy antyfidanty [42].

Z grupy laktaranów zawierających ugrupowanie furanowe dobrymi antyfidantami są przedstawione na rys. 10 związki izolowane z etanolowych eks-

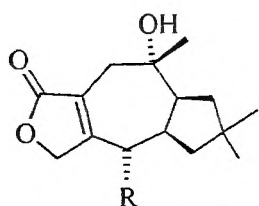


Rys. 10. Antyfidanty laktaranowe z ugrupowaniem furanowym

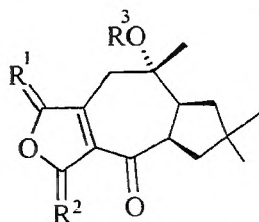
traktów grzybów rodzaju *Lactarius*. Interesujący jest fakt, że furanol, który jest dobrym antyfidantem wobec trojszyka ulca i wołka zbożowego, okazał się atraktantem wobec larw skórka zbożowego.

3-*O*-etylofurandiol jest związkiem półsyntetycznym, otrzymywanym podczas ekstrakcji owocników *Lactarius* etanolem, tworzącym się prawdopodobnie podczas enzymatycznej addycji etanolu do obecnego w ekstrakcie antyfidantu – furanolu (jeżeli użyje się do ekstrakcji metanolu, produktem jest 3-*O*-metylofurandiol) [43].

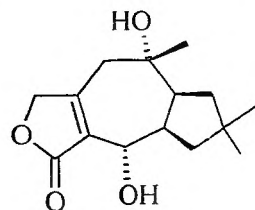
Do grupy laktonów laktaranowych należy bardzo aktywny antyfidant laktarorufina A (rys. 11). Związek ten oraz 3-*O*-etylofurandiol posłużyły jako wyjściowe substraty do syntezy wielu pochodnych, które również zostały poddane testom na aktywność biologiczną, co pozwoliło na prześledzenie wpływu struktury na aktywność tych związków. Na rys. 11 przedstawiono 9 otrzymana-



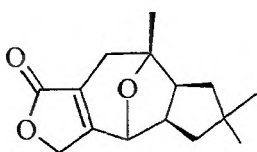
R = OH Laktarorufina A  
 32 R = OCOCH<sub>3</sub>



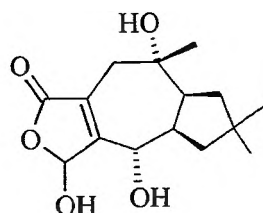
33 R<sup>1</sup> = 2H, R<sup>2</sup> = O, R<sup>3</sup> = Et  
 34 R<sup>1</sup> = O, R<sup>2</sup> = 2H, R<sup>3</sup> = Et  
 35 R<sup>1</sup> = O, R<sup>2</sup> = 2H, R<sup>3</sup> = H  
 36 R<sup>1</sup> = 2H, R<sup>2</sup> = O, R<sup>3</sup> = H



37



38



39

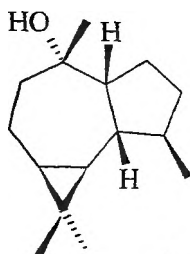
Rys. 11. Antyfidanty laktaranowe z ugrupowaniem laktonowym

nych w ten sposób laktonów. Wszystkie są dobrymi antyfidantami wobec badanych szkodników zbożowych. Zauważono, że utlenienie grupy hydroksylowej wpływa na wzrost aktywności oraz na poprawę selektywności działania. Związek 34 jest bardzo aktywny w stosunku do trojszyka ulca, lecz średnio aktywny wobec pozostałych badanych owadów, natomiast lakton 33, będąc silnym antyfidantem w stosunku do wołka zbożowego i średnim wobec trojszyka ulca, dla skórka zbożowego jest atraktantem. Acetylacja grupy 8-OH estru etylowego laktarorufiny (prowadząca do związku 32) powoduje całkowity zanik aktywności deterentnej.

Występowanie laktaranów, izolaktaranów i marasmanów w mięszu grzybów *Lactarius* jest kwestią sporną. Postuluje się, że mogą one powstawać również podczas ekstrakcji, na drodze biosyntezy z występujących naturalnie welutinalu i jego estru — stearylowelutinalu [41, 44]. Uszkodzenie mięszu grzybów powoduje kaskadę reakcji enzymatycznych, stanowiących układ obronny rośliny, a powstałe w ten sposób toksyczne bądź nieprzyjemne w smaku związki odstrasza ją amatorów.

Ten sam zespół badawczy wyizolował z *Entandrophragma cylindricum* (*Meliaceae*) inny bardzo aktywny wobec szkodników zbożowych antyfidant — ledol [45] (rys. 12).

Bardzo liczną grupę występujących w naturze związków seskwiterpenowych stanowią laktony. Znaleźć je można w roślinach wytwarzających olejki eteryczne, a najczęściej u nagozalążkowych, w rodzinie złożonych i grzybów.

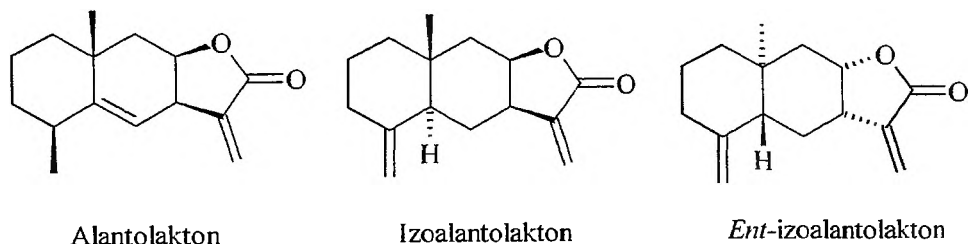


Ledol

Rys. 12. Seskwiterpenowy antyfidant z *Entadrophragma cylindricum*

Wykazują różnorodną aktywność biologiczną. Wobec owadów są one m.in. inhibitorami biosyntezy białek i kwasów nukleinowych oraz dezaktywują enzymy związane z procesem oddychania [5]. Ustalono budowę przeszło półtora tysiąca naturalnie występujących przedstawicieli tego szeregu. W oparciu o budowę szkieletu węglowego — a czasami źródło występowania — wyodrębniono wiele ich typów, jak np. germakranolidy (z 10-członowymi pierścieniami), eudesmanolidy (z 6-członowymi), gwajanolidy i pseudogwajanolidy (z 5- i 7-członowymi) [46] Nieco mniejsze to bakkenolidy i omówione już wcześniej laktarany.

W badaniach dotyczących detergentów tej grupy znacząca jest praca Nawrota i Drożdża, którzy przeprowadzili szczegółowe badania aktywności szeregu seskwiterpenów na stonce ziemniaczanej (*Leptinotarsa decemlineata*) oraz na wymienionych wyżej szkodnikach zbożowych. Nawrot badał detergentne działanie surowych ekstraktów z wielu roślin łąkowych, w tym kilku gatunków chabrów i złocieni, zawierających laktony seskwiterpenowe [47, 48]. Sprawdzał również działanie oczyszczonych frakcji. Frakcje laktonowe wykazywały szczególnie wysoką aktywność, co potwierdza przypuszczenie o wyjątkowym znaczeniu laktonów seskwiterpenowych jako potencjalnych antyfidantów. Przetestowano 49 spośród nich — większość okazała się aktywna [7]. Trzy przedstawione na rys. 13 wykazują znaczne działanie detergentne wobec szkodników żerujących w ziarnie przechowywanych zbóż (badania były prowadzone przy współpracy z badaczami z Pragi — Streiblem i Heroutem) [49].



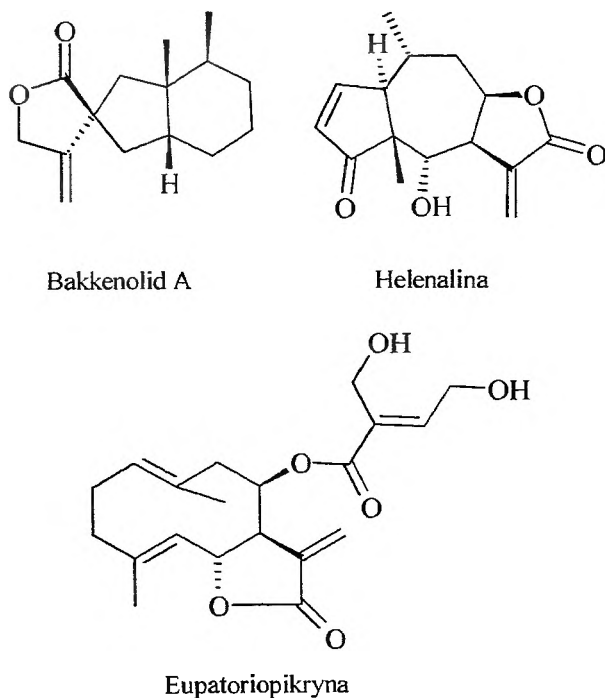
Alantolakton

Izoalantolakton

Ent-izoalantolakton

Rys. 13. Naturalne  $\alpha$ -metylenowe laktony seskwiterpenowe o właściwościach detergentnych

Nawrot wraz z Drożdżem i Holubem badali również laktony seskwiterpenowe wyizolowane z roślin złożonych (*Compositae*) i baldaszkowatych (*Umbelliferae*) oraz z grzybów rodzaju *Lactarius*. 33 spośród nich przetestowano pod kątem oddziaływania na wspomnianą już grupę szkodników magazynów zbożowych [46]. Najaktywniejszymi z nich okazały się bakkenolid, helenalina i eupatoriopikryna (rys. 14).

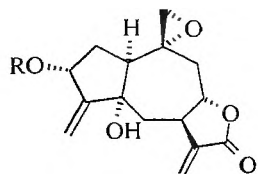


Rys. 14. Naturalne  $\alpha$ -metylenowe laktony seskwiterpenowe – najaktywniejsze antyfidanty szkodników magazynów zbożowych

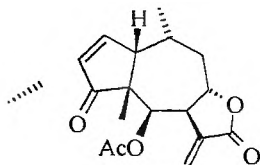
Nieco tylko słabsze to przedstawione na rys. 15 trilobolid, deacetyloarktolid i arktolid (wszystkie z grupy gwajanolidów), omawiany wcześniej laktaran laktarorufina A (rys. 11), linifolina, geigerinina i meksykanina [50] z pseudogwajanolidów oraz hirsutolid i knicyna z germakranolidów. Z grupy bakkenolidów, zawierających stosunkowo rzadko występujący spiranowy układ pierścienia laktonowego, należy dodać jeszcze homogonolidy A i B [51]. Przedstawiony na rys. 15 bisanbolangelon nie ma co prawda pierścienia laktonowego i pod tym względem nie przystaje do omawianej grupy, jest to jednak jeden z najaktywniejszych seskwiterpenów badanych przez Nawrotą i nie sposób go w tym miejscu pominąć [51–53].

Laktony seskwiterpenowe zbliżone budową do alantolaktanu wyizolowano również na Uniwersytecie w Iowa (Weimer i wsp.) z suszonych liści sadzka *Eupatorium quadrangulare* (*Compositae*) [54]. Elemanolid i 4-dezoksy-8-

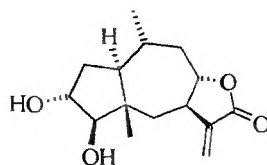




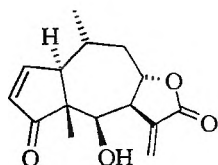
R = H Deacetyloarktylid

R = COCH<sub>3</sub> Arktolid

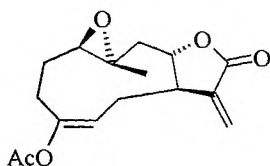
Linifolina A



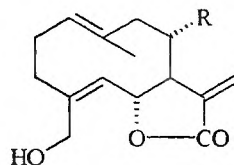

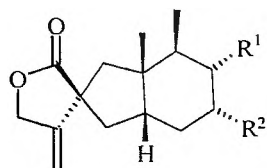
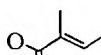
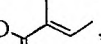
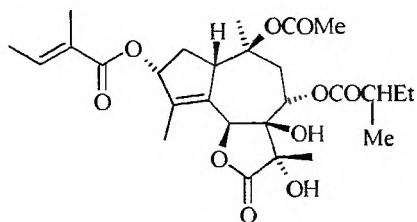
Geigerina



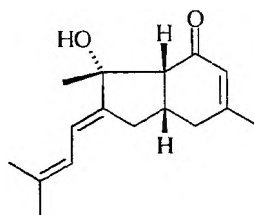
Meksykanina I



Hirsutolid

R =  KnicynaR<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> =  Homogynolid AR<sup>1</sup> = , R<sup>2</sup> = H Homogynolid B

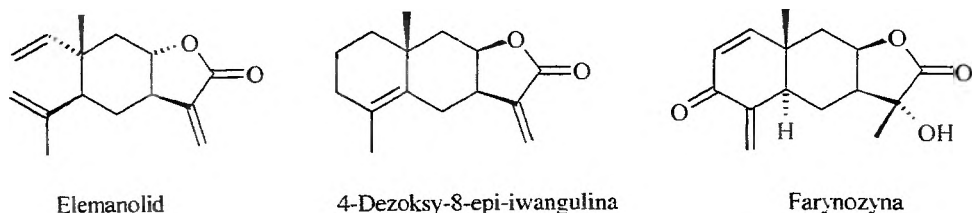
Trilobolid



Bisabolangelon

Rys. 15. Naturalne seskwiterpenowe deterenty pokarmowe szkodników magazynów zbożowych

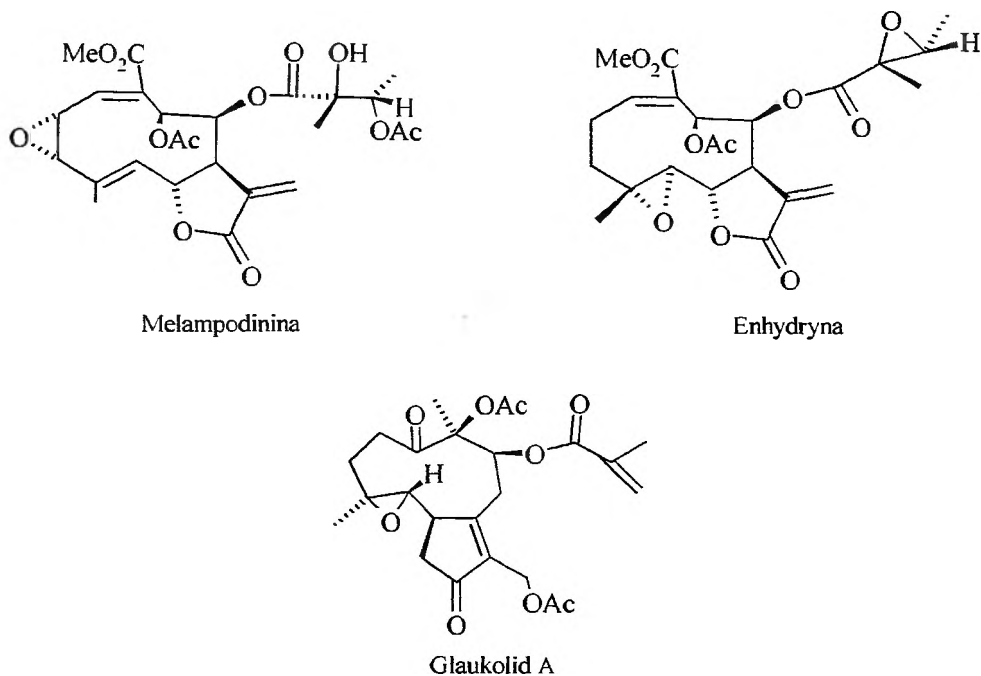
-epi-iwangulina (rys. 16) hamują żerowanie mrówek *Atta cephalotes*. Przetes-towane wraz z nimi alantolakton i izoalantolakton okazały się nieaktywne wobec tego gatunku owadów.



Rys. 16. Naturalne  $\alpha$ -metylenowe laktony seskwiterpenowe – antyfidanty mrówek *Atta cephalotes*

Farynozyna została znaleziona w krzewie pustynnym *Encelia farinos* przez Wisdoma i wsp. [55]. Jest ona głównym składnikiem zapewniającym tej roślinie odporność wobec szkodników. W stężeniu 2,1% hamuje żerowanie słonecznicy *Heliothis zea*. Stężenie odpowiadające naturalnej zawartości tego związku w roślinie powoduje, że zwierzęta wolą zginąć z głodu, niż zjeść nasycony nim pokarm.

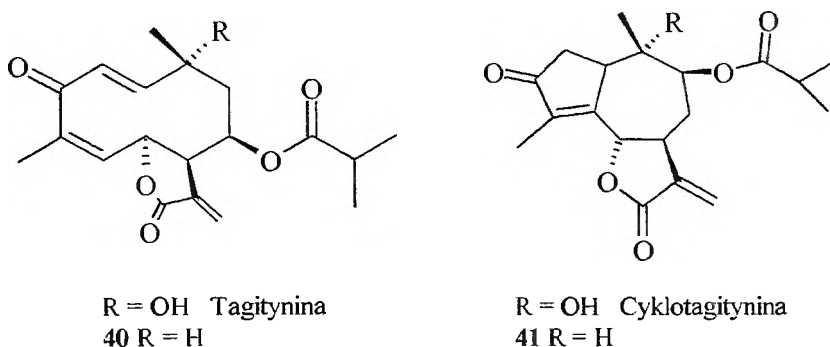
Smith i wsp. przeprowadzili testy biologiczne suchych ekstraktów z roślin rodzaju *Melampodium* (*Compositae*), które powodują zahamowanie wzrostu *Spodoptera frugiperda* [56]. Trzy najbardziej aktywne ich składniki: melampodininę, enhydrynę i glaukolid A (rys. 17) przebadano również pod kątem aktywności deterrentnej wobec tego samego gatunku. Pod względem bu-



Rys. 17. Antyfidanty z grupy germakranolidów, aktywne wobec *Spodoptera frugiperda*

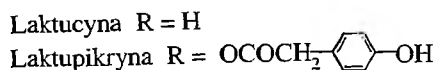
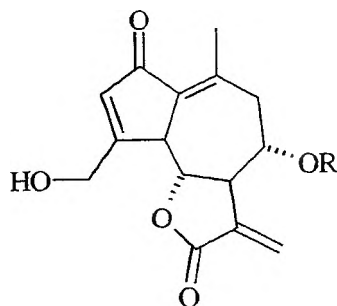
dowy należy zaliczyć je do germakranolidów. Wszystkie trzy okazały się antyfidantami. Melampodinina i glaukolid A były jednakowo aktywne, mimo że w różnym stopniu hamowały rozwój owadów. Enhydryna natomiast jest słabszym deterentem niż dwa pozostałe. Ich aktywność w porównaniu do innych znanych połączeń o takich właściwościach jest trudna do oszacowania.

$\alpha$ -Metylenolaktony tagitynina i cyklotagitynina, wyizolowane z *Tithonia diversifolia* [57], oraz ich deoksypochodne **40** i **41** były badane na aktywność deterentną wobec *Philasomia ricini* [58] (rys. 18). Oba związki naturalne okazały się 10-krotnie bardziej aktywne od swoich pochodnych.



Rys. 18. Naturalne laktony  $\alpha$ -metylenowe i ich syntetyczne pochodne

Aktywne antyfidanty wytwarza również cykoria podróżnik (*Cichorium intybus* L.). Częścią układu obronnego tej rośliny są seskwiterpenowe laktony laktucyna i laktupikryna (rys. 19), które można zaliczyć do gwajanolidów. Substancje te, wraz z należącą do grupy kumaryn i przedstawioną w II części



Rys. 19. Laktony seskwiterpenowe obecne w cykorii

artykułu cykoryną, stanowią skuteczną ochronę przeciwko większości roślinożernych owadów [59].

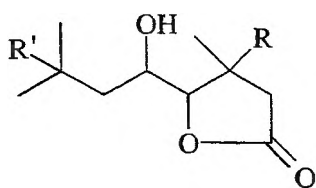
Grupa deterentów pokarmowych z funkcją laktonową została ostatnio poszerzona o laktony terpenoidowe, syntezowane przez zespół C. Wawrzeńczyka w Katedrze Chemii Akademii Rolniczej we Wrocławiu. Otrzymano cały szereg mono-, bi- i tricyklicznych laktonów o zawartości atomów węgla od 10 do 12 (rys. 20).

Spośród monocyklicznych  $\delta$ -hydroksy- $\gamma$ -laktonów najbardziej aktywny okazał się *trans* (4*S*, 5*S*, 1'*R*) izomer laktonu homoterpenowego 43. Oznaczony dla niego sumaryczny współczynnik aktywności w stosunku do chrząszczy trojszyka ulca jest bliski wartości maksymalnej. Izomer *cis* tego związku okazał się najbardziej aktywny wobec chrząszczy wołka zbożowego [60].

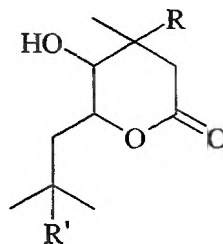
Moim udziałem w realizacji tego tematu badawczego była synteza bicyklicznych laktonów z układem limonenu i tricyklicznych z układem pinanu. Otrzymano je drogą kilkuetapowej syntezy z enancjomerycznych monoterpenu – (+) i (–) limonenu [61] alkoholi (+) i (–) perylowych [62] oraz (+) i (–)  $\alpha$ -pinenu [63]. W syntezach wykorzystano m.in. przegrupowanie Claise-na (w modyfikacji ortoocetanowej) oraz jodolaktonizację – reakcje znane z wysokiej stereoselektywności, co przy zastosowaniu substratów zawierających już jedno bądź dwa centra chiralne pozwoliło na otrzymanie optycznie czystych produktów z dobrą wydajnością. Wybór naturalnych terpenów jako substratów podyktowany był ich dostępnością i łatwą biodegradowalnością.

Laktony te, jak wykazały testy przeprowadzone w Instytucie Ochrony Roślin w Poznaniu, są aktywne wobec szkodników magazynów zbożowych, szczególnie uciążliwych i trudnych do zwalczania w naszej strefie klimatycznej: chrząszczy wołka zbożowego (*Sitophilus granarius* L.), chrząszczy i larw trojszyka ulca (*Tribolium confusum* Duv.) oraz larw skórka zbożowego (*Trogoderma granarium* Ev.) [62, 64]. Najlepszym antyfidantem jest związek 57, którego aktywność wobec wszystkich badanych owadów dorównuje najaktywniejszym spośród znanych antyfidantów, jakimi są azadirachtyna [65] czy bisabolangelon [53]. Jego enancjomer 58 jest nieco mniej aktywny wobec larw skórka zbożowego i trojszyka ulca, ale za to jako jedyny spośród przedstawionych związków jest antyfidantem wobec mszycy brzoskwiniowo-ziemniaczanej (*Myzus persicae*). Wysoką aktywnością charakteryzują się również związki 55 i 56, szczególnie wobec larw trojszyka ulca.

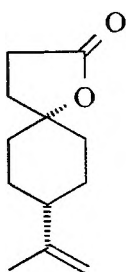
Stwierdzono, że wszystkie badane  $\gamma$ -spiroalaktony są bardzo dobrymi antyfidantami wobec larw trojszyka ulca oraz umiarkowanymi wobec chrząszczy tego szkodnika. Jodolaktony są zdecydowanie słabszymi antyfidantami od swoich analogów nie mających atomu jodu w cząsteczce. Eliminacja zarówno atomu jodu, jak i grupy hydroksylowej z utworzeniem wiązania podwójnego w pierścieniu cykloheksenowym, powoduje znaczny wzrost aktywności związków wobec wszystkich testowanych szkodników. Bicykliczne laktony z ukła-



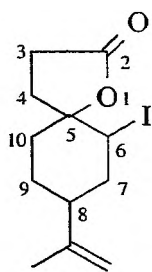
- 42 R= H, R' = H  
 43 R= H, R' = CH<sub>3</sub>  
 44 R= CH<sub>3</sub>, R' = H



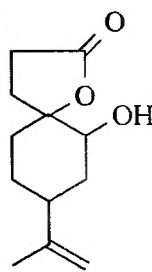
- 45 R=H, R'=H  
 46 R=H, R'=CH<sub>3</sub>  
 47 R=CH<sub>3</sub>, R'=H



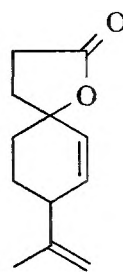
48



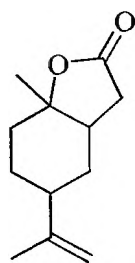
49 5R,6S,8R  
 50 5S,6R,8S



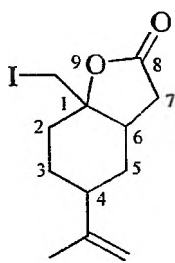
51 5R,6S,8R  
 52 5S,6R,8S  
 53 5S,6R,8R  
 54 5R,6S,8S



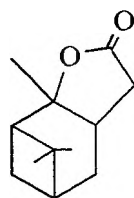
55 5R,8R  
 56 5S,8S



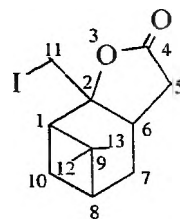
57 1R,4R,6R  
 58 1S,4S,6S



59 1R,4R,6R  
 60 1S,4S,6S



61 1R, 2S, 6R  
 62 1S, 2R, 6S



63 1R, 2S, 6R  
 64 1S, 2R, 6S

Rys. 20. Syntetyczne mono-, bi- i tricykliczne laktony terpenoidowe – aktywne antyfidanty szkodników magazynów zbożowych

dem limonenu o skondensowanych pierścieniach charakteryzują się wyższą aktywnością niż spirolaktony. Tricykliczne laktony z układem pinanu (61–64) są dobrymi antyfidantami wobec chrząszczy wołka zbożowego.

Stwierdzono, że aktywność związków w sposób istotny zależy od konfiguracji ich centrów chiralnych. Porównanie właściwości deterentnych enancjomerycznych par bicyklicznych laktonów z układem limonenu wskazuje, że bardziej aktywne są te, które otrzymano z 4*R*-limonenu lub z aldehydu 4*R*-perylowego.

W drugiej części monografii zostaną przedstawione antyfidanty o większych cząsteczkach. Jednak z punktu widzenia syntezy organicznej największą nadzieją są związki mono- i seskwiterpenowe.

#### PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] L. Munakata, *Pure Appl. Chem.*, 1975, **42**, 57.
- [2] L. M. Schoonhoven, *Ent. Exp. Appl.*, 1982, **31**, 57.
- [3] V. G. Dethier, L. Barton Browne, C. N. Smith, *J. Econ. Ent.*, 1960, **53**, 134.
- [4] J. A. Pickett, *Chem. Ber.*, 1988, **24**, 137.
- [5] A. Zabza, *Kosmos*, 1989, **38** (1), 155.
- [6] C. Wawrzeńczyk, *Studia Kieleckie*, 1991, **4/72**, 123.
- [7] J. Nawrot, *Prace Naukowe Instytutu Ochrony Roślin*, 1983, T. XXIV (zeszyt 2), 173.
- [8] M. S. Chadha, *Proc. Indian Natn. Sci. Acad.*, 1986, **B52**, Nr 1, 25.
- [9] J. Nawrot, J. Harmatha, I. Kostova, I. Ognyanow, *Biochem. Syst. Ecol.*, 1989, **17**, 55.
- [10] S. Noack, H. U. Schmidt, *Z. Angew. Ent.*, 1981, **92**, 202.
- [11] G. Srimannarayana, D. R. Rao, C. A., 1985, **103**, 173962.
- [12] R. Kuhn, J. Löw, A. Gauhe, *Chem. Ber.*, 1950, **83**, 448.
- [13] H. Buhr, R. Tobal, K. Schreiber, *Entomol. Exptl. Appl.*, 1958, **1**, 209.
- [14] V. Herout, *Endocrinological Frontiers in Physiological Insect Ecology*, Ed. A. Zabza and D. L. Denlinger, Wydawnictwo Politechniki Wrocławskiej, Wrocław 1988, 3.
- [15] C. C. Chang, K. Nakanishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 605.
- [16] A. G. Stephenson, *J. Chem. Ecol.*, 1982, **8**, 1025.
- [17] E. Bernays, C. de Luca, *Experientia*, 1981, **37**, 1289.
- [18] I. Kubo, I. Miura, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 6704.
- [19] K. H. Overton, H. H. Appel, R. P. Bond, *Tetrahedron*, 1963, **19**, 635.
- [20] C. S. Barnes, J. W. Loder, *Aust. J. Chem.*, 1962, **15**, 322.
- [21] I. Kubo, Y. Lee, M. Pettei, F. Pilkiewicz, K. Nakanishi, *J. Chem., Soc. Chem. Commun.*, 1976, 1013.
- [22] J. White, L. Burton, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 357.
- [23] K. Mori, H. Watanabe, *Tetrahedron*, 1986, **42**, 273.
- [24] H. J. Swarts, A. A. Verstegen-Haaksma, B. J. H. Jansen, A. de Groot, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 10083.
- [25] B. J. H. Jansen, A. de Groot, *Nat. Prod. Rep.*, 1991, **8**, 319.
- [26] A. de Groot, B. J. H. Jansen, A. A. Verstegen-Haaksma, H. J. Swarts, R. V. A. Orru, G. A. Stork, J. B. P. A. Wijnberg, *Pure Appl. Chem.*, 1994, **66**, Nr 10/11, 2053.
- [27] Y. Asakawa, G. P. Dawson, D. C. Griffiths, J.-Y. Lallemand, S. V. Ley, K. Mori, A. Mudd, M. Pezechk-Leclaire, J. A. Pickett, H. Watanabe, Ch. M. Woodcock, Z. Zhong-Ning, *J. Chem. Ecol.*, 1988, **14**, Nr 10, 1845.

- [28] I. Kubo, I. Ganjian, *Experientia*, 1981, **37**, 1063.
- [29] A. G. González, J. A. Jiménez, A. G. Ravelo, J. G. Sazatornil, I. L. Bazzocchi, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 697.
- [30] A. González, I. A. Jiménez, A. G. Ravelo, I. L. Bazzocchi, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 6637.
- [31] Y. Q. Tu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1991, 425.
- [32] N. Wakabayashi, W. J. Wu, R. M. Waters, R. E. Redfern, G. D. Mills, A. B. de Milo, *J. Nat. Prod.*, 1988, **51**, 337.
- [33] J. D. White, H. Shin, T. S. Kim, N. S. Cutshall, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 2404.
- [34] T. D. Hubert, D. F. Wiemer, *Phytochemistry*, 1985, **24**, 1197.
- [35] H. J. Bordoli, V. S. Shukla, R. P. Sharma, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 509.
- [36] N. Claydon, J. F. Grove, M. Pople, *Phytochemistry*, 1985, **24**, 937.
- [37] Y. Asakawa, M. Toyota, T. Takemoto, I. Kubo, K. Nakanishi, *Phytochemistry*, 1980, **19**, 2147.
- [38] W. M. Daniewski, M. Gomułka, P. Gluziński, J. Krajewski, E. Pankowska, K. Ptaszyńska, J. Sitkowski, E. Błoszyk, *Pol. J. Chem.*, 1992, **66**, 1249.
- [39] W. M. Daniewski, M. Gomułka, E. Pankowska, K. Ptaszyńska, E. Błoszyk, U. Jacobsson, T. Norin, *Phytochemistry*, 1993, **32**, 1499.
- [40] W. M. Daniewski, M. Gomułka, D. Przesmycka, K. Ptaszyńska, E. Błoszyk, B. Drożdż, *Phytochemistry*, 1995, **38**, 1161.
- [41] O. Sterner, R. Bergman, J. Kihlberg, B. Wickberg, *J. Nat. Prod.*, 1985, **48**, 279.
- [42] W. M. Daniewski, M. Gomułka, E. Błoszyk, U. Jacobsson, T. Norin, *Pol. J. Chem.*, 1997, **71**, 1254.
- [43] G. Magnusson, S. Thoren, J. Dahmen, K. Leander, *Acta Chem. Scand. B*, 1974, **28**, 841.
- [44] W. M. Daniewski, W. Kroszczyński, P. Skibicki, M. de Bernardi, G. Fronza, G. Vidari, P. Vita-Finzi, *Phytochemistry*, 1988, **27**, 187.
- [45] W. M. Daniewski, M. Gomułka, W. Anczewski, D. Truszczyńska, E. Błoszyk, B. Drożdż, *Pol. J. Chem.*, 1996, **70**, 1265.
- [46] J. Nawrot, B. Drożdż, M. Holub, *Herba Polonica*, 1985, t. XXXI, nr 3-4, 209.
- [47] J. Nawrot, E. Błoszyk, H. Grabarczyk, B. Drożdż, *Prace Naukowe Instytutu Ochrony Roślin*, 1982, T. XXIV (zeszyt 1), 37.
- [48] M. Kiełczowski, J. Nawrot, B. Drożdż, *Mat. XIX Sesji Naukowej IOR*, 367.
- [49] M. Streibl, J. Nawrot, V. Herout, *Biochem. Syst. Ecol.*, 1983, **11**, nr 4, 381.
- [50] E. Błoszyk, A. Dudek, Z. Kosturkiewicz, U. Rychłewska, W. M. Daniewski, M. Gomułka, J. Nawrot, M. Buděšínský, S. Vašíčková, M. Holub, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1989, **54**, 1903.
- [51] J. Nawrot, E. Błoszyk, J. Harmatha, L. Novotný, B. Drożdż, *Acta Entomol. Bohemoslov.*, 1986, **83**, 327.
- [52] J. Nawrot, E. Błoszyk, J. Harmatha, L. Novotný, *Z. Angew. Ent.*, 1984, **98**, 394.
- [53] J. Nawrot, J. Harmatha, L. Novotný, *Biochem. Syst. Ecol.*, 1984, **12**, nr 1, 99.
- [54] A. L. Okunade, D. F. Wiemer, *Phytochemistry*, 1985, **24**, 1199.
- [55] C. S. Wisdom, J. T. Smiley, E. Rodriguez, *J. Econ. Entomol.*, 1983, **76**, 993.
- [56] C. H. Smith, K. M. Kester, N. H. Fisher, *Biochem. Syst. Ecol.*, 1983, **11**, 377.
- [57] N. C. Barnach, R. P. Sharma, K. P. Madhusudan, G. Thyagarajan, W. Herz, R. Murari, *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 1831.
- [58] D. N. Sarma, N. C. Barua, R. P. Sharma, *Chem. Ind.*, 1985, 167.
- [59] S. B. Rees, J. B. Harborne, *Phytochemistry*, 1985, **24**, 2225.
- [60] T. Olejniczak, M. Grabarczyk, J. Nawrot, C. Wawrzeńczyk, *Biotechnologia*, 2000, **3** (50), 106.
- [61] E. Paruch, Z. Ciunik, C. Wawrzeńczyk, *Eur. J. Org. Chem.*, 1998, 2677.

- [62] E. Paruch, Z. Ciunik, J. Nawrot, C. Wawrzeńczyk, *J. Agric. Food Chem.*, 2000, 48, 4973.
- [63] E. Paruch, Z. Ciunik, C. Wawrzeńczyk, *Liebigs Ann.*, 1997, 2341.
- [64] E. Paruch, J. Nawrot, C. Wawrzeńczyk, *Pest M. Sci.* (zgłoszone do druku).
- [65] J. Nawrot, J. Harmatha, E. Błoszyk, *Proc. 4<sup>th</sup> Int. Work. Conf. Stored-Product Protection*, ed. E. Donahaye, S. Navarra, Tel Aviv, Israel, wrzesień 1986, 591.

Praca wpłynęła do Redakcji 23 maja 2000



**NATURALNE I SYNTETYCZNE  
ANTYFIDANTY OWADÓW. CZĘŚĆ II**  
**NATURAL AND SYNTHETIC  
INSECT ANTIFEEDANTS. PART II**

**Edyta Paruch**

*Katedra Chemii, Akademia Rolnicza we Wrocławiu  
ul. Norwida 25, 50-375 Wrocław  
e-mail@paruch.ozl.ar.wroc.pl*

---

Abstract  
Diterpeny i diterpenoidy  
Triterpenoidy  
Zdegradowane limonoidy  
Alkaloidy  
Lignany i flawonoidy  
Antyfidanty kumarynowe  
Mechanizm działania deterentów pokarmowych owadów  
Piśmiennictwo cytowane

---

## ABSTRACT

Antifeedants, chemicals which prevent insects from feeding, have been at the centre of interest of researchers for the last forty years. Most of them are of natural origin, being a part of plant protective system. Antifeedants of following groups: diterpenoids (including degraded limonoids), triterpenoids, alkaloids, lignanes, flavonoids, and coumarin derivatives, are presented here.

The most numerous group of diterpenoids are clerodanes, isolated mainly from plants of *Teucrium* genus [17]. Clerodin (fig. 2) [8–12], ajugarin (fig. 1) [1, 2] and jodrellin (fig. 3) [18] are the best known members of this group. The second large group are limonoids, belonging to tetranortriterpenes, found mainly in plants of *Meliaceae* and *Rutaceae* family. The main compound of this group is azadirachtin (fig. 10), isolated from *Azadirachta indica* (*Meliaceae*) [37], which is considered to be the most potent of all known antifeedants ones [36, 58]. Not being harmful to mammals, it displays strong feeding deterrent activity towards a great number of insect species. Huge amount of limonoids has been found in plants (figs 11–13, 15) [60–69]. Advanced studies on the synthesis and correlation between chemical structures and biological activity for clerodanes [3–7, 11, 12, 19–25] and limonoids [48–58, 61, 70–74] have been carried out. Synthetic fragments of natural antifeedants, which exhibit activity comparable to the natural compounds, are also presented (figs 1, 3, 10) [3–5, 19, 48].

Degraded limonoids are the natural and synthetic diterpenoid compounds, the structures of which are fragments of natural limonoids (figs 16–19). Great interest has been taken in this group for the last 10 years [76–90].

Some alkaloids are also presented here (figs 20–22), as they are one of the first known insect antifeedants [92–96]. They are active towards different insect species [97–103], including stored grain pests [91]. Feeding deterrents of lignanes [105, 106] and flavonoids [107] are shown on fig. 24. The last presented group are coumarin derivatives (fig. 25), active against *Spodoptera litura* [108, 109]. In this case studies on structure-activity correlation were carried out as well (fig. 26 — the most active synthetic coumarin antifeedants).

The perception of antifeedants at the sensory level may involve different mechanisms [44]. Feeding deterrents may stimulate specialized receptors — deterrent receptors — or they may modify the activity of receptors tuned to other compounds and thus alter the sensory code. There is also a hypothesis, based on electrophysiological data, that the impulses from different receptors are not received independently, but in a complexed form. Modification of this neural code changes insect's behaviour.

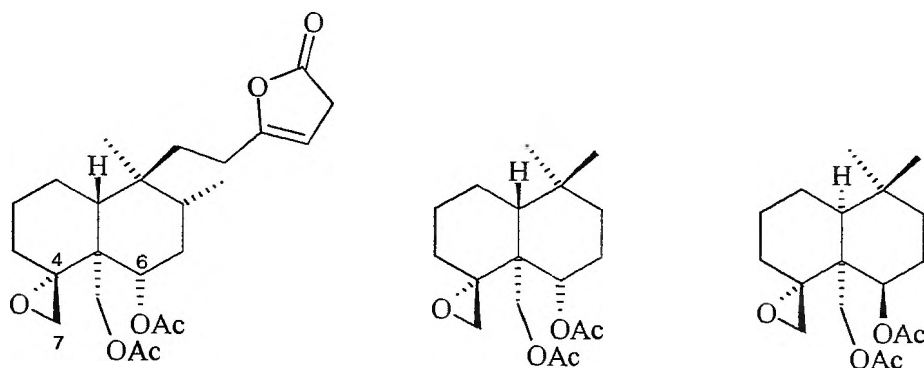
On the basis of biological data it has been postulated that polyphagous insects are less sensitive to antifeedants than more specialised species [116–118].

