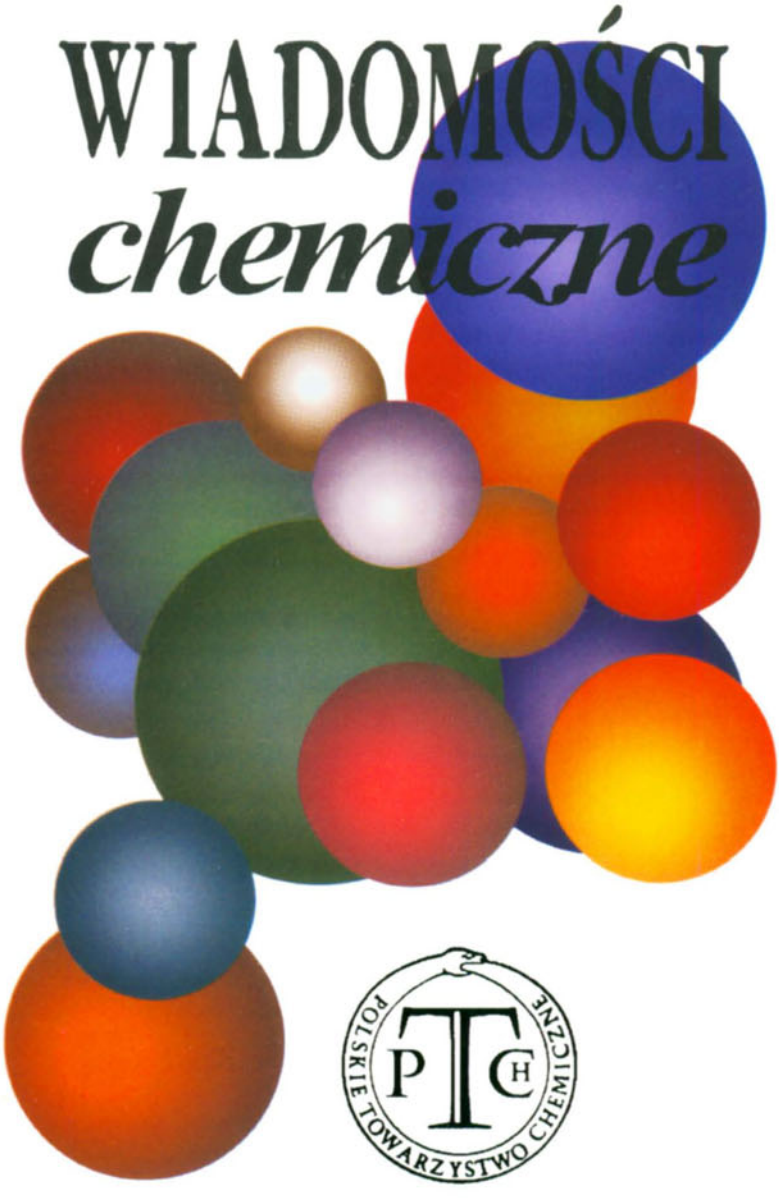
WIADOMOŚCI *chemiczne*



POLSKIE TOWARZYSTWO CHEMICZNE

CZASOPISMO
POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO

Publikacja dotowana przez KBN

RADA REDAKCYJNA

RYSZARD ADAMIAK, JERZY BŁAŻEJOWSKI, JÓZEF CEYNOWA,
JACEK GAWROŃSKI, JACEK KIJEŃSKI, TADEUSZ M. KRYGOWSKI,
JACEK MŁOCHOWSKI, PIOTR PANETH, LEONARD M. PRONIEWICZ,
WŁADYSŁAW RUDZIŃSKI, STANISŁAW SŁOMKOWSKI, JAN ZAWADIAK

KOMITET REDAKCYJNY

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

REDAKTOR NACZELNY

JÓZEF J. ZIÓŁKOWSKI

SEKRETARZ REDAKCJI

KRYSTYNA MARKSOWA

Korespondencję należy kierować pod adresem:

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
tel.: 071 375 73 89, tel./fax: 071 322 14 06
e-mail: wchem@wchuwr.chem.uni.wroc.pl

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

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

© Copyright by Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, Wrocław 2006

ISSN 83-2292084-9

Maszynopis niniejszego numeru przekazano Wydawcy w maju 2006

Przygotowanie do druku i druk:
Firma Wydawnicza K2, al. Stanów Zjednoczonych 51, 04-026 Warszawa
tel.: 022 517 78 12, fax: 022 517 78 11, e-mail k2@druk-k2.pl

WIADOMOŚCI chemiczne 2006, **60**, 3-4
PL ISSN 0043-5104

WYZNACZANIE LICZBY IZOMERÓW: OD CAYLEYA DO NANORUREK

ISOMER ENUMERATION: FROM CAYLEY TO NANOTUBES

Jan Cz. Dobrowolski

Instytut Chemii Przemysłowej
ul. Rydygiera 8, 01-793 Warszawa

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego
ul. Chełmska 30/34, 00-725 Warszawa

Abstract
Wstęp
Wyznaczanie liczby izomerów
Piśmiennictwo cytowane

dr hab. Jan Cz. Dobrowolski jest docentem w Instytucie Chemii Przemysłowej i Narodowym Instytucie Zdrowia Publicznego w Warszawie. Prace magisterska (1983, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego) i doktorska (1992, Instytut Chemii Przemysłowej) dotyczyły zagadnień doświadczalnej spektroskopii oscylacyjnej i oddziaływań międzymolekularnych. Praca habilitacyjna (2003, Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego) była poświęcona izomerom topologicznym modelowanym metodami chemii teoretycznej.

Jest współautorem ok. 110 prac oryginalnych z zakresu spektroskopii molekularnej i chemii obliczeniowej. Wypromował jednego doktora.

ABSTRACT

Chemical graph theory is a dynamically developing area of mathematical chemistry which is taught at Chemistry Departments of Polish Universities only seldomly. Especially, molecular graph enumeration, which is one of the oldest branch of chemical graph theory, begun by English mathematician Arthur Cayley's work *On the Mathematical Theory of Isomers* published in 1874, will always support and stimulate progress of chemistry. In this review, the most important theorem for graph enumeration, known as Pólya Hauptsatz, proven in 1930s by Hungarian and American mathematician George Pólya (1887–1985), is only illustrated. The review remainds early Henze i Blair results of alkanes enumerations as well as quite modern Robinson, Harary, and Balaban enumeration of chiral alkanes. Selected results found for benzenoid hydrocarbons are presented and through the famous Euler polyhedron rule a connection with enumeration of fullerenes and nanotubes is shown.

Key words: isomer, enumeration, fullerenes, graph theory

Słowa kluczowe: izomer, fulereny, teoria grafów, zliczanie izomerów

WSTĘP

Na przełomie lat 70. i 80. ubiegłego wieku, program studiów Wydziału Chemii UW nie obejmował problematyki zastosowań teorii grafów w chemii. W połowie lat 80. autor niniejszego artykułu szukał związków chemii z topologią i znalazł setki odnośników ze słowami kluczowymi: „topologia molekuły", „macierz topologiczna", „indeks topologiczny", itp. Większość prac z takimi słowami kluczowymi mieści się w granicach nazywanych *chemiczną teorią grafów*, która jest ważnym działem matematyki chemicznej. W Polsce nadal studenci wydziałów chemii nie są zapoznawani z chemiczną teorią grafów. Wynika to przede wszystkim z dość powszechnego przekonania pracowników akademickich polskich wydziałów chemicznych o jakościowym charakterze chemicznej teorii grafów i jej małej przydatności w zastosowaniach chemicznych.

Prace z zakresu chemicznej teorii grafów są publikowane w większości renomowanych czasopism. Dziedzina ta jest w szczególności specjalnością chemików bałkańskich i anglosaskich. Wśród znakomitości chemicznej teorii grafów należy wymienić A.T. Balabana, K. Balasubramaniana, P.W. Fowlera, A. Graovaca, I. Gutmana, R.B. Kinga, D.J. Kleina, P. Mezeya, L. Poglianiego, M. Randića, N. Trinajstića, i wielu innych. W chemicznej teorii grafów dwoje polskich teoretyków, M. Barysz i J. Cioslowski, także zostawiło wyraźny ślad.

Chemiczna teoria grafów obejmuje wiele zagadnień m.in.:

1. Problem wyznaczania liczby izomerów,
2. Charakterystykę związków chemicznych w oparciu o reprezentację molekuł w postaci grafów:
   - 2.1. kodowanie struktury molekuł[1],
   - 2.2. konstruowanie indeksów topologicznych[2],
   - 2.3. klasyfikację molekuł poprzez cechy grafu molekuły,
3. Korelacje pomiędzy indeksami topologicznymi a właściwościami molekuł (w tym aktywnością biologiczną) wchodzące w zakres metod QSAR (ang. *Quantitative Structure Activity Relationship*).

Chemicy teoretycy korzystają też z dziedziny, którą można by nazwać fizyczną teorią grafów – teorią grafów stosowaną w fizyce teoretycznej. W zakres tej teorii wchodzą przede wszystkim diagramy obrazujące różne rodzaje całek stosowanych w rachunku zaburzeń oraz grafy stosowane w zliczaniu różnych wkładów wyrażeń termodynamiki statystycznej. Zagadnienia te powinny być przedmiotem osobnego przeglądu napisanego przez teoretyka.

Niniejsza praca przeglądowa jest poświęcona skrótowemu omówieniu zagadnienia wyznaczania liczby (zliczania, enumeracji) izomerów. W artykule szczególną uwagę poświęcono węglowodorom benzenoidowym i fulerenom. W ten sposób arty-

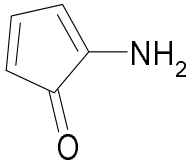
[1] kodowanie struktury molekuł to przyporządkowywanie molekułom ciągów liczb (znaków).
[2] indeks topologiczny – liczba (niezmiennik) przypisana grafowi molekuły.

kuł stanowi pewne uzupełnienie wcześniejszej ciekawej pracy przeglądowej Nowakowskiego [1], w której Czytelnik może znaleźć wiele istotnych informacji, terminów i definicji wykraczających poza ramy omawianego tutaj zagadnienia.

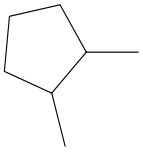
Istnieją różne definicje grafu. Jedna z nich brzmi następująco:

Niech V będzie pewnym niepustym (skończonym) zbiorem elementów, $V = \{v_1, v_2, ..., v_n\}$, natomiast $V \otimes V$ zbiorem kartezjańskim wszystkich par $e_{ij} = (v_i, v_j)$ elementów zbioru V, a $E \subset V \otimes V$ pewnym jego podzbiorem. Grafem **G** nazywamy wtedy parę **G** = (V, E), zbiór V nazywamy zbiorem wierzchołków grafu **G**, a zbiór E zbiorem jego krawędzi. Mówimy przy tym, że krawędź $e_{ij} = (v_i, v_j) \in E$ łączy wierzchołki i oraz j.

Takie abstrakcyjne sformułowanie, które nawet nie odnosi się do przestrzeni, w której zanurzony (narysowany) jest graf, niewiele mówi chemikom. Dlatego na potrzeby tego artykułu wystarczy abyśmy rozumieli graf jako punkty na płaszczyznie połączone liniami – podobnie jak we wzorze strukturalnym molekuły, w którym „zapomniano" oznaczyć atomy oraz pozaznaczać wiązania wielokrotne (Rysunek 1). Warto może jeszcze dodać, że w wypadku grafu kształt linii w zasadzie nie ma znaczenia.



2-Amino-cyklopenta-2,4-dienon



graf

Rysunek 1. Na potrzeby niniejszego artykułu możemy rozumieć graf jako zbiór punktów na płaszczyźnie połączonych liniami – podobnie jak we wzorze strukturalnym molekuły, w którym „zapomniano" oznaczyć atomy oraz pozaznaczać wiązania wielokrotne

WYZNACZANIE LICZBY IZOMERÓW

Teorię grafów do chemii wprowadził matematyk angielski Arthur Cayley (1821–1895) w swojej pracy *On the Mathematical Theory of Isomers* [2], w której podał m.in. liczbę alkoholi alifatycznych o liczbie atomów węgla od 1 do 6. Pisał on wtedy tak [2] (tekst tłumaczę wraz z oryginalnym błędem drukarskim $n = 4$ zamiast $n = 5$):

„... lecz dla $n = 4$, liczba znanych alkoholi jest = 2, zamiast przewidywanej liczby 8. Nie stanowi to oczywiście zarzutu w stosunku do teorii, jeśli teoretyczna liczba form przekracza liczbę znanych związków; te których brak mogą być po prostu nieznane; lub mogą one być tylko zdolne istnieć w możliwych, lecz nieosiągniętych warunkach fizycznych (na przykład temperatury); wtedy odstępstwo od teoretycznej liczby związków można uznać za argument na rzecz poprawnego przewidy-

wania teorii, która nie musi być modyfikowana. Lecz istnieje także możliwość, że diagramy, zamiast przedstawiać związki chemiczne, powinny uwzględniać pewne, jeszcze niepoznane, właściwości (molekuł); w tym wypadku teoria sprawdzałaby się tak dalece jak dalece opisuje (rzeczywistość), i wymagałaby modyfikacji".

Wątpliwości Cayleya, które dziś trudno nam zrozumieć, wynikają z tego, że w roku 1874 rysowanie wzorów strukturalnych molekuł nie było jeszcze w chemii w pełni ugruntowane [3]. W sensie współczesnej teorii grafów Cayley zliczał rozgałęzione drzewa (i liczby różnych wierzchołków w tych drzewach), zakładając jedno-jednoznaczną relację pomiędzy nimi a alkanami. Uzyskał on poprawne wyniki dla liczby atomów węgla $n = 1–11$ [4]. Dużo ważnych wyników dotyczących liczby różnych pochodnych alkanów było przedmiotem publikacji w latach 30. zeszłego stulecia [4]. Również obecnie podejmowane są zagadnienia zliczania pewnych wyróżnionych typów pochodnych alkanów np. problem liczby alkanów chiralnych i achiralnych [5]. Zauważmy, że mimo iż chiralność molekuł jest cechą ich trójwymiarowej struktury geometrycznej, o liczbie niektórych typów molekuł chiralnych (np. mających co najmniej jeden asymetryczny atom węgla), można mówić już na poziomie teorii grafów, która nie odwołuje się do (trójwymiarowej) geometrii. Można wtedy mówić o chiralności w sensie teorii grafów – *gt-chiralności*.

W latach 30. matematyk węgierski (a od 1940 r. także amerykański) George Pólya (1887–1985) udowodnił twierdzenie rozwiązujące problem zliczania związków chemicznych [6–10]. Twierdzenie to jest znane jako **twierdzenie Pólyi o zliczaniu** [11], a w literaturze światowej często jako **Pólya Hauptsatz** [12]. Twierdzenie to zostało w roku 1959 uogólnione przez de Bruijna [13]. Twierdzenie Pólyi odwołuje się do wyznaczania liczby klas równoważności grup permutacji grafów i ma przede wszystkim zasadnicze znaczenie dla współczesnej kombinatoryki [14] i matematycznej teorii grafów [15]. Poprzez swoje twierdzenie Pólya nie tylko podjął tematykę chemiczną rozpoczętą przez Cayleya, ale także nawiązał do słynnego **twierdzenia Cayleya o uniwersalności grup permutacji**, które mówi, że **każda grupa skończona jest izomorficzna z jakąś grupą permutacji**.

Ogólne sformułowanie twierdzenia Pólyi jest trudne, a o jego znaczeniu dla chemii niech zaświadczą raczej wyniki uzyskane na jego podstawie (podane poniżej). W wyniku analizy liczby izomerów uzyskuje się wielomian o współczynnikach odpowiadających liczbie danych izomerów i wykładnikach mówiących o typie izomeru. Na przykład dla chloropochodnych benzenu wielomian taki wygląda następująco [13]:

$$1x^0 + 1x^1 + 3x^2 + 3x^3 + 3x^4 + x^5 + x^6 \tag{1}$$

co oznacza, że jest jeden niepodstawiony benzen, jeden jednopodstawiony, trzy dwupodstawione, trzy trzypodstawione itd.

Tabela 1 przedstawia liczbę alkanów achiralnych i chiralnych oraz ich liczbę jeśli pominie się zjawisko izomerii optycznej [5]. Charakterystyczne jest, że wynik został uzyskany dzięki współpracy dwóch matematyków (Robinson i Harary) oraz

chemika (Balaban). Warto wspomnieć także, że liczby alkanów podane w ostatniej kolumnie są zgodne z tymi, które podali Henze i Blair nie odwołując się do twierdzenia Pólyi [16]. Problematyka liczby pochodnych alkanów jest nadal żywa – niedawno fizyk teoretyk (Bytautas) i matematyko-chemik (Klein) zliczyli liczbę acyklicznych izomerów węglowodorów o wzorze ogólnym C_nH_{2m} [17]. Przykładowo dla $n = 10$ i $m = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$ i 11, uzyskali odpowiednio liczbę izomerów 1, 17, 134, 524, 1283, 2083, 2388, 18914, 1072, 377 i 75 [17], gdzie ostatnia z liczb pokrywa się z liczbą izomerów dekanu, dla których chiralność została zignorowana (Tabela 1). Pokazali też, że przy $n \to \infty$ dla ustalonego nienasycenia ($n + 1 - m = \text{const.}$), liczba izomerów rośnie eksponencjalnie, natomiast dla ustalonej liczby atomów wodoru w cząsteczce ($2m = \text{const.}$) liczba izomerów wzrasta z potęgą n [17].

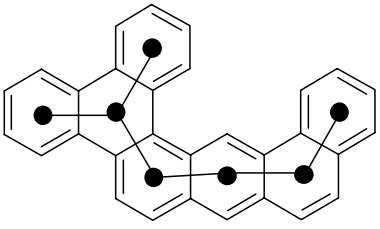
Tabela 1. Liczba alkanów C_nH_{2n+2}: achiralnych, chiralnych i alkanów, dla których chiralność została zignorowana [5]

n	ALKANY		
	achiralne	chiralne	chiralność zignorowana[1]
1	1	0	1
2	1	0	1
3	1	0	1
4	2	0	2
5	3	0	3
6	5	0	5
7	7	4	9
8	14	10	18
9	21	34	35
10	40	96	75
11	61	284	159
12	118	782	355
13	186	4225	802
14	365	6198	1858

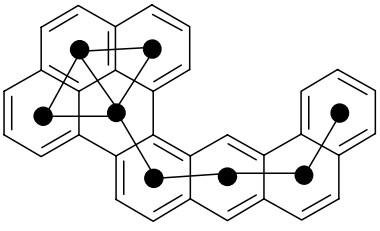
[1] wynik zgodny z uzyskanym w pracy [16].

Innym zagadnieniem związanym ze zliczaniem izomerów, budzącym wciąż żywe zainteresowanie, jest teoria węglowodorów benzenoidowych [18–21]. Jest to zazwyczaj teoria grafów, na którą narzuca się właściwości geometrii płaszczyzny euklidesowej. Dla matematyko-chemika (Balaban) ta wersja teorii ma trudno akcepto-

walne dziwactwa – za węglowodory benzenoidowe uznawane są tylko te, które można narysować na płaszczyźnie jako przylegające bokami sześciokąty foremne [21]. Zatem z jednej strony, w sensie tej teorii, węglowodory benzenoidowe mogą odpowiadać strukturom „fizycznie" niepłaskim, takim jak helikalny dibenzo[c,g]fenantren (pentahelicen) [21]. Z drugiej strony np. heksahelicen i większe heliceny (których rysunki na płaszczyźnie, zachowujące kąty 120°, prowadziłyby do nałożenia się nieprzylegających boków), już nie są uznawane za węglowodory benzenoidowe i przy zliczaniu są pomijane [21]. Często zatem podaje się, że nierozgałęzionych *kata*-skondensowanych izomerów heksacenu jest 24 [20], choć jest ich 25 (jeśli nie rozróżnia się enancjomerów) [18, 22]. Węglowodorem benzenoidowym też nie jest ani metylobenzen, ani fluoren, ani difenyl, ani węglowodory częściowo nasycone, gdyż w teorii węglowodorów benzenoidowych nie rozważa się innych figur niż połączone bokami sześciokąty foremne zanurzalne w płaszczyźnie (możliwe do narysowania na kartce papieru tak aby krawędzie sześciokątów nie przecinały się ani nie pokrywały) [21].



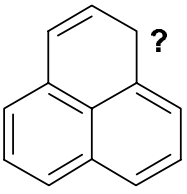
kata-skondensowany



peri-skondensowany

Rysunek 2. Przykład rozgałęzionego układu *kata*-skondensowanego i układu *peri*-skondensowanego wraz z zaznaczonymi grafami dualistycznymi

W teorii węglowodorów benzenoidowych m.in. klasyfikuje się i zlicza różne typy węglowodorów aromatycznych np. *kata*-skondensowane, czyli te, w których nie ma wierzchołka, do którego przylegają trzy sześciokąty i *peri*-skondensowane, czyli pozostałe (Rys. 2). Wśród *kata*-skondensowanych można dalej wyróżnić i zliczać rozgałęzione, czyli takie w których są sześciokąty, do których przylegają trzy inne sześciokąty, i nierozgałęzione [21]. Można też klasyfikować np. węglowodory kekulénowskie, to jest takie, dla których można podać struktury Kekulégo (jak naftalen), i nie-kekulénowskie – te które ich nie mają (jak fenalen czyli trzy skondensowane sześciokąty (Rys. 3). W naturze węglowodory nie-kekulénowskie są niestabilne [23]. Tabela 2 podaje przykład zliczeń węglowodorów benzenoidowych *kata*-skondensowanych (w tym nierozgałęzionych) i *peri*-skondensowanych (w tym tych mających strukturę Kekulégo) [19, 21].



Rysunek 3. Fenalen – węglowodór benzenoidowy nie mający struktury Kekulégo

Dzięki temu, że do teorii grafów wprowadzona jest geometria, mówi się też o symetrii węglowodorów benzenoidowych [21]. Prosty zabieg polegający na postawieniu wierzchołka w środku każdego sześciokąta i połączeniu krawędziami wierzchołków sześciokątów sąsiadujących (Rys. 2), czyli budowa grafu dualnego[3], przenosi teorię węglowodorów benzenoidowych ponownie na teren czystej (niegeometrycznej) teorii grafów [18].

W roku 1990 Herndon zrezygnował z założenia o konieczności zanurzenia w płaszczyźnie grafów węglowodorów benzenoidowych (poliheksów) i zliczył poszczególne typy izomerów (Kekulégo) uwzględniając układy chiralne i formy mezo (Tabela 3) [24]. Badania Herndona (Tabela 3) wykazują, że liczba struktur pominiętych przy założeniu zanurzalności w płaszczyźnie wzrasta ze wzrostem liczby skumulowanych pierścieni, liczba układów „fizycznie" płaskich jest znacznie mniejsza od niepłaskich, i że wśród węglowodorów aromatycznych pary enancjomerów powinny być rozpoznawane często [22], choć prawdopodobnie jedynym przykładem

[3] W teorii węglowodorów benzenoidowych rozróżnia się grafy dualne i dualistyczne. Grafem dualnym (ang. *dual graf* lub *inner dual graf*) jest graf powstały przez postawienie wierzchołków wewnątrz każdego pierścienia i połączenie wierzchołków sąsiadujących pierścieni krawędziami. Grafem dualistycznym (ang. *dualist graf*) jest graf dualny, w którym wierzchołki leżą w środkach sześciokątów foremnych a kąty pomiędzy krawędziami grafu odzwierciedlają geometrię grafu węglowodoru benzenoidowego (możliwe są tylko kąty będące wielokrotnością 60°, Rys. 2).

znanym wszystkim jest hexahelicen [25]. Wyróżnienie „fizycznie" płaskich węglowodorów benzenoidowych [24] jest równocześnie wyborem molekuł, które z największym powodzeniem powinna opisywać teoria Hückela.