---

---

## DITERPENY I DITERPENOIDY

Niewątpliwie najważniejszą grupą antyfidantów wśród diterpenów są związki klerodanowe, wyizolowane z roślin rodzaju *Teucrium* (*Labiatae*). Głównym ich źródłem jest dąbrowka *Ajuga remota*, roślina znana z tego, że nie jest atakowana przez żadne owady. W 1976 r. I. Kubo na uniwersytecie w Kalifornii wyizolował i określił strukturę 5 związków z tej grupy, wśród których głównym składnikiem była ajugaryna I [1] (rys. 1). Okazała się ona silnym deterentem pokarmowym wobec wielu gatunków owadów. Wykazuje przy tym charakterystyczną dla antyfidantów selektywność działania, np. pozostaje obojętna wobec mszycy brzoskwińowo-ziemniaczanej (*Myzus persicae*), podczas gdy jej aktywność wobec taniśnia krzyżowiaczka (*Plutella xylostella*) oraz sówki *Spodoptera exempta* jest wysoka [2].



Ajugaryna I

6-OH Ajugaryna II

4,7-diol Ajugaryna III

1

2

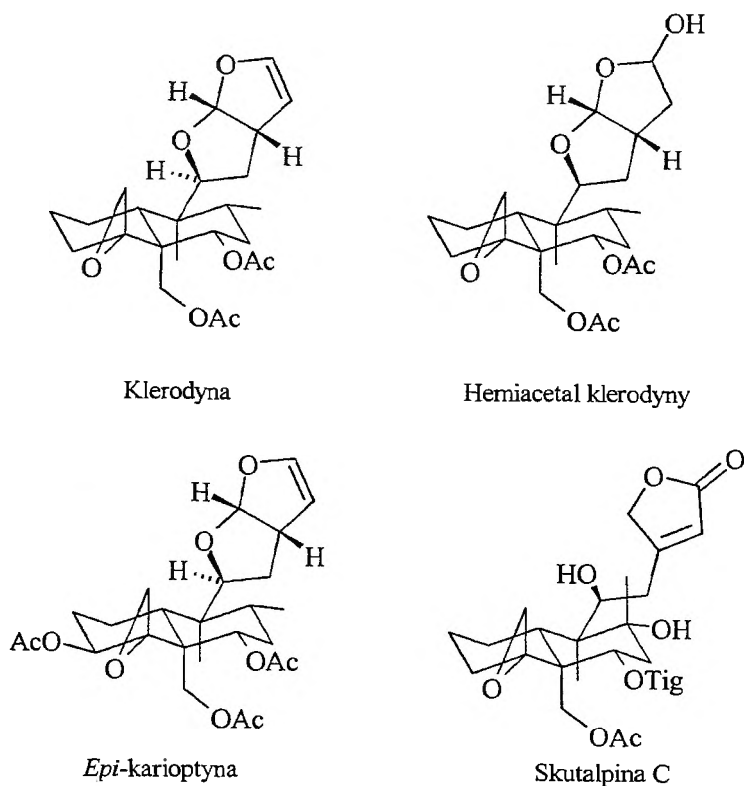
Rys. 1. Pierwsze znane antyfidanty klerodanowe i ich syntetyczne analogi o wysokiej aktywności

Związek ten zawiera elementy budowy wrażliwe na kwasy i 6 centrów stereogenicznych. Jego syntezę rozpoczęto od budowy odpowiednio podstawionego szkieletu dekalinowego, co dało okazję do ciekawych obserwacji. Już *trans* podstawiony epoksydiocetan **1** wykazywał znaczną aktywność wobec szarańczy wędrownej (*Locusta migratoria*), ale i izomer *cis* (**2**), mimo innej budowy stereochemicznej, ma tego rodzaju właściwości, chociaż są one mniej intensywne [3–5].

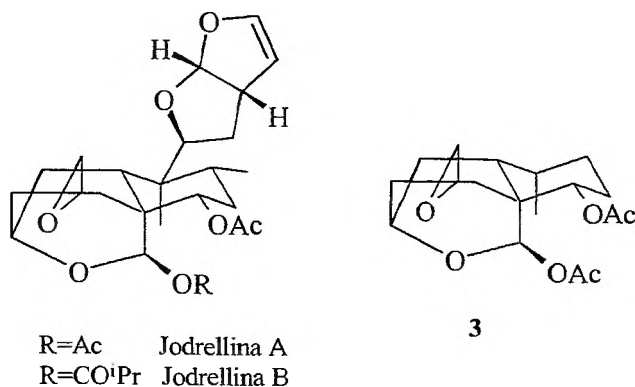
Aktywność izomeru *trans* wobec szarańczy wędrownej odpowiada aktywności naturalnie występującego hemiacetalu klerodyny, a równomolowa mieszanina obu izomerów osłabia żerowanie tego szkodnika o 70% [6]. Jednak nawet małe zmiany w budowie związków **1** i **2** likwidują ich właściwości deterentne. Pełna synteza ajugaryny podana przez Leya i wsp. obejmuje 12 etapów [7].

Jednym z najdawniej znanych przedstawicieli tej grupy jest klerodyna (rys. 2), wyizolowana z roślin leczniczych rodzaju ożanek (*Teucrium*). Pierwsze próby określenia jej struktury pojawiły się w 1961 r. [8, 9], ostatecznej korekty dokonano w 1979 r. [10], a w latach 90. jej syntezą zainteresowali się Lallemand i wsp. [11, 12]. Innym przykładem jest 3-*epi*-karioptyna, którą znaleziono w rosnącym w Indiach drobnym krzewie *Clerodendrum inerme*, znanym z tego, że nie jedzą go ani bydło, ani owce [10]. Aktywnym antyfidantem jest również skutalpina C, wyizolowana z *Scutellaria alpina*, osłabiająca żerowanie larw sówki bawełnowki (*Spodoptera littoralis*) [13].

Ciągle pojawiają się doniesienia o izolacji nowych związków klerodanowych [14–16]. Przegląd struktur poznanych dotąd naturalnych związków klerodanowych oraz biosyntetyczny szlak ich powstawania można znaleźć w obszernym opracowaniu Merritta i Leya [17]. Stosunkowo niedawno wyizolowano bardzo aktywne antyfidanty z tej rodziny z drobnych krzewów rosnących w Hiszpanii (*Scutellaria woronowii*). Dokonano tego w laboratorium Jodrella w Londynie (Kew Gardens) i dlatego nazwano je jodrellinami [18]. Jodrellina B (rys. 3) okazała się o wiele bardziej aktywna wobec szarańczy *Locusta migratoria* niż wszystkie dotąd poznane antyfidanty z tej rodziny.



Rys. 2. Antyfidanty klerodanowe



Rys. 3. Naturalne jodrelliny i ich aktywny biologicznie syntetyczny fragment

Próby syntezy jodrelliny są w toku. W badaniach współpracują zespoły z Cambridge (Ley i wsp.) oraz uniwersytetu w Salamance (Diez-Martin) [19]. Zsyntezowali oni związek 3 będący fragmentem jodrelliny. Badania biologiczne wykazały, że ma on średniej mocy aktywność wobec szarańczy wędrowniej.

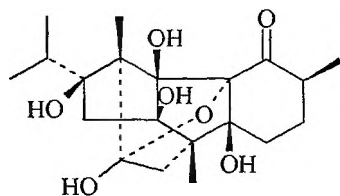
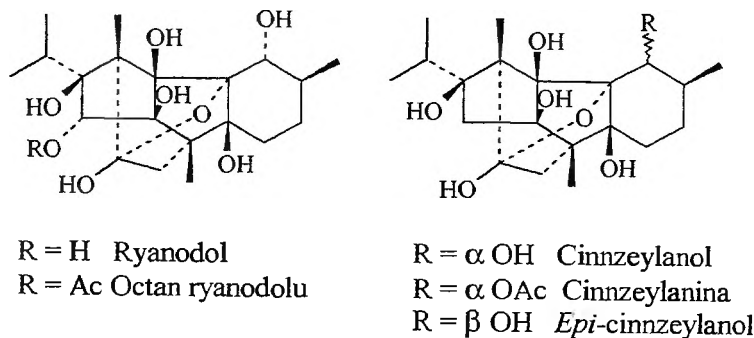
Również i dla tej grupy deterentów nie zaniechano prób ustalenia zależności aktywności od struktury. Badania na ten temat przeprowadziły współpracujące ze sobą zespoły z Wielkiej Brytanii i Hiszpanii [20]. Mimo odkrycia bardzo dużej ilości diterpenoidów z roślin rodzaju *Teucrium*, tylko niektóre okazały się aktywne. Analiza ich struktury prowadzi do wniosku, że aktywność zależy zarówno od konfiguracji części dekalinowej, jak i łańcucha bocznego. Zespół przebadał ponadto 19 związków klerodanowych, dokonując małych zmian w strukturze naturalnych aktywnych antyfidantów. Do testów biologicznych użyto dwóch gatunków owadów: sówki bawełnowki (*Spodoptera littoralis*) i słonecznicy orzęzówki (*Heliothis armigera*). Stwierdzono, że nawet małe zmiany w dowolnej części molekuly mogą powodować duże zmiany aktywności. Zauważono, że ważne dla aktywności jest połączenie ugrupowania epoksydowego na atomie C-4 z podstawnikiem acetoksymetylowym na atomie węgla 5, występujące m.in. w ajugarynie – ale deterentami mogą być również związki bez tych funkcji. W ogólnej konkluzji stwierdzono, że nie można przypisać aktywności wyłącznie niektórym fragmentom cząsteczek ani konkretnemu podstawnikowi. Ponadto wyniki różniły się w zależności od gatunku owadów (jednego z dwu użytych do badań), co jest wspomnianą już, typową cechą antyfidantów.

Ostatnio obszerne badania nad powiązaniem aktywności i struktury antyfidantów klerodanowych przeprowadził również de Groot ze wsp. [21, 22]. Tym razem tematem ich był nie układ dekalinowy, ale druga część molekuly klerodanów. Zsyntezowano szereg związków o strukturze furofuranowej, obecnej m.in. w jodrellinie i klerodynie [21], o strukturze butenolidowej, występują-

cej m.in. w ajugarynie i skutalpinie C oraz furanowej, którą również można znaleźć w tej grupie związków [22]. Badano wpływ zmian strukturalnych, w tym redukcji wiązań podwójnych i obecności różnych podstawników, na aktywność związków wobec larw bielinka kapustnika (*Pieris brassicae*). W szczególności sprawdzano, czy obecność grupy hydroksylowej w pierścieniu furofuranowym, upodabniająca ten układ do fragmentu jednego z najlepszych spośród znanych antyfidantów – azadirachtyny (rys. 12), nie ma znaczącego wpływu na aktywność deterentną związków. Okazało się jednak, że nie istnieje taka korelacja. W badaniach nad układami butenolidowym i furanowym udało się otrzymać kilka antyfidantów o średniej mocy. W ogólnej konkluzji stwierdzono, że aktywność antyfidantów wzrasta wraz ze zwiększeniem elektrofilowych właściwości molekuly.

Synteza i właściwości chemiczne związków klerodanowych są przedmiotem intensywnych badań w ciągu ostatnich 10 lat [23–25]. Niektóre klerodany mają też inne, bardzo ciekawe właściwości biologiczne w odniesieniu do owadów, jako że pomysłowość natury jest nieograniczona [26].

Znanych jest również kilka innych, znacznie mniejszych niż klerodany grup antyfidantów diterpenowych. Jedną z nich są związki wyizolowane z występującego w klimacie podzwrotnikowym drzewa *Persea indica* i nazwane ryanoidami (rys. 4) [27]. Ich aktywność biologiczną badano wobec sówki ba-

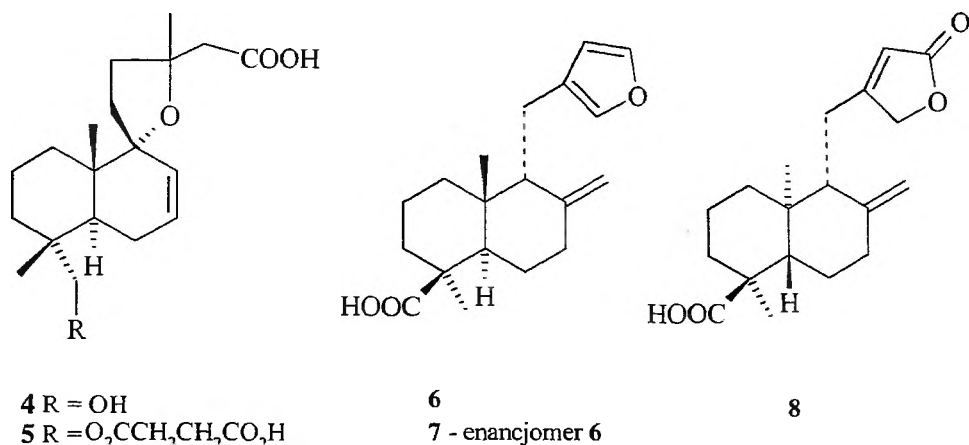


Cinnzeylanon

Rys. 4. Naturalne antyfidanty grupy ryanoidów

wełnowki azjatyckiej (*Spodoptera litura*). Najsilniejsze właściwości deterentne spośród nich mają: *epi*-cinnzeylanol, cinnzeylanol i ryanodol, nieco słabsze – cinnzeylanon, a następnie cinnzeylanina i octan ryanodolu. Związki te są ponadto insektycydami, np. ryanodol jest bardzo toksyczny wobec much domowych i karaluchów. Toksyczność ryanoidów pojawia się jednak przy dawkach kilkunastokrotnie większych niż te, które wystarczają do zaobserwowania aktywności deterentnej.

Aktywnym antyfidantem dla mszycy zbożowej południowej (*Schizaphis graminum*) okazały się diterpenowe kwasy karboksylowe przedstawione na rys 5. Rose i wsp. przebadali ich jedenaście, w tym dziewięć z dobrym rezultatem [28]. Najaktywniejsze to związki 4–6 i 8. Kwas oznaczony numerem 7 jest prawie dwa razy mniej aktywny od swojego enancjomeru 6, co potwierdza tezę, że droga do otrzymania syntetycznych antyfidantów powinna prowadzić przez syntezę czystych optycznie izomerów.

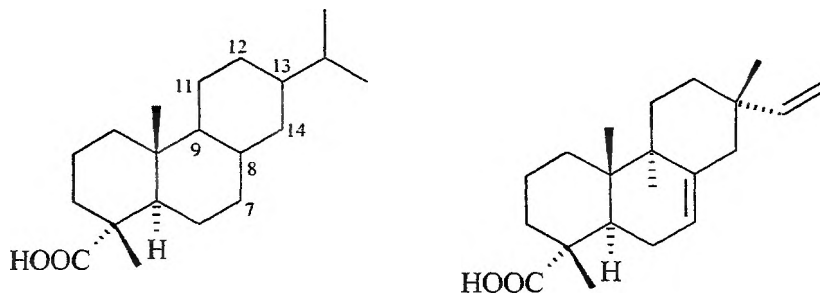


Rys. 5. Diterpenowe kwasy karboksylowe – antyfidanty wobec mszycy zbożowej południowej

Schuh i Benjamin przebadali również wpływ 7 dostępnych w sprzedaży kwasów z żywicy sosny Banksa (*Pinus banksiana*) na larwy *Neodiprion dubiosus*, *N. rugifrons* oraz *N. lecontei*, żerujących na tym drzewie (rys. 6) [29]. Celem badań było ustalenie, czy te łatwo osiągalne na rynku związki mogłyby znaleźć zastosowanie i zastąpić szerokie spektrum pestycydów stosowanych przeciw wymienionym szkodnikom. Z całej tej grupy najbardziej aktywny okazał się kwas 12. Wszystkie pozostałe również są antyfidantami, ale przy wyższych stężeniach. Ponieważ związki te występują w obfitości w żywicy sosnowej, autorzy uważają, że są one pierwszymi potencjalnymi kandydatami do naturalnej kontroli monofagów ogalających drzewa z liści.

Inne antyfidanty diterpenowe zostały wyizolowane przez Kubo i wsp. z su-

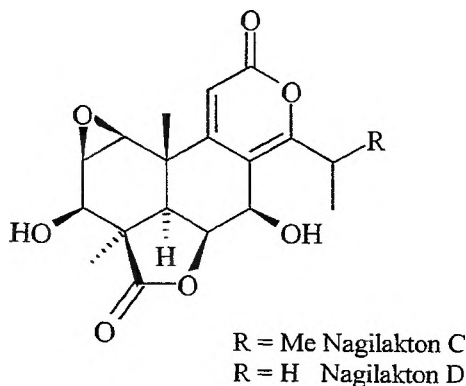
chych liści *Podocarpus gracilior* (*Podocarpaceae*) [30]. Inspiracją do podjęcia tej pracy były szczególne właściwości tej rośliny — owadobójcze, hamujące wzrost i linienie owadów oraz aktywność deterentna. Do badań użyto czterech



- 9 wiązanie podwójne 7,8 i 13,14  
 10 wiązanie podwójne 8,9, 11,12 i 13,14  
 11 wiązanie podwójne 8,14 i 13,15  
 12 wiązanie podwójne 8,9 i 13,14

13

Rys. 6. Diterpenowe kwasy karboksylowe izolowane z żywicy sosnowej — deterenty pokarmowe szkodników sosnowych



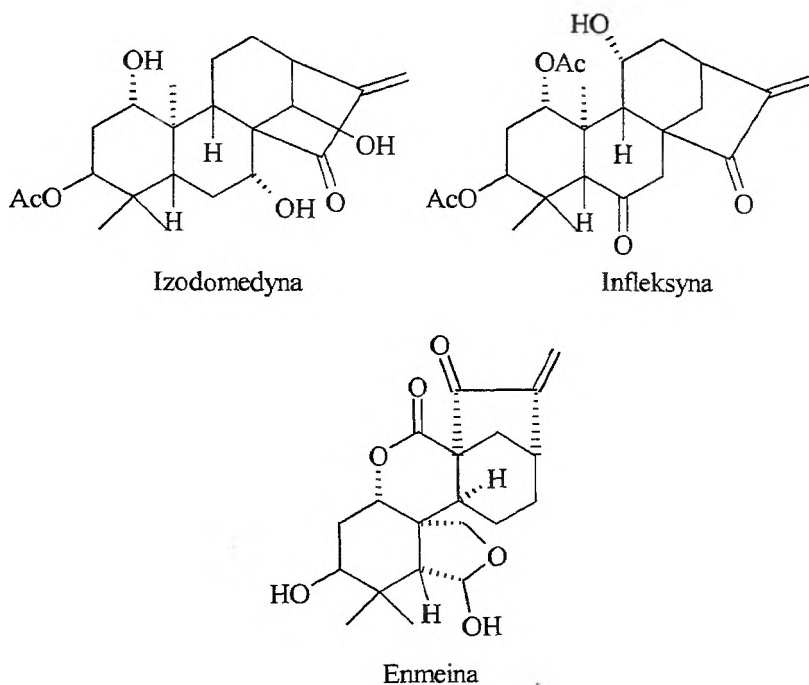
Rys. 7. Laktonowe antyfidanty diterpenowe

gatunków owadów. Dwa najbardziej aktywne związki wyodrębnione w wyniku ekstrakcji to nagilakton C oraz nagilakton D (rys. 7). Oba już w bardzo małych stężeniach hamują żerowanie słonecznicy *Heliothis zea* i sówki *Spodoptera frugiperda*.

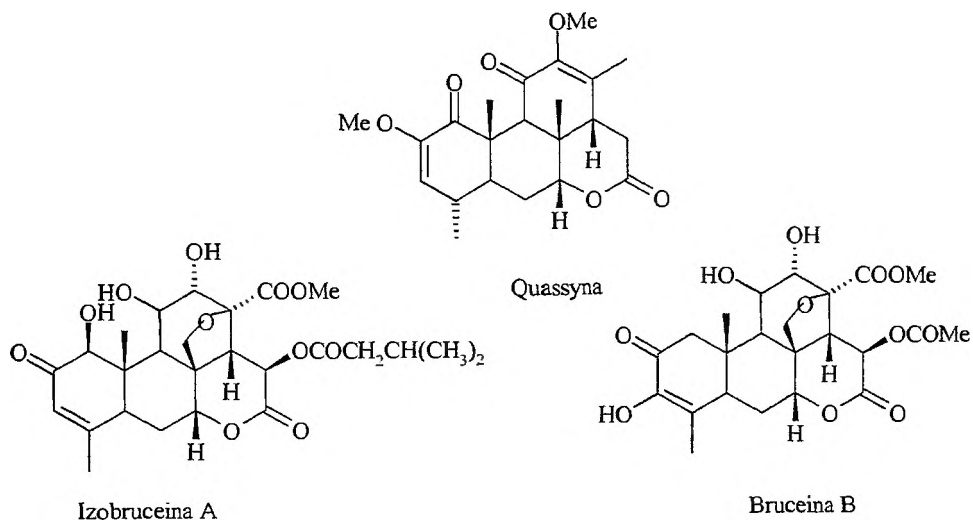
Izodomedyna, wyizolowana kilka lat wcześniej z suchych liści *Isodon shikokianus* var. *intermedias* (*Labiatae*) również przez Kubo — z innym tym razem zespołem współpracowników — hamuje żerowanie *Spodoptera exempta* [31]. Deterentami pokarmowymi owadów okazały się ponadto infleksyna, izolowana z *Isodon inflexus* [32] i enmeina, którą znaleziono w *Isodon trichocarpus* oraz *I. japonicus* (rys. 8).



Przykładem antyfidantów diterpenowych zawierających ugrupowanie laktonowe są quassinoidy. Wyekstrahowano je z wielu roślin rodziny *Simarubaceae*. Wiele z nich ma interesujące, różnorodne właściwości biologiczne, jak np.



Rys. 8. Naturalne  $\alpha$ -metylenowe ketony diterpenowe



Rys. 9. Quassinoidy — aktywne deterenty pokarmowe wielu gatunków owadów

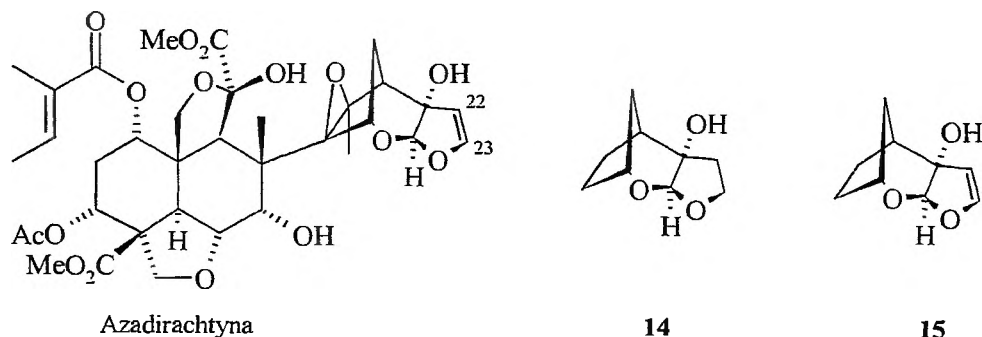
antymalaryczne czy bakteriobójcze. Znane są też ich działania owadobójcze oraz hamujące wzrost i żerowanie niektórych gatunków, jak *Spodoptera frugiperda* i *Heliothis virescens* (jednego z najgroźniejszych szkodników upraw tytoniu w Ameryce) [33]. Ich aktywność deterentną stwierdzono ponadto dla *Epilachna virescens*, *Spodoptera eridania* [34] oraz mszycy brzoskwiowo-ziemniaczanej (*Myzus persicae*) [35]. Quassinoidy są bardzo liczną grupą związków. Na rys. 9 przedstawiono 3 najbardziej aktywne wobec tego ostatniego gatunku. Najsilniejszym deterentem jest quassyna, nie wykazująca przy tym żadnej fitotoksyczności. Izobruceina A i bruceina B są nieco mniej aktywne i cechuje je pewna toksyczność wobec roślin.

### TRITERPENOIDY

Jednym z najdawniej znanych, a zarazem najbardziej aktywnych antyfidantów jest azadirachtyna (rys. 10). Należy ona do grupy związków tetranortriterpenowych, zwanych limonoidowymi. Wyizolowano ją z nasion miodli indyjskiej (*Azadirachta indica*, *Meliaceae*), drzewa występującego w Afryce i w południowej Azji, gdzie chrząszcze strąkowców przynoszą ogromne straty w plonach. Azadirachtyna jest aktywna wobec ponad 60 gatunków owadów, w tym szarańczy wędrowniej (*Locusta migratoria*), szarańczy pustynnej (*Schistocerca gregaria*) oraz wielu innych polifagów [36]. Wyizolowano ją w 1968 r. (Morgan i Butterworth na uniwersytecie w Keele) [37], a strukturę określono w pełni 18 lat później (S. Ley i wsp.) [38–41].

Azadirachtyna jest jednym z najbardziej aktywnych antyfidantów przeciwko motyłom — już w stężeniu 10 ppm daje 100% śmiertelności owadów [36]. Oprócz deterentności wykazuje bardzo różnorodne działania, jak m.in. zahamowanie wzrostu i rozwoju owadów oraz toksyczność wobec niektórych gatunków.

Spośród znanych antyfidantów azadirachtyna jest najbardziej obiecującym związkiem, ponieważ spełnia większość warunków wymienionych na

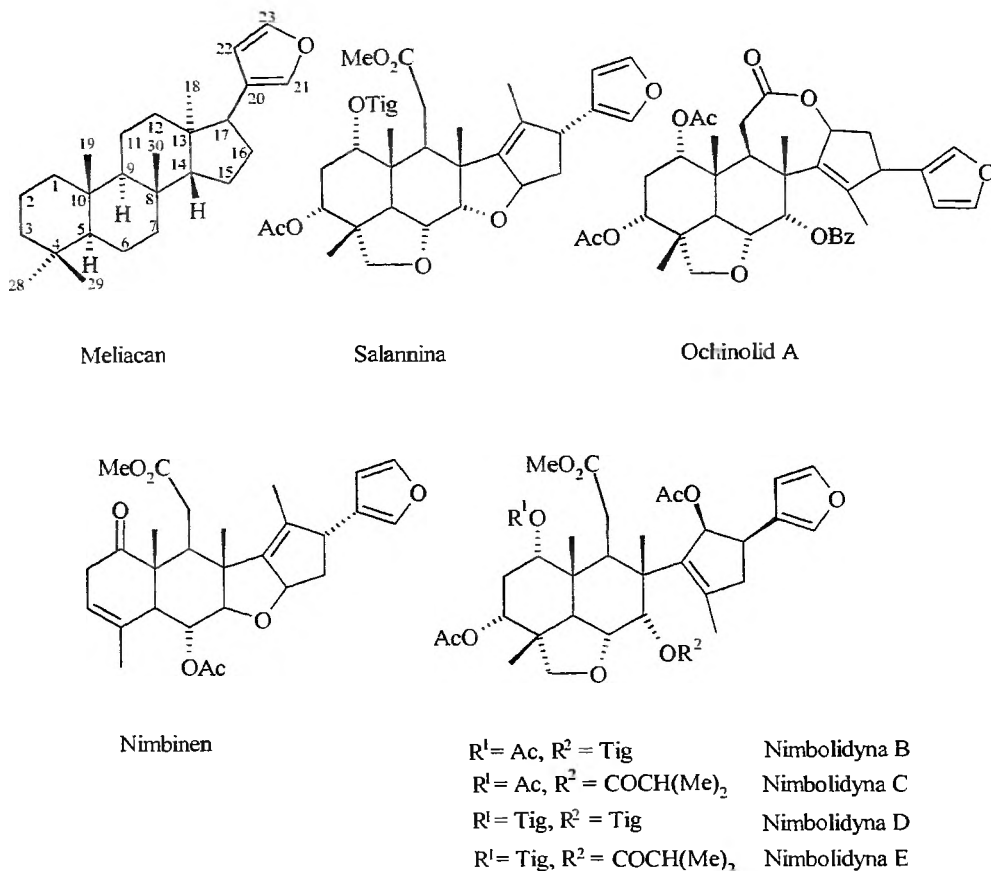


Rys. 10. Azadirachtyna i jej syntetyczne, aktywne biologicznie fragmenty

wstępie tego rozdziału. Nie wykazuje żadnej toksyczności wobec ludzi i innych kręgowców [42, 43], a jej fitotoksyczność w efektywnych stężeniach jest znikoma bądź żadna [44, 45]. Nie ma również smaku ani zapachu odczuwanych przez ludzi. Jej aktywność deterentną przetestowano dla bardzo wielu gatunków owadów i potwierdzono ją dla 90% z nich [45], w tym dla wielu powszechnie występujących szkodników. Jest aktywna przy bardzo małych stężeniach – np. żerowanie szarańczy pustynnej hamuje już przy stężeniu 40  $\mu\text{g}/\text{l}$  (0,04 ppm), co odpowiada w przybliżeniu 1  $\text{ng}/\text{cm}^2$  [37, 46]. Co prawda jest to związek labilny i wrażliwy na światło, ale wiele testów polowych dało dobre rezultaty. Przypuszcza się, że jest to spowodowane bardzo szybkim wchłanianiem go przez rośliny, co zapobiega rozkładowi na skutek działania słońca. Nie wydaje się też, aby biodegradacja azadirachtyny zachodziła trudno – już dwa tygodnie po zastosowaniu nie obserwuje się jej działania deterentnego. Również ekstrakcja tego związku nie sprawia trudności. Jego stężenie w nasionach miodli jest co prawda niewysokie, ale surowiec ten jest dostępny w obfitości, a azadirachtyna rozpuszcza się w wielu polarnych rozpuszczalnikach, jak woda, DMSO, etanol czy metanol. Mimo to cena azadirachtyny, która jest już dostępna na rynku [47], jest bardzo wysoka. Wiąże się to ze zmuśnym i kosztownym procesem jej oczyszczania.

Synteza azadirachtyny, związku nietrwałego zarówno w środowisku kwaśnym, jak i zasadowym, wrażliwego na światło, zawierającego szesnaście centrów stereogenicznych i mającego wiele atomów tlenu jest niemałym wyzwaniem. Od wielu lat zajmuje się tym Steven V. Ley ze wsp. na uniwersytecie w Cambridge [48–54]. Intensywne prace są prowadzone również w naukowych placówkach Japonii i Stanów Zjednoczonych [55–57]. Prace chemików nad syntezą azadirachtyny do początku lat 90. zostały zebrane w opracowaniu Leya, Venholma i Wooda [58]. Jest oczywiste jednak, że nie znajdzie ona zastosowania przemysłowego. Prowadzi się więc intensywne badania nad sposobem działania naturalnie występujących antyfidantów oraz zależnością między ich strukturą a aktywnością deterentną. Jedną z metod podejścia do tego problemu jest synteza fragmentów związków naturalnych, które następnie poddaje się testom biologicznym. W przypadku azadirachtyny aktywność pojawia się w strukturze zawierającej tricykliczny układ dihydrofuranowy. Przedstawione na rys. 10 syntetyczne związki **14** i **15** okazały się aktywne wobec sówki bawełnówki (*Spodoptera littoralis*), groźnego szkodnika plantacji bawełny, z intensywnością zbliżoną do azadirachtyny [48].

Limonoidy, których najbardziej znanym przedstawicielem jest azadirachtyna, to bardzo liczna grupa związków naturalnych. Większość z nich wyizolowano z roślin leczniczych używanych od lat w medycynie naturalnej, należących głównie do rodziny *Meliaceae* i *Rutaceae*, a także, rzadziej, *Cneoraceae* i *Simaroubaceae*. Wyizolowano ponad 300 związków tej grupy, a badania dotyczące aktywności biologicznej wykonano i opublikowano jak dotąd dla około

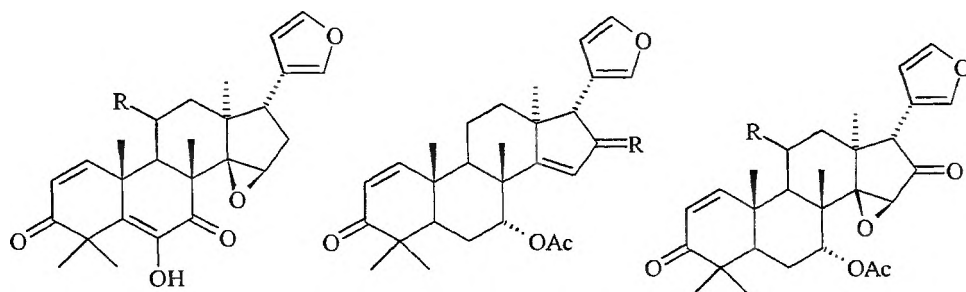
Rys. 11. Antyfidanty grupy *C-seco* limonoidów

osiemdziesięciu. Wspólnym elementem ich struktury jest mniej lub bardziej zmodyfikowany układ meliacanu (rys. 11). W zależności od tego, który pierścień uległ przegrupowaniu, podzielono je na kilka grup [59].

Azadirachtyna należy do związków mających układ meliacanu z utlenionym pierścieniem C, nazywanych *C-seco* limonoidami. Jest to najbardziej aktywna biologicznie grupa związków limonoidowych. Należą do niej również takie bardzo aktywne deterenty pokarmowe owadów, jak salannina, nimbinen i nimbolidyny A–E, wyizolowane z roślin rodzaju *Azadirachta* oraz *Melia* [60] (rys. 11). Ukazany na rysunku ochinolid A jest drugim, obok azadirachtyny, limonoidem, dla którego podjęto trud syntezy. Otrzymywanie jego fragmentu prezentują A. Fernández-Mateos i wsp. [61].

Drugą bardzo aktywną grupą antyfidantów są limonoidy z nienaruszonym pierścieniem *apo-eupholowym*. Najważniejsze z nich to: cedrelon, antotekol, azadiron, azadiradion, epoksyazadiradion, sendanina, trichirokanina, to-

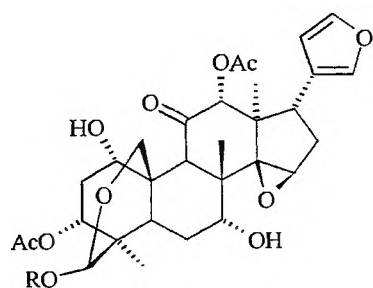
osendanina, a także trichyliny i azedarachiny (rys. 12), wyizolowane z *Trichilia roka* i miodli pospolitej (*Melia azedarach*), zawierające ugrupowanie epoksydowe w pozycji 14, 15 oraz mostek laktolowy 19–28 [62–67].



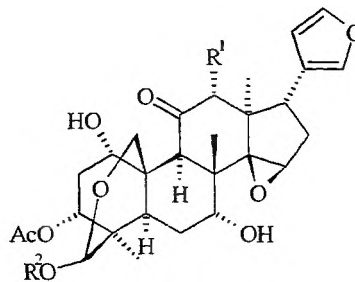
R = OAc Antotekol  
R = H Cedrelon

R = 2H Azadirone  
R = O Azadiradion

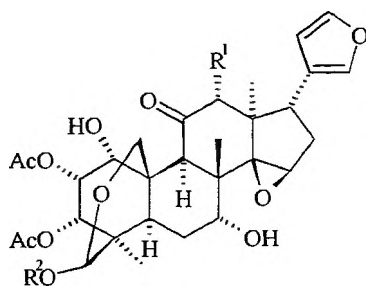
Epoksyazadiradion



R = Ac Sendanina  
R = COCHMeCH<sub>2</sub>Et Trichirokanina  
R = H Toosendanina



R<sup>1</sup> = OAc, R<sup>2</sup> = COCHMeCH<sub>2</sub>Me Azedarachina A  
R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = COCHMe<sub>2</sub> Azedarachina C



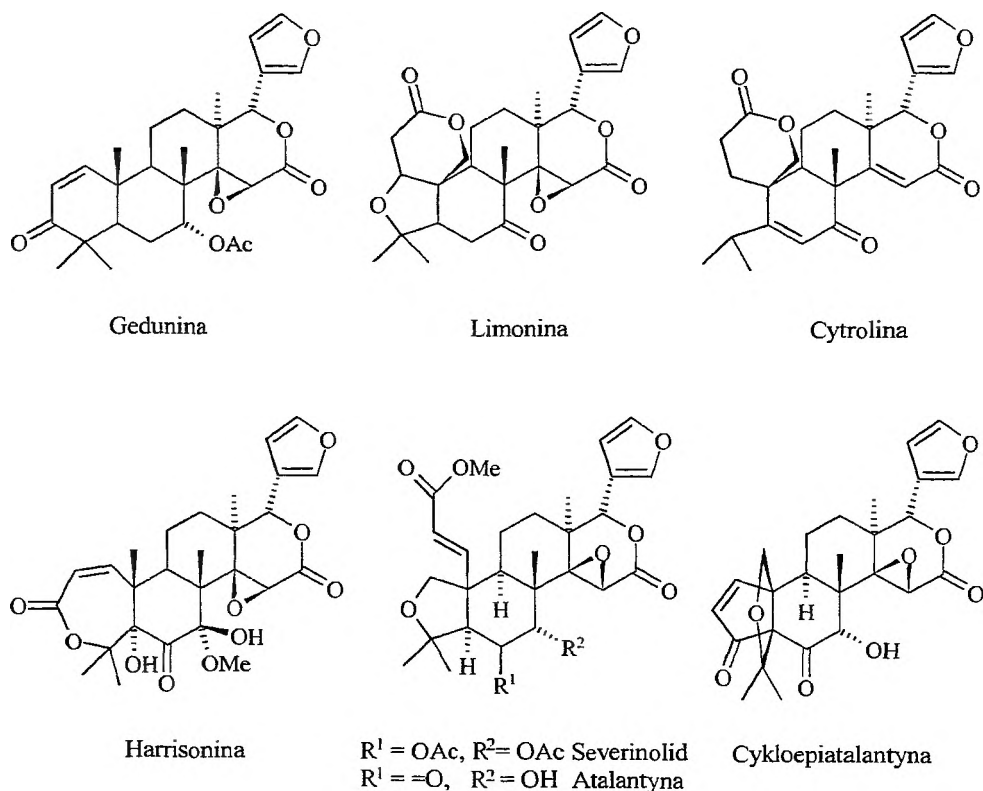
R<sup>1</sup> = OH (β), R<sup>2</sup> = COCHMeCH<sub>2</sub>Me Trichylina A  
R<sup>1</sup> = OH (α), R<sup>2</sup> = COCHMeCH<sub>2</sub>Me Trichylina B  
R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = COCHMeCH<sub>2</sub>Me Trichylina D

Rys. 12. Antyfidanty grupy limonoidów apo-eupholowych

Pośród *D-seco* limonoidów nie ma wielu związków czynnych biologicznie. Aktywnym antyfidantem tej grupy jest gedunina (rys. 13) [62, 68].

*A,D-seco* limonoidy są mniej aktywne niż gedunina oraz związki *apo-eupholowe*, lecz za to, zapewne dla rekompensaty, występują w owocach roślin z rodziny *Rutaceae* w bardzo dużych stężeniach. Należą do nich np. limonina, cytrolina i harrisonina, a także aktywne deterenty: severinolid, atalantyna i cyklopiatalantyna, wyizolowane niedawno z mającej wszechstronne zastosowanie w medycynie chińskiej rośliny *Severinia buxifolia* (*Rutaceae*) [62, 69].