Tabela 2. Liczba dwóch podstawowych klas węglowodorów benzenoidowych: *kata*-skondensowanych i *peri*-skondensowanych w zależności od liczby skumulowanych sześciokątów [21, 19]

n	LICZBA WĘGLOWODORÓW BENZENOIDOWYCH			
	kata-skondensowane		*peri*-skondensowane	
	nierozgałęzione	wszystkie	kekulénowskie	wszystkie
1	1	1	0	0
2	1	1	0	0
3	2	2	0	1
4	4	5	1	2
5	10	12	3	10
6	24	36	15	45
7	67	118	72	213
8	182	441	353	1024
9	520	1489	1734	5016
10	1474	5572	8535	24514
11	4248	21115	41754	120114
12	12196	81121	*	588463
13	35168	(315075)*	*	(2883181)*
14	101226	*	*	*
15	291565	*	*	*

* liczba nieznana w dniu publikacji odnośnej pracy.
(.) wynik niepewny w dniu publikacji odnośnej pracy.

Tabela 3. Liczby izomerów (Kekulégo) przy uwzględnieniu, że grafy węglowodorów benzenoidowych nie muszą być zanurzone w płaszczyźnie [24]

n	poliheksów	grafitowe	niepłaskie	płaskie	pary enacjo-merów	formy mezo niepła-skie	wszystkie
kata-skondensowane							
3	2	2	0	2	0	0	2
4	5	5	1	4	1	0	6
5	12	12	4	8	4	0	16
6	37	36	21	16	22	3	63
7	123	118	83	40	104	4	252
8	446	411	354	92	531	10	1164
9	1689	1489	1452	237	2559	21	5376
10	6693	5572	6093	600	12882	47	26411
peri-skondensowane							
4	1	1	0	1	0	0	1
5	3	3	0	3	0	0	3
6	15	15	4	11	4	0	3
7	72	72	38	34	39	4	116
8	361	353	242	119	287	11	704
9	1824	1734	1432	392	1944	22	4302
10	9332	8535	7977	1355	12454	70	26333

Ponieważ liczba publikacji na temat węglowodorów benzenoidowych przekracza liczbę znanych molekuł tego typu (szacowaną na niewiele ponad 300 [21]), można by kąśliwie powiedzieć, że zliczanie struktur benzenoidowych jest zabawą intelektualną mającą niewiele wspólnego z chemią. Taka ocena byłaby jednak pochopna, gdyż uwzględnienie oprócz sześciokątów także pięciokątów (i innych wielokątów) prowadzi wprost do grafów fulerenów i nanorurek – jednego z najbardziej spektakularnych odkryć chemii końca XX w. [26–28].

To właśnie dzięki teorii grafów można się przekonać, że jest 1812 grafów klasycznych fulerenów C_{60} zbudowanych z 12 pięciokątów i 20 sześciokątów [29–31]. Klasyczny fuleren ma 12 pięciokątów, a pozostałe ściany są sześciokątami [31]. Liczba 12. pięciokątów wynika ze słynnej reguły Eulera (1707–1783), (szwajcarskiego matematyka pracującego większą część życia w Petersburgu [32]) dla wielościanów (homeomorficznych ze sferą). Reguła ta jest prawdopodobnie jednym

z pierwszych twierdzeń topologii (i teorii grafów), traktowanym przez samego Eulera jako twierdzenie geometrii elementarnej [33]:

$$Sc–K + W = 2 \tag{2}$$

gdzie Sc – jest liczbą ścian,
K – jest liczbą krawędzi,
zaś W – jest liczbą wierzchołków,
lub w wersji ogólniejszej [34]:

$$Sc–K + W = (2–Dz) \tag{3}$$

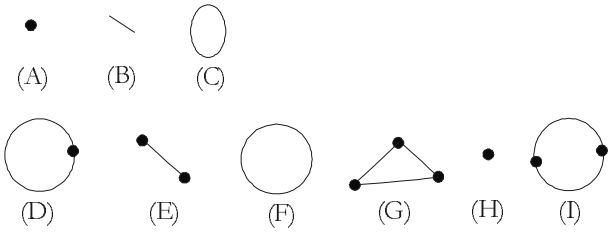
gdzie Dz – jest liczbą dziur w sferze.

Twierdzenie Eulera jest znane chemikom w postaci reguły Gibbsa sformułowanej w 1874 r. przez termodynamika amerykańskiego J.W. Gibbsa (1839–1903) dla układu, w którym nie biegnie żadna reakcja chemiczna [35]:

$$Ss–S + F = 2 \tag{4}$$

gdzie Ss – jest liczbą stopni swobody, (=W)
S – jest liczbą składników, (=K)
zaś F – jest maksymalną liczbą faz w równowadze (=Sc).

Aby odpowiadało ono twierdzeniu Eulera trzeba przyjąć, że liczba stopni swobody (Ss) to liczba wierzchołków grafu (W), liczba składników (S) to liczba krawędzi grafu (K), a maksymalna liczba faz w równowadze (F) to liczba ścian grafu (Sc – czyli liczba obszarów na które graf dzieli płaszczyznę) (Rys. 4).



Rysunek 4. Grafy układów w równowadze termodynamicznej odpowiadające regułom Gibbsa (Ss–S + F = 2) i Eulera. (A) wierzchołki – liczba stopni swobody (Ss), (B) krawędzie – liczba składników (S), (C) oddzielone obszary – liczba faz (F), (D) 1 – 1 + 2 = 2 dwie fazy (np. stała i ciekła) oraz jeden składnik (np. woda), układ ma jeden stopień swobody, (E) 2 – 1 + 1 = 2 jedna faza (np. para) oraz jeden składnik (np. woda), układ ma dwa stopnie swobody, (F) 0 – 1 + 2 = 1 ≠ 2 nie istnieje układ dwufazowy, jednoskładnikowy nie mający stopni swobody, (G) 3 – 3 + 2 = 2 dwie fazy, trzy składniki, trzy stopnie swobody, (H) 1 – 0 + 1 = 2 próżnia w równowadze termodynamicznej ma jeden stopień swobody, (I) 2 – 2 + 2 = 2 dwie fazy (np. stała i ciekła) dwa składniki (np. woda i alkohol), układ ma dwa stopnie swobody

Dla dowolnego wielościanu o trzech krawędziach wychodzących z każdego wierzchołka (tak jak dla fulerenów) każda krawędź kończy się dwoma wierzchołkami, a z każdego z nich wychodzą trzy krawędzie, zatem W = 2/3K. Z drugiej strony każda krawędź jest granicą dwóch ścian K = $1/2\Sigma nf_n$, a Sc = Σf_n (gdzie f_n oznacza n-kąt), dlatego [36]:

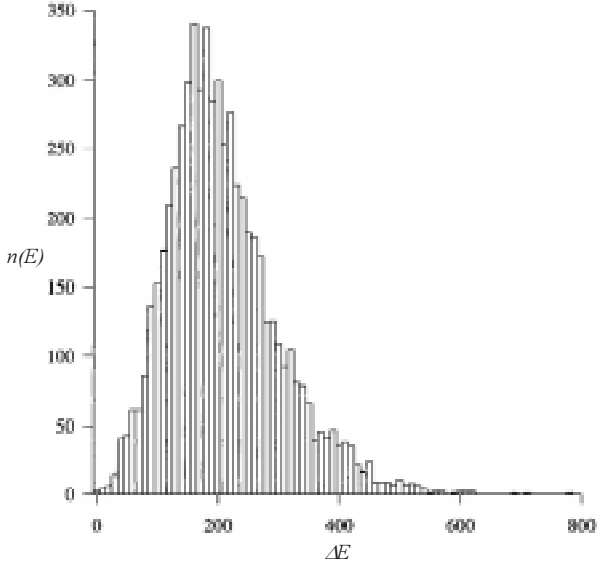
$$2 = \mathrm{Sc} - \mathrm{K} + \mathrm{W} = \mathrm{Sc} - 1/3\mathrm{K} = \Sigma nf_n - 1/6\Sigma nf_n: \tag{5}$$

skąd wynika kolejne twierdzenie Eulera pozwalające zdefiniować klasyczny fuleren [36]:

$$\Sigma(6 - n)f_n = 12 \tag{6}$$

Dla fulerenów zbudowanych wyłącznie z pięciokątów i sześciokątów, twierdzenie to nie nakłada żadnego ograniczenia na liczbę sześciokątów i mówi, że liczba pięciokątów wynosi dokładnie 12 [36].

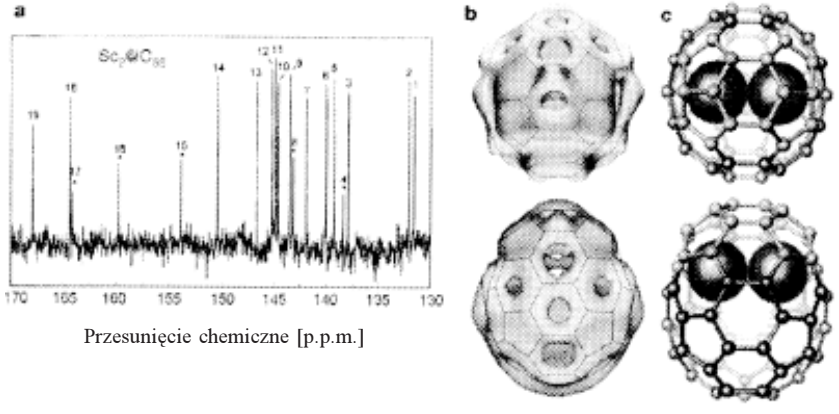
Dla liczby atomów węgla równej 64, 66, 68, 70 grafów klasycznych fulerenów jest odpowiednio 3464, 4478, 6332, 8149 [37], a dla n = 116 jest ich 1207119 [38]. Z macierzy sąsiedztwa grafów fulerenów C_{60} można generować przybliżone współrzędne przestrzenne atomów [np. 39], a dalej optymalizować strukturę i energię całkowitą izomerów metodami chemii kwantowej [38, 40, 41]. Tak porównano ze sobą stabilność wszystkich 1812 izomerów buckminsterfulerenu [40]. Podobnie poddano analizie metodami chemii kwantowej 8148 izomerów C_{118} i 10744 izomery C_{120} [41], oraz 6063 izomery C_{116} [38] (Rys. 5).



Rysunek 5. Rozkład energii 6047 izomerów C_{116} spełniających regułę izolowanego pięciokąta w odniesieniu do energii najstabilniejszego izomeru. Słupki odpowiadają ΔE = ±5 kcal/mol [38]

Dzięki analizie liczby struktur kekulénowskich 1812 fulerenów można było pokazać, że dwadzieścia spośród 1812 izomerów ma liczbę struktur kekulénowskich przekraczającą tę wyznaczoną dla buckminsterfulerenu (12500), lecz mimo to nie są one od niego stabilniejsze [42]. Natomiast ikosaedryczny buckminsterfuleren jako jedyny ma kekulénowską strukturę Friesa – wszystkie sześciokąty mają po trzy naprzemienne wiązania podwójne, a wszystkie pięciokąty nie mają ani jednego takiego wiązania [42].

Pięciokąty grafu buckminsterfulerenu są od siebie odizolowane sześciokątami [43]. Okazuje się, że dla najtrwalszego izomeru C_{70} obowiązuje ta sama zasada znana jako zasada izolowanego pięciokąta (ang. *isolated pentagone rule*, IPR [43, 44]). Wygląda na to, że w naturze istnieją przede wszystkim fulereny spełniające zasadę izolowanego pięciokąta [45–48]. Znane są jednak grafy fulerenowe spełniające tę regułę, np. dla C_{72} i C_{74} [31], a odpowiadające im izomery wykryto jedynie jako endohedralne metalofulereny [49]. Prawdopodobną przyczyną niestabilności nieendohedralnego C_{72}, spełniającego zasadę izolowanego pięciokąta, jest obecność w jego grafie dwóch podgrafów odpowiadających płaskiej molekule koronenu [50]. Natomiast przypuszczalną przyczyną niestabilności nieendohedralnego C_{74}, spełniającego zasadę izolowanego pięciokąta jest to, że powinien on być dwurodnikiem [51]. Obecność atomu metalu wewnątrz takich molekuł C_{72} i C_{74} stabilizuje zarówno odkształcenie fragmentów koronenowych jak i sprzyja utworzeniu stanu zamkniętopowłokowego [52]. Od niedawna znane są też endohedralne metalofulereny, np. $Ca@C_{72}$ [53], $Sc_2@C_{66}$ [54] oraz $Th@C_{66}$ [55], łamiące regułę izolowanego pięciokąta (Rys. 6).



Rysunek 6. Struktura endohedralnego metalofulerenu $Sc_2@C_{66}$ nie spełniającego zasady izolowanego pięciokąta [54]

Zasada izolowanego pięciokąta ma sens fizyczny [56]. Jeśli weźmiemy dwa pięciokąty połączone bokiem (układ pentalenowy) to:

1. układ ten nie jest aromatyczny gdyż ma $4k = 8$ elektronów typu π,
2. pięciokąty faworyzują powstawanie powierzni wypukłych, a w wypadku dwóch pięciokątów obok siebie generowana wypukłość powoduje za dużą deformację otaczającego układu skumulowanych pierścieni benzenowych (sześciokątów).

Klein i Liu udowodnili następujące twierdzenie izolowanego pięciokąta dla klasycznych fulerenów (ang. *IPR fullerene theorem*) [57, 58]:

„dla każdej parzystej liczby wierzchołków $v \geq 70$ istnieje co najmniej jeden fuleren spełniający regułę izolowanego pięciokąta, a jedynym fulerenem o liczbie wierzchołków $v < 70$ spełniającym regułę IPR jest ścięty ikosahedron $v = 60$".

Udowodnili oni także twierdzenie mówiące [57]:

„graf fulerenu istnieje dla każdej parzystej liczby wierzchołków $v \geq 24$, a jedynym grafem fulerenu o $v < 24$ jest graf dodekahaeronu".

Tabela 4. Liczba i symetria wybranych fulerenów o liczbie wierzchołków od 60 do 90 [56]

n	Liczba 5-kątów	Liczba 6-kątów	Liczba struktur IPR	Symetria struktur IPR	Liczba typów wierzchołków[a]
60	12	20	1	I_h	1
70	12	25	1	D_{5h}	5
72	12	26	1	D_{6h}	4
74	12	27	1	D_{3h}	9
76	12	28	2	T_d^d, D_2	19(D_2)
78	12	29	5(4+1)	D_{3h}(2), D_3, C_{2v}(2)	13(D_3), 21 lub 22(C_{2v})
80	12	30	7	I_h^d, D_{5d}, D_{5h}, C_{2v}(2), D_3, D_2	20(D_2)
82	12	21	9	C_2(3), C_S(3), C_{3v}(2), C_{2v}	41(C_2)
84	12	32	24(3+21)	od C_1 do T_d	11(D_{2d}) 11(D_2)
86	12		19[a]		
88	12		35[a]		
90	12	35	46	C_1(18), C_2(14), C_{2v}(6), i inne	
92	12		86[a]		
94	12		134[a]		
96	12		187[a]		
98	12		259[a]		
100	12		450[a]		
102	12		616[a]		

[a] wierzechołki różnych typów nie mogą być wzajemnymi obrazami w izometriach
[b] [47]

Tabela 4 przedstawia liczbę i symetrię niektórych klasycznych fulerenów o liczbie wierzchołków od 60 do 102 [47, 56].

Każdy klasyczny fuleren C_n ($n < 60$ lub $60 < n < 70$) łamie zasadę izolowanego pięciokąta, bo dla tych wartości nie ma grafów spełniających zasadę izolowanego pięciokąta. Ten prosty fakt uświadamia, że reguła ta ma jedynie charakter pomocniczy znajdujący zastosowanie przy wstępnej selekcji najbardziej prawdopodobnych spośród wielu możliwych struktur [38, 40, 41, 47]. Przykład C_{72} spełniającego zasadę pięciokąta lecz niestabilnego wskazuje, że równie pomocniczy charakter miałaby zasada nieobecności podgrafu koronenu lub ogólniej grafu koronoidowego, czyli układu benzenoidowego z dziurą [21], odpowiadającego molekule „fizycznie" płaskiej. Choć im większy byłby graf koronoidowy tym mniejsza byłaby energia wygięcia takiego układu.

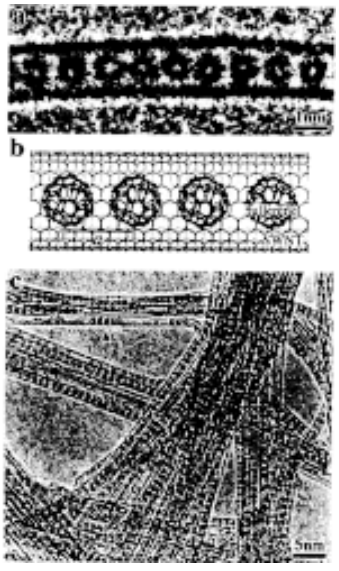
Sceptycy mogą zarzucać teorii grafów wspieranej metodami chemii kwantowej wysiłek niewspółmierny do otrzymanego wyniku – 1811 obliczonych izomerów innych niż buckminsterfuleren w zasadzie nie powinno istnieć w zwykłych warunkach [40]. Izomer o energii najbliższej energii buckminsterfulerenu, otrzymany przez przemieszczenie dwóch atomów [59], byłby mniej stabilny aż o ok. 160 kJ/mol [40], natomiast najmniej stabilny, cylinder grafitowy zakryty czaszą połowy dwudziestościanu, byłby mniej stabilny o ok. 2400 kJ/mol [40]. Z drugiej stony historia odkrycia fulerenów uczy, że z pozoru absurdalne okazuje się realne. Zatem jeśli chcemy kreatywnie tworzyć nowe materiały, warto poznać granice jakie wyznacza nam Natura.

Na koniec warto jeszcze podkreślić dwie sprawy. Po pierwsze to, że teoria grafów ma zasadnicze znaczenie przy wprowadzaniu klasyfikacji i nazewnictwa związków, w szczególności nomenklatury fulerenów [60–62]. Po drugie zaś to, że dla problemu zliczania izomerów fundamentalne znaczenie ma zastosowanie komputerów i efektywnych algorytmów enumeracji grafów [np. 1, 19, 20, 24, 37–39, 63, 64]. Jest tak między innymi dlatego, że w większości wypadków nie znaleziono jeszcze funkcji tworzących grafów węglowodorów benzenoidowych niezbędnych do ich zliczania na podstawie twierdzenia Pólyi o zliczaniu [19, 20]. Z drugiej zaś strony także samo znalezienie funkcji tworzących dla małych fulerenów, C_{20}–C_{50}, wymagało bardzo efektywnych algorytmów i wielodniowych (w 1994 r.) obliczeń [64]

Każdy ze wzmiankowanych w tej pracy kierunków badań jest nadal kontynuowany: np. problemy symetrii i zliczania molekuł [65, 66], zliczanie grafów chiralnych [67, 68], zliczanie węglowodorów benzenoidowych [69–72] i nowych typów węglowodorów złożonych z samych sześciokątów [74–75], lub siedmiokątów i pięciokątów [76], nowych rodzajów klastrów węglowych [77, 78], wśród których dużo prac jest poświęconych fulerenom o kształcie torusa [79–83].

Jesteśmy świadkami eksplozji zainteresowań nowymi formami klastrów węglowych: nanorurek np. [84–87], fulerenów dotowanych krzemem [88, 89] i formami tak egzotycznymi jak fulereny cebulowe np. [90] czy upakowane wewnątrz nanorurki jako jednowymiarowy kryształ np. [91] (Rys. 7), itp. Zagadnienia te w natural-

ny sposób generują nowe problemy z pogranicza teorii grafów i chemii jak np. zliczanie molekuł będących nakryciami (ang. *cap*) nanorurek [92]. Na tym tle widać, że potrzeba refleksji nad liczbą możliwych nowych typów struktur (nie tylko węglowych [93]), a zarazem konieczność selekcji i klasyfikacji tych struktur, wiąże chemię z teorią grafów węzłem nierozerwalnym [94].



Rysunek 7. Obraz otrzymany za pomocą tunelowego mikroskopu elektronowego wysokiej rozdzielczości i schemat ideowy nanorurki „nabitej" buckminsterfulerenami [89]

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] J. Nowakowski, Wiad. Chem. 2000, **54**, 371.

[2] „but $n = 4$, the number of known alkohols is = 2, instead of the foregoing theoretic number 8. It is of caurse, no objection to the theory that the number of theoretic forms should exceed the number of known compounds; the missing ones may be simply unknown; or they may be only capable of existing under conceivable, but unattained, physical conditions (for instance, of temperature); and if defect from the theoretic number of compounds can be thus accounted for, the theory holds good without modification. But it is also possible that diagrams, in order that they may represent chemical compounds, may be subject to some as yet undetermined conditions; viz. in this case the theory would stand good as far as it goes, but would require modification". A. Cayley, Philosoph. Mag., 1874, **67**, 444.

[3] R. Mierzecki, *Historyczny Rozwój Pojęć Chemicznych*, PWN, Warszawa, 1985.

[4] A.T. Balaban, F. Harary, *Early History of the Interplay between Graph Theory an Chemistry* [w:] *Chemical Applications of Graph Theory* i literatura tam cytowana, A.T. Balaban (Ed.), Academic Press, London 1976.

[5] R.W. Robinson, F. Harary, A.T. Balaban, Tetrahedron, 1976, **32**, 355.
[6] G. Pólya, Compte Rendu Acad. Sci. Paris, 1935, **201**, 1167.
[7] G. Pólya, Z. Kristallogr., (A) 1936, **93**, 415.
[8] G. Pólya, Compte Rendu Acad. Sci. Paris, 1936, **202**, 1554.
[9] G. Pólya, Vierteljschr. Naturforsch. Ges. Zürich, 1936, **81**, 243.
[10] G. Pólya, Acta Math., 1937, **68**, 145.
[11] N.G. de Bruijn, Indag. Math., 1959, **21**, 59.
[12] A. Marlewski, *Algebra i teoria grafów dla studentów politechnik*, Wydawnictwo Politechniki Poznańskiej, Poznań 1989.
[13] F. Harary, E.M. Palmer, R.W. Robinson, R.C. Read, *Pólya's Contribution to Chemical Enumeration* i literatura tam cytowana, [w:] *Chemical Applications of Graph Theory*, A.T. Balaban (Ed.), Academic Press, London 1976.
[14] W. Lipski, W. Marek, *Analiza Kombinatoryczna*, PWN, Warszawa 1986.
[15] F. Harary, E.M. Palmer, *Graphical Enumeration*, Academic Press, New York, 1973, tłumaczenie rosyjskie, Mir, Moskwa 1977.
[16] H.R. Henze, C.M. Blair, J. Am. Chem. Soc., 1931, **53**, 3077.
[17] L. Bytautas, D.J. Klein, Croat. Chem. Acta, 2000, 73, 331.
[18] A.T. Balaban, F. Harary, Tetrahedron, 1968, **24**, 2505.
[19] A.T. Balaban, J. Brunvoll, J. Cioslowski, B.N. Cyvin, S.J. Cyvin, I. Gutman, He Wenchen, He Wenjie, J.V. Knop, M. Kočević, W.R. Müller, K. Szymanski, R. Tošić, N. Trinajstić, Z. Naturforsch., 1987, **42a**, 863.
[20] J. Cioslowski, J. Comput. Chem., 1987, **8**, 906.
[21] I. Gutman, S.J. Cyvin, *Introduction to the Theory of Benzenoid hydrocarbons*, Springer, Berlin 1989.
[22] J. Cioslowski, J.Cz. Dobrowolski, Chem. Phys. Lett., 2003, **371**, 317.
[23] E. Clar, *Polycyclic Hydrocarbons*, Academic Press, New York, 1964.
[24] W.C. Herndon, J. Am. Chem. Soc., 1990, **112**, 4546.
[25] J.Cz. Dobrowolski, J. Mol. Struct., 2003, **651–653**, 607.
[26] H.W. Kroto, J.R. Heath, S.C.O'Brian, R.F. Curl, R.E. Smalley, Nature, 1985, **318**, 162.
[27] R.E. Smalley, Rev. Modern Phys., 1997, **69**, 723.
[28] A. Huczko, *Fulereny*, PWN, Warszawa 2000.
[29] D.E. Manolopoulos, Chem. Phys. Lett., 1992, **192**, 330.
[30] X. Liu, G. Schmalz, D.J. Klein, Chem. Phys. Lett., 1992, **192**, 331.
[31] P.W. Fowler, D.E. Manolopoulos, *An Atlas of Fullerenes*, Oxford U. Press, Oxford 1995.
[32] M. Kordos, *Wykłady z historii matematyki*, WSzP, Warszawa 1994.
[33] L. Euler, *Elementa doctrinae solidorum*, Novi Comm, Acad. Sci. Imp. Petr., 1752/53, 4. wyd. 1758, str. 109–140.
[34] W.G. Bołtianski, W.A. Jefremowicz, *Zarys podstawowych pojęć topologii*, Biblioteczka Matematyczna nr. 22, PZWS, Warszawa 1965.
[35] K. Gumiński, *Termodynamika*, PWN, Warszawa 1982.
[36] F. Chung, S. Sternberg, Am. Scientist,1993, **81**, 56.
[37] D. Babić, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 1997, **37**, 920.
[38] Y. Achiba, P.W. Fowler, D. Mitchell, F. Zerbetto, J. Phys. Chem. A, 1998, **102**, 6835.
[39] T. Pisanski, B. Plestenjak, A. Graovac, Croat. Chem. Acta., 1985, **68**, 283.
[40] S.J. Austin, P.W. Fowler, D.E. Manolopoulos, G. Orlandi, F. Zerbetto, J. Phys. Chem., 1995, **99**, 8076.
[41] P.W. Fowler, T. Heine, F. Zerbetto, J. Phys. Chem. A, 2000, **104**, 9625.