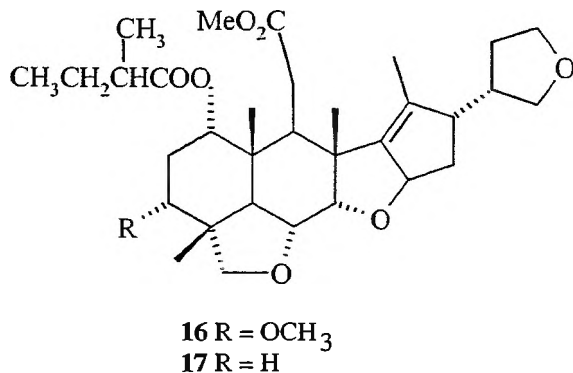
Większość przedstawionych naturalnie występujących limonoidów wykazuje aktywność wobec kilku grup owadów. Ze względu na to, że były one badane przez różne zespoły, a testy dotyczące ich skuteczności przeprowadzono na różnych gatunkach szkodników, trudno o jednoznaczne wnioski na temat zależności aktywności od struktury. Poczyniono jednak pewne obserwacje w obrębie wymienionych klas tetranortriterpenoidów. Zauważono na przykład, że w związkach *apo-eupholowych* brak ugrupowania epoksydowego w pozycji 14,15 $\beta$  powoduje obniżenie aktywności, jak np. w przypadku azadir-



Rys. 13. *D-seco* i *A,D-seco* limonoidy

dionu w porównaniu z cedronem lub antotekolem (rys. 12). Również omawiana już zależność aktywności od struktury szkieletu węglowego, a ściślej mówiąc od tego, który pierścień został przegrupowany w procesie oksydacji, pozwala na sformułowanie reguł, o których była już mowa w tym podrozdziale [62].

Częścią badań poświęconych relacjom między aktywnością a strukturą antyfidantów była synteza pochodnych naturalnie występujących limonoidów. Klocke i Yamasaki zsyntezowali 14 pochodnych salanniny (przedstawionej na rys. 11), które przetestowali wobec stonki ziemniaczanej (*Leptinotarsa decemlineata*) [70]. Kilka z otrzymanych związków okazało się bardziej aktywnych od wyjściowej salanniny. Zaobserwowano, że największy wpływ na aktywność deterentną miały zmiany w czterech miejscach cząsteczki salanniny: w obrębie pierścienia furanowego, zmiany grupy acetylowej, modyfikacje grupy tigloylowej oraz hydroliza estru metylowego w pozycji 11. Wzrost aktywności deterentnej powodowało uwodornienie pierścienia tetrahydrofuranowego, zastąpienie grupy acetoksylowej na atomie C-3 grupą metoksyową oraz hydroliza grupy estrowej. Natomiast uwodornienie bądź deestryfikacja grupy tigloylowej obniżało moc antyfidantów. Przedstawione na rys. 14 pochodne (3-*O*-metylo-3-deacetylo-2',3',20,21,22,23-heksahydrosalannina (16) i 3-deacetylo-2',3',20,21,22,23-heksahydrosalannina (17)) są 40-krotnie silniejszymi antyfidantami niż salannina.



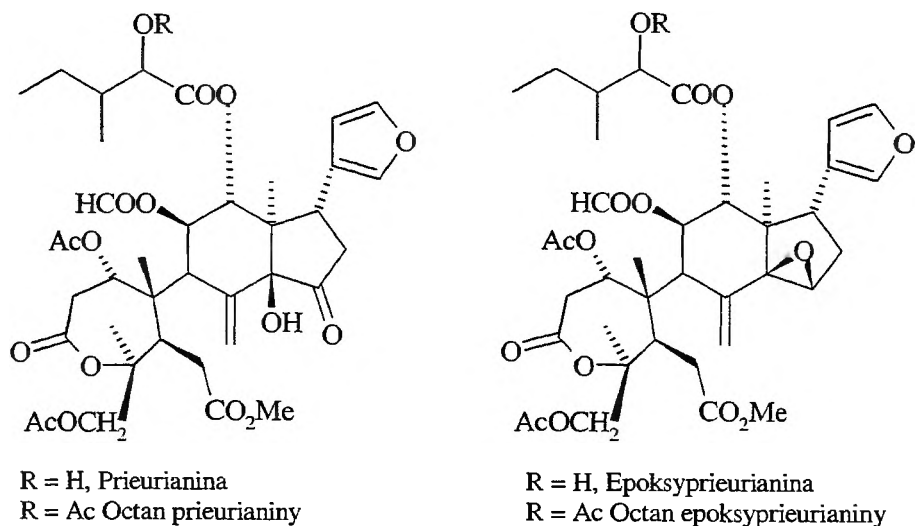
Rys. 14. Syntetyczne pochodne salanniny

Dla gatunku *Spodoptera frugiperda* wyniki były odmienne, co świadczy o tym, że aktywność deterentna nie jest jednoznacznie przewidywalna.

Podobne badania przeprowadzono również dla azadirachtyny (Ley i wsp.) [71, 72]. Dokonując zmian strukturalnych w różnych miejscach molekuly azadirachtyny, otrzymano 25 jej pochodnych, takich jak dihydro- i tetrahydroazadirachtyna, pochodne detigloylowe, związki z podstawnikiem bromowym

w pozycji 22 oraz różnej wielkości podstawnikami eterowymi w pozycji 23. Acetylowano również obecne w cząsteczce grupy hydroksylowe oraz w środowisku silnie kwaśnym dokonano przegrupowania szkieletu węglowego. Związki te przetestowano na aktywność deterentną wobec dwóch gatunków owadów — sówek *Spodoptera littoralis* i *S. frugiperda*. Stwierdzono, że uwodornienie lub przegrupowanie szkieletu węglowego nie wywołuje tak dużych zmian aktywności jak wprowadzenie dodatkowych, dużych podstawników, które powodują gwałtowny jej spadek. Wszystkie testowane pochodne były mniej aktywne od azadirachtyny. Należy podkreślić, że rozważania te dotyczą tylko dwóch wymienionych uprzednio gatunków owadów i nie można ich uogólnić, jako że antyfidanty znane są z selektywności działania. Tym niemniej, redukujący właściwości deterentne wpływ dużych podstawników eterowych w pozycji 23 został potwierdzony również dla *Heliothis virescens* [73].

Podobne badania przeprowadzono dla dwóch *A,B-seco* limonoidów — prieurianiny i epoksyprieurianiny, wyizolowanych z chloroformowych ekstraktów *Entandrophragma candolei* (rys. 15). W tym przypadku acetylacja grupy hydroksylowej w łańcuchu bocznym spowodowała znaczny wzrost aktywności



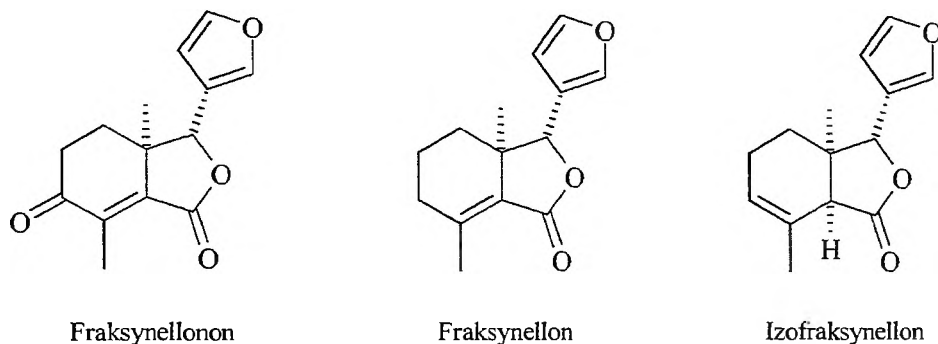
Rys. 15. Naturalne *A,B-seco* limonoidy i ich acetylowe pochodne

deterentnej, zarówno wobec *Heliothis virescens*, *Spodoptera eridania* oraz *Epilachna varivestis* [74], jak i wobec szkodników zbożowych — wołka zbożowego (*Sitophilus granarius*), trojszyka ulca (*Tribolium confusum*) i skórka zbożowego (*Trogoderma granarium*) [75].



## ZDEGRADOWANE LIMONOIDY

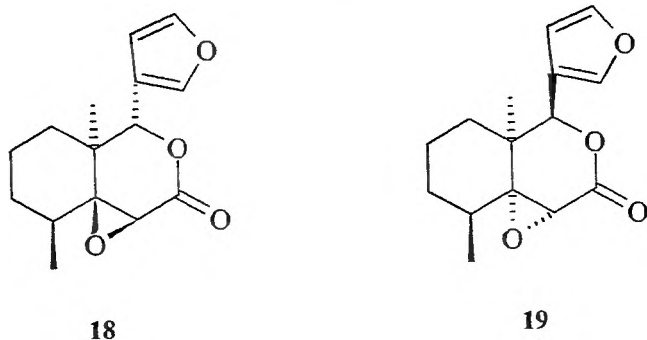
Rzadką grupą występujących w naturze limonoidów są tzw. zdegradowane limonoidy. Do tej pory znanych jest pięć naturalnych związków tej grupy: fraksynellon, izofraksynellon, fraksynellonon, diktamdiol i kalodendrolid. Wyizolowano je z roślin rodziny rutowatych (*Rutaceae*) [76–78]. Związki te budzą duże zainteresowanie syntetyków, niewiele jest natomiast doniesień o ich aktywności biologicznej. Są one traktowane raczej jako pośredni etap w syntezie omawianych wcześniej limonoidów. W 1997 r. badacze japońscy (Okamura i wsp.) opublikowali doniesienie o średniej aktywności deterentnej zsyntezowanych przez siebie racemicznych fraksynellonu, izofraksynellonu i fraksynellononu, przedstawionych na rys. 16, wobec światłolówki naziemnicy (*Spodoptera exigua*) [76].



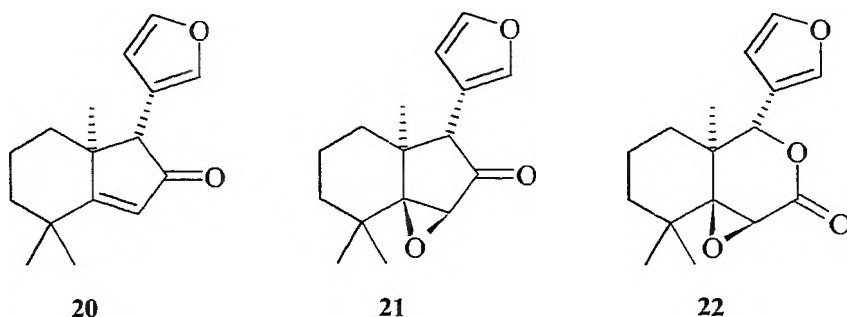
Rys. 16. Naturalnie występujące zdegradowane limonoidy

Znacznie więcej niż naturalnych zdegradowanych limonoidów znanych jest syntetycznych analogów tych związków, co wynika ze wspomnianego zainteresowania ich syntezą [79–89]. Kilka z nich poddano testom biologicznym i stwierdzono, że mają oczekiwaną aktywność deterentną wobec owadów. Są to najczęściej fragmenty limonoidów, zawierające szkielet seskwiterpenowy z pierścieniem furanowym, jak np. zsyntezowane przez Bentleya związki **18** i **19** (rys. 17), powiązane ze strukturą limoniny (przedstawionej na rys. 13) [80].

Zbadano aktywność tych dwóch związków wobec larw stonki ziemniaczanej. Stwierdzono, że w testach bez wyboru („no choice”) związek **18** ogranicza żerowanie stonki przy wszystkich badanych stężeniach (od 1 do 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ ) silniej niż limonina, której jest fragmentem. Związek **19** przy trzech spośród badanych stężeń jest bardziej aktywny niż limonina, przy dwóch nieznacznie tylko mniej. Rezultat ten niewątpliwie należy uznać za bardzo dobry. Ponadto, w wyniku badań pochodnych związków tej grupy stwierdzono, że obecność



Rys. 17. Syntetyczne zdegradowane limonoidy powiązane ze strukturą limoniny

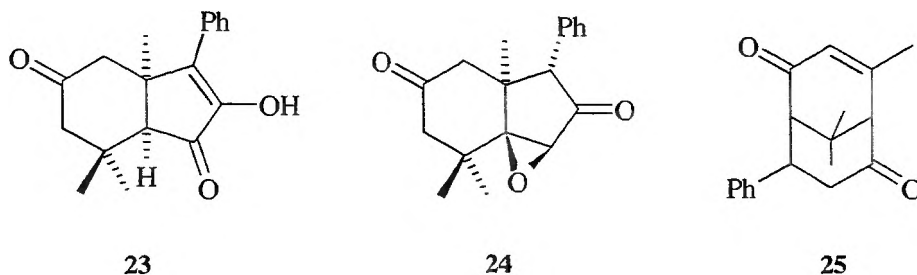


Rys. 18. Zdegradowane limonoidy o strukturach nawiązujących do azadiradionu, epoksyazadiradionu i geduniny

ugrupowań furanowego i epoksydowego jest niezbędna do zachowania aktywności deterentnej.

Zsyntezowano również zdegradowane limonoidy będące fragmentami azadiradionu [81, 84], epoksyazadiradionu [84] oraz geduniny (rys. 12) [82, 83] (Fernández-Mateos z Hiszpanii i wsp.). Są to odpowiednio związki 20, 21 i 22, przedstawione na rys. 18.

Związki 20 i 21 okazały się bardziej aktywnymi antyfidantami wobec sówek *Spodoptera littoralis* i *S. frugiperda* niż azadiradion i epoksyazadiradion [84, 90]. Ponadto Fernández-Mateos i wsp. otrzymali szereg pochodnych związku 21 [90]. W celu obniżenia jego lotności oraz zwiększenia rozpuszczalności w wodzie wprowadzono dodatkowe funkcje tlenowe. Zastąpiono również pierścień furanowy mniej reaktywnym podstawnikiem fenylowym, co ułatwiło operacje chemiczne. Spośród wielu uzyskanych połączeń wysoką aktywnością deterentną charakteryzują się związki 23 i 24 (rys. 19). Nieoczekiwanie najbardziej aktywny okazał się otrzymany jako produkt uboczny związek 25 z odmiennym, bicyklicznym szkieletem węglowym [3.3.1]. Tym samym stał się on nowym, interesującym prototypem w poszukiwaniu syntetycznych antyfidantów.



Rys. 19. Pochodne zdegradowanych limonoidów, będące modyfikacją struktury 21

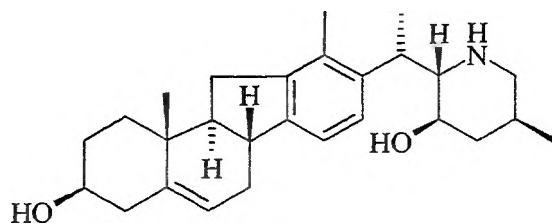
## ALKALOIDY

Antyfidantów poszukiwano również wśród alkaloidów. Nawrot przetestował 24 alkaloidy roślinne lub ich pochodne pod kątem deterentnego działania na chrząszcze trojszyka ulca i wołka zbożowego oraz larwy skórka zbożowego [91]. Większość związków w znacznym stopniu ograniczała żerowanie tych owadów i można je zaliczyć do grupy dobrych antyfidantów. Ich działanie jest bardzo zróżnicowane w stosunku do poszczególnych gatunków szkodników. Jedynie weratryna – alkaloid glikozydowy – w równym stopniu hamowała żerowanie larw i chrząszczy. Aktywność deterentną glikoalkaloidów zauważono znacznie wcześniej – już od wczesnych lat 50. pojawiają się częste doniesienia na ten temat [92–96]. Stwierdzono, że solanina, chaconina oraz leptyny I i II są aktywne wobec larw stonki ziemniaczanej, żerowanie szarańczy pustynnej (*Schistocerca gregaria*) jest silnie hamowane przez weratrynę [97], a solanina i tomatyna są antyfidantami dla bielinka kapustnika (*Pieris brassicae*) [98]. Właściwości takie mają też strychnina i nikotyna, aktywne wobec *Dysdercus* [99]. Na rys. 20 przedstawiono aglikony weratryny i solaniny.

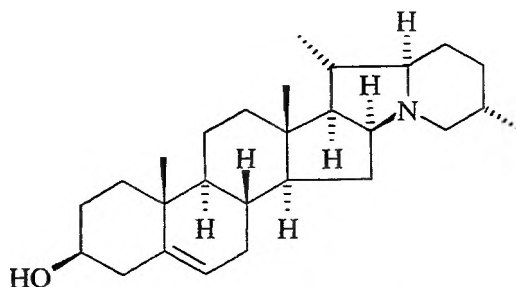
Jednym z dawno znanych alkaloidów jest izoboldyna (rys. 21), którą znaleziono w wielu gatunkach roślin (*Cocculus trilobus*, *Nantina domestica*, *Symplocos celastrinea* i *Beilschmieda elliptica*). Jest ona aktywna wobec *Abraxas miranda* i sówki bawełnowki azjatyckiej (*Spodoptera litura*) [100].

Peraminę, bardzo aktywny antyfidant wobec *Listronatus bonariensis* (szkodnika zbożowego szczególnie niebezpiecznego w Nowej Zelandii i Brazylii) wyizolowano z życicy trwałej (*Lolium perenne*), zainfekowanej endofitycznym grzybem *Acremonium lolii* [101]. Pełnej syntezy tego alkaloidu dokonali w 1990 r. Brimble i Rowan z Nowej Zelandii [102].

W 1986 r. Verma i wsp. wyizolowali trzy antyfidanty alkaloidowe z rośliny leczniczej *Tylophora asthmatica* [103]. Są to tyloforyna, tyloforynina oraz perularinina (rys. 22). Hamują one żerowanie larw sówki bawełnowki azjatyckiej. Najsilniejszy spośród nich – tyloforyna – jest aktywny już w stężeniu 2,9 ppm.

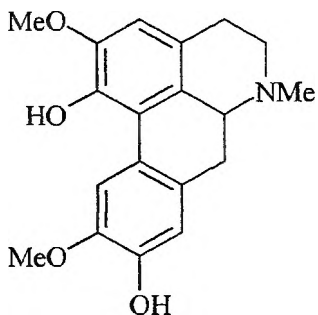


Weratramina

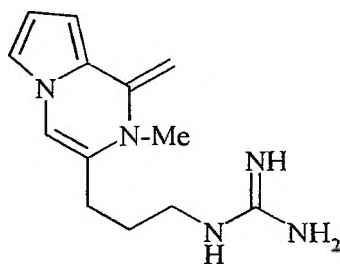


Solanidyna

Rys. 20. Aglikony alkaloidów glikozydowych będących antyfidantami



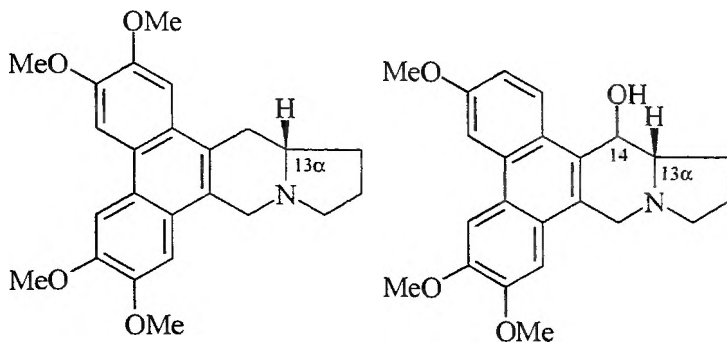
Izoboldyna



Peramina

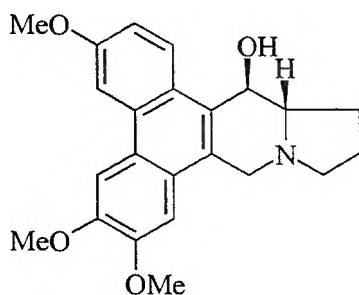
Rys. 21. Antyfidanty alkaloidowe

Warto wiedzieć, że halogenowane alkaloidy wyizolowano również z organizmów zwierzęcych żyjących w oceanach. Stanowią one ich chemiczną obronę wobec potencjalnych wrogów. Nie są nimi oczywiście owady. Potwierdzono silną aktywność deterentną wolutamidów B i C (rys. 23), wyizolowanych z organizmu morskiego *Amathia convoluta*, wobec ryby czterokolca (*Apeltes quadracus*) [104].

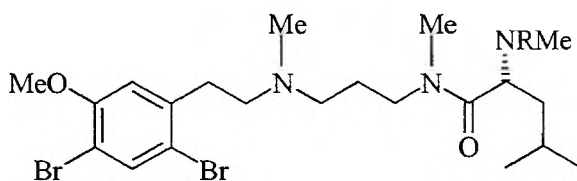


Tyloforyna

(±) Tyloforynina



(-) Pergularinina

Rys. 22. Alkaloidy izolowane z *Tylophora asthmatica*

R = H Volutamid B

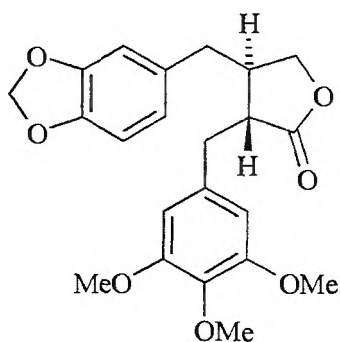
R = Me Volutamid C

Rys. 23. Alkaloidowe deterenty pokarmowe ryb

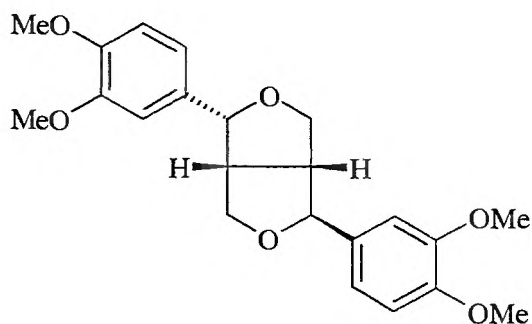
Badania nad antyfidantami innych organizmów nie są tak zaawansowane jak w przypadku owadów. Jest to uzasadnione względami praktycznymi – potrzebą ochrony plonów, dla których głównym zagrożeniem są właśnie te ostatnie. Jest to więc otwarta dziedzina nauki, w której wiele zapewne pozostało jeszcze do zbadania.

## LIGNANY I FLAWONOIDY

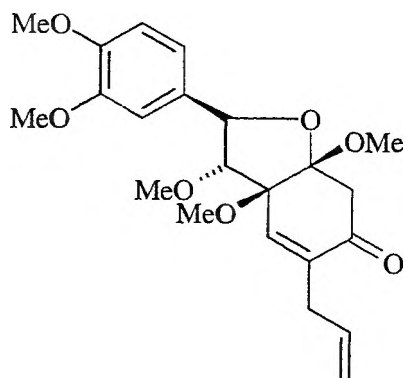
Deterenty pokarmowe owadów można znaleźć również wśród lignanów. Bardzo silnym antyfidantem okazała się yaetina (rys. 24), wyizolowana z *Libocedrus yateensis*, drzewa z rodziny cyprysowatych. Związek ten był badany przez Nawrota wraz ze związkami seskwiterpenowymi [105]. Osłabia on żerowanie chrząszczy wołka zbożowego oraz larw trojszyka ulca silniej nawet niż bakkenolid (wobec larw skórka zbożowego i larw trojszyka ulca jest trochę mniej aktywny). Inne aktywne deterenty tej grupy to (+)-epieudesmina, izolowana z benzenowych ekstraktów *Parabenzoin praecox* oraz neolignan – piperon, znaleziony w benzenowych ekstraktach liści *Piper futokadzura*. Pierwszy



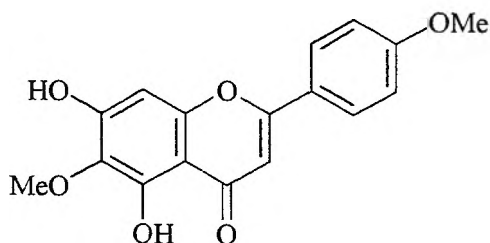
Yaetina



(+)-Epieudesmina



Piperon



Pektolarigenina

Rys. 24. Antyfidanty z grupy lignanów i flawonoidów

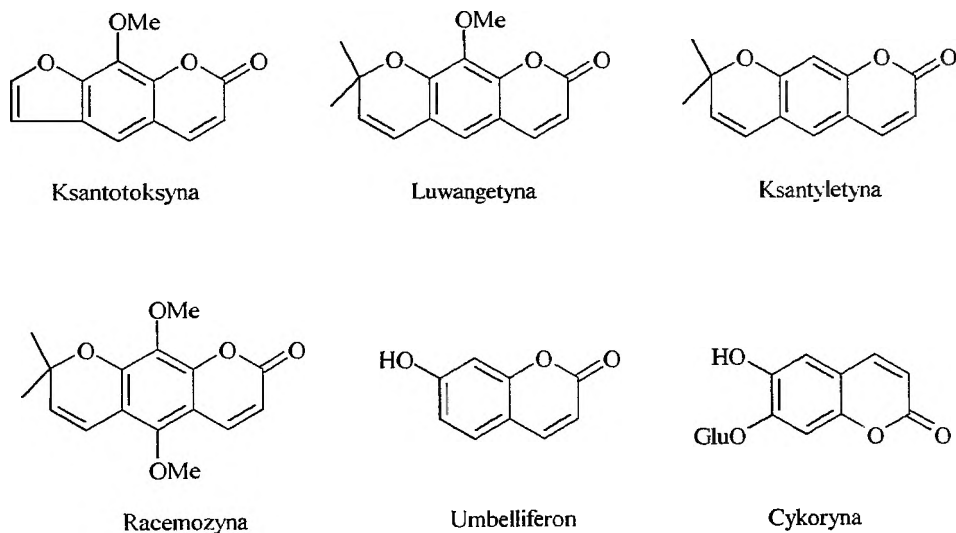
z wymienionych związków osłabia żerowanie sówki bawełnowki azjatyckiej (*Spodoptera litura*) w stężeniu 0,05%, drugi natomiast już przy stężeniu 0,005% powoduje całkowite zahamowanie żeru tego owada [106].

Przedstawicielem flawonoidów jest pektolinarigenina, wyizolowana z rośliny *Clerodendron siphonethus*. Wykazuje ona średniej mocy aktywność deterentną wobec wołka ryżowego (*Sitophilus oryzae*) [107].

## ANTYFIDANTY KUMARYNOWE

Inną grupę antyfidantów wyodrębniono z indyjskiej rośliny *Alanta racemosa*. Metodą ekstrakcji uzyskano siedem pochodnych kumaryny, z których interesującymi ze względu na ich aktywność deterentną okazało się pięć przedstawionych na rys. 25 [108].

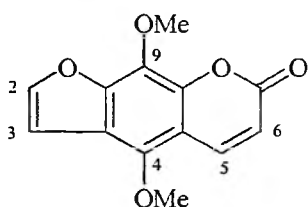
Zbadano oddziaływanie tych związków na larwy sówki bawełnowki azjatyckiej. Najbardziej aktywna wśród nich okazała się ksantotoksyna (którą wyizolowano również z *Orixa japonica* [109]), nieco mniej luwangetyna, natomiast ksantyletyna i racemozyna są aktywne tylko przy wyższych stężeniach. Przedstawiony na rysunku umbelliferon nie wykazał co prawda aktywności deterentnej wobec sówki bawełnowki azjatyckiej, ale ma znaczną aktywność wobec trojszyka ulca (*Tribolium confusum*), co potwierdziły badania Nawrota [110]. Cykoryna natomiast jest bardzo efektywnym deterentem znalezionym w cykorii podróżnik (*Cichorium intybus*) [111]. Już przy stężeniu nie przekra-



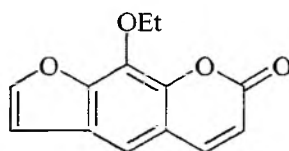
Rys. 25. Naturalne antyfidanty kumarynowe

czającym 0,006% suchej masy rośliny daje jej skuteczną ochronę przeciwko większości szkodników.

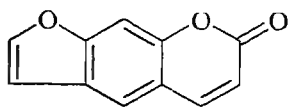
Zsyntezowano i przebadano wiele pochodnych tych związków i niektóre z nich znacznie przewyższały aktywnością substancje występujące w naturze [109]. Spośród 24 przebadanych, na rys. 26 zamieszczono te, które wykazały najlepsze działanie jako antyfidanty. Najskuteczniejsza z nich jest izopimpinellina. Bardzo aktywny jest również ester etylowy ksantotoksolu. Średnią aktywność wykazuje psoralen, a nieco mniejszą angelicyna. W wyniku badań nad korelacją między strukturą a aktywnością zauważono, że pochodne kumaryny nie zawierające pierścienia furanowego bądź piranowego są w ogóle nieaktywne. Również podstawnik w pierścieniu furanowym powoduje zanik aktywności deterentnej, natomiast istotne dla jej występowania są podstawniki alkoksylowe w pozycjach 4 i 9.



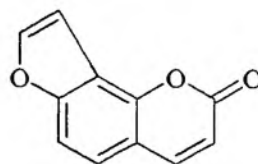
Izopimpinellina



Ester etylowy ksantotoksolu



Psoralen



Angelicyna

Rys. 26. Syntetyczne antyfidanty kumarynowe

Przedstawiony tu przegląd deterentów pokarmowych owadów nie wyczerpuje tematu. Jest ich o wiele więcej i ciągle odkrywane są nowe. Wiele z nich to związki wielkocząsteczkowe, jak omówione wcześniej liczne grupy limonoidów czy alkaloidów. Nie są one jednak interesujące jako cele syntezy chemicznej. Najbardziej obiecujące pod tym względem są monoterpenuidy i seskwiterpeny.

Łatwo można zauważyć, że częstym elementem struktury aktywnych antyfidantów jest ugrupowanie laktonowe. Szczególnie dotyczy to laktonów seskwiterpenowych, które znane są od dawna z różnego rodzaju innych aktywności biologicznych, jak cytostatyczna, antygrzybicza, alergizująca i wiele innych. Związki te wydają się atrakcyjną ofertą w poszukiwaniu syntetycznych deterentów pokarmowych owadów.



## MECHANIZM DZIAŁANIA DETERENTÓW POKARMOWYCH OWADÓW

Bardzo interesującym zagadnieniem są fizjologiczne aspekty reakcji owadów na omawiane tu związki. Poświęcono temu wiele uwagi i pracy. Stwierdzono, że żerowanie fitofagów jest uzależnione od wielu substancji pobudzających i od nieobecności deterentów [44]. Ogólnie znanym stymulatorem dla wielu gatunków jest sacharoza. Owady o węższej specjalizacji często wymagają obecności w pokarmie specyficznych dla siebie związków, np. chrząszcze monofaga *Chrysolica brunsvicensis*, żerującego na dziurawcu (*Hypericum*), potrzebują hiperycyny [112], a wiele owadów będących oligofagami – określonych pochodnych cukrów. O tym, że nie jest to jedyne kryterium zachęcające do jedzenia świadczy fakt, że nie udało się znaleźć w liściach ziemniaka specyficznego stymulatora dla chrząszczy stonki ziemniaczanej (*Leptinotarsa decemlineata*), więc ich aktywność wobec tej rośliny wyjaśniono nieobecnością w niej substancji będącej deterentem dla tego gatunku [113–115]. Jednocześnie stwierdzono, że stonka ziemniaczana jest wrażliwa na wiele substancji izolowanych z roślin, pełniących wobec niej funkcję deterentów pokarmowych [115]. Wysunięto zatem hipotezę, że monofagi, jak właśnie stonka, są bardziej czułe na antyfidanty zawarte w innych roślinach. Polifagi, jako osobniki o szerszej specjalizacji, wykazują większą akceptację dla różnorodnych substancji [116]. Prawdziwość tych przypuszczeń potwierdziły zakrojone na szeroką skalę badania Bernaysa i Chapmana [117, 118].

W organizmach owadów znajdują się receptory czułe na wiele substancji obecnych w roślinach, takich jak cukry, aminokwasy, sterole i inne. Regulują one ilość i rodzaj pobieranego pokarmu. Wiele owadów ma bardzo rozbudowany układ chemoreceptorów, a zestaw poszczególnych impulsów tworzy kod przekazywany do mózgu. Drobne jego zmiany modyfikują zachowanie owada. Nastęstwem kontaktu z deterentem może być nie tylko zaburzenie żerowania, ale również zwiększenie skłonności do migracji tych owadów, które są w stanie przemieszczać się. Tak zachowują się np. chrząszcze stonki ziemniaczanej na skutek kontaktu z pewnymi związkami miedzi [119].

Na podstawie dotychczasowych badań wysnuto wniosek, że istnieją dwa sposoby działania antyfidantów. Pierwszy polega na stymulowaniu przez te związki pewnych receptorów wyspecjalizowanych wobec nich. Drugi – to modyfikacja aktywności receptorów nastrojonych na inne związki i przez to zmiana kodu informacji przekazywanego do mózgu owada [44, 115].

Pierwszy z wymienionych sposobów uzasadnia znalezienie wielu deterentnych receptorów u owadów [115]. Na przykład u larw jedwabnika morwowego (*Bombyx mori*) jest to tzw. „gorzki receptor”, czuły na wiele alkaloidów, które już w małych stężeniach wywołują efekt hamujący [120]. Ostatnio udowodniono również obecność receptora deterentnego u chrząszczy stonki ziemniaczanej [115]. Duże zainteresowanie budzą różnice między receptorami

popudzającymi i hamującymi żerowanie. Znamienne jest, że nie ma dwóch gatunków owadów mających identyczne centra deterrentne. Substancje będące antyfidantem wobec jednego gatunku mogą być atraktantem dla innego i *vice versa*.

W tab. 1 przedstawiono reakcję receptorów deterrentnych larw różnych gatunków motyli na kilka popularnych antyfidantów.

Tabela 1. Wrażliwość larw motyli na działanie substancji o właściwościach deterrentnych [44]

Związek	<i>Bombyx mori</i> (jedwabnik morwowy)	<i>Pieris brassicae</i> (bielinek kapustnik)	<i>Mamestra brassicae</i> (piętnówka kapustnica)	<i>Lymantria dispar</i> (brudnica nieparka)	<i>Manduca sexta</i>
Chinina	+	+		+	—
Strychnina	+	+	+	+	—
Konesyna	+	+	—	+	—
Kwercytyna	+	—	—		
Salicyna	+	—	+	+	+
Kofeina	+	—		+	+
Amigdalina	—	—	+		
Azadirachtyna	+	+		+	—

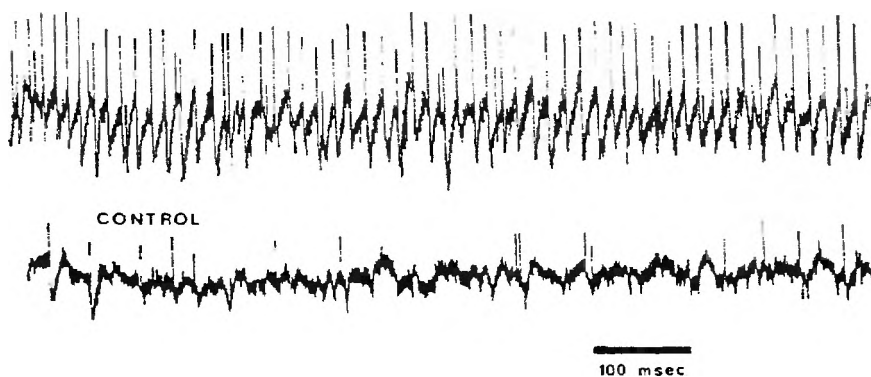
Jak widać, żadna z substancji nie jest aktywna wobec wszystkich owadów, jak również nie ma dwóch gatunków o identycznej odpowiedzi na wszystkie testowane związki.

Niektóre owady mają ogromną ilość chemoreceptorów. Na przykład szarańcza wędrowna ma ich ok. 15 tysięcy. Istnieje również hipoteza, wysunięta w 1980 r. przez Blaney'a na podstawie badań elektrofizjologicznych, że mózg tego owada nie odbiera jednostkowych sygnałów od poszczególnych receptorów, powodujących akceptację bądź odrzucenie pokarmu. Deterentność, wg Blaney'a, jest wynikiem wypadkowej impulsów od bardzo dużej liczby mniej wyspecjalizowanych chemoreceptorów. Impulsy te nie docierają do mózgu niezależnie, lecz w postaci skompleksowanej, tworzącej kod [121].

Drugi sposób działania antyfidantów polega na ich oddziaływaniu na sensory przeznaczone dla innych związków stymulujących żerowanie. Już w 1969 r. Ishikawa stwierdził, że wodne roztwory z liści bylicy pospolitej (*Artemisia vulgaris*) osłabiają działanie receptorów cukrowych niektórych gatunków owadów, a to powoduje zmniejszenie aktywności żerowania [122]. Jak ustalono później, wiele substancji, jak np. niektóre alkaloidy bądź kwas taminowy, hamuje aktywność receptorów cukrowych gąsienic fitofagów. W badaniach tych posłużono się metodami elektrofizjologicznymi. Na przykład zarejestrowano, że po podaniu warburgalanu larwom *Spodoptera exempta* pojawiły się w ich sensorach cukrowych, w spektrum czasowym sięgającym od 1 do 60 minut (w zależności od stężenia), pewnego rodzaju nieregularne wyładowania,

jakby małe eksplozje, spowodowane zablokowaniem możliwości przekazania impulsu [123]. Jest to konsekwencją utworzenia kompleksu między warburganalem a grupami sulfhydrylowymi receptora. To interesujące odkrycie nie wyjaśnia jednak jeszcze w pełni aktywności warburganalu, która pojawia się już przy stężeniu 1000 razy niższym niż wymagane do powstania opisanych zmian w receptorach.

W badaniach tych ma swój udział polski badacz H. Wieczorek, który w 1976 r. opublikował wyniki badań elektrofizjologicznych dotyczących cukrowego receptora larw bielinka rzepnika (*Pieris brassicae*) [124]. Na rys. 27 przedstawiono aktywność tego receptora u larw, którym podano 0,001 M roztwór azadirachtyny w 0,1 M NaCl (ścieżka górna). Dolna ścieżka obrazuje reakcje receptorów kontrolnej grupy owadów, którym podano jedynie 0,1 M roztwór NaCl. Zapis rozpoczęto po czasie 0,1 sekundy po podaniu substancji.



Rys. 27. Aktywność receptora cukrowego larw bielinka kapustnika po podaniu azadirachtyny

Postuluje się, że działanie deterentów pokarmowych owadów jest wypadkową dwóch omówionych mechanizmów [115]. Jednak, mimo trwających od lat badań w tej dziedzinie, mechanizm działania antyfidantów nie został dotąd w pełni wyjaśniony.

### Podziękowania

Dziękuję panu prof. Czesławowi Wawrzeńcykowi oraz panu prof. Andrzejowi Zabzy za cenne wskazówki dotyczące tego opracowania.

### PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] I. Kubo, Y.-W. Lee, V. Balogh-Nair, K. Nakanishi, A. Chapya, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1976, 949.