[42] S.J. Austin, P.W. Fowler, P. Hansen, D.E. Manolopoulos, M. Zheng, Chem. Phys. Lett., 1994, **228**, 478.
[43] H.W. Kroto, Nature, 1987, **329**, 529.
[44] T.G. Schmalz, W.A. Seitz, D.J. Klein, G.E. Hite, J. Am. Chem. Soc., 1988, **110**, 1113.
[45] F.N. Diedrich, R. Ettl, Y. Rubin, R.L. Whetten, R. Beck, M. Alvarez, S. Anz, D. Sensharma, F. Wudl, K.C. Khemani, A. Koch, Science, 1991, **252**, 548.
[46] K. Kikuchi, N. Nakahara, M. Honda, S. Suzuki, K. Saito, H. Shiromaru, K. Yamauchi, I. Ikemoto, T. Kuramochi, S. Hino, Y. Achiba, Chem. Lett., 1991, **9**, 1607.
[47] J. Cioslowski, N. Rao, D. Moncrieff, J. Am. Chem. Soc., 2000, **122**, 8265.
[48] B. Cao, M. Hasegawa, K. Okada, T. Tomiyama, T. Okazaki, K. Suenaga, H. Shinohara, J. Am. Chem. Soc., 2001, **123**, 9679.
[49] T.S.M. Wan, H.-W. Zhang, T. Nakane, Z. Xu, M. Inakuma, H. Shinohara, K. Kobayashi, S. Nagase, J. Am. Chem. Soc., 1998, **120**, 6806.
[50] K. Raghavachari, Z. Phys. D, 1993, **26**, 261.
[51] S. Stevenson, P. Burbank, K. Harich, Z. Sun, H.C. Dorn, P.H.M. van Loosdrecht, M.S. de Vries, J.R. Salem, C.-H. Kiang, R.D. Johnson, D.S. Bethune, J. Phys. Chem. A, 1998, **102**, 2833.
[52] V.I. Kovalenko, A.R. Khamatgalimov, 6th Biennal International Workshop – Fullerenes and Atomic Clusters, St. Petersburg, 30 VI–4 VII, 2003.
[53] K. Kobayashi, S. Nagase, M. Yoshida, E. Osawa, J. Am. Chem. Soc.,1997, 119, 12693.
[54] C.-R. Wang, T. Kai, T. Tomiyama, T. Yoshida, Y. Kobayashi, E. Nishibori, M. Takata, M. Sakata, H. Shinohara, Nature, 2000, **408**, 426.
[55] K. Akiyama, K. Sueki, Y. Miyake, K. Tsukada, T. Yaita, H. Haba, M. Asai, Y. Nagame, K. Kikuchi, M. Katada, H. Nakahara, 6th Biennal International Workshop – Fullerenes and Atomic Clusters, St. Petersburg, 30 VI–4 VII, 2003.
[56] R.B. King, J. Math. Chem., 1998, **23**, 197.
[57] D.J. Klein, X. Liu, J. Math. Chem., 1992, **11**, 199.
[58] D.J. Klein, X. Liu, Int. J. Quant. Chem.: Quant. Chem. Symp., 1994, **28**, 501.
[59] A.J. Stone, D.J. Wales, Chem. Phys. Lett., 1986, **128**, 501.
[60] A.L. Goodson, C.L. Gladys, D.E. Worst, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 1995, **35**, 969.
[61] E.W. Godly, R. Taylor, Pure Apll. Chem., 1997, **69**, 1411.
[62] M. Deza, P.W. Fowler, M. Shtogrin, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 2003, **43**, 595.
[63] J.V. Knop, W.R. Müler, K. Szymanski, N. Trinajstić, *Computer Generation of Certain Classes of Molecules*, SKTH/Kemija u Industriji, Zagreb, 1985.
[64] K. Balasubraminian, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 1994, **34**, 421.
[65] S. Fujita, *Symmetry and Combinatorial Enumeration in Chemistry*, Springer–Verlag, Berlin 1992.
[66] S. Fujita, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 2000, **40**, 135.
[67] R.M. Nemba, A. Emadak, C.R. Chemie, 2002, **5**, 533.
[68] R.M. Nemba, A. Emadak, J. Integer Sequen., 2002, **5**, 1.
[69] B. Winkler, C.J. Pickard, V. Milman, W.E. Klee, G. Thimm, Chem. Phys. Lett., 1999, **312**, 536.
[70] B. Winkler, C.J. Pickard, V. Milman, W.E. Klee, G. Thimm, Chem. Phys. Lett., 2001, **337**, 36.
[71] M. Vöge, A.J. Guttmann, I. Jensen, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 2002, **42**, 456.
[72] G.C. Cash, J.R. Dias, Z. Naturforsh, 2002, **57a**, 650.
[73] J.Cz. Dobrowolski, J. Chem. Inf. Comp. Sci., 2002, **42**, 490.
[74] A. Misra, D.J. Klein, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 2002, **42**, 456.
[75] D.J. Klein, A. Misra, Commun. Math. Comp. Chem. MATCH, 2002, **46**, 45.
[76] M. Deza, P.W. Fowler, M. Shtorigin, K. Vietze, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 2000, **40**, 1325.
[77] D.J. Klein, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 1993, **34**, 453.

[78] D.J. Klein, H. Zhu, *All-Conjugated Carbon Species*, [w:] *From Chemical Topology to Three--Dimensional Geometry*, A.T. Balaban (Ed.), Plenum Press, New York 1997.
[79] M. Yoshida, M. Fujita, P.W. Fowler, E.C. Kirby, J. Chem. Soc. Faraday Trans., 1997, **93**, 1037.
[80] E.C. Kirby, T. Pisanski, J. Math. Chem., 1998, **23**, 151.
[81] I. László, A. Rassat, P.W. Fowler, A. Graovac, Chem. Phys. Lett., 2001, **342**, 369.
[82] I. László, A. Rassat, Int. J. Quantum. Chem., 2001, **84**, 136.
[83] M.V. Diudea, Bull. Chem. Soc. Jpn., 2002, **75**, 487.
[84] S. Ijima, Nature, 1991, **354**, 56.
[85] H. Terrones, M. Terrones, E. Hernández, N. Gobert, J.-C. Charlier, P.M. Ajayan, Phys. Rev. Lett., 2000, **84**, 1716.
[86] C.N.R. Rao, B.C. Satishkumar, A. Govindaraj, M. Nath, ChemPhysChem, 2001, **2**, 78.
[87] Y. Zhao, R.E. Smalley, B.I. Yakobson, Phys. Rev., 2002, **B66**,195409-1.
[88] C.-C. Fu, M. Weissmann, M. Machado, P. Ordejón, Phys. Rev., 2001, **B63**, 085411-1.
[89] P.A. Marcos, J.A. Alonso, L.M. Molina, A. Rubio, M.J. López, J. Chem. Phys., 2003, **119**, 1127.
[90] I. Narita, T. Oku, K. Sugamuma, K. Hiraga, E. Aoyagi, J. Mater. Chem., 2001, **11**, 1761.
[91] K. Hirahara, S. Bandow, K. Suenaga, H. Kato, T. Okazaki, H. Shinohara, S. Ijima, Phys. Rev., 2001, **B64**, 115420-1.
[92] G. Brinkmann, U. v. Nathusius, A.H.R. Palser, Discrete Appl. Math., 2002, **116**, 55.
[93] H. Dodziuk, *Introduction to Supramolecular Chemistry*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2002.
[94] K. Balasubraminian, Chem. Rev., 1985, **85**, 599.

Praca wpłynęła do Redakcji 2 grudnia 2005

WIADOMOŚCI chemiczne 2006, **60**, 3-4
PL ISSN 0043-5104

NARZĘDZIA CHEMII KOMBINATORYCZNEJ. CZ. 4. SYNTEZA ASYMETRYCZNA NA FAZIE STAŁEJ

TOOLS FOR COMBINATORIAL CHEMISTRY. PART 4. SOLID PHASE ASYMMETRIC SYNTHESIS

Ryszard Łaźny, Aneta Nodzewska, Beata Żabicka

Instytut Chemii, Uniwersytet w Białymstoku
ul. Hurtowa 1, 15-399 Białystok
e-mail: lazny@uwb.edu.pl

Abstract
Spis skrótów i akronimów
Wstęp
1. Podstawowe definicje z zakresu syntezy asymetrycznej; 1.1. Zalety syntezy asymetrycznej na nośnikach
2. Chiralne pomocniki w syntezie na fazie stałej; 2.1. Pochodne oksazolidyny; 2.1.1. Oksazolidynony Evansa; 2.1.2. Oksazolina; 2.2. Aminy i hydrazyny; 2.3. Sulfotlenki, amidy sulfinylowe, sulfoksyiminy; 2.4. Pochodne węglowodanowe (cukrowe) i alkoholowe; 2.5. Różnorodne; 2.6. Podsumowanie
3. Chiralne katalizatory w syntezie na fazie stałej; 3.1. Katalizatory immobilizowane na fazie stałej; 3.1.1. Tworzenie wiązań węgiel–węgiel; 3.1.2. Tworzenie wiązań węgiel–wodór; 3.1.3. Tworzenie wiązań węgiel–heteroatom; 3.1.4. Asymetryczna kataliza przeniesienia międzyfazowego; 3.2. Substraty immobilizowane na fazie stałej; 3.3. Podsumowanie
4. Chiralne reagenty w syntezie na fazie stałej; 4.1. Reagenty immobilizowane na fazie stałej; 4.2. Substraty immobilizowane na fazie stałej; 4.3. Podsumowanie
Podsumowanie
Piśmiennictwo cytowane

Dr hab. Ryszard Łaźny jest absolwentem Filii Uniwersytetu Warszawskiego w Białymstoku (promotor prof. J.W. Morzycki). Ukończył studia doktoranckie i uzyskał stopień doktora w University of Saskatchewan w Kanadzie (promotor prof. M. Majewski). Odbył staże naukowe w Kanadzie (prof. D.E. Ward) i w Niemczech w Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, RWTH-Aachen (prof. D. Enders). Stopień doktora habilitowanego uzyskał w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie. Obecnie pracuje w Instytucie Chemii Uniwersytetu w Białymstoku.