- [2] J. A. Pickett, G. W. Dawson, D. C. Griffiths, A. Hassanali, L. A. Merritt, A. Mudd, M. C. Smith, L. J. Wadhams, C. M. Woodcock, Zhang Zhong-Ning, [w:] *Pesticide Science and Biotechnology*, R. Greenhalgh i T. R. Roberts (red.), Oxford 1987, s. 125.
- [3] M. S. J. Simmonds, W. M. Blaney, S. V. Ley, G. Savona, M. Bruno, B. Rodriguez, *Phytochemistry*, 1989, **28**, 1069.
- [4] W. P. Jackson, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1979, 732.
- [5] W. P. Jackson, S. V. Ley, *ibid.*, **1**, 1981, 1516.
- [6] S. V. Ley, D. Neuhaus, N. S. Simpkins, A. J. Whittle, *ibid.*, **1**, 1982, 2157.
- [7] P. S. Jones, S. V. Ley, N. S. Simpkins, A. J. Whittle, *Tetrahedron*, 1986, **42**, 6519.
- [8] G. A. Sim, T. A. Hamor, I. C. Paul, J. M. Robertson, *Proc. Chem. Soc.*, 1961, 75.
- [9] G. A. Sim, T. A. Hamor, I. C. Paul, J. M. Robertson, *J. Chem. Soc.*, 1962, 4133.
- [10] D. Rogers, G. G. Linal, D. J. Williams, S. Ley, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1979, 97.
- [11] H. Bouchard, P. Y. Renard, J. Y. Lallemand, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 5953.
- [12] H. Bouchard, J. Soulié, J. Y. Lallemand, *ibid.*, 1991, **32**, 5957.
- [13] D. M. Muñoz, M. C. de la Torre, B. Rodriguez, M. S. J. Simmonds, W. M. Blaney, *Phytochemistry*, 1997, **44**, 593.
- [14] S. Hosozawa, N. Kato, K. Munakata, Y.-L. Chen, *Agric. Biol. Chem.*, 1974, **38**, 1045.
- [15] J. G. Urone, P. Basabe, A. M. Lithgow, J. S. Marcos, A. Jiménez D. Diez, A. Gomez, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 2117.
- [16] B. Rodriguez, M. C. de la Torre, M. Bruno, F. Piozzi, N. Vassallo, R. Giriminna, O. Servettaz, *Phytochemistry*, 1997, **45**, 383.
- [17] A. T. Merritt, S. V. Ley, *Nat. Prod. Rep.*, 1992, **9**, 243.
- [18] J. C. Anderson, W. M. Blaney, M. D. Cole, L. L. Fellows, S. V. Ley, R. N. Sheppard, M. S. J. Simmonds, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 4737.
- [19] A. C. Cuñat, D. Diez-Martin, S. V. Ley, F. J. Montgomery, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1996, 611.
- [20] M. S. J. Simmonds, W. M. Blaney, S. V. Ley, G. Savona, M. Bruno, B. Rodriguez, *Phytochemistry*, 1989, **28**, 1069.
- [21] E. A. Klein Gebbinck, C. T. Bouwman, M. Bourgois, B. J. M. Jansen, A. de Groot, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 11051.
- [22] E. A. Klein Gebbinck, G. A. Stork, M. Bourgois, B. J. M. Jansen, A. de Groot, *ibid.*, 1999, **55**, 11077.
- [23] W.-C. Liu, C.-C. Liao, *Synlett*, 1998, **8**, 912 oraz cytowana tam literatura.
- [24] T. M. Meulamans, G. A. Stork, F. Z. Macaev, B. J. M. Jansen, A. de Groot, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 9178.
- [25] M. J. Domínguez, E. Mössner, M. C. de la Torre, B. Rodriguez, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 14377.
- [26] T. Amano, R. Nishida, Y. Kuwahara, H. Fukami, *Chemoecology*, 1999, **9**, 145.
- [27] A. Gonzalez-Coloma, D. Terrero, A. Perales, P. Escoubas, B. M. Fraga, *J. Agric. Food Chem.*, 1996, **44**, 296.
- [28] A. F. Rose, K. C. Jones, W. F. Haddon, D. L. Dreyer, *Phytochemistry*, 1981, **20**, 2249.
- [29] B. A. Schuh, D. M. Benjamin, *J. Econ. Entomol.*, 1984, **77**, 802.
- [30] I. Kubo, T. Matsumoto, J. A. Klocke, *J. Chem. Ecol.*, 1984, 547.
- [31] I. Kubo, I. Miura, N. Nakanishi, T. Kamikawa, T. Isobe, T. Kubota, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1977, 555.
- [32] I. Kubo, K. Nakanishi, T. Kamikawa, T. Isobe, T. Kubota, *Chem. Letters*, 1977, **99**, 102.
- [33] J. A. Klocke, M. Arisawa, S. S. Handa, A. D. Kinghorn, G. A. Cordell, N. R. Farnsworth, *Experientia*, 1985, **41**, 379.
- [34] V. Leskinen, J. Polonsky, S. C. Bhatnagar, *J. Chem. Ecol.*, 1984, **10**, 1497.
- [35] J. Polonsky, S. C. Bhatnagar, D. C. Griffiths, J. A. Pickett, Ch. M. Woodcock, *ibid.*, 1989, **15**, nr 3, 993.

- [36] C. V. Ley, P. L. Toogood, *Chemistry in Britain*, 1990, January, 31.
- [37] E. D. Morgan, J. H. Butterworth, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1968, 23.
- [38] H. B. Broughton, S. V. Ley, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, E. D. Morgan, *ibid.*, 1986, 46.
- [39] J. N. Bilton, H. B. Broughton, P. S. Jones, S. V. Ley, Z. Lidert, E. D. Morgan, H. S. Rzepa, R. N. Sheppard, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, *Tetrahedron*, 1987, **43**, 2805.
- [40] W. Kraus, M. Bokel, A. Bruhn, R. Cramer, I. Klaiber, A. Klenk, G. Nagl, H. Pohnl, H. J. Turner, M. S. Tempesta, R. B. Taylor, M. G. Zagorski, J. S. Termini, D. R. Schroeder, K. Nakanishi, *ibid.*, 1987, **43**, 2789.
- [41] S. Sadlo, B. Vogler, *ibid.*, 1987, **43**, 2817.
- [42] M. B. Isman, O. Koul, A. Luczyński, J. Kamiński, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 1406.
- [43] T. A. Van Beek, A. de Groot, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1986, **105**, 513 oraz cytowana tam literatura.
- [44] L. M. Schoonhoven, *Entomol. Exp. Appl.*, 1982, **31**, 57.
- [45] J. D. Warthen, *USDA Agric. Rev. Man.*, ARM-NE-4, 1979, April, 21.
- [46] I. H. Butterworth, E. D. Morgan, *J. Insect. Physiol.*, 1971, **17**, 969.
- [47] Price list *Chemische Fabrik Carl Roth GmbH + Co. NP '86*, Natural Substances – Biochemicals, p. 18, Karlsruhe, West Germany.
- [48] S. V. Ley, D. Santafianos, W. M. Blaney, M. S. Simonds, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 221.
- [49] M. G. Brasca, H. B. Broughton, D. Craig, S. V. Ley, A. A. Somovilla, P. L. Toogood, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 1853.
- [50] S. V. Ley, J. C. Anderson, W. M. Blaney, E. D. Morgan, R. N. Sheppard, M. S. J. Simmonds, A. M. Z. Slawin, S. C. Smith, D. J. Williams, A. Wood, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 9231.
- [51] H. C. Kolb, S. V. Ley, A. H. Z. Slawin, D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1992, 2735.
- [52] H. C. Kolb, S. V. Ley, R. N. Sheppard, A. M. Z. Slawin, S. C. Smith, D. J. Williams, A. Wood, *ibid.* 1, 1992, 2763.
- [53] S. V. Ley, *Pure Appl. Chem.*, 1994, **66**, nr 10/11, 2099.
- [54] S. V. Ley, C. E. Gutteridge, A. R. Pape, C. D. Spilling, C. Zumbrunn, *Synlett*, 1999, **8**, 1295.
- [55] H. Watanabe, T. Watanabe, K. Mori, T. Kitahara, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 4429.
- [56] D. Haag, X.-T. Chen, B. Fraser-Reid, *Chem. Commun.*, 1998, 2577.
- [57] J. Ishihara, Y. Yamamoto, N. Kanoh, A. Murai, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 4387.
- [58] S. V. Ley, A. A. Denholm, A. Wood, *Nat. Prod. Rep.*, 1993, **10**, 109.
- [59] W. Kraus, S. Baumann, M. Bokel, U. Keller, A. Klenk, M. Klingele, H. Pohnl, M. Schwinger, *Proc. 3<sup>rd</sup> Int. Neem Conf.*, Nairobi 1986, s. 111.
- [60] M. Nakatani, J.-B. Zhou, N. Nakayama, H. Okamura, T. Iwagawa, *Phytochemistry*, 1996, **41**, 739.
- [61] A. Fernández Mateos, E. Martín de la Nava, G. Pascual Coca, A. Ramos Silvo, R. Rubio González, *Synlett*, 1998, **12**, 1372.
- [62] D. E. Champagne, O. Koul, H. B. Isman, G. G. E. Scudder, G. H. N. Towers, *Phytochemistry*, 1992, **31**, 377.
- [63] M. Nakatani, J. C. James, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 1228.
- [64] M. Nakatani, R. C. Huang, H. Okamura, H. Naoki, T. Iwagawa, *Phytochemistry*, 1994, **36**, 39.
- [65] M. Nakatani, K. Nakanishi, *Heterocycles*, 1993, **36**, 725.
- [66] M. Nakatani, J. B. Zhou, T. Iwagawa, H. Okamura, *ibid.*, 1994, **38**, 2407.
- [67] R. C. Huang, H. Okamura, T. Iwagawa, K. Tadera, M. Nakatani, *Phytochemistry*, 1995, **38**, 593.

- [68] J. R. de Paula, I. J. C. Vieira, M. Fátima das G. F. da Silva, E. Rodrigues Fo, J. B. Fernandes, P. C. Vieira, A. L. Pinheiro, E. F. Vilela, *ibid.*, 1997, **44**, 1449.
- [69] T. S. Wu, Y. L. Leu, Y. Y. Chan, P. L. Wu, C. S. Kuoh, S. J. Wu, Y. Wang, *ibid.*, 1997, **45**, 1393.
- [70] R. B. Yamasaki, J. A. Klocke, *J. Agric. Food Chem.*, 1989, **37**, 1118.
- [71] S. V. Ley, J. C. Anderson, W. M. Blaney, P. S. Jones, Z. Lidert, E. D. Morgan, N. G. Robinson, M. S. J. Simmonds, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 5433.
- [72] S. V. Ley, J. C. Anderson, W. M. Blaney, P. S. Jones, Z. Lidert, E. D. Morgan, N. G. Robinson, D. Santafianos, M. S. J. Simmonds, P. L. Toogood, *Tetrahedron*, 1989, **45**, 5175.
- [73] R. B. Yamasaki, J. A. Klocke, *J. Agric. Food Chem.*, 1987, **35**, 467.
- [74] Z. Lidert, D. A. H. Taylor, M. Thirugnanam, *J. Nat. Prod.*, 1985, **48**, 843.
- [75] W. M. Daniewski, M. Gomułka, W. Anczewski, D. Truszczewska, E. Błoszyk, B. Drożdż, *Pol. J. Chem.*, 1996, **70**, 1265.
- [76] H. Okamura, K. Yamauchi, K. Miyawaki, T. Iwagawa, M. Nakatani, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 263.
- [77] J. M. Cassady, C.-S. Liu, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1972, 86.
- [78] J. Boustie, C. Moulis, J. Gleye, I. Fouraste, P. Servin, M. Boh, *Phytochemistry*, 1990, **29**, 1699.
- [79] A. Fernández Mateos, J. A. de la Fuente Blanco, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 7084.
- [80] M. D. Bentley, M. S. Rajab, M. J. Mendel, A. R. Alford, *J. Agric. Food Chem.*, 1990, **38**, 1401.
- [81] A. Fernández Mateos, A. Lopéz Barba, G. Pascual Coca, R. Rubio González, C. Tapia Hernandez, *Synlett*, 1993, May, 405.
- [82] M. Renoud-Grappin, C. Vanucci, G. Lhommet, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 3902.
- [83] A. Fernández Mateos, J. A. de la Fuente Blanco, *ibid.*, 1990, **55**, 1349.
- [84] A. Fernández Mateos, G. Pascual Coca, R. Rubio González, C. Tapia Hernandez, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 4817.
- [85] T. Tokoroyama, Y. Fukuyama, T. Kubota, K. Yokotani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1981, 1557.
- [86] T. Tokoroyama, Y. Fukuyama, Y. Kotsuji, *ibid.*, 1, 1988, 445.
- [87] T. Tokoroyama, Y. Kotsuji, H. Matsuyama, T. Shimura, K. Yokotani, Y. Fukuyama, *ibid.*, 1, 1990, 1745.
- [88] S. E. Drews, P. A. Grieco, J. C. Huffman, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 1309.
- [89] D. Friedrich, L. A. Paquette, *ibid.*, 1991, **56**, 3831.
- [90] A. Fernández Mateos, E. Martín de la Nava, G. Pascual Coca, R. Rubio González, A. Ramos Silvo, M. S. J. Simmonds, W. M. Blaney, *ibid.*, 1998, **63**, 9440.
- [91] J. Nawrot, *Prace Naukowe Instytutu Ochrony Roślin*, 1983, T. XXIV (zeszyt 2), 173.
- [92] R. Kuhn, J. Löw, A. Gauhe, *Chem. Ber.*, 1950, **83**, 448.
- [93] H. Buhr, R. Toball, K. Schreiber, *Entomol. Exp. Appl.*, 1958, **1**, 209.
- [94] R. Kuhn, A. Gauhe, 1947, *Z. Naturf.*, **2B**, 407.
- [95] B. Sturckow, J. Löw, *Entomol. Exp. Appl.*, 1961, **4**, 133.
- [96] T. H. Hsiao, G. Fraenkel, *Ann. Ent. Soc. Am.*, 1968, **61**, 485.
- [97] J. S. Gill, Ph. D. Thesis University of London, 1972.
- [98] W. Ma, *Meded. Landhoogesch Wageningen*, 1972, **72**, 162.
- [99] L. M. Schoonhoven, J. Derksen-Koppers, *Entomol. Exp. Appl.*, 1973, **16**, 141.
- [100] K. Wade, K. Munakata, *Tetrahedron Lett.*, 1968, 4677.
- [101] D. D. Rowan, M. B. Hunt, D. L. Gaynor, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1986, 935.
- [102] M. A. Brimble, D. D. Rowan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1990, 311.
- [103] G. S. Verma, V. Ramakrishan, N. B. Mulchandani, *Entomol. Exp. Appl.*, 1986, **40**, 99.
- [104] A. M. Montanari, W. Fenical, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 5371.

- [105] J. Harmatha, J. Nawrot, *Biochem. Syst. Ecol.*, 1984, **12**, 95.
- [106] K. Matsui, K. Wada, K. Munakata, *Agr. Biol. Chem.*, 1976, **40**, 1045.
- [107] S. Pal, A. Chowdhury, N. Adityachaudhury, *J. Agric. Food Chem.*, 1989, **37**, 234.
- [108] D. L. Luthria, V. Ramakrishnan, G. S. Verma, B. R. Prabhu, A. Baneri, *ibid.*, 1989, **37**, 1435.
- [109] T. Yajima, N. Kato, K. Munakata, *Agric. Biol. Chem.*, 1977, **41**, 1263.
- [110] J. Harmatha, J. Nawrot, K. Vokac, L. Opletal, M. Sovova, *Proc. 8<sup>th</sup> Int. Symp. Insect-Plant Relationships*, S. B. J. Menken, J. H. Visser, P. Harrewijn (red.), Dordrecht 1992, s. 155.
- [111] B. Rees, J. B. Harborne, *Phytochemistry*, 1985, **24**, 2225.
- [112] C. J. C. Rees, *Entomol. Exp. Appl.*, 1969, **12**, 565.
- [113] F. J. Ritter, *Rijksfac. Landbouwwet. Gent*, 1967, **32**, 291.
- [114] T. H. Hsiao, *Symp. Biol. Hung.*, 1976, **16**, 95.
- [115] L. L. Messchendorp, H. M. Smid, J. J. A. Van Loon, *J. Comp. Physiol. A*, 1998, **183**, 255 oraz cytowana tam literatura.
- [116] T. Jeremy, *Entomol. Exp. Appl.*, 1966, **9**, 1.
- [117] E. A. Bernays, R. F. Chapman, *Biochemical Aspects of Plant and Animal Coevolution*, New York, 1978, s. 99.
- [118] E. A. Bernays, S. Oppenheim, R. F. Chapman, H. Kwon, F. Gould, *J. Chem. Ecol.*, 2000, **26**, 547.
- [119] T. Jeremy, *Acta Phytopath. Acad. Sci. Hung.*, 1971, **6**, 253.
- [120] S. Ishikawa, *J. Cell. Physiol.*, 1966, **67**, 1.
- [121] W. M. Blaney, C. Winstanley, *Insects Neurobiology and Pesticide Actions*, London 1980, s. 383.
- [122] S. Ishikawa, J. Hirao, N. Arai, *Entomol. Exp. Appl.*, 1969, **12**, 544.
- [123] W. C. Ma, *Physiol. Entomol.*, 1977, **2**, 199.
- [124] H. Wieczorek, *J. Comp. Physiol.*, 1976, **106 A**, 153.

Praca wpłynęła do Redakcji 23 maja 2000





**KRZEMIONKA KOLOIDALNA**  
– **STRUKTURA I WŁAŚCIWOŚCI**  
**COLLOIDAL SILICA**  
– **STRUCTURE AND PROPERTIES**

**Andrzej Krysztafkiewicz, Teofil Jesionowski**

*Institut Technologii i Inżynierii Chemicznej, Politechnika Poznańska*  
*pl. M. Skłodowskiej-Curie 2, 60-965 Poznań*  
e-mail: Teofil.Jesionowski@put.poznan.pl

---

Abstract

1. Charakterystyka naturalnych krzemionek amorficznych
2. Krzemionka koloidalna
  - 2.1. Struktura krzemionki koloidalnej
  - 2.2. Fizyczne i chemiczne właściwości krzemionki
  - 2.3. Stabilizacja układów koloidalnej krzemionki

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

---



**Profesor Politechniki Poznańskiej dr hab. Andrzej Krysztafkiewicz** ukończył studia na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w 1970 r. Doktorat uzyskał w 1978 r., również na UAM. Habilitował się w 1992 r. na Politechnice Szczecińskiej. Jest profesorem w Instytucie Technologii i Inżynierii Chemicznej Politechniki Poznańskiej. Głównym obszarem zainteresowań Andrzeja Krysztafkiewicza jest technologia otrzymywania i modyfikacji wysoko zdyspergowanych krzemionek i krzemianów – napęczniaczy aktywnych polimerów.

Zajmuje się także nieorganicznymi pigmentami krzemianowymi oraz adsorpcją barwników organicznych na powierzchni krzemionki. Jest autorem lub współautorem ponad 100 artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie zagranicznych i krajowych.



**Dr inż. Teofil Jesionowski** ukończył studia na Wydziale Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej w 1995 r. Doktorat uzyskał w 1999 r. Jest obecnie adiunktem w Instytucie Technologii i Inżynierii Chemicznej Politechniki Poznańskiej.

Głównym tematem zainteresowań Teofila Jesionowskiego są badania nad: syntezą nanometrycznych krzemionek strącanych, technikami modyfikacji oraz oceną fizykochemii powierzchni substancji proszkowych (głównie krzemionek i krzemianów). Z zakresu prowadzonych badań opublikował 13 artykułów

naukowych w czasopiśmie krajowych i zagranicznych. Jest laureatem stypendium Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej '99.

---

**ABSTRACT**

Natural amorphous silicas present in the form of minerals were characterized. Subsequently, synthetic products based on the amorphous silica were described, including so called colloidal silica (silica gels, xerogels, aerogels, pyrogenic silicas, precipitated silicas and coacervate silicas).

Particle structure of the amorphous colloidal silica was presented and compared to that of silica crystals (e.g. of quartz crystals). Particular attention was paid to the outer structure of silica colloidal particles and two types of silanol groups, present on the surface of the particles. Methods of the surface stabilization in the alkaline medium were indicated.

Subsequently, effects of temperature on the amounts of individual types of silanol and siloxane groups on the surface of colloidal silicas were discussed.

In the next chapter of the presentation physical and selected chemical properties of the silicas were presented. Attention was paid also to the most significant issue of stabilization of silica colloidal systems.

---

---

## 1. CHARAKTERYSTYKA NATURALNYCH KRZEMIONEK AMORFICZNYCH

Minerały krzemionkowe są najczęściej substancjami krystalicznymi. Krzemionki niekrystaliczne natomiast występują w minerałach znacznie rzadziej. W tab. 1 przedstawiono najważniejsze niekrystaliczne minerały krzemionkowe.

Tabela 1. Niekrystaliczne minerały krzemionkowe

Minerał lub faza	Gatunek	Mikrostruktura	Symbol	Gęstość [g/cm <sup>3</sup> ]	Współczynnik załamania w temp. 20°C
Opal-A (niekrystaliczna krzemionka z zawartością wody)	opal-A <sub>G</sub> (szlachetny opal-A <sub>G</sub> )	zamknięte upakowanie krystalicznej struktury homometrycznej SiO <sub>2</sub> · nH <sub>2</sub> O	O-A <sub>G</sub> O-A <sub>G</sub> szlachetny	zmienna	od 1,45 do 1,46
	opal-A <sub>G</sub> (pseudo-krystaliczny)	nieregularne upakowanie homometrycznych sfer SiO <sub>2</sub> · nH <sub>2</sub> O	O-A <sub>G</sub> p.kr.		
	opal-A <sub>N</sub> (hialit)	botriolit	O-A <sub>N</sub>	od 2,1 do 2,2	od 1,45 do 1,46
Leszateleryt (szkło kwarcowe prawie wolne od wody)	krzemionka — fluguryt Meteorytowe szkło kwarcowe	pozostałość kwarcowych ziaren krystalobalitu Meteorytowe detrytusy oraz produkty reakcji	LEC	od 2,2	od 1,458

A — niekrystaliczne, G — struktura żelowa, N — struktura sieciowa

Leszateleryty powstają ze stopionej krzemionki w wyniku działania meteoritów lub działania promieniowania słonecznego na piasek kwarcowy lub skały kwarcowe. Występują w przyrodzie bardzo rzadko [1, 2]. Opale-A<sub>G</sub> tworzą się przez flokulację (kłaczkowanie) czystych cząstek SiO<sub>2</sub> · nH<sub>2</sub>O o średnicy ok. 100–500 nm, kiedy koloidalna krzemionka przenika przez wodno-przepuszczalne ily (gliny) lub metamorficzne skały wulkaniczne w postaci agregatów cząstek pierwotnych krzemionki. Cząstki agregatów nazywamy homodispersyjnymi, gdy mają regularne upakowanie, a heterodispersyjnymi przy nieregularnym ich upakowaniu. Preferowane jest przestrzenne upakowanie, przy którym występuje mniejsza energia powierzchni agregatów. Przy regularnym upakowaniu występuje dyfrakcja światła widzialnego Bragga, przy niesymetrycznym upakowaniu natomiast ma miejsce rozproszenie Rayleigha [3]. Biogeniczny opal-A<sub>G</sub> powstaje z resztek szkieletowych krzemionek znajdujących się w planktonie, głównie w wodach morskich i oceanicznych. Woda związana w opalach-A<sub>G</sub> znajduje

się w ilości 5–8% wag. (z czego 4–7% wag. stanowi woda molekularna – konstytucyjna). Opal-A<sub>N</sub> jest natomiast uwodnionym szkłem kwarcowym uformowanym w wyniku procesów gaszenia wodnymi roztworami zawierającymi krzemionkę [1]. Opale A stanowią charakterystyczną grupę krzemionek amorficznych ze względu na strukturę i zawartość związanej wody w cząsteczce  $\text{SiO}_2 \times n\text{H}_2\text{O}$  [4].

## 2. KRZEMIONKA KOLOIDALNA

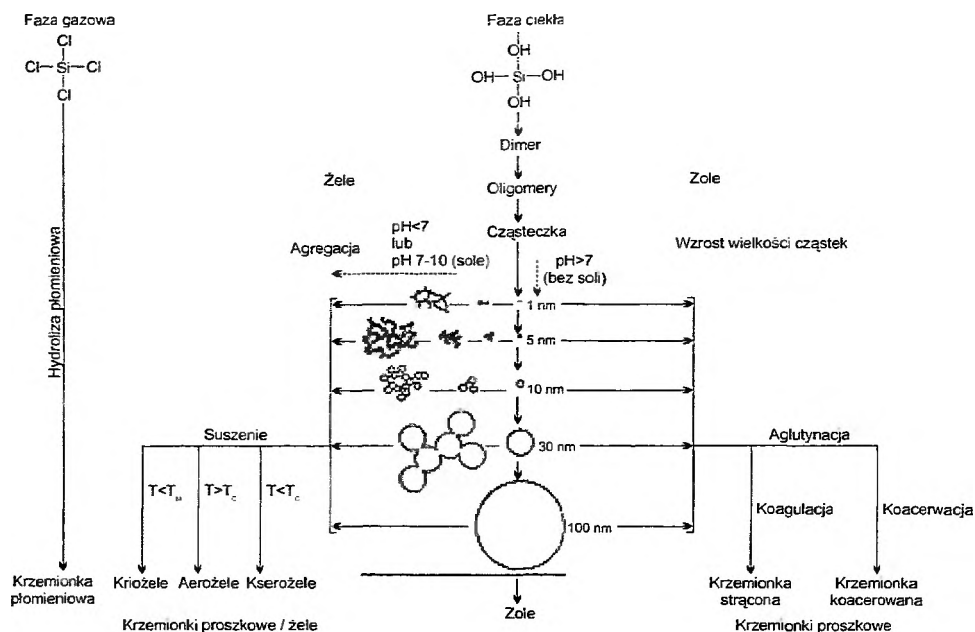
Koloidalne roztwory krzemionkowe są stabilnymi systemami dyspersyjnymi, w których czynnikiem dyspergującym (fazą ruchomą) jest ciecz, a dyspersją (fazą stałą) jest krzemionka. Krzemionka znajduje się w odpowiednim przedziale cząstek dla stanu koloidalnego.

Ten stan zawiera wystarczająco małe cząstki ( $< 1 \mu\text{m}$ ), nie wykazujące więc efektów oddziaływań sił grawitacyjnych, ale jednocześnie dostatecznie duże ( $> 1 \text{nm}$ ), aby wykazywać wyraźne odchylenia właściwości dla typowych roztworów. Zole krzemionkowe są powszechnie znane pod nazwą koloidalnej krzemionki. Ostatecznie jednak cząstki krzemionki tworzą: żele krzemionkowe, kserożele, hydrożele, aerożele, krzemionki pirogenne i strącane oraz krzemionki koacerwacyjne. Jednakże w tym opracowaniu terminy: zol krzemionkowy i krzemionka koloidalna używane są jako synonimy.

Rys. 1 ilustruje związek pomiędzy zolami, żelami oraz proszkami wysoko zdyspergowanymi [5].

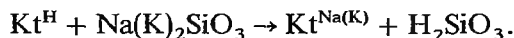
Ogólnie zole krzemionkowe są amorficznymi dyspersjami krzemionki, gdzie czynnikiem dyspergującym w większości przypadków jest woda. Dyspersje w rozpuszczalnikach organicznych są powszechnie znane jako organożele. Zole krzemionkowe są cieczami i optują w stronę trwałych żeli lub osadów wysoko zdyspergowanych. Większość zoli to zamknięte układy monodyspersyjne składające się z cząstek o wielkości od 4–5 nm do 100 nm. Zole krzemionkowe stanowią roztwory mleczne (nieprzeźroczyste) wtedy, gdy wielkość cząstek jest dostatecznie duża i występują w roztworze w dużym stężeniu. Roztwory zoli krzemionkowych opalizują podczas rozproszenia cząstek krzemionki w wodzie o pośrednim rozmiarze (między 10–50 nm), a gdy rozproszone są najmniejsze cząstki (4–5 nm) zole krzemionkowe tworzą bezbarwne (prawie przeźroczyste) roztwory [6–14].

Po raz pierwszy terminu „krzemionka koloidalna” użył w 1862 r. Graham [15]. Otrzymał wówczas krzemionkę koloidalną w reakcji kwasu z krzemianami, przy jednoczesnym usuwaniu elektrolitu z układu reakcyjnego podczas dializy. Trwałe i średnio stężone zole krzemionkowe były nieznanne do 1930 r. Wtedy Farbenindustrie pierwszy otrzymał 10% trwały amoniakalny roztwór zoli krzemionkowych [16].



Rys. 1. Porównanie zoli, żeli oraz wysoko zdyspergowanych krzemionek

Na skalę technologiczną koloidy krzemionkowe po raz pierwszy otrzymał w 1941 r. Bird i opatentował w 1945 r. [17]. Opracował proces usuwania alkaliów z rozcieńczonego roztworu metakrzemianu sodu przez wymianę jonową. Polega ona na przepuszczeniu przez wymienniczkę kationową ( $Kt^H$ ) roztworu metakrzemianu sodu lub potasu:



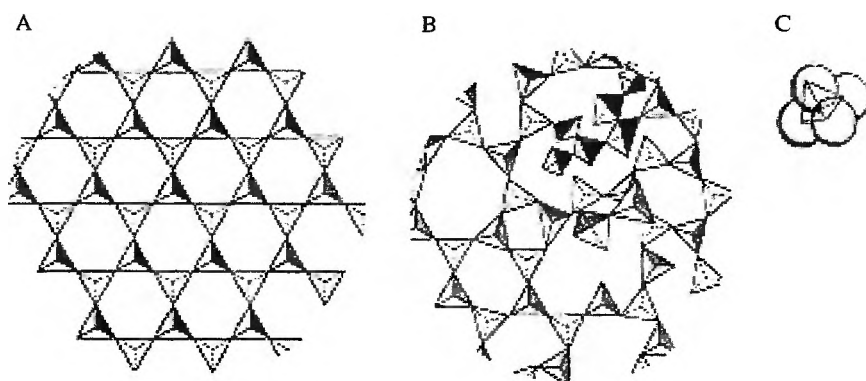
Stwierdzono, że odporność otrzymywanych zoli krzemionkowych na żelowanie spada ze wzrostem modułu roztworu metakrzemianu sodu ( $M_K = SiO_2/Na_2O$ ), z którego uzyskuje się dany zol [18]. Żelowanie jest spowodowane wzrostem stopnia rozgałęzienia anionu krzemianowego w roztworze metakrzemianu sodu i w konsekwencji zwiększeniem rozmiarów cząstek kwasu polikrzemowego. Najtrwalsze zole  $SiO_2$  można więc otrzymać z roztworów krzemianu sodu o module krzemianowym mniejszym od 3. Zauważono, że żelowanie roztworu metakrzemianu sodu o module wynoszącym 4,5 następowało już podczas przepuszczania przez kolumnę jonowymienną. Zaobserwowano również wytrącanie się żelu krzemionki w masie jonitu w trakcie wymiany zachodzącej w kolumnie, co prowadziło do szybkiego „przebiecia kolumny”.

Następnym etapem w rozwoju technologii otrzymywania stężonych zoli krzemionkowych było uzyskanie jednorodnych cząstek koloidalnej krzemionki

(o kontrolowanym przedziale wielkości cząstek) przez Bechtolda i Snydera [19] w 1951 r. w procesie powolnego zakwaszania roztworu metakrzemianu sodu.

## 2.1. STRUKTURA KRZEMIONKI KOLOIDALNEJ

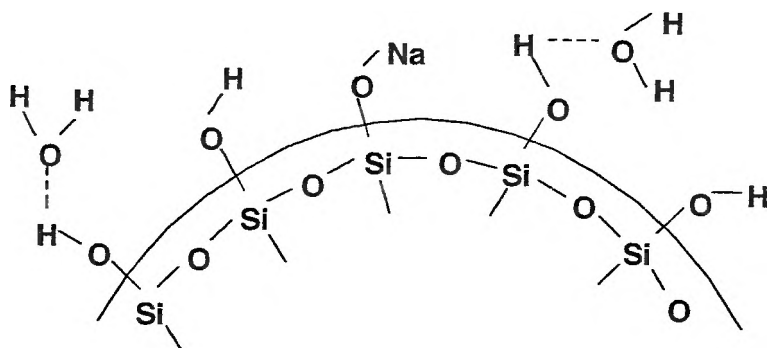
Na strukturę krzemionki składają się tetraedryczne  $\text{SiO}_4$ . Stanowią je cztery atomy tlenu w narożnikach regularnego tetraedru z atomem krzemu umieszczonym w środku [20]. Jon tlenu jest dużo większy niż jon  $\text{Si}^{4+}$ , tak że cztery atomy tlenu w tetraedrze  $\text{SiO}_4$  są we wzajemnym kontakcie, atom krzemu zaś zajmuje tetraedralną dziurę [20]. W amorficznej krzemionce luźna struktura jest określana jako przeciwna do struktury krystalicznej (rys. 2).



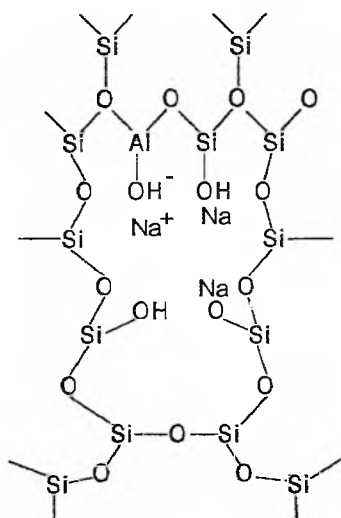
Rys. 2. Struktura tetraedryczna krystalicznej (A) i amorficznej (B) krzemionki; C — atom krzemu koordynowany przez cztery atomy tlenu

Konsekwencją strukturalnych różnic amorficznej i krystalicznej krzemionki jest niższa gęstość krzemionki amorficznej od krzemionki krystalicznej: 2,1–2,2  $\text{g/cm}^3$  w porównaniu z 3,01; 2,65; 2,26 i 2,21  $\text{g/cm}^3$  odpowiednio dla coezytu (minerał sztuczny),  $\alpha$ -kwarcu,  $\beta$ -trydymitu i  $\beta$ -krystobalitu (naturalne polimorficzne odmiany krzemionki). Rys. 3 przedstawia budowę powierzchni uwodnionej amorficznej krzemionki.

Zanieczyszczenia spowodowane przez jony Na, K czy Al, wprowadzane podczas syntezy krzemionki uwodnionej w środowisku alkalicznym, mogą okludować się wewnątrz koloidalnych cząstek, zmieniając wewnętrzne silanowe protony na kationy Na i K albo formując izomorficzny tetraedr Al z dodatkiem ujemnego ładunku na powierzchni krzemionki lub wewnątrz jej cząstek (rys. 4).



Rys. 3. Budowa powierzchni uwodnionej koloidalnej krzemionki



Wewnętrzne grupy silanolowe

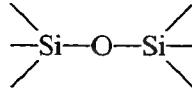
Rys. 4. Wewnętrzna struktura amorficznej krzemionki ilustrująca wewnętrzne grupy silanolowe zawierające jony Na i Al

Zole otrzymane przez hydrolizę alkoksylanów lub przez dyspergowanie krzemionki pirogennej w wodzie albo w rozpuszczalnikach organicznych są czyste i wolne od innych domieszek jonów metali alkalicznych czy jonu glinu. Takie właściwości koloidalnej krzemionki, jak adsorpcja, adhezja, chemiczne i katalityczne oddziaływania zależą od chemii i geometrii powierzchni (morfologii powierzchni).

W 1934 r. Hoffman [21] zaproponował obecność grup silanolowych ( $\equiv\text{Si}-\text{OH}$ ) na powierzchni krzemionki. Jest to nowa koncepcja, wg której atom krzemu ma całkowicie tetraedryczną konfigurację i w środowisku wodnym jego wolna objętość zostaje nasycona przez grupy hydroksylowe formują-

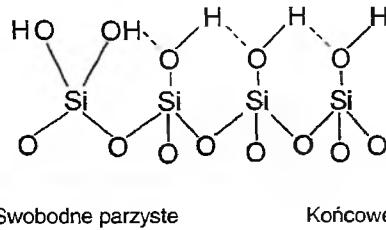
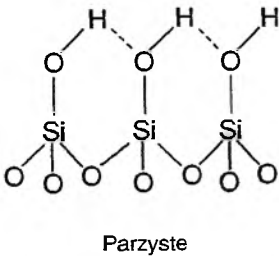
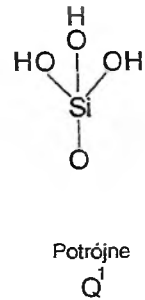
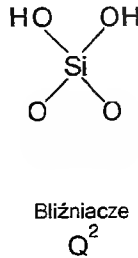
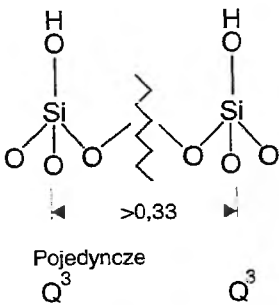


ce grupy silanolowe. Grupy silanolowe kondensują pod wpływem podwyższonej temperatury w formę mostków siloksanowych:

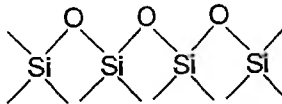


Na powierzchni amorficznej krzemionki lub w jej wewnętrznej strukturze można zidentyfikować następujące grupy (rys. 5):

- pojedyncze grupy silanolowe, zwane grupami swobodnymi bądź wolnymi,
- podwójne grupy silanolowe, zwane grupami bliźniaczymi,
- potrójne grupy silanolowe, których obecność nie zawsze jest akceptowana [22],



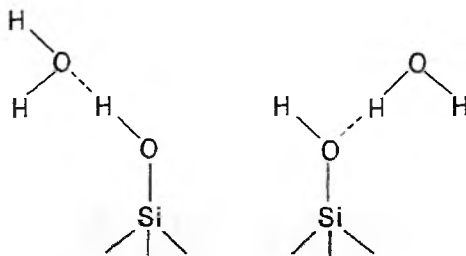
Końcowe



Rys. 5. Typy grup silanolowych oraz mostków siloksanowych występujących na powierzchni koloidalnej krzemionki

- pojedyncze lub bliźniacze grupy silanolowe połączone wiązaniami wodorowymi,
- grupy silanolowe wewnętrzne, często klasyfikowane jako strukturalnie związana woda,
- trwałe wiązania siloksanowe.

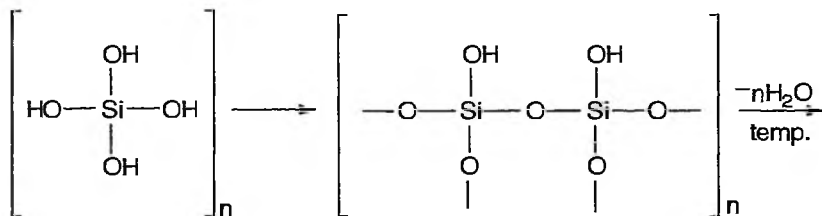
Fizycznie zaadsorbowaną wodę na powierzchni krzemionki (wszystkie typy wiązań wodorowych powierzchniowych grup silanolowych) ilustruje rys. 6.