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

Mgr Aneta Nodzewska jest absolwentką Uniwersytetu w Białymstoku. Jej praca dyplomowa dotyczyła syntezy nowych nośników polimerycznych z łącznikiem triazenowym do immobilizacji amin drugorzędowych. Obecnie jest asystentką w Instytucie Chemii Uniwersytetu w Białymstoku i kontynuuje badania nad wykorzystaniem nowych nośników polimerycznych.

Mgr Beata Żabicka jest absolwentką Uniwersytetu w Białymstoku. Jej praca dyplomowa dotyczyła metodologii enancjoselektywnej syntezy na fazie stałej. Obecnie jest słuchaczem Studium Doktoranckiego na Wydziale Chemii UAM w Poznaniu.

ABSTRACT

Solid Phase Asymmetric Synthesis (SPOS) is a recently introduced term embracing all methods of asymmetric synthesis involving use of solid supported substrates and reagents. This review presents basic definitions of asymmetric synthesis and currently used concepts for enatioselective and diastereoselective transformations involving supported synthesis. The concepts of chiral auxiliary, chiral catalyst and chiral reagent are illustrated with selected but fairly comprehensive overview of methods published till January 2005. In particular use of chiral auxiliaries such as oxazolidine derivatives, amines, hydrazines, sulfoxides, sulfinyl amides, sulfoxy imines, carbohydrates and alcohols is covered. Applications of immobilized chiral catalysts to synthesis of carbon–carbon bonds, carbon–hydrogen bonds, carbon–heteroatom bonds and in phase-transfer catalysis is presented with selected reactions due to huge volume of literature in this field. Moreover applications of chiral catalysts and chiral reagents in reactions of immobilized substrates and use of chiral immobilized reagents is also reviewed. The literature review shows that the most popular methods of supported asymmetric synthesis are the alkylation of enolates, aldol reactions, Grignard reactions, cycloadditions, reduction of ketones, epoxidations, olefin dihydroxylation, and phase-transfer catalyzed reactions. There are numerous applications of immobilized chiral catalysts and a substantial number of applications of immobilized chiral auxiliaries. On the other hand there are only scarce reports of applications of chiral reagents and chiral catalysts to the reactions of achiral immobilized substrates.

Keywords: Solid-phase synthesis, asymmetric synthesis, polymer supported reaction, combinatorial chemistry, organic synthesis

Słowa kluczowe: synteza na fazie stałej, synteza asymetryczna, reakcje na nośniku polimerycznym, chemia kombinatoryczna, synteza organiczna

SPIS SKRÓTÓW I AKRONIMÓW

AIBN	α,α'-azo(izobutyronitryl) (ang. *α,α'-azo(isobutyronitrile)*)
AQN	ligand antrachinonowy
BEMP	2-*tert*-butyloimino-2-dietyloamino-1,3-dimetyloperhydro-1,3,2-diaza-fosforin (ang. *2-tert-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,2,3-diazaphosphorine*)
BHA	łącznik benzhydryloaminowy
BINAP	2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftyl, (ang. *2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl*)
BINOL	1,1'-bi-2-naftol
Boc	grupa *tert*-butoksykarbonylowa
BOP	heksafluorofosforan (benzotriazol-1-yloksy)tripirolidynofosfonowy
BTPP	ang. *tert-butylimino-tri(pyrrolidino)phosphorane*
CBS	asymetryczna redukcja ketonów metodą Coreya-Bakshi--Shibaty
CVL	lipaza *Chromobacterium viscosum*
DBU	1,8-diazobicyklo[5.4.0]undecen-7
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyjano-1,4-benzochinon
DHQ	dihydrochinina
DHQD	dihydrochinidyna
$(DHQD)_2PHAL$	1,4-bis-(9-*O*-dihydrochinidynylo)ftalazyna
DIC	diizopropylokarbodiimid
DIEA	diizopropyloetyloamina
DIPAMP	bis[(2-metoksyfenylo)fenylofosfino]etan, ang. *bis[(2-methoxyphenyl)-phenylphosphino]ethane*
DIPEA	diizopropyloetyloamina
DMAP	4-dimetyloaminopirydyna
DME	1,2-dimetoksyetan
DMF	dimetyloformamid
DMPU	dimetylopropylenomocznik (ang. *dimethylpropylene urea*)
DMSO	dimetylosulfotlenek
DPN	difenylonitron (ang. *diphenylnitrone*)
EDCI	chlorowodorek 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropylo)karbodiimidu (ang. *1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride*
EGDMA	dimetakrylan glikolu etylenowego (ang. *ethylene glycol dimethacrylate*)
EPC	związki enancjomerycznie czyste (ang. *enantiomeric pure compounds*)
e.e.	nadmiar enancjomeryczny
Fmoc	grupa fluorenylometoksykarbonylowa

HEMA	metakrylan hydroksyetylowy (ang. *hydroxyethyl methacrylate*)
JandaJel	polistyren usieciowany w dwóch procentach pochodną politetrahydrofuranu
LAH	wodorek litowo-glinowy
LDA	diizopropyloamidek litu
LHMDS	ang. *lithium hexamethyldisilazide*
MAD	bis-(2,6-di-*tert*-butylo-4-metylofenoksy)metyloglin
m-CPBA	kwas *m*-chloronadbenzoesowy
MNO	tlenek mezytonitrylu (ang. *mesitonitrile oxide*)
MPEG	monometoksy poli(glikol etylenowy)
NMO	*N*-tlenek 4-metylomorfoliny
PEG	poli(glikol etylenowy)
PHAL	ligand ftalazynowy
PMB	grupa *p*-metoksybenzylowa
PPL	lipaza (ang. *porcine pancreatic lipase*) z trzustki wieprzowej
PTC	kataliza przeniesienia międzyfazowego (ang. *phase-transfer catalysis*)
RAML	chiralny pomocnik Endersa, pochodna metoksyleucinolu (ang. *(R)-[1-(methoxymethyl)-3-methylbutyl]hydrazine*)
Rh_2(S-DOSP)$_4$	ang. *tetrakis[((S)-N-dodecylbenzenesulfonyl)prolinate]dirhodium*
Rh_2(S-TBSP)$_4$	ang. *tetrakis[((S)-N-tert-butylbenzenesulfonyl)prolinate]dirhodium*
Rh_2(TPA)$_4$	ang. *tetrakis(triphenylacetate)dirhodium*
ROMP	metatetyczna polimeryzacja zachodząca z otwarciem pierścienia (ang. *Ring-Opening Metathesis Polymerization*)
SAMP	chiralny pomocnik Endersa, (*S*)-1-amino-2-(metoksymetylo)-pirolidyna
SPAS	synteza asymetryczna na fazie stałej (ang. *Solid Phase Asymmetric Synthesis*)
SPOS	synteza organiczna na fazie stałej (ang. *Solid Phase Organic Synthesis*)
TADDOL	(4*R*,5*R*)-2,2-dimetylo-$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$-tetrafenylo-1,3-dioksolano--4,5-dimetanol
TBAF	fluorek tetrabutyloamoniowy
TBHP	wodoronadtlenek *tert*-butylu
TBSCl	chlorek tributylosililowy
TentaGel	monofunkcyjny kopolimer polistyrenu i poli(glikolu etylenowego)
TFA	kwas trifluorooctowy

THF	tetrahydrofuran
TMS	grupa trimetylosililowa
TMSCl	chlorek trimetylosililowy
TsDPEN	*N*-(*p*-toluenosulfonylo)-1,2-difenyloetylenodiamina
żel Merrifielda	chlorometylowany kopolimer polistyrenu i diwinylobenzenu
żel Wanga	kopolimer polistyrenu i diwinylobenzenu z łącznikiem 4-(hydroksymetylo)fenoksylowym

WSTĘP

Synteza asymetryczna jest intensywnie rozwijanym działem syntezy organicznej obejmującym metody i strategie otrzymywania chiralnych, czystych enancjomerycznie związków chemicznych przy użyciu reakcji stereoselektywnych. Otrzymywanie czystych optycznie związków jest szczegolnie ważne m.in. ze względu na zwykle różną aktywność biologiczną każdego z enacjomerów a także racematu [1]. W związku z tym, poszukuje się nowych metod, adaptuje oraz optymalizuje znane procedury do nowych zastosowań. Pierwsze prace z dziedziny syntezy asymetrycznej w roztworze podjęto już pod koniec XIX wieku [2]. W latach 50–80. XX wieku nastąpił rozwój syntezy stereoselektywnej i pewne usystematyzowanie pojęć z tego zakresu [3–7]. Wykorzystanie syntezy na fazie stałej jako narzędzia syntezy asymetrycznej nastąpiło dopiero w latach 70. i 80. [8–11]. Chociaż mamy już początek XXI w., to opracowanie metod pozwalających na selektywne tworzenie nowego elementu stereogenicznego w molekule produktu nadal stanowi wyzwanie dla kreatywności chemika syntetyka. Zakres syntezy asymetrycznej na fazie stałej (ang. *Solid Phase Asymmetric Synthesis*, SPAS) obejmuje nie tylko optymalizację i poszukiwanie nowych katalizatorów, reagentów lub chiralnych pomocników, ale także poszukiwanie efektywnych metod ich kotwiczenia na nośnikach i wykorzystania takich nośników. Obecny artykuł zawiera przegląd chiralnych pomocników, reagentów i katalizatorów wykorzystywanych w syntezie asymetrycznej na fazie stałej. Z powodu obszerności materiału z dziedziny chiralnej katalizy na fazie stałej, przedstawiono jedynie wybrane, najważniejsze i najbardziej charakterystyczne w opinii autorów, katalizatory oraz ich zastosowanie w syntezie. Przegląd ten ma na celu zebranie i pewne usystematyzowanie rozproszonego dorobku, w nowej dziedzinie, jaką jest synteza asymetryczna na nośniku.

1. PODSTAWOWE DEFINICJE Z ZAKRESU SYNTEZY ASYMETRYCZNEJ [12–18]

Związki enancjomerycznie czyste [19, 20] (EPC, ang. *Enantiomeric Pure Compounds*) uzyskuje się zasadniczo za pomocą trzech strategii:

- rozdziału racematu;
- zastosowania w syntezie chiralnych substratów z „chiralnej puli" (ang. *chiral pool* – zbiór wszystkich dostępnych optycznie czystych związków chiralnych, często pochodzenia naturalnego), część struktury zawierająca element chiralności staje się częścią struktury produktu;
- użycia achiralnego substratu i przekształcenie go w chiralny produkt z nowym elementem stereogenicznym przy użyciu chiralnych czynników (np. reagentów, katalizatorów) – zwyczajowo nazwane syntezą asymetryczną.

Pierwszą definicję syntezy asymetrycznej w 1904 roku sformułował W. Marckwald [21]. Określił ją jako szereg reakcji, w których z symetrycznie zbudowanych,

optycznie nieczynnych substratów otrzymuje się związki optycznie czynne z zastosowaniem chiralnych reagentów. Z upływem czasu następował rozwój syntezy stereoselektywnej i definicja Marckwalda stała się zbyt wąskim określeniem. W 1971 roku Morrison i Mosher określili syntezę asymetryczną jako zespół reakcji, w których achiralna jednostka w zbiorze molekuł substratu jest przeobrażana przez reagent w chiralną jednostkę w taki sposób, że steroizomeryczne produkty powstają w nierównych ilościach [7]. Czynnikiem przekształcającym jednostkę achiralną w chiralną może być: chiralny pomocnik, chiralny reagent, chiralny katalizator, chiralny rozpuszczalnik a także światło kołowo spolaryzowane (tzw. absolutna synteza asymetryczna – synteza asymetryczna bez udziału chemicznych czynników chiralnych). Dzisiaj najogólniejsza definicja syntezy asymetrycznej obejmuje użycie chiralnych substratów, w których tworzone są nowe elementy stereogeniczne w wyniku reakcji diastereoselektywnych, jak i użycie chiralnych pomocników, reagentów i katalizatorów a także kinetyczny rozdział racematu. Synteza asymetryczna polega na otrzymaniu chiralnego produktu, dzięki wykorzystaniu procesów diastereoselektywnych (reakcji różnicujących diastereotopowe grupy lub strony, inaczej mówiąc selektywnych wobec diastereotopowych grup lub stron, ang. *diastereotopic group differentiating (selective) and diastereotopic face differentiating (selective) reaction*) lub enancjoselektywnych (reakcji różnicujących enancjotopowe strony, grupy lub enancjomery, inaczej mówiąc selektywnych wobec enacjotopowych stron, grup, lub enancjomerów ang. *enantiotopic group differentiating (selective), enantiotopic face differentiating (selective) and enantiomer differentiating (selective) reactions*) [12, 13]. Innymi słowy synteza asymetryczna bazuje na wykorzystaniu różnicy $\Delta G^{\ddagger}$ ($\Delta\Delta G^{\ddagger}$)* dwóch konkurencyjnych reakcji prowadzących do powstania dwóch różnych stereoizomerów – diastereoizomerów (Rysunek 1) lub enancjomerów (Rysunek 2), albo różnej szybkości reakcji dwóch enancjomerów (kinetyczny rozdział racematu, Rysunek 3). Dla przykładowej reakcji (indeks ‡ oznacza stan przejściowy):

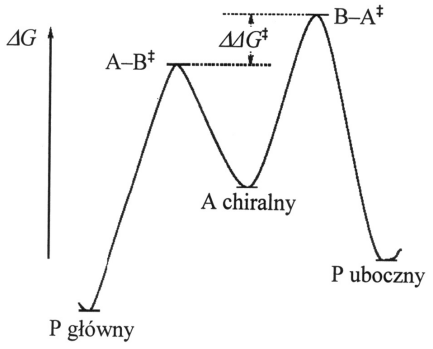
$$A + B \rightleftharpoons A\text{-}B^{\ddagger} \longrightarrow P$$

$$\Delta G^{\ddagger} = -RT\ln K^{\ddagger} \qquad K^{\ddagger} = \frac{[A\text{-}B^{\ddagger}]}{[A][B]}$$

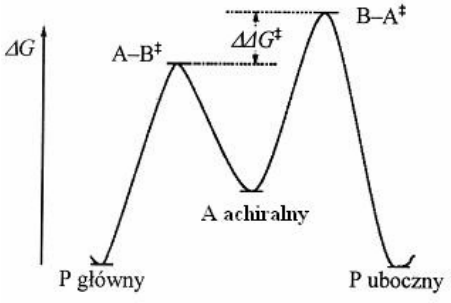
$\Delta G^{\ddagger}$ – różnica pomiędzy entalpią swobodną stanu przejściowego a entalpią swobodną substratów, A–B‡, R–B‡, S–B‡ – stany przejściowe (Rysunki 1–3).

Syntezę asymetryczną można prowadzić w roztworze jak i na fazie stałej. Większość reakcji prowadzonych na nośniku przebiega w sposób analogiczny jak w roztworze, czasami z pewnymi modyfikacjami.

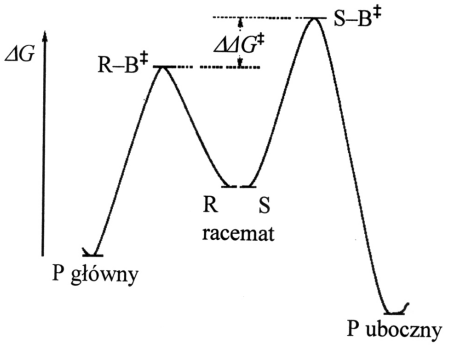
* $\Delta G^{\ddagger}$ ($\Delta\Delta G^{\ddagger}$) odnosi się do najczęściej spotykanych przypadków, czyli procesów kontrolowanych kinetycznie. W przypadku rzadko spotykanych stereoselektywnych procesów kontrolowanych termodynamicznie synteza asymetryczna wykorzystuje różnicę ΔG ($\Delta\Delta G$).



Rysunek 1. Przykład zmiany entalpii swobodnej podczas tworzenia chiralnych produktów w reakcji diastereoselektywnej (z chiralnego substratu lub substratu połączonego z chiralnym pomocnikiem, przy użyciu achiralnego reagenta)



Rysunek 2. Zmiany entalpii swobodnej podczas tworzenia chiralnych produktów w reakcji enancjoselektywnej (z achiralnego substratu, przy użyciu chiralnego katalizatora lub reagenta)



Rysunek 3. Przykład zmiany entalpii swobodnej podczas kinetycznego rozdziału racematu (*R*,*S*) w reakcji z chiralnym substratem lub katalizatorem. Reakcja jest enancjoselektywna (selektywność substratowa, ang. *substrate selectivity*, *enatiomer selective reaction*)

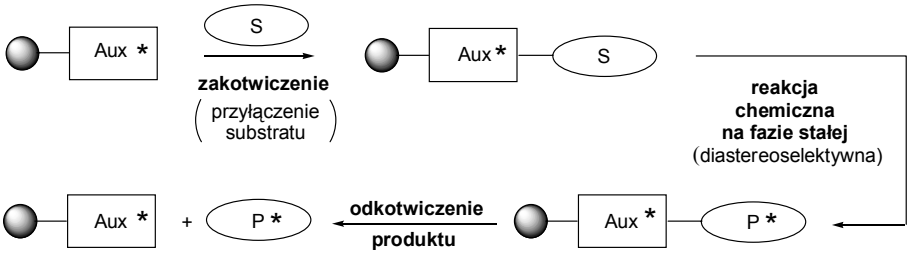
Chiralne, nieracemiczne związki powstałe w syntezie mogą odgrywać rolę jako kluczowe związki pośrednie do otrzymywania nowych optycznie czynnych związków lub mogą być celem syntetycznym same w sobie.

Podobnie, jak w syntezie w roztworze, do najczęściej wykorzystywanych chiralnych czynników w syntezie asymetrycznej na fazie stałej (ang. *Solid Phase Asymmetric Synthesis*, SPAS) zaliczamy: chiralne pomocniki, katalizatory oraz reagenty.

- **Chiralny pomocnik** (ang. *chiral auxiliary*)

Chiralny pomocnik to enancjomerycznie czysty związek, do którego przyłącza się w sposób kowalencyjny i odwracalny achiralny substrat. Po przeprowadzonej, diastereoselektywnej reakcji jest on odłączany np. poprzez hydrolizę, a odszczepiony produkt jest mieszaniną enancjomerów bogatszą w jeden z enancjomerów.

W syntezie organicznej na fazie stałej linker[1] spełnia nie tylko rolę łącznika pomiędzy substratem a nośnikiem, ale także wpływa na właściwości immobilizowanej w ten sposób molekuły [22]. W SPAS zwykle łączy się koncepcyjnie rolę linkera (łącznika) z rolą chiralnego pomocnika, dlatego w wielu przypadkach chiralnym pomocnikiem jest chiralny linker zakotwiczony na polimerze. Schematyczny przebieg syntezy przedstawiono na Rysunku 4.

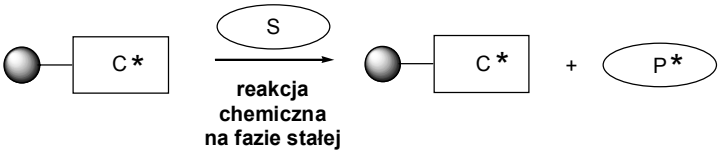


Rysunek 4. Synteza asymetryczna na fazie stałej przy użyciu chiralnego pomocnika (Aux* – chiralny pomocnik, S – achiralny substrat, P* – chiralny produkt)

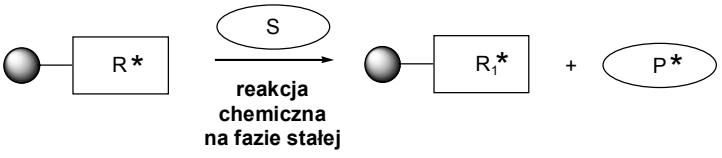
- **Chiralny katalizator i chiralny reagent**

W celu otrzymania chiralnego, nieracemicznego produktu kontrola stereoselektywności może być uzyskana, także poprzez zastosowanie chiralnego katalizatora lub reagenta. Są to czynniki generujące nowe centrum stereogeniczne w cząsteczce produktu, powstałej z achiralnego substratu, bez tworzenia z nim wiązania kowalencyjnego w procesie syntezy. W przypadku prowadzenia syntezy asymetrycznej na fazie stałej spotyka się dwa warianty immobilizowania związków na nośniku. W pierwszym z nich chiralny katalizator lub chiralny reagent (Rysunek 5) są zakotwiczone na nośniku, podczas gdy reagujący substrat pozostaje w roztworze.

[1] Definicja i dyskusja zasadności terminu „linker" jako bardziej ścisłego w stosunku do terminu „łącznik" jest podana w liście do redakcji: R. Łaźny, Wiad. Chem., 2003, **57**, 1919.

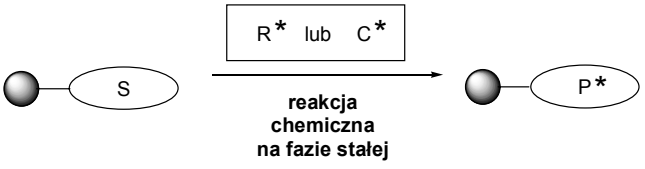


Rysunek 5a. Synteza asymetryczna przy użyciu chiralnego katalizatora osadzonego na nośniku (C* – chiralny katalizator, S – achiralny substrat, P* – chiralny produkt)



Rysunek 5b. Synteza asymetryczna przy użyciu chiralnego reagenta osadzonego na nośniku (R* – chiralny reagent, S – achiralny substrat, R_1* – reagent po reakcji, P* – chiralny produkt)

W drugim możliwym wariancie substrat jest unieruchomiony na podłożu polimerowym, a katalizator lub reagent pozostają w roztworze (Rysunek 6).



Rysunek 6. Synteza asymetryczna przy użyciu achiralnego substratu immobilizowanego na polimerze (S – achiralny substrat, R* – chiralny reagent, C* – chiralny katalizator, P* – chiralny produkt)

W tej pracy uwzględniono i opisano przykłady obu tych strategii.

1.1. ZALETY SYNTEZY ASYMETRYCZNEJ NA NOŚNIKACH

Synteza asymetryczna na fazie stałej staje się skutecznym narzędziem do otrzymywania małych chiralnych cząsteczek i może być wykorzystywana do syntezy chiralnych związków wielkocząsteczkowych.

Syntezę związków enancjomerycznie czystych na fazie stałej wyróżnia wiele zalet, wśród których wymienić należy:

- prostszy sposób wyodrębnienia i oczyszczania nieracemicznych produktów zakotwiczonych na fazie stałej poprzez przemycie nośnika odpowiednimi rozpuszczalnikami;

- straty immobilizowanego, chiralnego produktu, pomocnika, katalizatora bądź reagenta są niewielkie, istnieje możliwość regeneracji i recyclingu związków pośrednich;
- istnieje możliwość zautomatyzowania procesu syntezy.

2. CHIRALNE POMOCNIKI W SYNTEZIE NA FAZIE STAŁEJ

Jedną z metod otrzymywania chiralnych związków z achiralnych substratów jest zastosowanie chiralnych pomocników. W wielu przypadkach w syntezie na fazie stałej, pomocnikiem jest linker (łącznik) zakotwiczony na nośniku polimerowym (zwykle polistyrenie usieciowanym diwinylobenzenem). Zastosowanie chiralnych pomocników – zwykle linkerów – jest popularne w SPAS, ponieważ chiralne pomocniki dzięki silnemu, kowalencyjnemu wiązaniu z substratem często pozwalają na uzyskanie wysokich selektywności, a produkt reakcji aż do momentu odkotwiczenia pozostaje unieruchomiony na polimerze. Jako chiralne pomocniki wykorzystuje się m.in. pochodne oksazolidyny, aminy, hydrazyny, cukry, alkohole, chiralne związki siarki i inne.