Powierzchniowe mostki wodorowe  
(adsorpcja fizyczna)

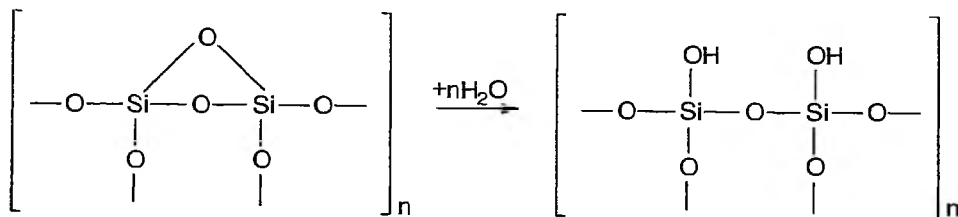
Rys. 6. Typy wiązań wodorowych powierzchniowych grup silanolowych

Grupy silanolowe powstają na powierzchni krzemionki w procesie jej otrzymywania podczas polimeryzacji zachodzącej wraz z kondensacją  $\text{Si}(\text{OH})_4$  lub przez rehydroksylację termicznie odwodnionej krzemionki wodą lub w środowiskach wodnych:



Kondensacja/polimeryzacja

Dehydratacja termiczna

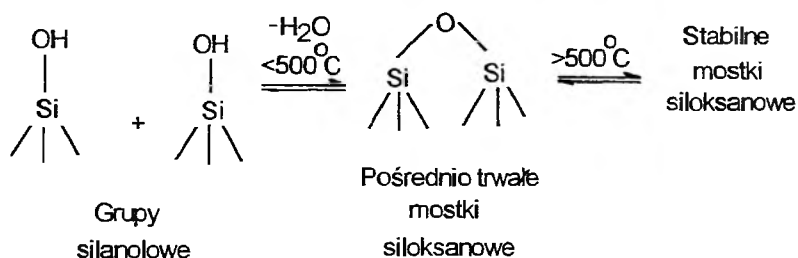


Rehydroksylacja

Grupy silanolowe na powierzchni krzemionki mogą być sklasyfikowane ze względu na ich naturę, liczbę oraz typ asocjacji [23]. Grupa swobodna (izolowana, pojedyncza) ma wodorotlenową grupę wystarczająco odległą od sąsiadujących grup hydroksylowych, tak że wiązania wodorowe nie mogą się tworzyć między nimi (ok. 0,33 nm).

Położenie atomu krzemu związanego z izolowaną grupą silanolową jest oznaczane przez  $Q^3$  w terminologii NMR  $Q^n$ , gdzie  $n$  jest liczbą mostków tlenowych z centralnym atomem krzemu. Swobodna (izolowana) grupa silanolowa daje wyraźne pasmo przy około  $3750\text{ cm}^{-1}$  w spektroskopii IR [24, 25]. Natomiast położenie atomu krzemu związanego z bliźniaczymi grupami silanolowymi (silanodipolami) jest określone przez  $Q^2$ . Obecność bliźniaczych grup zakładał Peri [24–26] i potwierdził eksperymentalnie dopiero po opanowaniu techniki spektroskopii  $Si^{29}$  CP MAS NMR (*cross-polarization magic angle spinning nuclear magnetic resonance*).

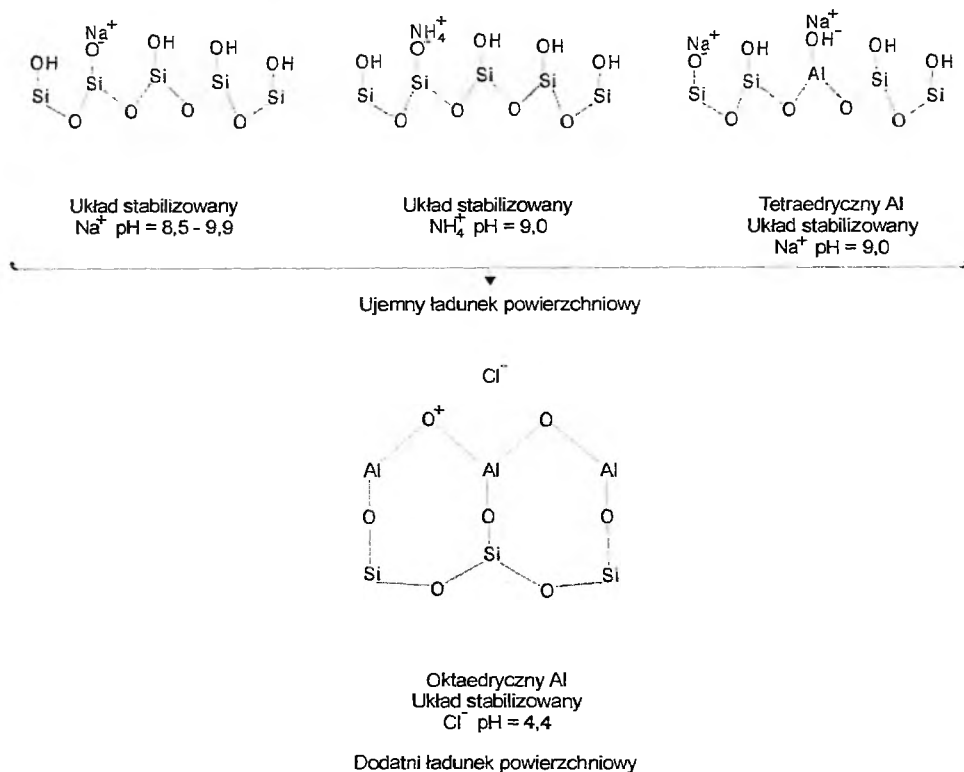
Obszary występowania mostków wodorowych zależą od odległości O—H—O, odległość ta z kolei ma wpływ na ich trwałość [27]. Charakterystyczne pasmo IR określające wiązania parzystych grup silanolowych widoczne jest przy  $3660\text{ cm}^{-1}$  [28]. Rezultatem występowania par grup hydroksylowych tworzonych przez wiązania silanolowe jest obecność bliźniaczych  $Q^2$  miejsc silanolowych oraz sąsiadujących  $Q^3$  miejsc silanolowych. Stężenie grup swobodnych zależy od temperatury prowadzenia syntezy oraz wielu innych czynników. Powierzchniowe grupy swobodne mogą kondensować, tworząc mostki siloksanowe. Mostki siloksanowe tworzone są na powierzchni uwodnionej krzemionki w wyniku termicznego wzbudzenia kondensacji grup hydroksylowych przy około  $500\text{ °C}$ . W wyższej temperaturze pośrednio trwałe mostki siloksanowe przekształcają się w stabilne mostki siloksanowe [27].



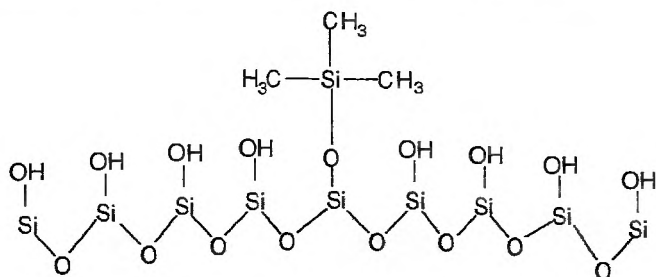
Nietrwałe (niestabilne) grupy siloksanowe ulegają całkowitej rehydroksylacji na skutek umieszczenia na kilka godzin lub dni w wodzie. Liczba grup siloksanowych zależy od rodzaju krzemionki [28]. Trwałe wiązania siloksanowe są rehydroksylowane w mniejszym stopniu. Dla przykładu, szeroko porowate próbki o powierzchni właściwej  $340\text{ m}^2/\text{g}$  kalcynowane w obecności powietrza w  $900\text{ °C}$  potrzebują aż pięcioletniego kontaktu z wodą w temperaturze pokojowej do całkowitej rehydroksylacji [29].

Powierzchniowe grupy silanolowe są głównymi centrami adsorpcji dla cząsteczek wody [29]. Woda może asocjować poprzez wiązanie wodorowe z wszystkimi typami powierzchniowych grup silanolowych oraz w wielu przypadkach również z wewnętrznymi grupami silanolowymi. Powierzchniowe grupy silanolowe hydrozoli krzemionkowych stabilizuje się w alkalicznym środowisku, wymieniając kationy wodoru ( $\equiv\text{Si}-\text{O}^-\text{H}^+$ ) na  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  lub  $\text{NH}_4^+$  (rys. 7). Grupy te mogą również ulegać estryfikacji lub silanizacji (silanowaniu) – rys. 8.

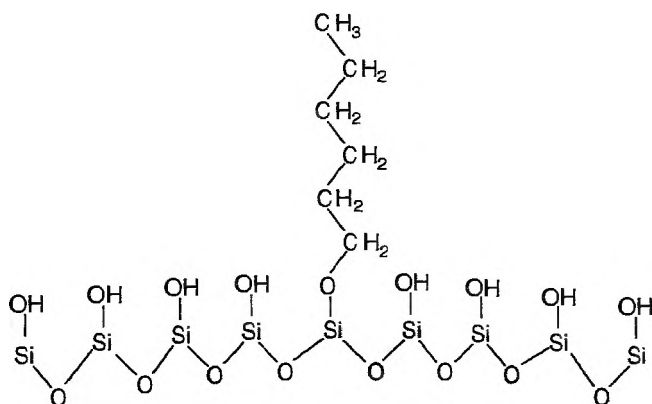
Tak realizowana modyfikacja powierzchni krzemionki jest bazą dla uzyskania krzemionki na potrzeby analityki oraz procesów chromatograficznych [30–31]. Ładunek powierzchni hydrozoli krzemionkowych jest ujemny przy pH wyższym niż 3. Punkt izoelektryczny (IEP) wynosi 2. Punkt izoelektryczny może być zmieniany przez częściowe zastępowanie powierzchniowych atomów krzemu przez tetraedryczny atom glinu. Na tej drodze zakres pH dla stabilizacji hydrozoli może być zmieniony. Ładunek powierzchniowy może być odwrócony przez adsorpcję jonów oktaedrycznego glinu, którego podstawą jest



Rys. 7. Zmodyfikowana powierzchnia koloidalnej krzemionki



Silanizacja

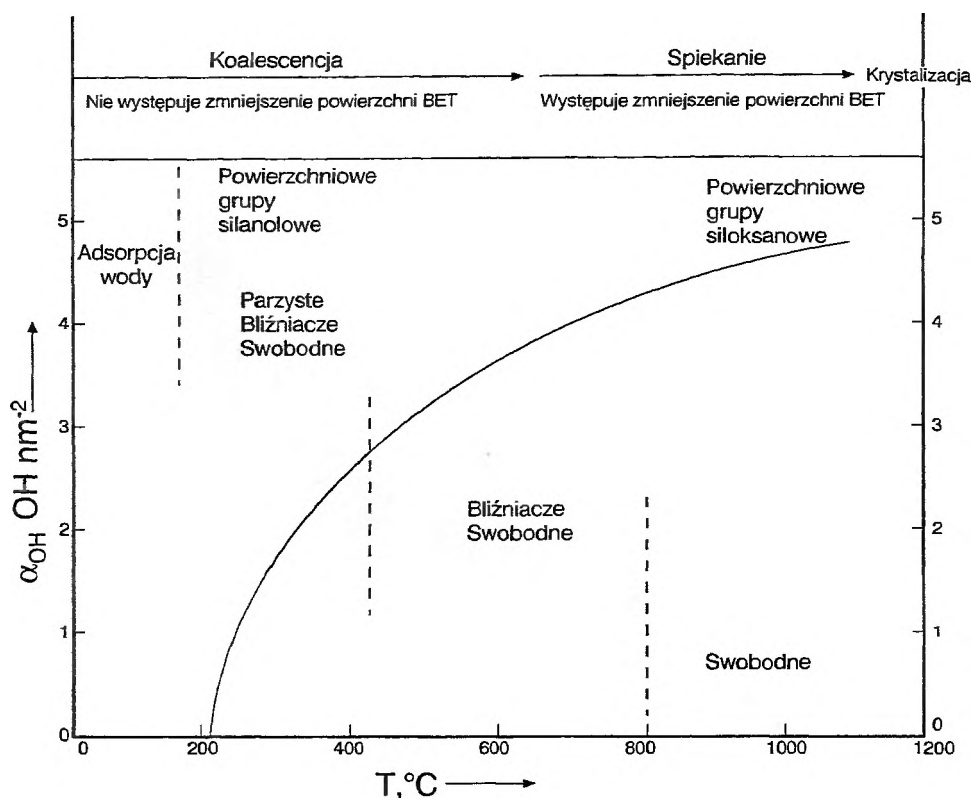


Estryfikacja

Rys. 8. Zsilanizowana i zestryfikowana (ester kwasu krzemowego) powierzchnia krzemionki

$\text{AlCl}_3$  [30]. Stężenie grup silanolowych na powierzchni krzemionki  $\alpha_{\text{OH}}$  wyrażone przez liczbę grup hydroksylowych na  $\text{nm}^2$  powierzchni tej krzemionki jest nazywane liczbą silanolową [29]. Krzemionki dehydroksylowane i następnie dające się zrehydroksylować mają liczbę silanolową  $\alpha_{\text{OH}}$  równą 4,6 [29]. Próg temperaturowy ok.  $190 \pm 10^\circ\text{C}$  oznacza całkowitą dehydratację powierzchni, tj. usunięcie fizycznie zaadsorbowanej wody z powierzchni krzemionki i zapoczątkowanie dehydroksylacji grup hydroksylowych [29]. Stężenie grup silanolowych na powierzchni zmniejsza się monotonicznie ze wzrostem temperatury podczas ogrzewania krzemionki pod próżnią (rys. 9).

Większość fizycznie zaadsorbowanej wody jest usuwana w  $150^\circ\text{C}$ . W temp.  $200^\circ\text{C}$  wszystkie formy wody znajdujące się na powierzchni zostają odparowane, tak że powierzchnia składa się z pojedynczych, podwójnych, parzystych i końcowych grup silanolowych oraz mostków siloksanowych. W temperaturze  $450\text{--}500^\circ\text{C}$  wszystkie grupy parzyste kondensują z utworzeniem pary



Rys. 9. Wpływ temperatury na ilość grup silanolowych na powierzchni krzemionki

wodnej. Przybliżony stosunek pojedynczych grup silanolowych do podwójnych na powierzchni wynosi 85/15 [29] i nie zmienia się ze wzrostem temperatury do 800 °C. Wewnętrzne grupy silanolowe zaczynają kondensować w temp. 600–800 °C (rzadziej w niższej temperaturze). W zakresie temperatur od 800 °C do 1000–1100 °C na powierzchni krzemionki pozostają tylko swobodne (pojedyncze) grupy silanolowe.

Kiedy na powierzchni krzemionki grupy silanolowe występują w odpowiednio podwyższonej liczbie, krzemionka ma właściwości hydrofilowe, natomiast gdy istnieje przewaga grup siloksanowych na powierzchni krzemionki, staje się ona hydrofobowa [32–34]

## 2.2. FIZYCZNE I CHEMICZNE WŁAŚCIWOŚCI KRZEMIONKI

Większość krzemionek koloidalnych odznacza się tendencją do tworzenia kulistych cząstek o średnicy 4–60 nm i amorficznością określaną metodą dyfrakcji rentgenowskiej lub dyfrakcji elektronowej. Ze względu na swoją amor-

ficzność krzemionki koloidalne w minimalnej ilości rozpuszczają się w wodzie (100–150 ppm przy 25 °C i pH = 2–8). Są nierozpuszczalne w alkoholach i kwasach nieorganicznych (wyłączając HF). Są rozpuszczalne natomiast w organicznych zasadach, takich jak np. wodorotlenek tetrametyloamoniowy, przy czym tworzy się w wodzie czwartorzędowy krzemian amonu. W przeciwieństwie do krzemionek krystalicznych, są bardzo dobrze rozpuszczalne w gorącym roztworze wodorotlenku sodu. Hydrozole krzemionkowe odznaczają się wielkością powierzchni właściwej w zakresie 50–750 m<sup>2</sup>/g. Krzemionki koloidalne o powierzchni właściwej poniżej 50 m<sup>2</sup>/g charakteryzują się cząstkami o średnicy 60 nm do 1,5 μm.

Wielkość powierzchni właściwej ( $A$ ) [m<sup>2</sup>/g] dla amorficznej kulistej krzemionki o powierzchni (w granicach 50–250 m<sup>2</sup>/g) i ciężarze właściwym 2,2 g/cm<sup>3</sup> można wyliczyć ze wzoru  $A = 6000/2,2D$ , gdzie  $D$  jest średnicą kulistej cząstki w nm. Powyższe parametry zostały podane w tab. 2. W tabeli tej przedstawiono również zależność względnej gęstości i lepkości od ilości krzemionki. Lepkość zależy od wielkości cząstek oraz stopnia usieciowania. W przypadku 30% zawartości krzemionki w roztworze wodnym lepkość jest

Tabela 2. Typowe właściwości hydrozoli krzemionkowych [5]

Charakter powierzchni	Średnica cząstek [nm]	Powierzchnia właściwa [m <sup>2</sup> /g]	Krzemionka [%]	pH	Na <sub>2</sub> O [%]	Lepkość w 25°C [mPa·s]	Gęstość względna w 25°C
Ujemnie naładowana powierzchnia stabilizowana kationem sodu	4	750	15	10,4	0,80	18	1,10
	7	360	30	9,9	0,56	6	1,22
	12	230	40	9,7	0,41	20	1,31
	21	130	50	9,0	0,21	35	1,40
	60	50	50	8,5	0,25	10	1,40
	50–80	—	40	9–10	—	—	—
	70–100	—	40	9–10	—	—	—
	100	—	20	8–10	—	—	—
	300	—	20	8–10	—	—	—
	500	—	20	8–10	—	—	—
	Powierzchnia modyfikowana glinem stabilizowana kationem amonu	12	230	30	8,9	0,24	11
21		130	40	9,0	0,08	9	1,30
Dodatkowo naładowana powierzchnia stabilizowana chlorkami	13–15	210	30	4,4	—	—	—

zawsze  $< 100 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ . Zole krzemionkowe otrzymywane przez dyspersję pirogennej krzemionki generalnie różnią się od krzemionek koloidalnych syntezowanych w roztworze (np. w procesach strącania). Dyspersję pirogennej krzemionki stanowi krótki łańcuch agregatów utworzonych z małych cząstek krzemionki. Typowe właściwości zoli otrzymanych w wyniku procesu strącania z roztworów są przedstawione w tab. 3.

Tabela 3. Właściwości hydrozoli krzemionkowych

Stabilizator	Maksymalna średnica cząstek [nm]	Zawartość fazy stałej [%]	pH	Gęstość względna	Lepkość [ $\text{mPa} \cdot \text{s}$ ]
$\text{NH}_4^+$	7	12	7,5–7,8	1,07	$< 100$
	14	17	9,5–10,0	1,10	$< 250$
	14	12	5,0–5,5	1,07	$< 100$
	17	17	9,5–10,0	1,10	$< 100$
	30	20	5,0–5,5	1,12	$< 100$
$\text{K}^+$	17	18	8,6–9,0	1,11	$< 150$
	30	28	7,5–7,8	1,18	$< 200$
	30	30	10,0–10,3	1,19	$< 150$
$\text{Na}^+$	7	14	10,0–10,5	1,08	$< 100$
	8	15	9,5–10,0	1,09	$< 100$
	14	17	9,5–10,0	1,10	$< 100$
Środowisko kwasowe	11–14	20	2,0–4,0	—	5–25

W tab. 4 przedstawiono wielkość cząstek, zawartość krzemionki oraz lepkość powszechnie dostępnych organozoli krzemionkowych.

Zole krzemionkowe są trwałe, ponieważ nie sedymentują i nie agregują nawet w długich odstępach czasu. Agregacja i stopień osiadania (sedymentacji), kolor, lepkość, gęstość, wielkość i rozpuszczalność w wodzie są ściśle uzależnione od rozmiaru cząstek. Optymalne pH, stężenie elektrolitu i  $\text{SiO}_2$ , wielkość hydrozoli od 4 do 40 nm zapewniają trwałość układu (nie obserwuje się sedymentacji). Natomiast w przypadku cząstek większych niż 60 nm obserwuje się tendencję do sedymentacji cząstek krzemionki w okresie miesiąca. Cząstki większe niż 100 nm sedymentują w ciągu kilku tygodni lub dni. Kiedy stężenie hydrozoli krzemionkowych w roztworze jest większe niż 10–15% wag., to wielkość cząstek może być oceniona przez pomiar zmętnienia metodami nefelometrycznymi. Jeżeli są mniejsze niż 7 nm, układ jest przezroczysty jak czysta woda. Dla średnic hydrozoli 10–30 nm charakterystyczne jest opalizowanie, natomiast powyżej 40 lub 50 nm powstają charakterystyczne białe lub mleczne zabarwienia [16].



Tabela 4. Właściwości organozoli krzemionkowych

Faza ciekła	Średnica cząstek [μm]	SiO <sub>2</sub> [%]	Lepkość w temp. 25 °C [mPa·s]	Gęstość względna
Metanol	0,01	30	1–5	–
2-propanol	0,01	30	3–20	–
Woda/2-propanol	0,02	30	10	–
Glikol etylenowy/mono- <i>n</i> -propyloeter	0,01	20	5–20	–
Dimetyloacetamid	0,01	20	1–10	–
Glikol etylenowy	0,01	20	10–20	1,23
Glikol etylenowy	0,18	20		1,23
DMF	0,02	35	5	–
Olej parafinowy	0,02	50	80	–
Glikol etylenowy	0,28	20		1,23
Glikol etylenowy	0,43	20	10–20	1,23
Glikol etylenowy	0,50	20		1,23
Glikol etylenowy	0,53	20		1,23
Glikol etylenowy	0,73	20		1,23
Glikol etylenowy	0,80	20		1,23
Glikol etylenowy	0,90	20		1,23
Glikol etylenowy	1,50	20		1,23

### 2.3. STABILIZACJA UKŁADÓW KOLOIDALNEJ KRZEMIONKI

W układach koloidalnych mogą występować trzy typy stabilizacji:

1. Stabilizacja fazowa analogiczna do stabilizacji fazowej w zwykłych roztworach.

2. Stabilizacja powodująca zmiany dyspersyjności [35, 36], np. wielkości cząstek lub rozkładu wielkości cząstek. Przykładowo, stężone zole krzemionkowe, zwykle mające cząstki wielkości 3–4 nm, przechowywane w temp. pokojowej w ciągu godziny lub kilku dni mogą zwiększyć wymiary cząstek do 5 nm.

3. Stabilizacja agregacyjna [35], szczególnie istotna w układach koloidalnych krzemionek. Terminu agregat używa się do opisu struktury, jaka tworzy się w wyniku kohezji koloidalnych cząstek [37].

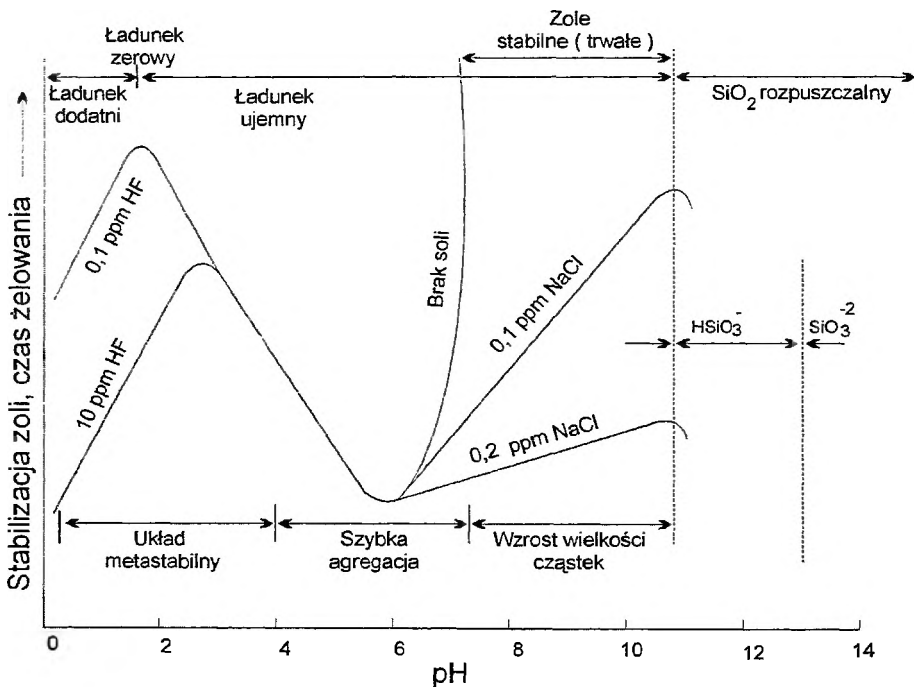
Generalnie uważa się, że obowiązują dwa mechanizmy stabilizacji: stabilizacja elektrostatyczna oraz stabilizacja przestrzenna (steryczna). Stabilizacja elektrostatyczna jest oparta na wzajemnym odpychaniu między elektrycznie naładowanymi ładunkami cząstek i na siłach van der Waalsa oddziałującymi między tymi cząstkami. Na podstawie teorii DLVO (Derjaguin, Landau, Verwey i Overbeek) można opisać ilościowo wielkość tych oddziaływań.

Stabilizacja przestrzenna (steryczna) jest natomiast oparta na zjawisku adhezji długołańcuchowych cząsteczek lub makrocząsteczek do powierzchni koloidalnej krzemionki (np. przez szczepienie lub fizyczną adsorpcję). Zaadsor-

bowane makrocząsteczki ograniczają agregację krzemionki [38]. Koloidalne krzemionki ulegają agregacji i tworzą trójwymiarową strukturę. Udział w agregacji ma żelowanie, koagulacja, flokulacja oraz koacerwacja [39]. W wyniku koacerwacji cząstki krzemionki zostają otaczane przez adsorbowaną warstwę substancji, która powoduje, że cząstki są mniej hydrofilowe i dzięki temu nie tworzą mostków między sąsiednimi cząstkami [40]. Kiedy zol jest poddawany żelowaniu, w pierwszym momencie otrzymujemy lepki, a następnie sztywny żel zajmujący całą objętość układu. W przeciwnym razie, gdy zol jest koagulowany, flokulowany lub strącany, pozbawiony jest sztywności. Można tu zauważyć wyraźnie różnicę między strącaniem a żelowaniem. Strącanie po prostu zachodzi tylko w części roztworu, w którym proces jest prowadzony, a żelowanie zachodzi w całej objętości roztworu [39]. Stabilizację zoli krzemionkowych w celu zmniejszenia żelowania układu można prowadzić przez podwyższenie stężenia krzemionki w układzie, stężenia elektrolitu w środowisku wodnym, zmniejszenie wielkości cząstek krzemionki oraz wzrost temperatury [41–42].

Różnorodne stabilizacje będące funkcją pH i stężenia soli są przedstawione na rys. 10 [5].

Zgodnie z teorią Ilera [5] podstawowym etapem tworzenia żelu jest zderzenie się dwóch cząstek krzemionki o wystarczająco niskich ładunkach powierzchniowych, aby doszło między nimi do kontaktu z wytworzeniem wiązań



Rys. 10. Wpływ pH na układ koloidalna krzemionka-woda

siloksanowych. Wiązania te wiążą cząstki nieodwracalnie. Tworzenie takiego wiązania wymaga katalitycznego działania jonów hydroksylowych (lub, jak niektórzy interpretują, odwodnienia powierzchni krzemionki przy wyższym pH). Dowodzi tego fakt, że tworzenie żelu w zakresie pH 3–5 przebiega z coraz większą szybkością przy wzroście pH i jest proporcjonalne do stężenia jonów OH.

Powyżej pH 6 szybkość żelowania nie jest już ograniczona niedoborem jonów OH. Odwrotnie, szybkość agregacji spada, ponieważ dochodzi do mniejszej liczby zderzeń pomiędzy cząstkami o podwyższonym ładunku, wskutek czego szybkość ta spada wraz ze wzrostem pH. Linie na wykresie (rys. 10) schematycznie przedstawiają rosnące efekty katalitycznego działania jonów OH przy podwyższonym pH oraz spadek liczby skutecznych zderzeń między cząstkami przy zwiększaniu się pH. Wypadkową tych dwóch efektów jest maksymalna szybkość żelowania przy pH ok. 5. W zakresie pH 8–10 zole są na ogół stabilne przy nieobecności soli.

Istnieje również tzw. rejon tymczasowej stabilności przy pH ok. 1,5. Poniżej pH 1,5 ślady HF katalizują agregację i żelowanie [43]. Zasadniczo we wszystkich krzemionkach obecne są ślady jonów fluorkowych (nawet poniżej 1 ppm). Wpływ fluorków jest jeszcze wyraźniejszy w obecności zanieczyszczeń glinem, ponieważ mogą tworzyć się jony złożone, np.  $[\text{AlF}_6]^{3-}$  i inne jony kompleksowe [44]. Jednak szybkość żelowania rośnie w miarę jak pH spada poniżej 3 nawet przy braku jonów  $\text{F}^-$ . Gdy utworzą się wiązania siloksanowe między cząstkami, dalsze wytrącanie się krzemionki zachodzi w miejscu kontaktu dzięki ujemnemu promieniowi krzywizny. Dochodzi do tego szybko powyżej pH 5, a wolno przy pH 1,5. Ponieważ krzywe na rys. 10 wykreślono na podstawie dających się odrzucić danych doświadczalnych, jest oczywiste, że zole krzemionkowe nie zachowują się tak jak przewiduje teoria DLVO w formie oryginalnej. Teoria DLVO np. przewiduje minimalną stabilność przy zerowym ładunku (pH 2–3) podczas gdy krzywe doświadczalne wykazują metastabilność. Również krzywa na wykresie wykazuje minimalną stabilność w zakresie pH 4–7, podczas gdy teoria DLVO przewiduje ciągły wzrost stabilności w tym zakresie pH. Prowadzone są badania w celu sprawdzenia możliwości zmodyfikowania lub poprawienia teorii DLVO lub zaproponowania nowej teorii, jaką można byłoby zastosować do scharakteryzowania zoli krzemionkowych.

W obecności popularnych elektrolitów, takich jak: NaCl,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , KF, hydrozole krzemionkowe ulegają destabilizacji i żelowaniu pod wpływem dodatnio naładowanych zoli. Przy zamrożeniu w temperaturach ok.  $0^\circ\text{C}$  lub niższych zole krzemionkowe ulegają nieodwracalnemu żelowaniu. Flokulacja wynikać może również z dodania rozpuszczalników organicznych mieszających się z wodą do zoli krzemionkowych stabilizowanych zasadami. Handlowo dostępne wodne zole krzemionkowe stabilizowane są przy pH 8,5–10,5 za pomocą zasad, zwykle NaOH. Gdy obecność jonów sodowych jest niepożądana,

stosuje się wodorotlenki amonu lub potasu. Pokrycie ujemnej powierzchni krzemionki tlenkami wielowartościowych metali, takich jak: Al, Cr, Ga, Ti, Zr odwraca ładunek powierzchni, dając hydrozole dodatnie, stabilne przy kwasowych wartościach pH [45]. Ważną cechą takich zoli jest to, że można je wysuszyć i repeptyzować [46, 47].

## PODSUMOWANIE

Poznanie właściwości fizykochemicznych krzemionek koloidalnych ma istotne znaczenie dla rozwoju nowych technologii strącania nanometrycznych krzemionek. Na etapie jednostkowego procesu strącania można tak sterować parametrami, że otrzymuje się koloidalne krzemionki o powierzchni hydrofilowej lub hydrofobowej. Większość krzemionek koloidalnych odznacza się tendencją do tworzenia kulistych cząstek o średnicy 4–60 nm.

Istotne znaczenie ma również poznanie struktury powierzchni krzemionek, a w szczególności identyfikacja grup silanolowych i siloksanowych. Powierzchniowe grupy silanolowe są głównymi centrami adsorpcji dla cząsteczek wody oraz wielu związków organicznych. Na oddziaływaniu grup funkcyjnych krzemionki ze związkami organicznymi oparte są reakcje modyfikacji powierzchni krzemionki. Możliwa jest również zmiana ładunku powierzchniowego (potencjału zeta) przy użyciu związków nieorganicznych.

Krzemionki modyfikowane są szczególnie poszukiwane jako adsorbenty w chromatografii, wypełniacze farb i lakierów oraz napełniacze aktywne polimerów.

Publikacja finansowana w ramach grantu badawczego DS-32/008/2000.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] O. W. Flörle, *Neues Jahrb. Mineral. Abh.*, 1991, **163**, 19.
- [2] C. Frondel, *Silica Minerals*, [w:] *The System of Mineralogy*, 7th ed., vol. III, Wiley, New York 1962.
- [3] P. J. Darragh, A. J. Gaskin, J. V. Sanders, *Sci. Am.*, 1976, **234**, 84.
- [4] K. Langer, O. W. Flörle, *Fortschr. Mineral.*, 1974, **52**, 17.
- [5] R. K. Iler, *The Chemistry of Silica*, J. Wiley & Sons, New York 1979.
- [6] A. von Blaaderen, A. P. M. Kentgens, *J. Non-Crystalline Solids*, 1992, **149**, 161.
- [7] P. A. Buining, L. M. Ciz-Mazan, A. P. Philipse, *J. Colloid Interface Sci.*, 1996, **179**, 318.
- [8] N. Enomoto, T. Koyano, Z. Nakagawa, *Ultrasonic Sonochemistry*, 1996, **3**, 105.
- [9] F. J. Arrigada, K. Osseo-Asare, *Colloids and Surfaces*, 1992, **69**, 105.
- [10] A. van Blaaderen, J. Van Geest, A. Vrij, *J. Colloid and Interface Sci.*, 1992, **154**, 481.
- [11] M. A. Butler, P. F. James, J. D. Jacson, *J. Materials Sci.*, 1996, **31**, 1675.

- [12] B. R. Midmore, *Colloids and Surfaces, A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 1998, **132**, 257.
- [13] J. Esquena, R. Pons, N. Azemar, J. Caellers, C. Solans, *Colloids and Surfaces, A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 1997, **123–124**, 576.
- [14] F. Di Renzo, H. Cambon, R. Dutartre, *Microporous Materials*, 1997, **10**, 283.
- [15] T. Graham, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1862, **121**, 36.
- [16] R. Griessbach, *Chem. Ztg.*, 1933, **57**, 253.
- [17] P. G. Bird, *pat. US 2 244 325*, 1945.
- [18] A. Krysztafkiewicz, *Przemysł Chem.*, 1988, **67**, 384.
- [19] M. F. Bechtold, O. E. Snyder, *pat. US 2 574 902*, 1951.
- [20] E. S. Gould, *Inorganic Reactions & Structures*, Henry Holt & Company, New York 1957.
- [21] V. Hoffmann, K. Endell, D. Wilm, *Angew. Chem.*, 1934, **30**, 539.
- [22] V. Khavryutchenko, [w:] *Abstracts of Papers, R. K. Iler (red.), Memorial Symposium on the Colloid Chemistry of Silica*, Washington, D. C., nr 100, 1990.
- [23] A. P. Legrand, *Adv. Colloid Interface Sci.* 1990, **33**, 91.
- [24] R. S. McDonald, *J. Phys. Chem.*, 1968, **62**, 1168.
- [25] M. L. Hair, *Infrared Spectroscopy in Surface Chemistry*, Marcel Dekker, New York 1967, s. 82.
- [26] J. B. Peri, A. L. Hensley Jr., *J. Phys. Chem.*, 1968, **72**, 2926.
- [27] K. D. Unger, *Porous Silica*, *J. Chromatogr. Libr.*, 1979, **16**.
- [28] M. L. Hair, [w:] *Vibrational Spectroscopies for Adsorbed Species*, ACS Symp. Ser., 1980, **137**.
- [29] L. T. Zhuravlev, [w:] *Abstract of Papers, R. K. Iler (red.), Memorial Symposium on the Colloid Chemistry of Silica*, Washington, D. C., nr 93, 1990.
- [30] J. Nawrocki, *J. Chromatography A*, 1997, **779**, 29.
- [31] K. K. Unger, *Packing and Stationary Phases in Chromatographic Techniques*, Marcel Dekker, New York 1989.
- [32] A. Krysztafkiewicz, M. Maik, L. Domka, *Chemik*, 1979, **32**, 326.
- [33] A. Krysztafkiewicz, M. Maik, L. Domka, *Chemik*, 1980, **33**, 202.
- [34] A. Krysztafkiewicz, *Chemia Stosowana*, 1987, **31**, 443.
- [35] B. V. Derjaguin, *Theory of Stability of Colloids and Thin Films*, Consultants Bureau, New York 1989.
- [36] G. W. Sears, R. K. Iler, prywatne informacje – niepublikowane.
- [37] D. H. Everett, „Definition Terminology and Symbols in Colloid and Surface Chemistry”, *Symbols and Terminology for Physicochemical Quantities and Units*, Appendix II, part 1. International Union of Pure and Applied Chemistry, Butterworths, London 1971.
- [38] D. H. Napper, *Polymer Stabilization of Colloidal Dispersions*, Academic Press, London 1983.
- [39] T. Jesionowski, A. Krysztafkiewicz, *J. Dispersion Sci. Technol.*, 1999, **20**, 1609.
- [40] A. Voelkel, A. Krysztafkiewicz, T. Grześkowiak, *Adsorption Sci. Technol.*, 1999, **17**, 173.
- [41] A. Krysztafkiewicz, L. Domka, *Polish J. Applied Chem.*, 1997, **41**, 3.
- [42] A. Voelkel, A. Krysztafkiewicz, *Powder Technology*, 1998, **95**, 103.
- [43] R. K. Iler, *J. Phys. Chem.*, 1952, **56**, 680.
- [44] E. Matijevic, *J. Phys. Chem.*, 1969, **73**, 56.
- [45] G. B. Alexander, A. H. Bolt, *pat. US 3 007 878*, 1961, 2.
- [46] J. T. Overbeek, prywatne informacje – niepublikowane, 1955.
- [47] E. Matijevic, *J. Colloid Sci.*, 1964, **19**, 333.



**STULECIE WZORU I STAŁEJ PLANCKA\***  
**CENTENARY OF PLANCK'S EQUATION**  
**AND CONSTANT**

**Adam Kiejna**

*Instytut Fizyki Doświadczalnej, Uniwersytet Wrocławski*  
*pl. M. Borna 9, 50-204 Wrocław*

---



**Adam Kiejna** (ur. 1950) jest absolwentem fizyki (sekcja teoretyczna) na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Tamże w roku 1981 uzyskał doktorat, a w 1991 r. habilitował się. Od 1997 r. zajmuje stanowisko profesora nadzwyczajnego na Uniwersytecie Wrocławskim. Jest kierownikiem Zakładu Adsorpcji oraz zastępcą dyrektora ds. badawczych w Instytucie Fizyki Doświadczalnej UWr.

Jego zainteresowania naukowe koncentrują się na teorii i obliczeniach struktury elektronowej i atomowej powierzchni ciał stałych oraz teorii wzbudzeń elektronowych i oddziaływań na powierzchni metali. W badaniach tych wykorzystuje głównie teorię funkcjonału gęstości. Obecnie prowadzone prace dotyczą adsorpcji atomów metalicznych i tlenu oraz wczesnych etapów utleniania powierzchni metali.

Jest autorem lub współautorem ponad 50 prac naukowych oraz monografii *Metal Surface Electron Physics* (Pergamon, Oxford 1996). Odbił dłuższe staże naukowe na Uniwersytecie Genewskim (stypendium Europejskiego Towarzystwa Fizycznego, 1981–1982), na Uniwersytecie w Monachium (stypendium Fundacji Humboldta 1989–1990 i 1997) oraz na Wydziale Fizyki na Chalmers University of Technology, w Göteborgu (wizytujący profesor, 1999). Współpracuje z ośrodkami naukowymi w Niemczech, Szwecji i na Ukrainie. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Fizycznego i Europejskiego Towarzystwa Fizycznego.



**ABSTRACT**

The development of ideas and events that led to the announcement of the theory of black body radiation by Planck, on 14 December 1900, is described. This date marks 100 years of the quantum theory.

---

---

14 grudnia 2000 mija sto lat od dnia, w którym Max Planck (1858–1947) na posiedzeniu Niemieckiego Towarzystwa Fizycznego w Berlinie ogłosił swoje słynne prawo promieniowania [1]. Wraz z nim pojawiła się nowa uniwersalna stała fizyczna – stała Plancka  $h$ , wyprowadzona jako stała promieniowania.

W ostatnim roku kończącego się stulecia warto przypomnieć rozwój idei i obserwacji doświadczalnych oraz prób teoretycznych opisu związków między energią promieniowania termicznego a długością fali i temperaturą, które przyczyniły się i doprowadziły do ogłoszenia przez Plancka teorii promieniowania w grudniu 1900 r. Rzadko zdarza się, by jakieś wielkie odkrycie naukowe mogło być w pełni przypisane jednemu człowiekowi. Chociaż powszechnie uważa się, że idee podane przez Plancka były w pełni oryginalne, to niewątpliwie ich sformułowanie nie byłoby możliwe bez wiedzy i doświadczeń nagromadzonych przez poprzedników. Prawo promieniowania Plancka ewoluowało z powstałych w latach 1870–1900 koncepcji i prac wielu uczonych. Jego ostateczne sformułowanie było możliwe dzięki płodnej współpracy między eksperymentatorami a teoretykami. Omówienie wielu faktów związanych z tym odkryciem można znaleźć w interesującej książce Kangra [2]. Historia powstawania i rozwoju koncepcji kwantów została doskonale opisana przez Jammera [3].

W drugiej połowie XIX w. jednym z ważnych technicznie problemów był dokładny pomiar temperatury w zakresach niedostępnych dla termometrów rtęciowych i gazowych. Metodą umożliwiającą takie pomiary jest metoda piro-metrii optycznej, która pozwala na ustalenie temperatury rozgrzanego ciała na podstawie jego promieniowania. Jest to w zasadzie jedyna metoda umożliwiająca pomiar temperatur powyżej 2000 K. Pozwala ona m.in. na pomiar temperatury gwiazd, które z bardzo dobrym przybliżeniem możemy uważać za ciała doskonale czarne. Z tego powodu wyjaśnienie promieniowania cieplnego miało nie tylko duże znaczenie poznawcze, ale było też ważne ze względu na zastosowania. Przyczyniło się to do intensywnych badań w wielu ośrodkach różnych krajów.

Jak wiemy z doświadczenia, rozgrzane ciało emituje promieniowanie ciepłe (temperaturowe), którego natężenie i barwa zależą od temperatury ciała. Dla dowolnie wybranej temperatury natężenie i rozkład spektralny promieniowania stanowią cechę charakterystyczną danego ciała. Własności emisyjne ciał określa ich zdolność emisyjna  $e_{\lambda,T}$ , którą możemy zdefiniować jako pochodną, względem długości fali  $\lambda$ , strumienia energii promieniowania na jednostkę pola powierzchni ciała w jednostce czasu, w przedziale długości fali  $d\lambda$ .

Z zastosowania drugiej zasady termodynamiki do procesu promieniowania wynika, że ciało zdolne do emisji promieniowania jest również zdolne je pochłaniać. Część promieniowania, która jest przez ciało pochłaniana, określa jego zdolność absorpcyjna. Według prawa przedstawionego przez Gustava Kirchhoffa w 1859 r. [4], stosunek zdolności emisyjnej do zdolności absorpcyjnej nie zależy od rodzaju ciała i jest uniwersalną funkcją długości fali  $\lambda$  i tem-

peratury  $T$  ciała,

$$e_{\lambda,T}/a_{\lambda,T} = \varepsilon_{\lambda,T}. \quad (1)$$

Doświadczalne wyznaczenie postaci funkcji  $e_{\lambda,T}$  na podstawie pomiaru zdolności emisyjnej i absorpcyjnej ciał nie jest proste. Na szczęście ciało doskonale czarne, pochłaniające całkowicie padającą na nie energię, ma zdolność absorpcyjną równą jedności niezależnie od długości fali. Wobec tego równość (1) oznacza, że postać funkcji  $e_{\lambda,T}$  może być określona na podstawie znajomości zdolności emisyjnej ciała doskonale czarnego. Innymi słowy, z (1) wynika, że natężenie promieniowania ciała doskonale czarnego określa górną granicę natężenia promieniowania, które może być emitowane przez dowolną powierzchnię w danej temperaturze. Znalezienie postaci tej funkcji zajęło około 40 lat.

Dzięki udoskonalonym przyrządom pomiarowym pozwalającym na pomiar promieniowania w różnych zakresach widma, w latach 1860–1880 dokonano istotnego postępu w badaniach doświadczalnych tego zjawiska. Na podstawie pomiarów natężenia promieniowania przeprowadzonych i opisanych przez Johna Tyndalla (Royal Institution, Londyn) w latach 1865–1867 można było stwierdzić m.in. występowanie wyraźnego maksimum na krzywej natężenia promieniowania dla pewnej długości fali i jego przesunięcie ze zmianą temperatury. We Francji André Crova na Uniwersytecie w Montpellier zajmował się określeniem temperatury źródeł światła z właściwości krzywych promieniowania za pomocą wynalezionej przez siebie „spektropiometru”. Zdołał w ten sposób wyznaczyć krzywe promieniowania dla różnych ciał o ustalonej temperaturze jako funkcje długości fali w widzialnej części widma (1880 r.). Używane przez niego przyrządy były wciąż za mało dokładne do badań w podczerwieni.

Rzucając się w oczy cechą rozkładów promieniowania ciała doskonale czarnego jest ich szybkie przesuwanie się w górę ze wzrostem temperatury ciała. Ponieważ pole powierzchni zawartej pod krzywą odpowiadającą danej temperaturze jest równe całkowitej zdolności emisyjnej ciała doskonale czarnego

$$\varepsilon(T) = \int_0^{\infty} e_{\lambda,T} d\lambda, \quad (2)$$

oznacza to wzrost  $\varepsilon(T)$  wraz z temperaturą. Na podstawie analizy dostępnych pomiarów, poczynionych przed 1879 r., Josef Stefan z Uniwersytetu Wiedeńskiego [5] wykazał, że całkowita zdolność emisyjna jest związana z temperaturą następującą zależnością:

$$\varepsilon(T) = \sigma T^4, \quad (3)$$

gdzie  $\sigma$  jest stałą proporcjonalności. Ludwig Boltzmann wyprowadził tę zależność (1884 r.), obliczając z zasad termodynamiki ciśnienie promieniowania [6] – dlatego została ona później nazwana prawem Stefana–Boltzmannia.

W 1881 r. amerykański astrofizyk Samuel Langley (Western University, Pennsylvania) zbudował ulepszony przyrząd do badania promieniowania ciepłego – *bolometr*, za pomocą którego mierzy się zmiany oporności elektrycznej czujnika pochłaniającego promieniowanie, wywołane zmianą jego temperatury. W następnych latach bolometr stał się podstawowym przyrządem wykorzystywanym do pomiarów promieniowania. Pomiary przeprowadzone przez Langleya za pomocą ulepszonego bolometru (1886 r.) pozwoliły bezspornie stwierdzić prawdziwą asymptotykę krzywej  $\varepsilon_{\lambda,T}$  oraz przesunięcie jej maksimum i bardziej stromy wzrost natężenia promieniowania w zakresie krótkich fal wraz ze wzrostem temperatury.

Rozwojowi metod pomiarowych i pojawianiu się coraz dokładniejszych wyników pomiarów towarzyszyły próby teoretycznego objaśnienia kształtu krzywych promieniowania i ich zmian wraz z temperaturą, a zwłaszcza przemieszczania się maksimum rozkładu energii. Najwcześniejsze próby oparte były na prawach mechaniki i termodynamiki. Dopiero później, na początku lat 1890., do opisu promieniowania temperaturowego zaczęto stosować teorię elektromagnetyzmu.

Najbardziej udane próby matematycznego opisu wyników doświadczalnych Langleya i Crovy, których elementy możemy znaleźć w późniejszych pracach teoretycznych, podjął Władimir Michelson z Uniwersytetu Moskiewskiego [7]. Znając opublikowaną w 1877 r. pracę Boltzmann'a o związku między drugą zasadą termodynamiki a rachunkiem prawdopodobieństwa, stwierdził (1887 r.), że ciągły charakter widma emisyjnego promieniowania ciał stałych można wyjaśnić jedynie przez zupełnie nieuporządkowane drgania ego atomów. W celu obliczenia rozkładu energii promieniowania ze względu na poszczególne częstotliwości drgań, Michelson zaproponował zastosowanie metod statystycznych, przyjmując model, w którym każdy z atomów w ciele stałym może się swobodnie poruszać wewnątrz sprężystej sfery o nieskończenie małym promieniu, otaczającej położenie równowagi. Tor i prędkość atomu zmienia się w wyniku niesymetrycznego działania sąsiednich atomów. Wyrażając prędkość atomu przez promień sfery i okres drgań, wykorzystał rozkład prędkości Maxwella do obliczenia liczby atomów mających okres drgań w przedziale  $\tau, \tau + d\tau$ . Zakładając, że natężenia promieniowania  $\varepsilon_{\lambda}$  jest proporcjonalne do liczby tych atomów, Michelson podał prawidłową asymptotykę  $\varepsilon_{\lambda,T}$  dla  $\lambda \rightarrow 0$  oraz  $\lambda \rightarrow \infty$ . Nieco później (1888 r.) udało mu się również wyznaczyć funkcję temperatury  $\varepsilon_{\lambda,T}$ , dość dobrze określającą położenia maksimum krzywych promieniowania wyznaczonych przez Langleya. Co więcej, udało mu się także dowieść stałości stosunku  $\varepsilon_{\lambda_{max},T} \lambda_{max}/\varepsilon(T)$ . Późniejsza o kilka lat praca Wiena jest kontynuacją idei podanej przez Michelsona.

Ważnym osiągnięciem w badaniach promieniowania było podanie wyrażenia wiążącego przesunięcie długości fali wraz ze zmianą temperatury. Heinrich Weber z Politechniki w Zurychu dokonał krytycznej analizy pracy Michelsona i opierając się na wynikach pomiarów promieniowania wielu autorów

przedstawił (1888 r.) empiryczne wyrażenie na  $\varepsilon_{\lambda,T}$ . Korzystając z niego, obliczył maksimum krzywej energii promieniowania i stwierdził, że iloczyn  $\lambda_{\max} T$  jest równy stałej empirycznej. Analizując jako pierwszy tzw. izochromaty, czyli wykresy zależności natężenia promieniowania od temperatury dla ustalonej długości fali, stwierdził, że wartość tej stałej jest prawie taka sama dla tak różnych materiałów, jak węgiel i platyna. W 1890 r. Radó von Kövesligethy (Uniwersytet w Budapeszcie), opierając się głównie na równaniach mechaniki, opisujących drgania układów atomowych, opublikował wzór stwierdzający odwrotną proporcjonalność długości fali promieniowania i temperatury.

Ogromne zasługi w badaniach promieniowania położył Friedrich Paschen, który na początku ostatniej dekady XIX w. rozpoczął intensywne badania na Politechnice w Hanowerze. Podobnie jak dla innych badaczy, podstawowym problemem do rozwiązania była dla niego konstrukcja odpowiednio czułych przyrządów pomiarowych. Paschen starał się nie tylko udoskonalić technikę pomiarów, w której udało mu się osiągnąć mistrzostwo (uzyskując dokładność pomiaru temperatury  $10^{-7}^{\circ}\text{C}$ ), ale po raz pierwszy od czasów Langleya wyznaczył postać funkcji widmowej  $\varepsilon_{\lambda,T}$  rozżarzonych ciał stałych i gazów. Paschen był pierwszym doświadczalnikiem, który na podstawie swoich pomiarów stwierdził (1892 r.) przesunięcie maksimum energii w kierunku mniejszych długości fal ze wzrostem temperatury.

Pełniejsza interpretacja przesunięć maksimum energii w widmie promieniowania wraz z temperaturą, zauważonych wcześniej przez Webera, von Kövesligethy'ego i Paschena, została przedstawiona (1893 r.) przez Wilhelma Wiena (1864–1928) w postaci prawa, nazwanego później prawem przesunięć Wiena. Służyło ono za podstawowy sprawdzian poprawności wszystkich wzorów na funkcję rozkładu promieniowania podanych przed 1900 r.

W połowie 1896 r. Wien [8] wyprowadza z równań termodynamiki i teorii kinetyczno-molekularnej materii wyrażenie na funkcję spektralną promieniowania ciała doskonale czarnego postaci

$$\varepsilon_{\lambda,T} = \frac{c_1}{\lambda^5} \exp\left(-\frac{c_2}{\lambda T}\right), \quad (4)$$

gdzie  $c_1$  i  $c_2$  są stałymi. Podobne wyrażenie, w którym wykładnik przy  $\lambda$  został zastąpiony przez wartość  $\alpha = 5,5$ , wyprowadził niezależnie Paschen [9] na podstawie wyników swych pomiarów i prawa przesunięć Wiena<sup>(1)</sup>.

Do dalszego postępu w poznaniu praw promieniowania przyczyniły się głównie prace doświadczalne prowadzone w ostatniej dekadzie ubiegłego wieku przez krąg specjalistów skupionych w kilku instytucjach naukowych Niemiec, zwłaszcza Berlina, i pytania, które narodziły się w wyniku analizy otrzymanych danych doświadczalnych. Głównym centrum badań doświadczal-

<sup>(1)</sup> Wyrażenie (4), które na ogół nazywane jest prawem Wiena, przez pewien czas funkcjonowało w literaturze pod nazwą prawa Wiena-Paschena.

nych promieniowania było Państwowe Laboratorium Fizyko-Techniczne w Berlinie (Physikalisch-Technische Reichsanstalt — PTR), którego wielu pracowników było także wykładowcami na Uniwersytecie Berlińskim. W tym czasie na scenie badań promieniowania pojawiają się nazwiska Henriego Rubensa i Ottona Lummera<sup>(2)</sup>, których pomiary bezpośrednio przyczyniły się do odkrycia ostatecznej postaci prawa promieniowania. Rubens, który po doktoracie (1889 r.) rozpoczął pracę na Uniwersytecie Berlińskim, początkowo zajmował się optycznymi właściwościami metali, co skierowało jego zainteresowania w kierunku zwiększenia czułości metod pomiaru promieniowania cieplnego. W pomiarach tych dążył do ich rozszerzenia na jak najdalszą podczerwień. Do połowy 1896 r. PTR nie uczestniczył w badaniach rozkładu natężenia promieniowania, ale wykonano tam wiele prac eksperymentalnych, które przyczyniły się do zwiększenia dokładności pomiarów. W 1891 r. Lummer i Ferdinand Kurlbaum skonstruowali nadzwyczaj czuły bolometr, którego czułość została jeszcze poprawiona (rok później) przez Paschena. Innym zagadnieniem, któremu poświęcono wiele wysiłku w PTR, był model ciała doskonale czarnego. Badanie modeli w postaci cylindrycznego lub gruszkowatego zagłębienia, ulepszone przyrządy i metody pomiarowe, jak i rozszerzenie zakresu pomiaru promieniowania na długofalową podczerwień — to wszystko stworzyło niezbędne podwaliny pod kolejne doświadczenia i teorie, które ostatecznie doprowadziły do wyjaśnienia postaci funkcji  $\varepsilon_{\lambda,T}$ . W 1897 r. pojawiły się prace Kurlbauma, dotyczące promieniowania pomiędzy ciałami o niedużej różnicy temperatur, oraz Lummera, który przy współpracy Ernsta Pringsheima (od 1905 r. profesora fizyki teoretycznej na Uniwersytecie we Wrocławiu) sprawdzał prawo Stefana-Boltzmana dla ciała czarnego w przedziale temperatur 100–1300 °C. Podobne badania podjęli rok później Lummer i Kurlbaum, co umożliwiło im wyznaczenie wartości stałej w prawie przesunięć Wiena.

Szybki rozwój teorii elektromagnetyzmu pod koniec XIX w., zapoczątkowany teorią Maxwella, doświadczeniami Hertza oraz pracami teoretycznymi Poyntinga, dotyczącymi energii przenoszonej w polu elektromagnetycznym, stymulował próby poszukiwania związku promieniowania cieplnego z falami elektromagnetycznymi. W Berlinie zajmował się tym zagadnieniem Wien<sup>(3)</sup>, którego interesował strumień energii przenoszonej przez fale elektromagne-

---

<sup>(2)</sup> Otto Lummer (1860–1925) po uzyskaniu doktoratu w 1884 r. pracował jako asystent w PTR, gdzie w 1894 r. uzyskał stanowisko profesora. Od 1901 r. pracował jako docent na Uniwersytecie Berlińskim, po czym w 1904 r. zaproponowano mu stanowisko profesora zwyczajnego i dyrektora nowo wybudowanego Instytutu Fizyki Uniwersytetu Wrocławskiego. We Wrocławiu rozwinął badania w dziedzinie optyki i akustyki. Por. artykuł: R. Torge, *Postępy Fizyki*, 2000, 51 (1), 31.

<sup>(3)</sup> Wien pracował w tym czasie jednocześnie jako asystent w PTR i docent (do 1896 r.) na Uniwersytecie Berlińskim. Warto wspomnieć, iż był on zdecydowanym przeciwnikiem podziału fizyki na doświadczalną i teoretyczną. On sam należał do nielicznego grona fizyków, którzy jeszcze nawet w XX w. byli ekspertami w obydwu jej działach.

tyczne. Próby zastosowania metod pomiarowych promieniowania ciepłego do badań promieniowania elektromagnetycznego podjął też Rubens. Max Planck nie był więc pierwszym, który próbował powiązać obydwa zjawiska.

Początkowo Planck, który w 1889 r. przeniósł się na Uniwersytet Berliński, gdzie później (1892 r.) otrzymał posadę profesora zwyczajnego, nie interesował się problemem promieniowania, lecz zajmował się teorią elektromagnetyzmu i procesów elektrycznych zachodzących w roztworach. To ostatnie zagadnienie wiązało się ze stosowaniem metod termodynamiki. W 1895 r. opublikował pierwszą pracę na temat rezonansowej absorpcji i emisji fal elektromagnetycznych. Plancka intrygowało pytanie, czy proces promieniowania ciepłego może być wyjaśniony na gruncie teorii elektromagnetyzmu. Punktem wyjścia było zastosowanie rezonatorów Hertza, emitujących i absorbujących promieniowanie, do stacjonarnego procesu promieniowania. Planck nie zastanawiał się nad naturą tych „emitujących cząstek” (rezonatorów) uważając, że wystarczy, by ich rozmiary były małe w porównaniu do długości fali. Rozpatrując stan stacjonarny między energią wypromieniowaną a pochłanianą przez rezonator oraz stosując prawo Poyntinga i obliczając tłumienie drgań rezonatora związane z emisją promieniowania, uzyskał znaną zależność długości fali od amplitudy i fazy drgań rezonatorów. Kolejne prace Plancka (do maja 1899 r.) związane z rozkładem energii promieniowania stacjonarnego dotyczyły matematycznego podejścia do układu rezonator-wzbudzone fale oraz interpretacji entropii promieniowania. Według Plancka całkowite promieniowanie układu miało zależeć jedynie od częstości „naturalnych” (własnych) drgań rezonatora i ich stałej tłumienia. Jego teoria definiująca entropię promieniowania elektromagnetycznego pozwalała otrzymać rozkład energii promieniowania (4), wyprowadzony wcześniej przez Wiena, dając mu jednocześnie solidne podstawy teoretyczne.

W styczniu 1899 r. Paschen wraz z Heinrichem Wannerem, badając izochromaty  $\log \varepsilon = f(1/T)$  dla różnych ciał stałych, przedstawili kilka komunikatów dotyczących wyznaczania stałych  $c_1$  oraz  $c_2$  występujących w funkcji Wiena-Paschena. Ich główny wysiłek zmierzał w kierunku ustalenia wartości wykładnika  $\alpha$  oraz stałych  $c_1$  i  $c_2$ . W miesiąc później Lummer i Pringsheim przedstawili wyniki swoich pomiarów i ich porównanie ze wzorem Wiena-Paschena ( $\alpha = 5,0$ ). Podkreślali przy tym, że jedynie pomiary dla ciała doskonale czarnego mogą rozstrzygnąć, czy dane prawo promieniowania jest prawdziwe, czy nie, podczas gdy według nich Paschen odkrywał zależności dla ciał o własnościach zbliżonych do ciała doskonale czarnego. Wykonując pomiary dla fal o długości w przedziale od 0,7 do 6  $\mu\text{m}$  oraz dla temperatur od 835,5 K do 1426 K, a więc dla stosunkowo dużych wartości  $\lambda T$ , stwierdzili, że co prawda izochromaty są liniami prawie prostymi, ale obliczone na ich podstawie wartości stałych  $c_1$  oraz  $c_2$  wykazują duże różnice. Aby stwierdzić przyczyny tych rozbieżności, sugerowali wykonanie pomiarów w szerszym zakresie tempera-

tury i długości fali. Według Paschena, wartości  $c_2$  obliczone z nachylenia izochromat wykazywały odstępstwa mieszczące się w granicach błędu doświadczalnego.

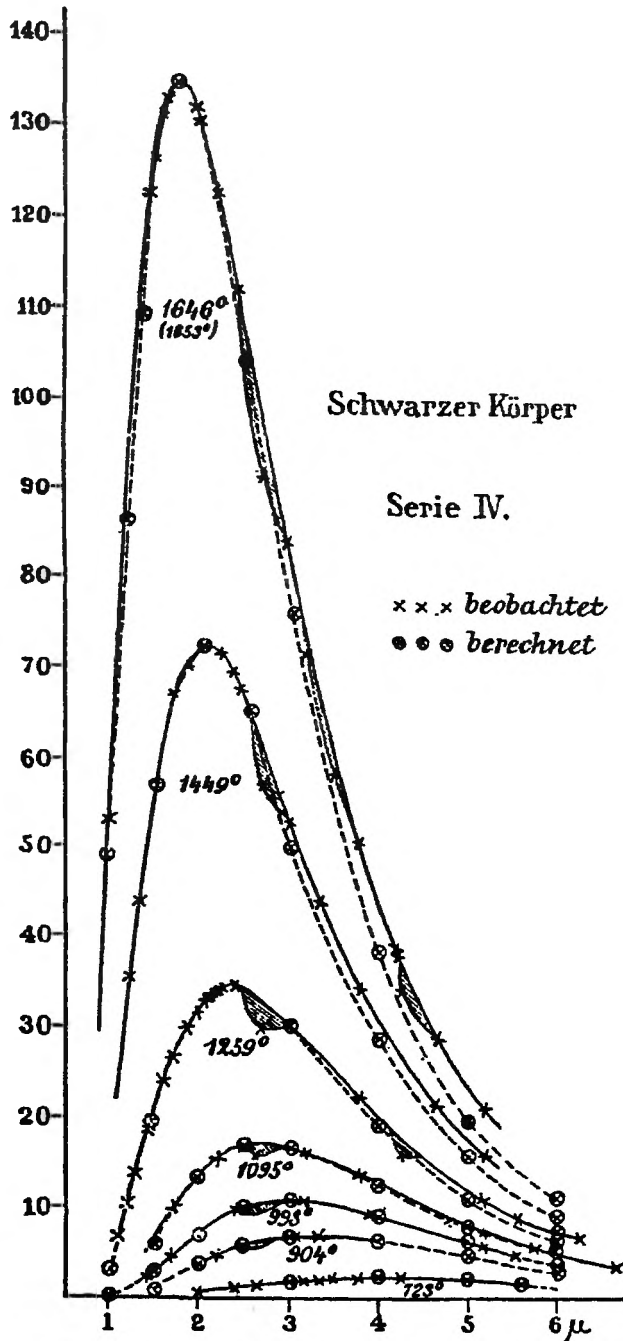
Pod koniec 1899 r. Lummer i Pringsheim przedstawili nowe, bardziej dokładne wyniki pomiarów [10] przeprowadzonych dla wyższych temperatur (rys. 1). Chociaż stwierdzili, że podobnie jak poprzednio wzór Wiena–Paschena dobrze opisuje wyniki eksperymentu, jeżeli wartość  $\lambda T < 3000$  ( $\lambda$  mierzone w  $\mu\text{m}$ ), to jednocześnie zauważyli, że stwierdzone poprzednio odstępstwa od tego wzoru są dalej widoczne i mają charakter systematyczny. Przedstawione na rys. 1 krzywe pomiarowe wykazują zaobserwowane wcześniej rozbieżności dla wysokich temperatur i dużych długości fali. W tym samym czasie Hermann Beckmann, prowadzący pod kierunkiem Rubensa badania w dalekiej podczerwieni, wyznaczył wartość  $c_2$  znacznie odbiegającą od wartości określonych przez Lummera i Pringsheima dla widzialnej części widma. Mimo to Paschen nie przykładał zbyt dużej wagi do pomiarów w wysokich temperaturach, twierdząc, że obarczone są bardzo dużym błędem.

Obserwowane rozbieżności między obliczonymi a mierzonymi rozkładami energii spowodowały, że na wiosnę 1900 r. Planck rozpoczął pracę nad modyfikacją swojej pierwszej teorii (która prowadziła do wzoru (4)), rozpatrując teraz emisję i absorpcję promieniowania cieplnego jako proces wyłącznie elektromagnetyczny i podkreślając znaczenie elementarnych oscylatorów (rezonatorów). W lutym 1900 r. Max Thiesen, profesor w PTR, zmodyfikował prawo promieniowania tak, by dawało zgodność zarówno z wynikami Lummera i Pringsheima, jak i Rubensa. W istocie funkcja  $\varepsilon_{\lambda,T}$  obliczona ze wzoru Thiesena stanowiła średnią geometryczną wzoru Wiena i ogłoszonego nieco wcześniej wzoru Rayleigha [11]. Lord Rayleigh (Royal Institution, Londyn) kwestionował poprawność wzoru Wiena, który według niego był wyprowadzony na podstawie niedostatecznie uzasadnionej hipotezy. Uważał także, iż wyprowadzenie tego wzoru przez Plancka na gruncie elektromagnetyzmu w powiązaniu z twierdzeniem o entropii nie było jednoznaczne i miało usterki. Twierdził on, że wzór Wiena nie może dobrze opisywać rozkładu energii promieniowania, ponieważ dla nieskończenie wysokich temperatur daje skończone wartości energii promieniowania dla każdej długości fali. W rezultacie zaproponował (1900 r.) następujący wzór [11]:

$$\varepsilon_{\lambda,T} = \frac{C_1 T}{\lambda^4} \exp\left(-\frac{C_2}{\lambda T}\right), \quad (5)$$

w którym przed funkcją eksponencjalną pojawia się czynnik temperatury. W tym samym czasie Lummer i Eugen Jahnke, dokonując krytycznej analizy hipotez Michelsona i Wiena przedstawili [12] półempiryczne wyrażenie postaci podobnej do wzoru Rayleigha. Zauważmy, że wprowadzenie czynnika temperatury nie rozwiązuje innej poważnej trudności, do której prowadziły wszystkie dotychczasowe wyrażenia, mianowicie tzw. „katastrofy w nadfio-





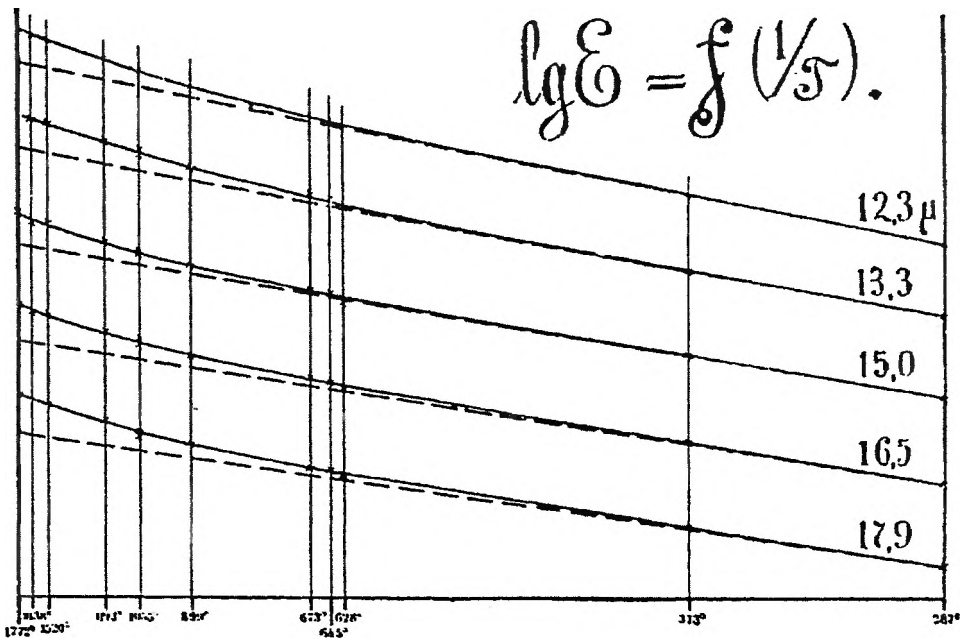
Rys. 1. Krzywe energii promieniowania ciała doskonale czarnego  $\epsilon_{\lambda, T}$ , zmierzone przez Lummera i Pringsheima [10]. Zakreślone wgłębienia na krzywych doświadczalnych są wynikiem absorpcji pary wodnej i dwutlenku węgla zawartych w powietrzu. Linia przerywana przedstawia wartości obliczone ze wzoru Wiena. Widać różnice między wartościami obliczonymi a zmierzonymi dla wysokich temperatur i długich fal

licie<sup>(4)</sup>): całkowita zdolność emisyjna rośnie do nieskończoności wraz ze zmniejszaniem się długości fali do zera, co przeczy zasadzie zachowania energii. Na podstawie zasady ekwipartycji energii Rayleigh pokazał, że efekt ten jest konsekwencją stosowania modelu klasycznego oscylatora i wyrażenia na jego energię, co w ogólności prowadzi do wyrażenia podanego w ostatecznej postaci przez Jamesa Jeansa [13] (prawo Rayleigha–Jeansa), które obecnie zapisujemy w postaci

$$\varepsilon_{\lambda,T} = \frac{2\pi c}{\lambda^4} kT, \quad (6)$$

dającego dobrą zgodność z doświadczeniem dla fal długich ( $c$  jest prędkością światła,  $k$  – stałą Boltzmanna).

W lutym 1900 r. na zebraniu Niemieckiego Towarzystwa Fizycznego Lummer i Pringsheim [14] przedstawili wyniki pomiarów promieniowania w przedziale długości fali  $12 \mu\text{m} \leq \lambda \leq 18 \mu\text{m}$  i dostarczyli bardziej przekonujących dowodów na to, że równanie Wiena–Plancka nie może być stosowane do opisu całego widma promieniowania. Widać to wyraźnie na wykresie izochromat  $\log \varepsilon = f(1/T)$  przedstawionych na rys. 2. Dla długich fal odstępstwa



Rys. 2. Izochromaty promieniowania ciała doskonale czarnego, zmierzone przez Lummera i Pringsheima [14], porównane z wartościami wynikającymi ze wzoru Wiena (linia przerywana). Temperatura na osi odciętych wzrasta od prawej strony (287 K) do lewej (1772 K)

<sup>(4)</sup> Nazwa ta została wprowadzona przez Paula Ehrenfesta, Ann. Phys., 1911, 36, 91.

pojawiają się w niższych temperaturach. Stało się jasne, że stała  $c$  występująca w równaniu Wiena–Plancka nie jest „stałą przyrody”, za jaką uważał ją Planck. Stwierdzili również, że wzór Rayleigha nie wnosi także żadnej poprawy. Wręcz przeciwnie — daje gorszy opis promieniowania dla krótkich fal.

Jesienią 1900 r. Rubens powiadomił Plancka o wynikach swych najnowszych pomiarów, dokonanych wraz z Kurlbaumem [15] dla różnych temperatur, z których wynikało, że równanie Rayleigha znajduje potwierdzenie doświadczalne dla najdłuższych fal. Wzór Lummera–Jahnkego dobrze opisywał obserwacje dla małych długości fal. Dalej jednak istniały odstępstwa od wzorów promieniowania dla bardzo dużych wartości iloczynu  $\lambda T$ . Pomiary Rubensa i Kurlbauma uświadomiły Planckowi istnienie usterek w wyprowadzeniu wzoru Wiena i dostarczyły wskazówki co do zależności energii od temperatury dla dużych wartości  $\lambda T$ . W rezultacie w październiku 1900 r. Planck zaproponował następujące wyrażenie:

$$\varepsilon_{\lambda,T} = \frac{C}{\lambda^5} \frac{1}{\exp(c/\lambda T) - 1} \quad (7)$$

( $c$  jest stałą), które w publikacji Rubensa i Kurlbauma zostało porównane z ich pomiarami (rys. 3). Spośród czterech wzorów promieniowania, wzór Wiena (4) dawał największe rozbieżności z danymi pomiarowymi. Najlepszą zgodność dawał wzór Plancka (7), ale — jak zauważyli — i on wykazywał pewne systematyczne odstępstwa. Wzór Plancka nie pozwalał również na pełną zgodność z pomiarami Lummera i Pringsheima. Doprowadziło to Plancka do poczynienia radykalnego kroku, jakim było założenie, że bardzo małe obiekty podlegają prawom różniącym się zasadniczo od podstawowych praw mechaniki klasycznej: przy absorpcji lub emisji promieniowania przez oscylatory dipolowe (rezonatory) energia może się zmieniać jedynie o nieciągłą wartość  $h\nu$  lub jej wielokrotność, gdzie  $\nu$  jest częstotliwością drgań. Pozwoliło to na sformułowanie ostatecznego wyrażenia na rozkład energii promieniowania pojedynczego oscylatora w postaci zależnej od długości fali (preferowanej przez doświadczalników):

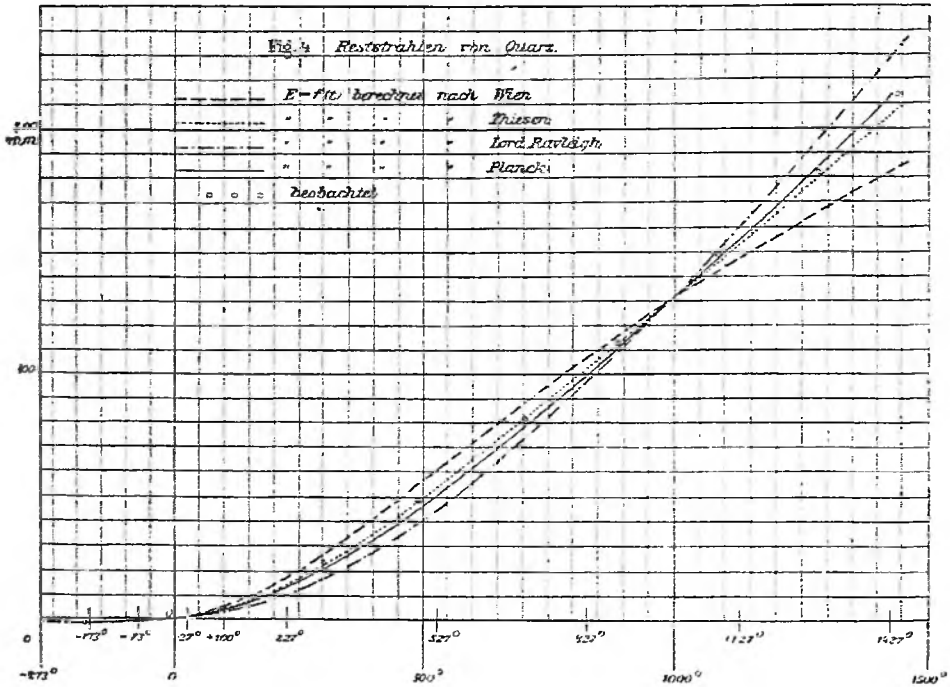
$$\varepsilon_{\lambda,T} = \frac{2\pi hc^2}{\lambda^5} \frac{1}{\exp(hc/k\lambda T) - 1} \quad (8a)$$

lub bardziej znanej postaci, zależnej od częstotliwości,

$$\varepsilon_{\nu,T} = \frac{2\pi\nu^2}{c^2} \frac{h\nu}{\exp(h\nu/kT) - 1} \quad (8b)$$

które Planck przedstawił 14 grudnia 1900 r. na posiedzeniu Niemieckiego Towarzystwa Fizycznego.

Prawo promieniowania Plancka obejmuje wszystkie szczególne prawa promieniowania ciała doskonale czarnego, dając jednocześnie proste związki



Rys. 3. Izochromaty zmierzone przez Rubensa i Kurlbauma [15] dla kwarcu porównane z wynikami teoretycznymi. Oś rzędnych przedstawia wychylenia galwanometru. Krzywe wyskalowano w ten sposób, by dały jak najmniejsze różnice między wartościami zmierzonymi a obliczonymi w temperaturze 1000 °C

między podstawowymi wielkościami a stałymi fizycznymi. Dla dużych częstości ( $h\nu/kT \gg 1$ ) lub krótkich fal jedynekę w mianowniku można zaniedbać i wzór (8b) daje prawo Wiena. Z kolei w granicy fal długich, dla  $h\nu/kT \ll 1$ , wyraz wykładniczy jest mały i rozwinięcie w szereg Taylora prowadzi do wzoru Rayleigha–Jeansa (6), który można stosować zamiast prawa Plancka dla fal o długości  $\lambda \gg \lambda_m$ , gdzie  $\lambda_m = 0,2898/T$  cm. Jest ono często wykorzystywane w obliczeniach radioastronomicznych, dla których zazwyczaj warunek ten jest spełniony.

We wzorach (8) jako stałe promieniowania występują dwie uniwersalne stałe fizyczne: nowa stała  $h$ , nazwana później stałą Plancka, oraz stała  $k$ , nazywana obecnie stałą Boltzmanna, która – jak wykazał Planck – jest stałą proporcjonalności w podanym przez Boltzmanna związku, wiążącym entropię z prawdopodobieństwem termodynamicznym. Wartości „stałych przyrody” obliczone przez Plancka na podstawie pomiarów Lummera i Pringsheima w publikacji [1] podsumowującej wyniki prac z października i grudnia 1900 r.,

$$h = 6,65 \times 10^{-27} \text{ erg} \cdot \text{s},$$

$$k = 1,346 \times 10^{-16} \text{ erg/deg},$$

różnią się o mniej niż 1,5% od wartości obowiązujących obecnie, tj.

$$h = 6,6261 \times 10^{-27} \text{ erg} \cdot \text{s},$$

$$k = 1,3807 \times 10^{-16} \text{ erg/deg.}$$

Dopiero w 1906 r. Planck, który raczej nie lubił terminu „kwant światła” wprowadzonego przez Alberta Einsteina, nazwał stałą  $h$  „kwantem działania” ze względu na zgodność jej wymiaru z wymiarem wielkości, od której wzięła swą nazwę zasada najmniejszego działania.

Śmiała hipoteza Plancka spotkała się początkowo z dużym sceptycyzmem ze strony fizyków. Mało kto wierzył, że jest ona niezbędnym warunkiem wyprowadzenia prawa promieniowania. Uważano, że nie jest ona niczym więcej niż założeniem matematycznym, które prędzej czy później znajdzie wyjaśnienie w ramach fizyki klasycznej. Prace Einsteina pokazały, że hipoteza kwantów może posłużyć do wyjaśnienia innych zjawisk, takich jak fotoefekt, które nie mogły znaleźć wyjaśnienia na gruncie fizyki klasycznej. Według teorii Einsteina (1905 r.), promieniowanie elektromagnetyczne stanowią kwanty energii (fotony) rozłożone z pewną gęstością prawdopodobieństwa i rozprzestrzeniające się zgodnie z prawami klasycznego promieniowania elektromagnetycznego. Warto podkreślić, że Władysław Natanson<sup>(5)</sup> (1864–1937) jako pierwszy (1911 r.) rozpoznał powody, dla których statystyka, na której oparty jest wzór Plancka, musi się różnić od statystyki klasycznej i wyprowadził statystykę nierozróżnialnych fotonów [17]. Dziś mówimy, że prawo promieniowania Plancka i rozkład energii, który z niego wynika, jest szczególnym przypadkiem rozkładu Bosego–Einsteina [18] dla równowagowego gazu fotonów.

### Podziękowanie

Autor wyraża podziękowanie Profesorowi Maciejowi Suffczyńskiemu za zainteresowanie go tematem tego artykułu.

### PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M. Planck, *Ann. Phys. (Drude)*, 1901, 4, 553.
- [2] H. Kangro, *Early History of Planck's Radiation Law*, Taylor & Francis, London 1976.
- [3] M. Jammer, *The Conceptual Development of Quantum Mechanics*, McGraw-Hill Co, New York 1966; istnieje rosyjski przekład tej książki.
- [4] G. R. Kirchhoff, *Sitzungsber. Akad. Wiss. Berlin*, 1859, 783–787.
- [5] J. Stefan, *Sitzungsber. Akad. Wiss. Wien*, 1879, 79, 391.

---

<sup>(5)</sup> Profesor Uniwersytetu Jagiellońskiego, uznawany za ojca polskiej fizyki teoretycznej [16].

- 
- [6] L. Boltzmann, Ann. Phys. (Wiedemann), 1884, **22**, 291.
  - [7] V. A. Michelson, Journ. de Phys., 1887, **6**, 467.
  - [8] W. Wien, Ann. Phys. (Wiedemann), 1896, **58**, 662.
  - [9] F. Paschen, Ann. Phys. (Wiedemann), 1896, **58**, 455.
  - [10] O. Lummer, E. Pringsheim, Verhandlungen der DPG, 1900, **1**, 215.
  - [11] Lord Rayleigh (J. W. Strutt), Phil. Mag., 1900, **49**, 539.
  - [12] O. Lummer, E. Jahnke, Ann. Phys. (Drude), 1900, **3**, 283.
  - [13] J. H. Jeans, Phil. Mag., 1905, **10**, 91.
  - [14] O. Lummer, E. Pringsheim, Verhandlungen der DPG, 1900, **2**, 163.
  - [15] H. Rubens, F. Kurlbaum, Ann. Phys. (Drude), 1901, **4**, 649.
  - [16] *Zarys dziejów nauk przyrodniczych w Polsce*, K. Maślankiewicz (red.), Wiedza Powszechna, Warszawa 1983.
  - [17] L. Natanson, Phys. Zs., 1911, **12**, 659.
  - [18] S. N. Bose, Phys. Zs., 1924, **26**, 178.

**ZŁOTO MOZAIKOWE W EUROPIE  
I W CHINACH\***  
**MOSAIC GOLD IN EUROPE AND CHINA**

**Anthony R. Butler, Christopher Glidewell,  
Joseph Needham, Sharee Pritchard**

---

## ABSTRACT

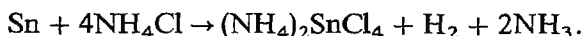
The paper discusses and compares old recipes for mosaic gold {tin(IV) disulphide} of European and Chinese alchemists. The authors have also checked the reactions using some modern methods, like thermal analysis and thermodynamics, concluding that the Chinese recipes are fully credible.

---

Siarczek cyny(IV) w stanie krystalicznym jest bardzo podobny do złota, z czym wiąże się jego dawna nazwa — złoto mozaikowe lub *aurum musivum*. Pomijając zainteresowanie nim alchemików, SnS<sub>2</sub> jest ważny dlatego, że w wielu krajach był szeroko stosowany jako pigment [1]. Sprawozdania na temat jego otrzymywania z amalgamatu cyny, siarki i chlorku amonu są dosyć powszechne w alchemicznych tekstach [2]. Najstarszy taki opis znany w Europie pochodzi z XIV-wiecznego manuskryptu bez tytułu skatalogowanego w Bibliotece Narodowej w Neapolu jako *De arte illuminandi* (rys. 1), którego angielskie tłumaczenie zostało omówione przez Partingtona [3].

Davy [4] i Berzelius [5] wykazali, że produktem wspomnianej przez autorów reakcji jest siarczek cyny(IV), ale jej mechanizm nadal pozostaje niejasny. Reakcję tę przebadał szeroko Woulfe [6], który wykazał, że rtęć nie jest potrzebna do powstania SnS<sub>2</sub>. Ogrzewanie jednak tylko mieszaniny cyny z siarką nie daje SnS<sub>2</sub>, chyba że reakcję poprowadzi się pod wysokim ciśnieniem [7]. Aby uzyskać SnS<sub>2</sub> przy normalnym ciśnieniu, niezbędna jest obecność chlorku amonu. Pierwszym punktem naszych badań doświadczalnych było wyjaśnienie roli chlorku amonu.

Gmelin [8] twierdzi, że pierwszy etap tej reakcji polega na powstawaniu chlorocyninu amonowego:

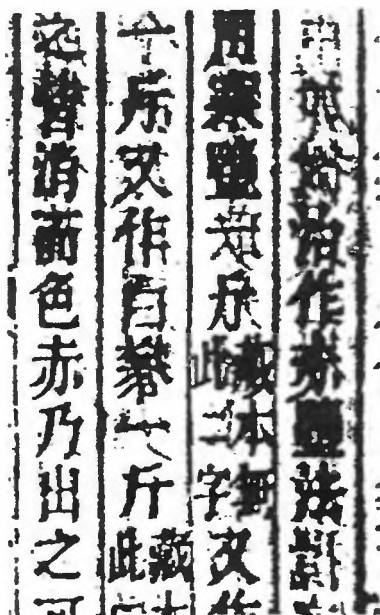


Taki sposób tworzenia się wodoru wydaje się zaskakujący i pomimo wielokrotnych doświadczeń nie udało nam się potwierdzić powyższego twierdzenia. Udało nam się natomiast stwierdzić, że reakcja ta zachodzi także dla innych halogenków amonu, choć nie zachodzi dla NH<sub>4</sub>NCS lub KCl; zwłaszcza zastosowanie NH<sub>4</sub>I dało szczególnie piękne kryształy SnS<sub>2</sub>. Wydaje się nam, że halogenek amonu odgrywa kluczową rolę w tworzeniu się wielosiarczku amonowego, który następnie przekształca SnS w SnS<sub>2</sub> — fakt wykorzystywany w powszechnie stosowanej metodzie nieorganicznej analizy jakościowej [9]. Przy ogrzewaniu cyny i siarka reagują ze sobą dając siarczek cyny(II), który, jak ustaliliśmy, reaguje z gazowym HCl dając H<sub>2</sub>S. Również H<sub>2</sub>S, NH<sub>3</sub> i S rea-





europiejskim debiutem. Chińskie złoto było jednak otrzymywane na zupełnie innej drodze. W dziele *Bao-pu zi*, tekście alchemicznym z ok. 300 r., którego autorem jest Ko Hung [11] (rys. 2 i 3), znajdujemy przepis na przemianę cyny w materiał złotopodobny.



Rys. 2. Przepis na złoto mozaikowe w *Bao-pu zi* Ko Hunga



Rys. 3. Chiński alchemik Ko Hung (ok. 280–340 r.)

Wu i Davies [12] pierwsi sugerowali, że materiałem tym jest siarczek cyny(IV). Następujący fragment jest mocno skróconym tłumaczeniem podanym przez Ware'a [13]:

Sztabki cyny pokrywa się pastą zawierającą czerwoną, krystaliczną sól, umieszcza się w zamkniętym tyglu i ogrzewa na ogniu z końskiego łajna przez 30 dni. Zdjąć z ognia, całe wnętrze będzie wyglądać jak wapno (gaszone) zawierające skupiska złotych ziarenek. Czerwoną sól krystaliczną otrzymuje się ogrzewając w żelaznym tyglu w równych częściach *han yan* i *han shui shi* lub *han yu nie*, lub *bai fan*.

Oryginalne tłumaczenie Ware'a zostało zmodyfikowane w dwojaki sposób. Po pierwsze, ostatnie trzy składniki wspomnianej w nim czerwonej soli krystalicznej to raczej elementy alternatywne, a nie składniki złożonej mieszaniny. Po drugie, nie przyjęliśmy tłumaczenia Ware'a nazw niektórych surowców, w szczególności *han yan* jako ametystu. Zidentyfikowanie trzech z tych składników nie przedstawia większych trudności: *han shui shi* to mieszanina siarczanów Ca, Mg i K [14], *bai fan* to ałun [15], a *han yu nie* to ałunit (czyli ałun zasadowy) [15]. Tożsamości *han yan* nie można niestety określić na podstawie innych źródeł literaturowych. Ametyst jest zwykle nazywany *zi shi yang*

[16], więc nie widzimy podstaw, by przyjmować tłumaczenie Ware'a. Jedną ze szczególnie ważnych metod identyfikacji chińskich surowców alchemicznych dają dwa liczne zestawy odczynników z etykietkami zakopane w VIII w., a odkryte i przebadane niedawno, jeden w Xi'an w Chinach, a drugi w Nara w Japonii.

### RECEPTA KO HUNGA

Istotą przepisu Ko Hunga jest fakt, iż kryształy siarczku cyny(IV) mogą być uzyskane w drodze długotrwałego ogrzewania cyny z siarczanem (np. alunem) i *han ya*-nem. W reakcji tej stopień utlenienia siarki zmienia się z +6 w siarczanie na -2 w siarczku cyny(IV). Bez względu na naturę *han yan*-u reakcja taka jest zaskakująca i w naszym pierwszym przeglądzie chemicznej literatury tematu nie znaleźliśmy dla niej precedensu. Naszym początkowym wnioskiem było więc stwierdzenie, że Ko Hung sfałszował recepturę, aby zapobiec temu, by tajemnica otrzymywania złota stała się powszechnie znana. Jednak z drugiej strony nasze badania doświadczalne poświęcone recepturom dotyczącym rozpuszczalności minerałów i zawartym w podręczniku *San-shi-liu Shui Fa* z VI w. doprowadziły nas do przekonania, iż chińskie teksty alchemiczne, o ile nie wykaże się ich błędności, należy traktować bardzo poważnie.

Dlatego też przeanalizowaliśmy ponownie metodę Ko Hunga i przyjęliśmy założenie – wyłącznie na podstawie porównania z recepturą europejską, że *han yuan* to chlorek amonu. Następnie przez 5 dni ogrzewaliśmy w temperaturze 500 °C mieszaninę opiłków cyny, suchego alunu i chlorku amonu w tyglu umieszczonym w szczelnie zamkniętym naczyniu żelaznym. Po schłodzeniu i otwarciu tego naczynia rzeczywiście stwierdziliśmy, że jego wnętrze pokryte jest pięknymi złotymi kryształami, które za pomocą rentgenowskiej dyfrakcji proszkowej zostały zidentyfikowane jako siarczek cyny(IV). Dalsze doświadczenia wykazały, że chociaż chlorek amonowy nie jest konieczny do tworzenia się siarczku cyny(IV), to jednak powoduje on, iż powstający siarczek jest bardziej krystaliczny i błyszczący. Tak więc nasze założenie, że *han yan* to chlorek amonowy, wydaje się zgodne z doświadczeniem.

*Han yan* znaczy po chińsku tyle co „zimna sól”, i powszechnie znane właściwości chłodzące chlorku amonowego dodatkowo podtrzymują nasze założenie. Dodanie 10 g chlorku amonowego do 100 cm<sup>3</sup> wody obniża temperaturę o 8 °C.

Chlorek amonowy występuje w naturze w północnozachodnich prowincjach Chin oraz w Xinjiang i jest wzmiankowany jako *nao sha* w datowanym na 142 r. dziele *Can tong qi*, którego autorem jest Wei Bo-yang. Dlatego wydaje się, że powinien on być znany Ko Hungowi, który pracował 150 lat później. Jest więc rzeczą dziwną, że *nao sha* nie jest wspomniany w *Bao-pu zi*, chociaż wydawać by się mogło, iż jego właściwości powinny były przyciągnąć uwagę Ko Hunga. Naszym zdaniem znał on tę substancję, jednak pod inną nazwą.

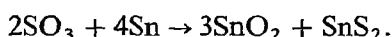
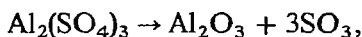
W dalszym ciągu zajęliśmy się — za pomocą różnicowej analizy termicznej — analizą reakcji zachodzącej między cyną a ałunem. W tym celu ogrzewaliśmy mieszaninę cyny i suchego ałunu z szybkością  $5^{\circ}\text{C}$  na minutę. W temperaturze  $218^{\circ}\text{C}$  nastąpiła nieodwracalna reakcja egzotermiczna, dająca jako produkt matowy, ciemnożółty proszek. Natomiast podczas schładzania nie nastąpiła żadna reakcja. Taka temperatura jest niewątpliwie możliwa do osiągnięcia w ogniu otrzymywanym z końskiego nawozu, o którym wspominał Ku Hong, aczkolwiek nie mamy na to żadnych bezpośrednich dowodów doświadczalnych. Równanie dla reakcji między cyną a ałunem wygląda następująco:



W jej wyniku powstaje także pewna ilość siarki w postaci elementarnej. Nie ma żadnych dowodów wskazujących na to, by rola chlorku amonu w recepturze chińskiej była podobna do roli w recepturze europejskiej. Naszym zdaniem wykorzystywany jest on w niej jako topnik, czyszczący powierzchnię cyny z warstwy ochronnej tlenku, ułatwiając tym samym reakcję z ałunem. Chlorek amonowy bywa wykorzystywany do tego celu w wielu reakcjach.

### TERMODYNAMIKA

Termodynamikę procesu utlenienia cyny do siarczku cyny(IV) w reakcji z siarczanem przeanalizowaliśmy za pomocą wykresu Ellinghama (rys. 4) [18]. Założyliśmy, że ałun jest równoważny równomolowej mieszaninie  $\{\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 + \text{K}_2\text{SO}_4\}$  i rozbiliśmy całą reakcję na dwa następujące etapy:



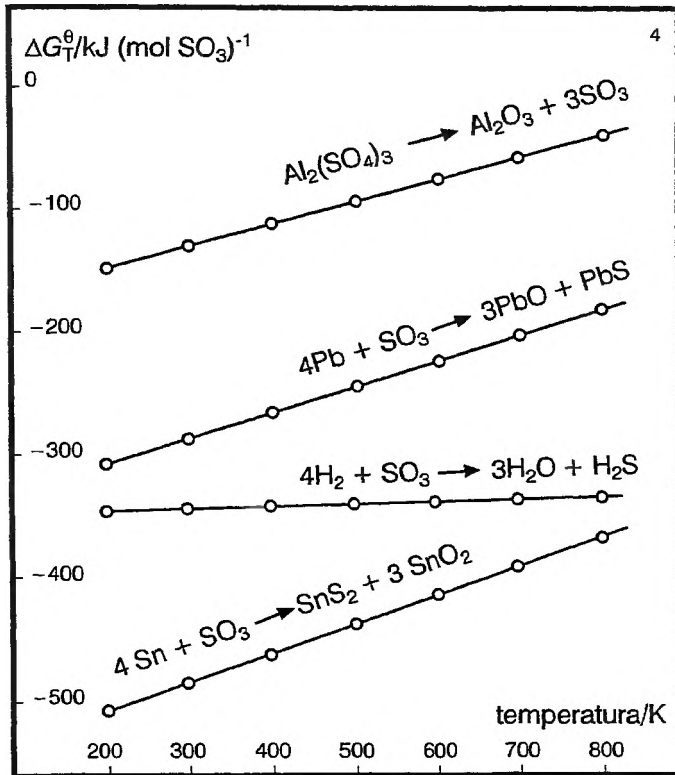
Przedstawiona na rys. 4 energia swobodna przypadająca na mol  $\text{SO}_3$  została otrzymana z zależności:

$$\Delta G_T^- = \Delta H_{298}^- + \int_{298}^T \Delta C_p dT - T \Delta S_{298}^- - T \int_{298}^T (\Delta C_p/T) dT,$$

w której  $C_p$  dla poszczególnych składników ma postać:

$$C_p = a + bT + cT^{-2}.$$

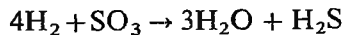
Wartości liczbowe dla  $\Delta H_{298}$  i  $\Delta S_{298}$ ,  $a$ ,  $b$  oraz  $c$  zostały zaczerpnięte z literatury [19]. Z naszych obliczeń wynika, że w rozważanym przez nas zakresie temperatur ( $200\text{--}800\text{ K}$ ) wartość  $\Delta G^-$  przy tworzeniu  $\text{SnO}_2$  i  $\text{SnS}_2$  jest dużo bardziej ujemna niż przy rozkładzie  $1/3 \text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ . Tak więc  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$  będzie utleniać cynę do disiarczku we wszystkich temperaturach tego zakresu. Obliczenia te dowodzą, iż tworzenie się  $\text{SnS}_2$  jest możliwe z punktu widzenia



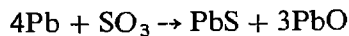
Rys. 4. Zmiana energii swobodnej ze zmianą temperatury w niektórych reakcjach z udziałem  $\text{SO}_3$

termodynamiki, a doświadczenia nasze i Ko Hunga wykazały, iż jest to możliwe również z punktu widzenia kinetyki.

Rys. 4 zawiera także i inne dane. Wielkość  $\Delta G^\circ$  dla reakcji



jest również bardziej ujemna niż dla rozkładu  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ , tak więc utlenienie wodoru do wody i  $\text{H}_2\text{S}$  przez  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$  jest pod względem termodynamicznym również możliwe. W istocie reakcja taka została już opisana w literaturze [20]. Zależność liniowa dla reakcji (rys. 4)



leży także znacznie niżej niż linia odpowiadająca rozkładowi  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ , zatem utlenianie ołowiu do siarczku, jak również utlenianie cyny jest termodynamicznie możliwe.

Za pomocą podobnego, ale przybliżonego podejścia badano dużą liczbę innych siarczków. Wyboru dokonano kierując się dostępnością odpowiednich danych i wydaje się, że siarczany następujących metali: Li, Be, Mg, Ca, Sr, Ba,

Mn, Co(II), Ni, Cu(II), Ag, Zn, Cd, Hg, Tl(I), Pb, Sb, Bi, Nd i Th — podobnie jak  $Al_2(SO_4)_3$  — powinny utleniać Sn do  $SnS_2$ . Jedynie siarczany Na, K, Rb i Cs nie wywołują takiej reakcji.

W świetle przedstawionego materiału Ko Hung zasługuje na uznanie jako chemik praktyk i eksperymentator o niezwykłej inwencji.

#### PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] Pani Merrifield, *Original treatises dating from the XII to the XVIII centuries on the arts of painting*, London 1849.
- [2] Np. J. Kunckel, *Ars vitraria experimentalis*, część II, Frankfurt i Lipsk 1678, s. 95.
- [3] J. R. Partington, *Isis*, 1934, **21**, 203.
- [4] J. Davy, *Philos. Trans. R. Soc.*, London 1812, **102**, 169.
- [5] J. J. Berzelius, *Ann. Chim. Phys.*, 1817, **5**, 141.
- [6] P. Woulfe, *Philos. Trans. R. Soc.*, London 1771, **61**, 114.
- [7] D. N. Klushin, O. V. Nadinskaya, K. G. Bogatina, *J. Appl. Chem. USSR*, 1965, **38**, 962.
- [8] L. Gmelin, *Handbook of Chemistry*, t. 5, London 1851, s. 79.
- [9] A. I. Vogel, *A textbook of macro and semimicro qualitative inorganic analysis*, 4 wyd., London 1954.
- [10] J. R. Partington, *A textbook of inorganic chemistry*, London 1961, s. 712.
- [11] Zapis europejski nazw chińskich *pinyin* z wyjątkiem kilku, dla których zachowano formy starsze, bardziej znane.
- [12] Lu Ch'iang Wu, T. L. Davies, *Proc. Am. Acad. Arts Sci.*, 1935, **70**, 221.
- [13] J. R. Ware, *Alchemy, medicine, religion in the China of A.D. 320*. London 1966.
- [14] J. Needham, *Science and civilisation in China*, t. 5, część 2, London 1974, s. 164.
- [15] Chang Hung-chao, *Lapidarium sinicum*, Peiping 1927.
- [16] Ts'ao T'tien-ch'in, Ho Ping-yü, J. Needham, *Ambix*, 1959, **7**, 122.
- [17] A. R. Butler, C. Glidewell, J. Needham, *J. Chem. Res.*, 1980, (S) 47, (M) 0817-0832; S. E. Pritchard, obserwacje niepublikowane.
- [18] C. W. Dannatt, H. J. T. Ellingham, *Discuss. Faraday Soc.*, 1948, **4**, 126.
- [19] O. Kubashevski, E. L. Evans, C. B. Alcock, *Metallurgical thermochemistry*, Oxford 1967.
- [20] F. Wöhler, *Annalen*, 1845, **53**, 422.

Tłumaczył Jan Morawiec

**FELIETON NAUKOWY**



**NOTATKI CHAOTYCZNE  
XXXII. PÓŁ WIEKU TEMU**

**Ignacy Z. Siemion**

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

---



**Ignacy Z. Siemion**, urodzony w 1932 r., ukończył studia chemiczne na Uniwersytecie Moskiewskim w 1955 r. Doktorat nauk technicznych na Politechnice Wrocławskiej – 1964. Doktor habilitowany nauk chemicznych – 1968. Profesor nadzwyczajny – 1974, profesor zwyczajny – 1981. Jest kierownikiem Zakładu Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Własne zainteresowania badawcze: chemia i stereochemia peptydów i białek. Wypromował 20 doktorów chemii, z których trzech się habilitowało. Autor 6 książek, 240 prac oryginalnych i ponad

80 artykułów przeglądowych oraz dotyczących historii nauki. W latach 1983–1994 Redaktor Naczelny „Wiadomości Chemicznych”.



Pół wieku temu byłem studentem pierwszego roku studiów chemicznych na Uniwersytecie Moskiewskim. Był czerwiec. Zdawaliśmy egzaminy przewidziane na sesję wiosenną. Nie myślało się o niczym innym. A tymczasem tuż obok toczyły się obrady Ogólnozwiązkowej Narady o stanie teorii strukturalno-chemicznej w chemii organicznej. Narada odbyła się w dniach 11–14 czerwca 1951 r. Wzięło w niej udział przeszło 400 chemików, fizyków i filozofów. Celem narady było dokonanie swoistego rachunku sumienia chemików i wytknięcie im popełnionych błędów ideologicznych oraz potępienie „łżenaukowej” teorii rezonansu Linusa Paulinga. Wcześniej, przez dwa chyba lata trwała na ten temat dyskusja, głównie na łamach czasopisma „Woprosy Filozofii”. W tamtych latach „Woprosy Filozofii” nadzorowały prawomyślność ideologiczną w nauce. Oskarżenie o nieprawomyślność łatwo kończyło się wówczas następstwami „nadzoru”, ale policyjnego.

Teoria rezonansu wynikała z przyjęcia przybliżonej metody obliczeniowej – tzw. metody zlokalizowanych par elektronowych. Zakładała ona, że realna struktura elektronowa związków aromatycznych może być opisana jako superpozycja naboru granicznych struktur kowalencyjnych. A błąd ideologiczny miał polegać na utożsamieniu przez chemików tego naboru ze zbiorem realnie istniejących i „rezonujących” ze sobą struktur chemicznych. Krytycy teorii rezonansu wystąpili więc przeciwko mieszanemu sposobowi opisu struktur chemicznych z chemiczną realnością, co było poczytywane za grzech idealizmu w nauce. Patrząc dziś na te spory można by je uznać za błaha. Były one jednak dyktowane znacznie wtedy ważniejszymi przyczynami politycznej natury. Związek Radziecki wyszedł z wojny światowej jako koalicjant krajów Zachodu. A teraz trzeba było podjąć grę o wszystko z Zachodem właśnie i przeciwstawić się tendencjom prozachodnim wśród własnego społeczeństwa. Rozpętało więc wielką kampanię ideologiczną pod hasłem walki z kosmopolityzmem. Dotknęła ona, i to dotkliwie, środowiska nauki i sztuki. Dyskusja o „rezonansie w chemii” przypadła na schyłkowy już okres kampanii. może dlatego jej następstwa były stosunkowo łagodne. Ale wśród chemików radzieckich musiała przecież budzić nastroje paniki. Ludzie pamiętali jeszcze zbyt dobrze lata „Wielkiej czystki”, lata 30. My, stypendyści polscy na rosyjskich uniwersytetach, wiedzieliśmy o tym niewiele. Nawet gdybyśmy pytali, napotkalibyśmy mur zgodnego milczenia. Bo represje nie omijały przecież i świata uczonych. We wczesnych latach 40. zmarł w więzieniu wybitny biolog-genetyk N. I. Wawilow. Na pobyt w obozie pracy skazano późniejszego noblistę, Lwa Landaua. Inny noblista, P. Kapica przebywał w czymś w rodzaju aresztu domowego. Już po wojnie na liście represjonowanych znalazł się (poniósł śmierć w więzieniu) Jakub Parnas, wielki nasz biochemik, który porzucił Lwów dla specjalnie dogodnych warunków pracy badawczej w Moskwie. Wielu uczonych powróciło do czynnej pracy zawodowej dopiero po śmierci Stalina.

Sam dwukrotnie zetknąłem się z takimi wydarzeniami. Wiosną chyba 1954 r. zjawił się na naszym wydziale i prowadził dla naszej grupy ciekawe

zajęcia ze spektroskopii molekularnej członek Akademii Nauk, profesor Obreimow. Nie wiedzieliśmy, skąd i po co się zjawiał. Został zwolniony z obozu i najwidoczniej nie wiadano jeszcze, co też z nim zrobić. O jego losach dowiedziałem się znacznie później z książki o „wielkiej czystce” Weissberga-Cybulskiego [1]. Opisana tam jest policyjna rozprawa z kadrą Instytutu Fizyki Technicznej w Charkowie. Obreimow był pierwszym dyrektorem tego utworzonego w 1929 r. Instytutu i kierował tam laboratorium fizyki kryształów. W latach 30. zostali aresztowani i osądzeni niemal wszyscy kierownicy laboratoriów i oddziałów Instytutu. Weissberg tak opisuje swoją konfrontację z Obreimowem, jakiej podlegał w toku śledztwa: „W kącie pokoju siedział jakiś staruszek. Twarz więźnia była szara i zapadnięta. Oczy – wygasłe. Popatrzył chwilę na mnie, poruszył bezdźwięcznie ustami, a potem spuścił wzrok. Siedział pochylony i zacierał ręce. (...) Kiedyś był to człowiek o własnej woli i własnej osobowości. Co się z nim stało? Figura woskowa obdarzona mową. Mamrotał coś pod nosem bardzo cicho i bezdźwięcznie. Nie rozumiałem ani słowa, w ogóle nie słuchałem, tak dalece byłem wstrząśnięty jego widokiem. (...) Obreimow był człowiekiem ze starej szkoły, bardzo oryginalna, aczkolwiek trochę postrzelona głowa (...) A teraz siedział przede mną jego cień”.

Dodać trzeba, że właśnie w charkowskim instytucie zaczynał zdobywać swoją zasłużoną sławę wspomniany Lew Landau.

Drugie wydarzenie, o którym chcę tu opowiedzieć, dotyczyło mnie tylko pośrednio. Kiedy w 1950 r. rozpoczynałem w Moskwie swoje studia chemiczne, dziekanem wydziału przestał właśnie być członek Akademii, profesor A. A. Bałandin. Jakby się pod ziemię zapadł. Kierował on katedrą katalizy chemicznej, a znany jest z własnej, tzw. multipletowej teorii katalizy. W katedrze Bałandina wykonywał swą pracę dyplomową jeden z moich polskich kolegów. Kiedyś przyszedł do mnie oburzony. „Ty wiesz – mówił gorączkowo – co one robią? (One – był to kobiecy zespół pracowników katedry). One na tekstach publikacji wszędzie zamazują nazwisko Bałandina. Jakby go wcale nie było!”.

I oto w 1954 bodaj roku Bałandin na powrót objął dawną katedrę. Nie wiem, co wtedy zrobiły jego dawne współpracownice, dopiero co wymazujące z publikacji nazwisko swego nauczyciela. A on sam pewnie tylko ze zrozumieniem pokiwał głową.

Te bolesne doświadczenia naukowych środowisk Rosji trzeba mieć na uwadze, kiedy chcemy się wypowiadać o dyskusji w sprawie „rezonansu w chemii”. Materiały narady czerwcowej zostały wydane drukiem. Opasły tom stenogramów poszczególnych wypowiedzi, nabyty przeze mnie w 1952 r., przeleżał wśród mych książek kilkadziesiąt lat. Kiedy dziś przerzuciłem tę książkę [2], uderzyło mnie jedno. Bywa, że o wspomnianej naradzie mówi się jako o dobitnym przykładzie upadku myśli teoretycznej, spętanej okowami ideologii. Tymczasem była to, jak dziś widzę, przemyślana akcja chemików, by formalnymi ustępstwami ocalić od napadów podstawy teorii elektronowej

w chemii. Akcja w dodatku udana. Wśród chemików rosyjskich nie brakowało wtedy ludzi, którzy chcieli wykorzystać całe to zamieszanie do odgrzania własnych, krytykowanych przez kolegów, poglądów i narzucenia ich innym jako jedynie słusznych. Zawsze też w podobnych okolicznościach ujawniają się ideowi nadgorliwcy, pilni wykonawcy sugestii płynących ze środowisk władzy, zwykli zawistnicy wreszcie. Narada nie dała wiary ich głosom.

Nie sposób tutaj szczegółowo omawiać materiałów z narady. Zatrzymam się przy wybranych tylko wypowiedziach, by dać pojęcie o przebiegu tego rozpisanego na głosy dramatu. Naradę otworzył członek Akademii Nauk, M. M. Dubinin, po czym inny członek tej instytucji, A. N. Tierenin, wygłosił referat opracowany przez specjalnie powołaną komisję. Politycznym inspiratorem krytyki teorii rezonansu chodziło niewątpliwie o ostre przeciwstawienie chemii radzieckiej nauce Zachodu. Komisja podkreśliła więc w referacie rolę szkoły chemicznej Butlerowa–Markownikowa w budowie podstaw chemii organicznej. Zdystansowała się też od teorii rezonansu, przyznając, że zawiera ona „idealistyczne błędy”. Uderzyła samokrytycznie w piersi kilku wybitnych chemików rosyjskich i złożyła ofiarę z dwojga wybitnych chemików kwantowych: J. K. Syrkina i M. J. Djatkiniej. Równocześnie jednak referat zakreslił granicę spraw, których krytykować nie sposób. Więc przede wszystkim – mechaniki kwantowej, jako podstawy opisu struktur atomowych i molekularnych. „Podstawą ruchu chemicznego – napisano w referacie – są prawa kwantowe, którym podlegają elektrony, atomy i cząsteczki. Dlatego chemia kwantowa stała się nieodłączną częścią składową teorii budowy chemicznej, prawidłowo oddającą te właśnie cechy materii” [3]. Jako oparte na bogatym doświadczeniu badawczym oceniła komisja takie pojęcia, jak polarność i polaryzowalność cząsteczek, efekty hybrydyzacji orbitali elektronowych, efekty indukcyjne i mezomeryczne oraz elektronowe interpretacje mechanizmów reakcji organicznych. Inna rzecz, że termin „mezomeria” i „efekt mezomeryczny” wydał się komisji zbyt bliski krytykowanej „teorii rezonansu”. Sugerowano, by unikać tych terminów, preferując dla nich zamiennik w postaci „statycznego efektu wzajemnego oddziaływania”. W dyskusji wynaleziono jeszcze i zamiennik dla „energii rezonansu”. Sugerowano, by w przyszłości mówić o „energii sprzężenia”. Komisja była też zdania, że należy zachować swobodę, jeśli chodzi o sposoby zapisu struktur cząsteczkowych, byle tylko pamiętać, że realne cząsteczki substancji chemicznych mają jedną tylko, określoną budowę. Referat komisji był więc zawoalowaną obroną elektronowej teorii budowy związków chemicznych i tak też został odebrany przez krytyków „rezonansu”.

W dyskusji jako pierwsi zabrali głos B. A. Kazanskij i B. A. Arbużow, wypowiadając się za akceptacją referatu. Ale zaraz potem wystąpił profesor chemii Wojskowej Akademii Obrony Chemicznej, G. W. Czelincew. Znalazł moment, by jeszcze raz przedstawić swoje poglądy na sprawy budowy związków aromatycznych. Uważał on, że w wiązaniu podwójnym jeden z atomów węgla jest miejscem lokalizacji pary elektronowej, na drugim zaś jest luka

elektronowa. Daremnie tłumaczono mu, że to przeczy m.in. obecności sześciokrotnej osi symetrii w pierścieniu benzenowym. Ostro krytykując koncepcję rezonansu, odczytał Czelinec listę propagandystów i stronników „łżeuczonej teorii mezomeryczno-rezonansowej”. Znaleźli się na niej: A. N. Niesmiejanow, A. N. Tierenin, B. A. Kazanskij, A. I. Brodskij, M. W. Wołkenzstejn, M. I. Kabacznik, D. N. Kursanow, R. Ch. Frejdlina, M. J. Djatkina, D. A. Boczwar, B. M. Berkenheim, A. P. Tierentjew, W. A. Izmailskij, B. M. Michajłow, A. J. Jakubowicz, A. I. Titow, L. I. Smorgonskij, M. G. Gonikberg, W. M. Tatjewskij, M. I. Szachparonow, N. D. Sokołow i O. A. Reutow. Była to czołówka ówczesnej rosyjskiej chemii organicznej. Mimo zaistnienia tego groźnego donosu, następny mówca, M. M. Szemjakin znowuż opowiedział się po stronie komisji. W dalszej kolejności zabrał głos W. W. Razumowski, autor mocno krytykowanej teorii tautomerii elektronowej. Jego tezy zdyskwalifikował następnego dnia Syrkin, ujawniając, że Razumowski odrzuca m.in. regułę Pauliego. Sam Syrkin przeprowadził coś w rodzaju samokrytyki, przyznając się m.in. (ku oburzeniu części audytorium), że nie znał wcześniej prac Butlerowa. Zwracał też uwagę, że istnieje szereg faktów doświadczalnych a dotyczących chemii teoretycznej, których na razie nie sposób wyjaśnić i na nich radził skupić główną uwagę. Inni dyskutanci nie dali mu jednak spokoju. M.in. M. I. Szachparonow wyraził zdumienie, że Syrkin przyznaje się publicznie do nieznamomości prac Butlerowa, propagując tym samym w chemii linię „antypatriotyczną”. Domagał się też, by uczone publicznie przyznał, że teoria rezonansu jest czystej wody machizmem. Niepokojony w ten sposób uczone cofał się, ustępował.

Podczas tej samej sesji zabierał głos leningradzki pisarz i popularyzator nauki, W. J. Lwow. Na sposób zakamuflowany atakował on całą właściwie mechanikę kwantową. Skrytykował też „spis Paulingowców” przedstawiony przez Czelinecwa – za pomieszanie w nim nazwisk wybitnych uczonych, których krytykować nie sposób, z nazwiskami drobnych propagatorów rezonansu. Do tych ostatnich zaliczył Lwow trójkę leningradczyków: M. W. Wołkenzstejna, T. I. Tiemnikową i B. A. Poraj-Koszyca. Tę „zwartą grupę” należałoby, zdaniem Lwowa, w pierwszym rzędzie rozgromić. Zaniepokojona prof. Tiemnikowa zaprotestowała natychmiast, by miała w swoich prelekcjach opierać się na teorii rezonansu. Opierała się bowiem na teorii mezo-budowy W. A. Izmailskiego. Izmailski, uczone najstarszego podówczas pokolenia (urodzony w 1885 r.), też zabrał głos w dyskusji, obszernie prezentując swoje badania nad barwnikami organicznymi. Jeszcze w latach 1914–1915 dowodził on, że strukturę cząsteczkową takich substancji można traktować jako średnią pomiędzy kilkoma strukturami granicznymi. Tę średnią strukturę nazywał Izmailski mezo-strukturą. Jego wystąpienie pokazało więc, że długo przed powstaniem teorii rezonansu bardzo podobne do paulingowskich poglądy głosił uczone „ojczyźnianej” zgoła proweniencji. Zwracał też Izmailski uwagę na to, że graniczne struktury cząsteczek są dobrym pierwszym przybliżeniem w opisie budo-

wy związków ze zdelokalizowanym układem  $\pi$ -elektronowym. W dalszym ciągu dyskusji powszechną uwagę zwróciło wystąpienie M. I. Szachparonowa. Potraktował on teorię rezonansu jako rodzaj wypaczenia mechaniki kwantowej, w żaden sposób bezpośrednio z niej nie wynikający. Wywołał jednak ostre niezadowolenie Lwowa, który zarzucił mu, iż „demagogicznie” pomieszał razem poglądy zwolenników i przeciwników „rezonansu”. To tak – głosił Lwow – jakby postawić razem przestępcę i człowieka wolnego. W tym wypadzie Lwowa został więc, przynajmniej w warstwie słownej, postawiony znak równości: Paulingowiec = przestępca. W tym momencie na sali musiało powiać zgrozą.

W dniu 13 czerwca jako pierwszy wypowiedział się M. I. Batujew, zawzięty krytyk teorii rezonansu. Bardzo ostro zaatakował on nieobecnego na obradach prof. Niesmiejjanowa, urzędującego prezydenta Akademii Nauk. Może o to właśnie chodziło w całej tej imprezie? O atak na prezydenta Akademii? Krytykowany wcześniej Wolkensztejn zaatakował z kolei Lwowa, jako człowieka wypędzonego ze środowiska fizyków Leningradu. Przypomniwał, że z takim samym entuzjazmem, z jakim teraz Lwow krytykuje chemików, głosił on kiedyś chwałę dogmatów „mendelistów Morgana i Mellera”. Była to wymiana nie nazbyt czystych ciosów.

Zaraz potem A. P. Mieszczercjakow, przedstawiciel młodego pokolenia chemików, ogłosił, że referat komisji jest mało samokrytyczny, a przyznawanie się do nieznajomości prac Butlerowa zakwalifikował jako adorację zagranicy.

Jako wybiegające w przyszłość trzeba jednak zakwalifikować wcześniejsze wystąpienie J. A. Szyłowa. Wyraził on zdanie, że do zrozumienia przebiegu reakcji organicznych nie jest tak ważna analiza stanów podstawowych cząsteczek (na czym skupili się dyskutanci), jak analiza stanów przejściowych reakcji, struktury i energii powstawania kompleksów przejściowych. Ten ważny i wskazujący właściwy kierunek pracy głos pozostał jednak bez echa.

Wzburzone flukta dyskusji zaczął mitygować A. A. Maksimow, filozof, przedstawiciel redakcji „Woprosow Filosofii”. Przestrzegał on dyskutantów (niewątpliwie miał wtedy na myśli Lwowa) przed lewactwem, wyrażającym się w krytyce wybitnych i zasłużonych uczonych kraju. Ale ogłosił też, że „teoria rezonansu to owoc gnijącej ideologii anglo-amerykańskiej imperialistycznej burżuazji”. Niepokoił się, że w referacie komisji pominięto sprawę uległości wobec nauki burżuazyjnej, sprawę walki z kosmopolityzmem i problem służalczości wobec zagranicy.

W podobnym duchu wystąpił na naradzie filozof i historyk nauki, B. M. Kiedrow. Mocno skrytykował on teorię rezonansu za mechanycyzm w metodologii. Według niego celem aktualnego mechanycyzmu było obalenie marksizmu przez sprowadzenie zjawisk społecznych do mechaniki kwantowej, tak, by można je było ogłosić za indeterministyczne. „Teoria rezonansu – mówił – odgrywa rolę końcowego ogniwa w tym ogólnym programie sprowadzania wyższego do niższego, w celu podważenia obiektywnych praw społecznego

rozwoju". Nie bez racji podkreślał też Kiedrow istnienie związku między wcześniejszymi dyskusjami w obszarach biologii, w fizjologii i genetyce a dyskusją o teorii rezonansu. „Są to – utrzymywał – uderzenia w różne ogniwa tego samego łańcucha łączonych poglądów, połączonych ze sobą ogólnymi orientacjami burżuazyjnej, reakcyjnej ideologii” [4].

Ale i strona atakowana nie składała bronii. Najdobitniej jej stanowisko wyraził fizyk-teoretyk E. I. Adirowicz. Stwierdził wyraźnie, że w istocie rzeczy Czelincew, Lwow i Batujew optują za odrzuceniem mechaniki kwantowej. Każdy uczestnik dyskusji mógł stąd wnosić, że ich poglądy są zwyczajnie nie-naukowe.

W ostatnim dniu obrad (14 czerwca) spokojną „samokrytykę” przedstawiła Djatkina. Jej wystąpienie wywołało wiele natarczywych pytań ze strony audytorium. „Jeżeli odrzucić – pytano m.in. – wykrętasy rezonansowe, to co pani właściwie konkretnego zrobiła w chemii?”. Djatkina, odpowiadając, przedstawiła wyniki, w których uzyskaniu główną rolę odegrały metody obliczeniowe. Audytorium chciało jednak wymusić na niej głębszą skruchę. „Czy znała pani – pytano – prace Butlerowa i jego szkoły? I czym wyjaśnić takie »oblatanie« w teoriach uczonych zagranicznych? A może świadomie razem z profesorem Syrkinem ślepo ulegaliście uczonym zagranicznym?” [5]. Wątek „walki z kosmopolityzmem” wyraźnie więc ujawniał się teraz w dyskusji.

Zaraz po Kiedrowie zabierał głos Tatjewski, zaliczany do grupy „ingoldystów-paulingistów”. Dało to Kiedrowowi asumpt do następującej uwagi: „Jak wiem, rozwija pan pewne poglądy, które można oceniać jako rozprzestrzenianie na chemię organiczną zasady addytywności (...) Czy nie uważa pan, że jest to konkretny przejaw mechanicyzmu, który nie stymuluje nauki chemicznej?” Tatjewski zauważył ironicznie w odpowiedzi, że np. w dodawaniu mas zważonych oddzielnie porcji substancji nie widzi niczego mechanicystycznego.

Na zakończenie dyskusji ponownie udzielono głosu głównym jej bohaterom: Czelincewowi, Razumowskiemu, Wolkenschtejnowi, Lwowowi, Batujewowi, Syrkinowi, Adirowiczowi i Gonikbergowi. Wszyscy oni pozostali przy wcześniej wyrażonych opiniach, a więc nie doszło do pojednania stron. Wolkenschtejn głosił „nieodłączalność chemii od fizyki”. Czelincew jeszcze raz podkreślał, że referat komisji miał na celu „uzyskanie sankcji radzieckiej społeczności chemicznej dla działań ingoldystów-paulingistów w kierunku zamaskowania łożnaukowej mezomeryczno-rezonansowej teorii, stłumienia jej pryncypialnej krytyki, umocnienia monopolu ingoldyzmu-paulingizmu w radzieckiej teorii chemicznej” [6]. Lwow nadal wzywał, by „izolować liczbowo skrajnie nieliczną grupę popierających się ideologów rezonansu i zmusić ją do ideologicznego rozbrojenia”.

Gwałtowne spory powstały wokół zatwierdzenia tekstu rezolucji narady. Jej krytycy żądali, by w rezolucji wyrazić dezaprobatę dla wstępnego referatu komisji, jako ideologicznie i naukowo błędnego. Wnioseków tych jednak nie

uwzględniono, a rezolucję przyjęto przy jednym głosie sprzeciwu. Było w niej zawarte stwierdzenie, że narada aprobuje główne tezy referatu. Za istotny jego brak uznano tam brak stwierdzenia, że „ideologiczne wypaczenia w problematyce teorii chemii pozostają w jak najbliższym związku z wrogimi teoriami w biologii i fizjologii i stanowią jednolity front walki reakcyjno-burżuazyjnej ideologii z materializmem” [7]. Odważne *votum separatum* do rezolucji zgłosił J. A. Szyłow. „W gruncie rzeczy – pisał – referat proponuje radzieckim organikom przyjęcie koncepcji i symboliki starej »szkoły angielskiej« (Robinson, Ingold i inni), nie nazywając rzeczy po imieniu (...) Moim zdaniem, koncepcja starej »szkoły angielskiej«, która kiedyś miała pozytywne znaczenie dla rozwoju teorii, teraz już się zestarzała”. Wracając zaś do wcześniejszej swej wypowiedzi o konieczności zajęcia się stanami pośrednimi reakcji pisał dalej, iż „niepotrzebne staną się wtedy obecne scholastyczne spory i rozważania, gdzie kończy się rezonans, a zaczyna mezomeria i czym »zdrowa« mezomeria autorów radzieckich różni się od »chorej« mezomerii Ingolda” [8]. Głos ten jak i poprzednio pozostał bez echa.

Jak powiedziałem na wstępie, byłem w tym czasie skromnym studentem chemii. Ale przecież jakieś odgłosy tych dyskusji docierały i do nas. Opiekunem naszej grupy ćwiczeniowej w laboratorium chemii organicznej był A. N. Kost, znany później znawca chemii związków heterocyklicznych. Pozwalał on nam na kolokwiah interpretować wpływy podstawników na reakcje podstawień elektrofilowych w szeregu aromatycznym w „dowolny, byle logiczny sposób”, dopuszczając interpretację ingoldowską. Trzeba było tylko unikać nazywania rzeczy po imieniu, bo „w domu powieszono nie mówi się o sznurku”. Mówiąc tak chyba świadomie powtarzał nasz nauczyciel *passus* z wystąpienia Batujewa na omawianej tu konferencji. Batujew w ten właśnie sposób mówił o terminologicznych zabiegach komisji przygotowującej referat programowy, nakazujących unikania terminów „rezonans” i „mezomeria”.

W tym samym mniej więcej czasie dokwaterowano nam do naszego pokoju w akademiku doktoranta z Saratowa. Trafił on do zespołu samego N. Siemionowa, późniejszego noblisty. „Nasz profesor – opowiadał – to na seminariach mówi, że nie rozumie, dlaczego teorię rezonansu uważa się za idealizm. Jego zdaniem nie ma w niej żadnego idealizmu”. No tak, ale na takie wypowiedzi mógł sobie pozwolić pewnie tylko Siemionow.

O konferencji mówi się, że zwołano ją, by potępić „rezonans” w chemii. Ale jest to tylko powierzchowna ocena wydarzeń. W gruncie rzeczy była to konferencja w obronie teoretycznych podstaw chemii, narażonych na ataki wspieranego interesami bieżącej polityki ignoractwa. I uczeni radzieccy wygrali to starcie, chociaż musieli pójść na pewne ustępstwa: formalne potępienie teorii rezonansu i personalne samokrytyki. Czy można było postąpić inaczej w dobie wszechwładzy ideologii i politycznych represji? Galileusz też szedł na kompromisy.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] A. Weissberg-Cybulski, *Wielka czystka*, Instytut Literacki, Paryż 1967, s. 515–516.
- [2] *Sostojanije teorij chemiczeskogo strojenija w organiczeskoj chimii. Wsiesojuznyje sowieszczanije 11–14.06.1951. Stienograficzeskij otczet*, Izd. AN SSSR, Moskwa 1952.
- [3] *Ibid.*, s. 27.
- [4] *Ibid.*, s. 310.
- [5] *Ibid.*, s. 307.
- [6] *Ibid.*, s. 345.
- [7] *Ibid.*, s. 376.
- [8] *Ibid.*, s. 437.



## KRONIKA ŻAŁOBNA

**Doc. dr hab. Maria Jolanta Mokrosz**  
(1949–2001)

Kierownik Zakładu Chemii Leków  
Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie



Gdy dzień po Nowym Roku rozpoczynaliśmy pracę, wszystkich nas poraziła wiadomość o śmierci Marioli. Mimo że już od pewnego czasu wiedzieliśmy o nękającej Ją ciężkiej chorobie, staraliśmy się nie dopuszczać myśli o takim zakończeniu. Dzisiaj nie ma Jej już z nami, a my ciągle nie możemy się pogodzić, że odeszła tak wcześnie. Dla nas, współpracowników, była nie tylko kierownikiem Zakładu, ale i bardzo bliskim człowiekiem, przyjacielem.

Myśląc o Marioli, trudno nie odnieść się do innego tragicznego wydarzenia, które miało miejsce niespełna 5 lat temu. W przeddzień swoich 47. urodzin zmarł nagle Jej mąż prof. Jerzy Mokrosz – inspirator i organizator całej pracy naukowej w naszym zespole. Mariola stanęła wówczas przed podwójnie ciężkim zadaniem. Utraciła najbliższego człowieka i jednocześnie z dnia na dzień musiała przejąć wszystkie Jego obowiązki w kierowaniu zakładem. Wtedy na łamach „Wiadomości Chemicznych” pojawiły się wspomnienia o Jurku, w których zakończeniu prof. Jacek Bojarski napisał: „...Mam nadzieję, że choć nas opuścił, zaszczone przez niego idee naukowe, metodyka i tematyka pracy będą kontynuowane, tak jak tego pragnął...”. To właśnie Mariola podjęła to wyzwanie i z charakterystycznym dla Niej spokojem, opanowaniem i obowiązkowością zaczęła iść wytyczoną przez Jurka drogą. Po półtora roku wytężonej pracy złożyła kolokwium habilitacyjne i 17 listopada 1999 r. otrzymała tytuł naukowy doktora habilitowanego nauk chemicznych. W tym też roku objęła formalne kierownictwo Zakładu Chemii Leków.

Wróćmy jednak do początków Jej kariery naukowej. Krakowianka z urodzenia, maturę zdała w XXIII Liceum Ogólnokształcącym im. Bohaterów Westerplatte i rozpoczęła studia wyższe na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Ten okres życia Marioli wypełniony był nie tylko zdobywaniem wiedzy, ale także licznymi obowiązkami i przyjemnościami wynikającymi z działalności w studenckim Kole Chemików i w Zrzeszeniu Studentów Polskich. Wtedy też poznała swojego przyszłego męża Jurka Mokrosza. W 1972 r. uzyskała tytuł magistra na podstawie pracy magisterskiej wykonanej w Zespole Stereochemii Organicznej pod kierunkiem prof. Stefana Smolińskiego. Niewątpliwie to on zaraził Mariolę swoją ogromną pasją poznawczą w dziedzinie stereochemii związków organicznych. W tym samym Zespole rozpoczęła studia doktoranckie, w trakcie których zajęła się syntezą układów spiranowych i analizą efektów sterycznych w tych cząsteczkach z wykorzystaniem spektroskopii UV. Uwieńczeniem tych badań była praca doktorska pt. „Synteza i stereochemia nowych połączeń spiranowych zawierających komponentę cyklobutanową oraz oksa- i tiaspiranową”, którą obroniła w grudniu 1976 r., uzyskując stopień doktora nauk chemicznych. W tym też czasie Mariola rozpoczęła pracę w Laboratorium Badawczym Krakowskich Zakładów Farmaceutycznych „Polfarm”. Jednakże zaszczycony Jej przez prof. Smolińskiego duch naukowca nie dawał Jej spokoju, toteż po 22 miesiącach wróciła na Uniwersytet Jagielloński, by podjąć pracę naukową i dydaktyczną w Zakładzie Chemii Organicznej, a dokładniej w Zespole Fizykochemii Organicznej kierowanym przez prof. Juliana Mirka. W ciągu 13 lat pracy w tym Zakładzie zajmowała się badaniami nad wykorzystywaniem nienasyconych nitryli w syntezie organicznej. Efektem tych poszukiwań było opracowanie prostej, jednoetapowej reakcji cyklizacji alkilidenomalononitryli. Prowadziła również badania nad mechanizmem reakcji addycji nukleofilowej oraz substytucji elektrofilowej w dimech tych związków. Z zakresu tej tematyki opublikowała łącznie 12 prac.

W tym też czasie Mariola kilkakrotnie wyjeżdżała na staże zagraniczne, tak niezwykle ważne dla rozwoju naukowego. Dwukrotnie w ramach wymiany międzyuniwersyteckiej (w 1981 oraz w 1984 r.), przebywała w Ruhr Universität w Bochum. Na przełomie lat 1981 i 1982 pracowała razem z Jurkiem, w University of Florida (Gainesville, USA) w grupie prof. Alana Katritzky'ego, światowej sławy uczonego z zakresu chemii układów heterocyklicznych. W bardzo dobrze wyposażonym laboratorium doskonalila swój warsztat naukowy, wykazując świetne przygotowanie i pracowitość. Profesor Katritzky wspomina ten czas bardzo ciepło: „...It is now 20 years since Mariola Mokrosz together with her husband George were part of my research group. We remember with pleasure Mariola and George as a happy couple, excellent chemists and very good friends. It was a pleasure to keep in touch with both of them over the years until the tragedy of George's death in 1996. Now unfortunately Mariola has also passed away. It seems difficult to comprehend that her cheerful smile will be no more. She was such a nice person and we really appreciated the chance to have been associated with her over the years. My wife Linde and I consider it an honor to have counted Mariola and George our friends and their memory lives on with the recollections of happy times together”.

Kolejny ważny dla Niej okres nastąpił na przełomie lat 1987 i 1988, kiedy także wraz z mężem wyjechała na roczny staż naukowy na uniwersytet stanowy w Atlancie. Kierownikiem grupy badawczej był prof. Lucjan Strękowski, z którym Mokroszowie zaprzyjaźnili się wcześniej, w czasie pobytu na Florydzie. Oto jak wspomina ten okres:

„...She was involved in the synthesis of unfused heteropolyaromatic compounds designed to study small molecule-DNA interaction, as amplifiers of the anticancer drug bleomycin, and as non-nucleoside anti HIV-1 agents. In particular, she was instrumental in the development of novel, beautifully simple and efficient methodologies for the synthesis of the target compounds. In spite of her short one-year stay at Georgia State her research results were outstanding by any standard and were published in a series of 9 papers in major chemical and biochemical journals. Additionally, she co-authored 3 US patents. More importantly, Dr. Mokrosz's research results laid a strong foundation for a successful grant application on the synthesis of novel non-nucleoside anti HIV-1 agents. In my strong opinion this major \$8,000,000 award from the National Institutes of Health to Georgia State University absolutely would not have been possible without the preliminary results that had been obtained by Dr. Mokrosz.

At Georgia State she was not only highly respected for her profound professional skills and deep knowledge of chemistry but was also well-liked for her outgoing personality. She was an unusually effective teacher to graduate students who worked with her in the same laboratory, always willing to provide professional advice with a smile, a touch of humor, and an unintimidating attitude. Many of these people say Mariola, as she was called, instilled in

them an abiding love for organic chemistry. She was a great ambassador for Poland.

Dr. Mokrosz established a fruitful collaboration, a true partnership, with the Georgia State researchers after her return to Poland. A total of 6 joint research papers were published on a variety of biomedical topics, and the last publication appeared in print in 2000...”.

Praca w grupie prof. Strękowskiego miała jeszcze jeden aspekt, ogromnie ważny dla dalszego rozwoju naukowego. Tutaj Mariola zetknęła się z problematyką szeroko rozumianej chemii związków biologicznie czynnych, co istotnie zmieniło Jej zainteresowania badawcze. Nie bez znaczenia był także wpływ Jurka, który już wcześniej zaangażował się całkowicie w badania zależności między strukturą związków a ich aktywnością biologiczną. Po powrocie z USA w 1988 r. Jurek zaczął pracę w Zakładzie Chemii Organicznej (obecnie Zakład Chemii Leków) Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie. Tu pod patronatem kierownika Zakładu prof. Stanisława Misztala zorganizował własny zespół naukowy, tworząc nowoczesny warsztat badawczy wyspecjalizowany w prowadzeniu badań w tej tematyce. Mariola dołączyła do Jego grupy z początkiem 1992 r., wnosząc ogromną wiedzę i doświadczenie z zakresu syntezy związków organicznych. Rozwijając swoje zainteresowania, z zaangażowaniem włączyła się w badania nad poszukiwaniem zależności struktura – aktywność, związków działających na ośrodkowy układ nerwowy, a w szczególności ligandów receptorów serotoninowych 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>2A</sub>. W wyniku tych badań otrzymała wiele aktywnych biologicznie związków, m.in. 1-(2-metoksyfenilo)-4-(4-sukcynimido)butylopiperazynę (MM-77), która poszerzyła ofertę firmy Tocris, produkującej substancje wzorcowe do badań receptorowych *in vitro*. Badania nad pochodnymi 1,2,3,4-tetrahydroizochonoliny doprowadziły do otrzymania analogu buspironu (znanego leku przeciwłękowego) wykazującego zarówno równorzędną aktywność *in vitro*, jak i ten sam profil farmakologiczny. Ponadto, w latach 1994–1996 była kierownikiem grantu KBN pt. „Azynopiperazyny jako modelowe ligandy receptorów 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>2A</sub>: strukturalne kryteria selektywności”. Równocześnie Mariola nie zrezygnowała ze swojej ukończonej syntezy organicznej. I tak w drodze reakcji Picteta–Spenglera otrzymała szereg pochodnych 1,2,3,4-tetrahydro-β-karboliny, służących do badania mechanizmu tej reakcji. Warto dodać, że spór o ten mechanizm trwał wśród chemików przez co najmniej 20 lat i jej badania pozwoliły go rozstrzygnąć.

W chwili największego rozkwitu działalności naukowej Zakładu, 3 kwietnia 1996 r. nagle zmarł Jurek. Ciężko chorował na serce już od paru lat, jednak nikt nie przypuszczał, że opuści nas tak niespodziewanie. Pierwsze zebranie, które odbyło się po Jego śmierci, Mariola rozpoczęła słowami: „Tę sytuację omawialiśmy z Jurkiem wielokrotnie...” Mimo osobistego dramatu, nie załamała się, czując odpowiedzialność za losy Zakładu. Od tej chwili spadły na Nią zupełnie nowe obowiązki. Nie tylko związane z organizacją pracy zespołu

i troską o jego rozwój, lecz także ze staraniami o zapewnienie środków finansowych na prowadzenie wielokierunkowych badań naukowych.

Jednocześnie Mariola kontynuowała intensywne prace nad swoją rozprawą habilitacyjną. Otrzymane przez Nią modelowe 4,6-diarylopirymidyny posłużyły do zdefiniowania trójpunktowego modelu farmakofora antagonistów receptora 5-HT<sub>2A</sub>. Ponadto analizując grupę *N*-metylopiperazynowych pochodnych chinazolinylu i chinoliny, wykazała istotny wpływ koplanarności i stereochemii cząsteczki na powinowactwo do tych receptorów. W efekcie prowadzonych badań określiła rolę i typ oddziaływań stabilizujących kompleks aktywny ligand–receptor 5-HT<sub>2A</sub>. Podsumowanie tych badań doprowadziło Ją do kolejnego awansu naukowego, którym było uzyskanie stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych w 1998 r., na podstawie rozprawy habilitacyjnej pt. „Analiza oddziaływań stabilizujących kompleksy aktywne ligand receptor 5-HT<sub>2A</sub> w grupie pochodnych 1-arylopiperazyn”.

W tym miejscu należy wspomnieć o współpracy z innymi zespołami naukowymi. Mariola utrzymywała bardzo liczne kontakty z wieloma zakładami naszego Instytutu. Szczególnie wymienić tu należy Zakład Badań Nowych Leków, kierowany przez prof. Ewę Chojnacką-Wójcik i Pracownię Receptorów i Metabolizmu Neuromediatorów prof. Lucyny Antkiewicz-Michaluk. Bez trudu znajdowała partnerów do badań poza Instytutem, a i sama była takim poszukiwanym partnerem. Współpracowała m.in. z: prof. Maciejem Pawłowskim z Zakładu Chemii Leków Collegium Medicum UJ, z prof. Janiną Karolak-Wojciechowską z Politechniki Łódzkiej, z prof. Piotrem Kowalskim z Politechniki Krakowskiej, z prof. Franciszkiem Sączewskim z Akademii Medycznej z Gdańska, z drem Stanisławem Ryngiem z Akademii Medycznej z Wrocławia i innymi naukowcami w kraju. Równocześnie cały czas trwała intensywna współpraca z prof. Lucjanem Strękowskiem z Georgia State University w Atlancie.

W okresie 9 lat pracy w Instytucie Farmakologii Mariola opublikowała przeszło 40 oryginalnych prac w cenionych czasopismach naukowych, była autorem 37 komunikatów na zjazdach krajowych oraz 11 na zjazdach zagranicznych. Była kierownikiem dwóch wieloletnich grantów oraz współwykonawcą siedmiu innych projektów badawczych finansowanych przez Komitet Badań Naukowych. Trzeba przy tym podkreślić, że swoją działalność naukową podejmowała jako człowiek niezwykle sumienny i skromny, nie ubiegając się nigdy o nagrody i wyróżnienia.

Tak w dużym skrócie przedstawia się życiorys naukowy Marioli Mokrosz. Jednak oprócz wielkiego zaangażowania w pracę naukową Mariola, dzięki swojej osobowości, wniosła do zakładu niezwykle ciepłą, rodzinną atmosferę. Nasze zebrania często okraszone były różnymi smakołykami, które sama przygotowywała. Smak śledzi przyrządzanych przez Nią na tradycyjne wigilijne lub wielkanocne spotkania pozostanie nam w pamięci jeszcze bardzo długo. Była osobą ogromnie towarzyską o wszechstronnych zainteresowaniach i oryginal-

nym, dziś już rzadko spotykanym hobby. W wolnych chwilach pięknie haftowała i niejedyn Jej znajomy może pochwalić się serwetką lub makatką, którą otrzymał w prezencie.

Od wiosny 2000 r. zmagiała się z ciężką chorobą, mimo to była z nami w stałym kontakcie i jeśli tylko Jej stan na to pozwalał, przychodziła do zakładu, by, jak to określił prof. Edmund Przegaliński w swoim pożegnalnym przemówieniu „...dogłądać swoje naukowe gospodarstwo...”

Mariola odeszła od nas 2 stycznia 2001 roku.

„...Bieg skończyłaś. Próba, na którą zostałaś wystawiona, która się nazywa życiem, skończona. Teraz czeka cię szczęście wieczne...”

(Ks. Mieczysław Maliński)

*Beata Duszyńska*  
*Maria Paluchowska*

## INFORMACJE

Komunikat nr 1 First announcement  
Politechnika Śląska, Silesian University of Technology,  
Katedra Fizykochemii Department of Physical Chemistry  
i Technologii Polimerów, and Technology of Polymers,  
Gliwice Gliwice

Polska Akademia Nauk, Polish Academy of Sciences,  
Zakład Karbochemii, Institute of Coal Chemistry,  
Gliwice Gliwice

Instytut Przemysłu Tworzyw i Farb Institute of Plastics and Paint Industry,  
Gliwice Gliwice

**GLIWICKIE INTERNATIONAL  
SEMINARIUM SEMINAR  
POLIMEROWE POLYMER  
GLIWICE 2001 GLIWICE 2001**

*pod patronatem under the auspices of the  
Sekcji Polimerów Polymer Section of the  
Polskiego Towarzystwa Chemicznego Polish Chemical Society  
oraz and  
Stowarzyszenia Inżynierów the Polish Association  
i Techników Przemysłu Chemicznego of Chemical Engineers*

**Gliwice, 28 czerwca 2001 Gliwice, June 28, 2001**

---

Zapraszamy uprzejmie do wzięcia udziału w kolejnym Międzynarodowym Seminarium Polimerowym, które odbędzie się 28 czerwca 2001 r. w Gliwicach.

Celem Seminarium jest prezentacja wybranych kierunków badań w dziedzinie polimerów oraz materiałów polimerowych, umożliwienie swobodnej dyskusji i wymiany poglądów, a także integracja środowiska.

W programie Seminarium przewidywane jest wygłoszenie referatów przez zaproszonych gości oraz zorganizowanie sesji posterowych, na których będą prezentowane i dyskutowane prace własne uczestników Seminarium.

Organizatorzy nie nakładają ograniczeń na tematykę prezentowanych prac, jednak ich liczba może być ograniczona ze względu na warunki lokalowe.

Organizatorzy Seminarium sugerują, aby postery były przygotowane w języku angielskim lub zawierały streszczenia w tym języku.

Referaty oraz recenzowane teksty posterów w postaci krótkich publikacji wydrukowane zostaną w specjalnym wydaniu „Zeszytów Naukowych Politechniki Śląskiej”.

Zaproszenia do wygłoszenia referatów przyjęli do tej pory:

Prof. Dr Peter Bäuerle, Department of Organic Chemistry II, University of Ulm, RFN, „Self-assembling  $\pi$ -conjugated oligothiophenes for nano-electronics. From organized molecular wires to macrocyclic circuits”;

Prof. Dr Avi Domb, Department of Medical Chemistry, The Hebrew University of Jerusalem, Izrael, „Polymeric vectors for gene therapy – synthesis and biological activity of polysaccharide based polycations”;

Dr Stanisław Haftka, Ticona GmbH, Oberhausen, RFN, „Polietylen o ultrawysokiej masie cząsteczkowej: właściwości i zastosowania”.

Oплата za udział w Seminarium wynosi 70 zł, dla studentów i doktorantów 35 zł.

Zainteresowanych prosimy o przesłanie wypełnionej karty uczestnictwa pod podanym niżej adresem sekretarza lub o zgłoszeniu zamiaru uczestnictwa pocztą elektroniczną w terminie do 31.03.2001 r.

Dr inż. Aleksandra Wolińska-Grabczyk  
Zakład Karbochemii,  
Polska Akademia Nauk,  
ul. Sowińskiego 5, 44-121 Gliwice

Tel.: (0-32)2380784 lub 2380773

Fax: (0-32)2312831

e-mail: [gsp2001@karboch.gliwice.pl](mailto:gsp2001@karboch.gliwice.pl)

Formularz zgłoszenia uczestnictwa oraz bieżące informacje dostępne są na stronie internetowej:

<http://www.karboch.gliwice.pl/gsp2001>



**KONFERENCJA NAUKOWA  
„SURFAKTANTY I UKŁADY ZDYSPERGOWANE  
W TEORII I PRAKTYCE”**

**Wrocław, 19–21 października 2000**

Krajowa konferencja naukowa połączona z jubileuszem 45-lecia pracy naukowej i 70. urodzin Pana prof. dr. hab. inż. Bogdana Burczyka odbyła się w dniach 19–21 października 2000 r. na Politechnice Wrocławskiej we Wrocławiu. Konferencję zorganizował Instytut Technologii Organicznej i Tworzyw Sztucznych Politechniki Wrocławskiej i Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni PAN w Krakowie. W konferencji uczestniczyło ponad 90 osób ze wszystkich uczelni oraz instytutów naukowych i przemysłowych prowadzących badania w dziedzinie surfaktantów i układów zdyspergowanych, a także prof. prof. Klaus Haage i Klaus Lunckerheimer z Max Planck Institute of Colloids and Interfaces, Golm/Potsdam.

W czasie konferencji wygłoszono następujące wykłady:

1) Andrzej Pomianowski (Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni PAN, Kraków), „Moje kłopoty z powierzchnią”,

2) Jan Szymanowski (Politechnika Poznańska), „Niekonwencjonalne metody separacji z udziałem związków powierzchniowo czynnych”,

3) Włodzimierz Zwierzykowski (Politechnika Gdańska), „Rola micel w chemii i technologii tłuszczów”,

4) Zbigniew Adamczyk (Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni PAN, Kraków), „Dynamika układów zdyspergowanych”,

5) Jerzy Myszkowski (Politechnika Szczecińska), „Własności, zastosowania i metody syntezy surfaktantów opartych o fluoropochodne organiczne”,

6) Klaus Haage (Max Planck Institute of Colloids and Interfaces, Golm/Potsdam), „Amphiphilic alkyl dimethylaminopyridinium derivatives – a new tool for the measurement of the adsorption behaviour of surfactants at fluid interfaces by two different independent means”.

W czasie konferencji odbyły się także sesje plakatowe w trzech grupach tematycznych:

A. Surfaktanty i układy zagregowane – 33 plakaty;

B. Surfaktanty i zjawiska powierzchniowe w układach biologicznych – 19 plakatów;

C. Właściwości użytkowe surfaktantów – 21 plakatów.

Pełne teksty referatów plenarnych i artykułów z prac oryginalnych zostały opublikowane w Pracach Naukowych Instytutu Technologii Organicznej i Tworzyw Sztucznych Politechniki Wrocławskiej, w serii konferencje nr 22 (red. Jan Chlebicki i Kazimiera A. Wilk), wydanych przez Oficynę Wydawniczą Politechniki Wrocławskiej, Wrocław 2000.

W ostatnim dniu konferencji, podczas dyskusji podsumowującej, wszyscy uczestnicy podkreślali jej wzorową organizację oraz wyrazili wolę kontynuowania tej formy kontaktów przez organizowanie krajowych konferencji surfaktantów i układów zdyspergowanych, odbywających się co dwa lata.

*Jan Chlebicki*

**JERZY GÓRECKI  
LAUREATEM NAGRODY  
IM. JANA POPIELAWSKIEGO I PIOTRA MODRAKA**



Z inicjatywy grona przyjaciół przedwcześnie zmarłych wybitnych fizykochemików Jana Marii Popielawskiego i Piotra Modraka utworzona została nagroda ich imienia. Nagrodę ufundowała Fundacja BRE-Banku w Warszawie. Celem tej Nagrody jest upamiętnienie osiągnięć naukowych, organizacyjnych i dydaktycznych Zmarłych Uczonych [1–6] oraz promocja badań teoretycznych uprawianych przez Nich w Instytucie Chemii Fizycznej PAN.

Na posiedzeniu w dniu 6.11.2000 Kapituła Nagrody przyznała nagrodę za rok 2000 docentowi dr. hab. Jerzemu Góreckiemu, w uznaniu wybitnych osiągnięć.

nięć naukowych w zakresie zastosowań dynamiki molekularnej do modelowania układów chemicznych w stanach dalekich od równowagi. Warto nadmienić, że doc. dr hab. Jerzy Górecki był doktorantem prof. Popielawskiego i pod jego kierunkiem wykonał w IChF PAN pracę z teorii przewodnictwa elektrycznego w ciekłych metalach [7]. Dalsza współpraca dra Góreckiego z prof. Popielawskim zaowocowała interesującymi zastosowaniami metod stochastycznych do modelowania wpływu szumu na układy chemiczne [8, 9] oraz mikroskopowymi symulacjami efektów nierównowagowych związanych z reakcjami aktywowanymi termicznie [10]. Tematyka ta była twórczo kontynuowana przez Jerzego Góreckiego również po śmierci prof. Popielawskiego. J. Górecki jest autorem/współautorem ponad 60 prac naukowych opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

Informacje o dorobku naukowym, dydaktycznym i organizacyjnym Zmarłych J. Popielawskiego i P. Modraka można znaleźć w literaturze [1–6].

*Prof. dr. hab. J. Lipkowski,  
Przewodniczący Kapituły Nagrody,  
Dyrektor IChF PAN*

#### PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] Wiad. Chem., **46**, 601, 1992.
- [2] *Ibid.*, **53**, 7, 1999.
- [3] Acta Physica Polonica, **B23**, 175, 1992.
- [4] Physics Today, December issue, 1992, p. 108.
- [5] Orbital, **3/99**, 188, 1999.
- [6] *Far-From-Equilibrium Dynamics of Chemical Systems*, Editors: J. Górecki et al., World Scientific, Singapore 1994, p. 1.
- [7] J. Górecki and J. Popielawski, *On the applicability of nearly free electron model to resistivity calculations for liquid metals*, J. Phys. **F13**, 2107 (1983).
- [8] F. de Pasquale, J. Górecki, and J. Popielawski, *On the stochastic correlations in a randomly perturbed chemical front*, J. Phys. **A25**, 433 (1992).
- [9] F. de Pasquale, J. Popielawski and J. Górecki, *On the influence of internal fluctuations on an oscillating chemical system*, Acta Physica Polonica **B28**, 1783 (1997).
- [10] J. Górecki, J. Popielawski and A. S. Cukrowski, *Molecular dynamics study of the influence of nonequilibrium effects on the rate of chemical reaction*, Phys. Rev. **A44**, 3791 (1991).



## Do Autorów i Czytelników

Redakcja, analizując materiały dotychczas publikowane i biorąc pod uwagę propozycje Czytelników, widzi możliwość druku na łamach „Wiadomości Chemicznych” interesujących rozpraw habilitacyjnych w formie zwartych monografii.

Prosimy nadsyłać prace tak, aby spełniały wymogi regulaminu dla Autorów.

Zachęcamy Państwa do skorzystania z tej formy publikacji, widząc w tym korzyść obustronną, zarówno dla szerokiego grona Czytelników, jak i Autorów.

Redakcja zastrzega sobie prawo ostatecznej akceptacji rozpraw do druku.

*Redakcja „Wiadomości Chemicznych”*

## REGULAMIN DLA AUTORÓW

„Wiadomości Chemiczne” publikują artykuły referatowe, nie oryginalne prace doświadczalne, dotyczące wszystkich dziedzin chemii i nie drukowane przedtem w innych czasopismach. Artykuły publikowane w „Wiadomościach Chemicznych” nie mogą być bez zgody Redakcji drukowane w innych czasopismach. Treść artykułów powinna odpowiadać stanowi wiedzy w chwili 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.

Na pierwszej stronie pod tytułem polskim należy umieścić tytuł w języku angielskim, adres autora oraz spis rozdziałów. Praca powinna zawierać obszernie streszczenie w języku angielskim (do 1½ stron maszynopisu z cytowaniem piśmiennictwa i odsyłaczami do tabel i rysunków w tekście). Na osobnej kartce prosimy o krótką (do 150 wyrazów) notkę z informacją o uprawianej przez Autora tematyce naukowej i przebiegu pracy. Prosimy o podanie tytułu naukowego i miejsca pracy oraz dołączenie aktualnego zdjęcia. Przesłanie tych informacji będziemy traktować jako zgodę na ich publikację.

Artykuły należy opracowywać zwięźle i nie zamieszczać szczegółów, odsyłając czytelnika do piśmiennictwa oryginalnego. Maszynopis nie powinien przekraczać 25 stron wraz z tabelami i wykazem piśmiennictwa lub 100 stron, jeśli jest monografią przeznaczoną do druku w „Bibliotece Wiadomości Chemicznych”. Redakcja prosi o dołączenie dyskietki z tekstem pracy wraz z informacją o używanym edytorze (i jego wersji).

**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 (a także informacje o programie, jakiego użyto do wykonania 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 lub komputerze**, powinny być wpisane ręcznie, w odpowiednich miejscach tekstu. Niezależnie od tego **do pracy należy dołączyć jeden komplet wzorów i schematów narysowanych oddzielnie w formie nadającej się do reprodukcji**.

**Tabele** należy ponumerować cyframi arabskimi oraz podać ich tytuły.

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

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

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

**DO CZYTELNIKÓW  
„WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH”**

Redakcja miesięcznika PTCh „Wiadomości Chemiczne” zawiadamia, że wysokość prenumeraty rocznej „Wiadomości Chemicznych” za 2001 r. ustaliliśmy na 60 zł dla instytucji i nie zrzeszonych prenumeratorów indywidualnych oraz 30 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 10601679-320000400597

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

- prenumerata „Wiadomości Chemicznych” na rok 2001 wraz ze składką członkowską, w ramach której dostarczany jest „Orbital”, wynosi 60 zł (składka — 50 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  
BIG BG SA IV O/Warszawa, Nr 11601120-6594-132

*Redakcja „Wiadomości Chemicznych”*

## SPIS TREŚCI

Kazimiera Anna WILK: Jubileusz 45-lecia pracy naukowej i 70. urodzin profesora Bogdana Burczyka . . . . .	1
Jacek MŁOCHOWSKI, Monika BRZĄSZCZ, Mirosław GIURG, Halina WÓRTOWICZ: Związki selenu jako odczynniki i katalizatory w reakcjach utleniania związków organicznych . . . . .	9
Beata DUSZYŃSKA, Stanisław MISZTAŁ: Ligandy receptorów serotoniny w terapii migreny . . . . .	45
Barbara MALAWSKA: Kierunki poszukiwania nowych leków wpływających na procesy uczenia i zapamiętywania, poprawiających rozpoznawanie . . . . .	67
Edyta PARUCH: Naturalne i syntetyczne antyfidanty owadów. Część I . . . . .	93
Edyta PARUCH: Naturalne i syntetyczne antyfidanty owadów. Część II . . . . .	119
Andrzej KRYSZTAFKIEWICZ, Teofil JESIONOWSKI: Krzemionka koloidalna — struktura i właściwości . . . . .	151
Adam KIEJNA: Stulecie wzoru i stałej Plancka . . . . .	173
Anthony R. BUTLER, Christopher GLIDEWELL, Joseph NEEDHAM, Sharee PRITCHARD: Złoto mozaikowe w Europie i w Chinach (tłum. Jan Morawiec) . . . . .	189
<b>Felieton naukowy</b>	
Ignacy Z. SIEMION: Notatki chaotyczne. XXXII. Pół wieku temu . . . . .	197
<b>Kronika żałobna</b> . . . . .	207
<b>Informacje</b> . . . . .	213

## W NASTĘPNYM ZESZYCIE UKAŻĄ SIĘ:

- Ryszard FRANKOWSKI, Zygfryd SMIATACZ: Karbacukry (pseudocukry) i cyklofellitole  
Wiesław Z. ANTKOWIAK: *Paxillus involutus* — grzyb o kontrowersyjnych właściwościach jadalnej  
olszówki i toksycznego krowiaka podwiniętego  
Danuta KROCZEWSKA, Barbara KURZAK: Chemiczne i biochemiczne aspekty kompleksów mieszanych  
Maria BELTOWSKA-BRZEZIŃSKA, Tomasz KOZIK, Halina JAWORSKA: Elektroda interkalacyjna  
w ogniwie litowym z niewodnym roztworem elektrolitu. I. Dwutlenek manganu i tlenki  
litowo-manganowe  
Barbara LEŚNIEWSKA, Krystyna PYRZYŃSKA, Beata GODLEWSKA-ŻYŁKIEWICZ: Platyna i jej związki  
w środowisku naturalnym człowieka — czy stanowią zagrożenie?  
Andrzej MARANDA: Wpływ reaktywności glinu na parametry detonacyjne mieszanin wybuchowych zawierających pył aluminiowy (MW-AI)
- Z bieżących prac chemików polskich**  
Barbara MALAWSKA: Badania analogów kwasów  $\gamma$ -amino- i  $\gamma$ -hydroksymasłowego o przewidywanym działaniu przeciwdrgawkowym

### Felieton naukowy

Ignacy Z. SIEMION: Notatki chaotyczne. XXXIII. Wiedza mineralogiczna w Polsce w czasach Bolesławów

### Nowe wydawnictwa