2.1. POCHODNE OKSAZOLIDYNY

2.1.1. Oksazolidynony Evansa

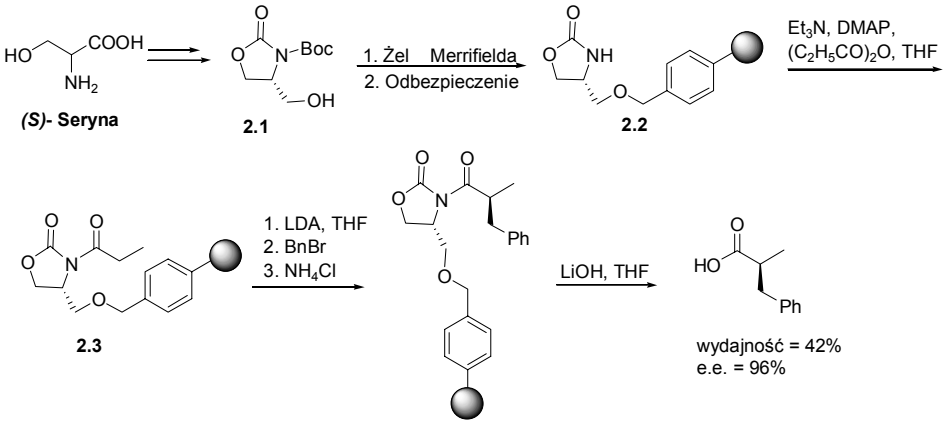
Ze względu na swoją skuteczność działania, łatwość otrzymania, odzyskania oraz ponownego użycia oksazolidynony Evansa są często stosowanymi chiralnymi pomocnikami na fazie stałej. Wiele typów syntez: alkilowanie enolanów, reakcja aldolowa, reakcja Dielsa-Aldera, 1,3-dipolarna cykloaddycja, w których używane są pomocniki Evansa, charakteryzuje się wysoką enancjoselektywnością.

- **Alkilowanie enolanów**

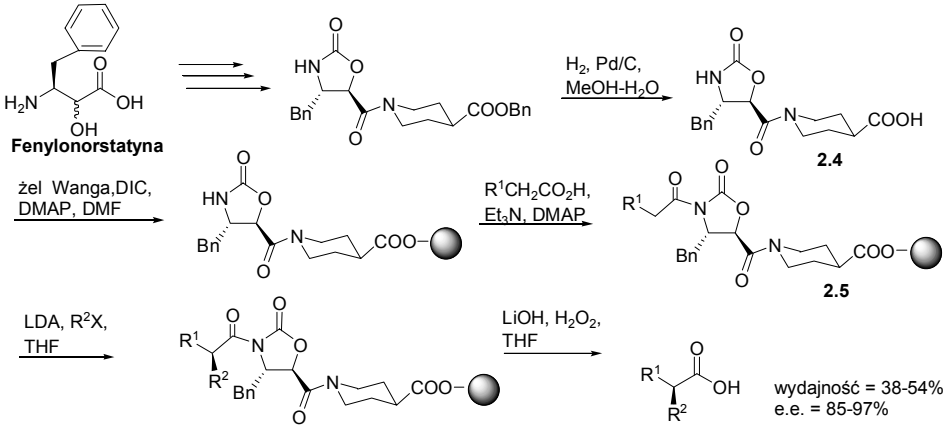
Allin i Shuttleworth [23] po raz pierwszy zastosowali oksazolidynony Evansa do alkilowania kwasów na fazie stałej (Schemat 1). Chiralnym pomocnikiem był oksazolidynon **2.1**, otrzymany z (*S*)-seryny i osadzony na żelu polistyrenowym. W wyniku acylowania zakotwiczonego oksazolidynonu **2.2** bezwodnikiem propionowym, uzyskali oni pochodną **2.3**, którą alkilowali bromkiem benzylu. Produkt alkilowania, kwas (*S*)-(+)-α-benzylopropanowy otrzymali w wyniku hydrolizy wiązania imidowego z wydajnością 42% i nadmiarem enancjomerycznym 96%.

Kotake [24] otrzymał chiralny oksazolidynon Evansa z fenylonorstatyny (pochodnej kwasu α-hydroksy-β-aminomasłowego) połączonej z żelem Wanga poprzez łącznik, którym był kwas piperydyno-4-karboksylowy (**2.4**) (Schemat 2). Następnie poddał on reakcji oksazolidynon Evansa osadzony na stałym nośniku z achiralnym

kwasem karboksylowym i przeprowadził alkilowanie immobilizowanego substratu (**2.5**) przy użyciu odpowiedniego halogenku.



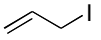
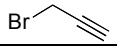
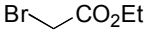
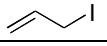
Schemat 1. Asymetryczna synteza kwasu (*S*)-(+)-α-benzylopropanowego



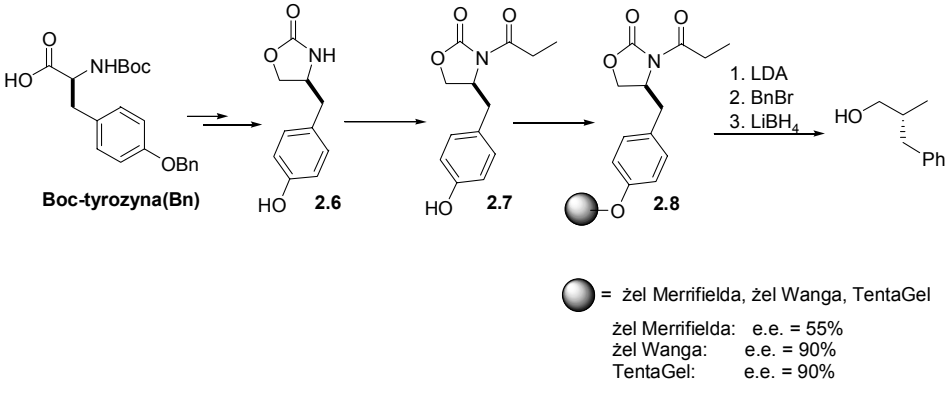
Schemat 2. Asymetryczna synteza kwasów (*S*)-α-alkilokarboksylowych

W wyniku hydrolizy wiązania imidowego otrzymał on chiralny pomocnik i (*S*)-α-alkilowany kwas karboksylowy z wydajnością 38–54% i nadmiarem enancjomerycznym 85–97% (Tabela 1). Dla porównania przeprowadził alkilowanie w roztworze uzyskując wydajność syntezy 48–66%, a nadmiar enancjomeryczny 86–98%.

Tabela 1. Przykłady reakcji asymetrycznego alkilowania na fazie stałej (Schemat 2)

R^1	R^2X	wydajność (%)	e.e. (%)
$PhCH_2$	MeI	48	85
$PhCH_2$		54	96
$PhCH_2$		51	94
$PhCH_2$		47	92
PhO		38	96
CH_3	BnBr	40	97

Burgess [25] i jego wsp. (Schemat 3) otrzymali chiralny oksazolidynon **2.6** z pochodnej tyrozyny, którą acylowali bezwodnikiem propionowym, a otrzymaną pochodną **2.7** połączyli z żelem polistyrenowym, Wanga lub TentaGelem. Tak uzyskaną immobilizowaną pochodną oksazolidynonu **2.8** deprotonowali za pomocą LDA i alkilowali bromkiem benzylu. W wyniku redukcyjnego ($NaBH_4$) odłączenia produktu od pomocnika otrzymali oni chiralny alkohol (*R*)-2-benzylopropylowy z wydajnością 66% i nadmiarem enancjomerycznym 90% (z żelu Wanga).

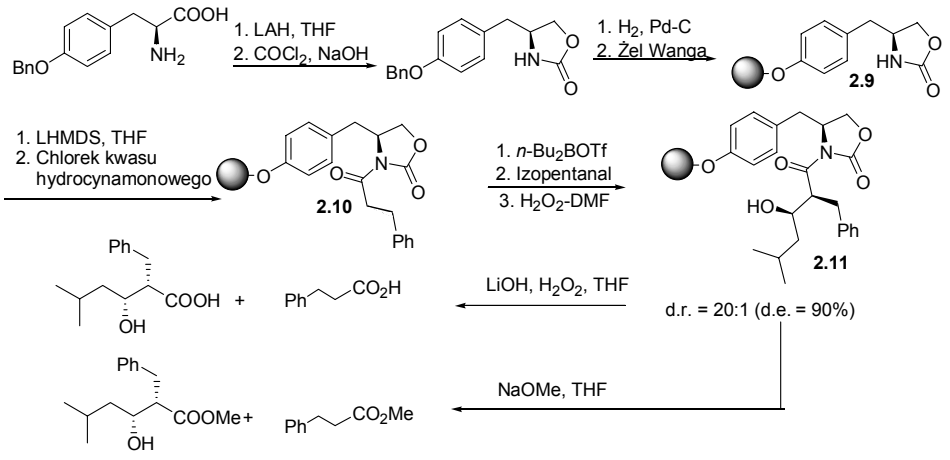


Schemat 3. Asymetryczna synteza alkoholu (*R*)-α-benzylopropanowego na fazie stałej

- **Reakcja aldolowa**

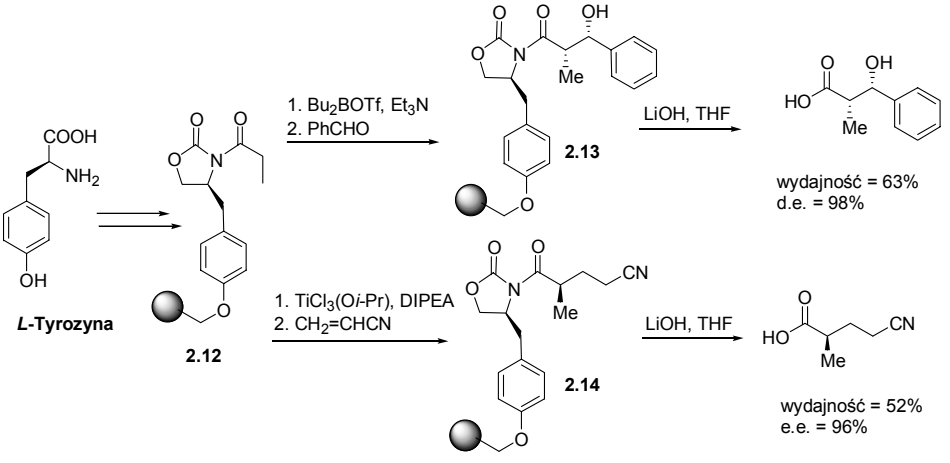
Purandare i Natarajan [26] zastosowali oksazolidynonowy pomocnik (otrzymany z benzylotyrozyny) do syntezy α-podstawionych β-hydroksykwasów na nośniku polimerycznym. Po zacylowaniu immobilizowanego oksazolidynonu **2.9** chlorkiem kwasu hydrocynamonowego, otrzymany produkt **2.10** poddali reakcji aldolowej z triflanem dibutyloboru i izopentanalem uzyskując aldol **2.11** o stosunku diastereoizomerów 20:1. Do odłączenia produktu od chiralnego pomocnika zastosowanli wodoronadtlenek litu (generowany *in situ*) lub metanolan sodu. W zależności

od warunków rozszczepienia otrzymali oni kwas 2-benzylo-3-hydroksy-5-metyloheksanowy lub ester metylowy tego kwasu (Schemat 4).



Schemat 4. Asymetryczna synteza α-podstawionych β-hydroksykwasów na fazie stałej

Phoon i Abell [27] wykorzystali oksazolidynon Evansa w reakcji aldolowej oraz sprzężonej addycji 1,4 (Schemat 5). W pierwszym przypadku otrzymali enol immobilizowanego substratu **2.12** za pomocą trietyloaminy i triflanu dibutyloboru, a następnie w reakcji z benzaldehydem otrzymali aldol **2.13**.



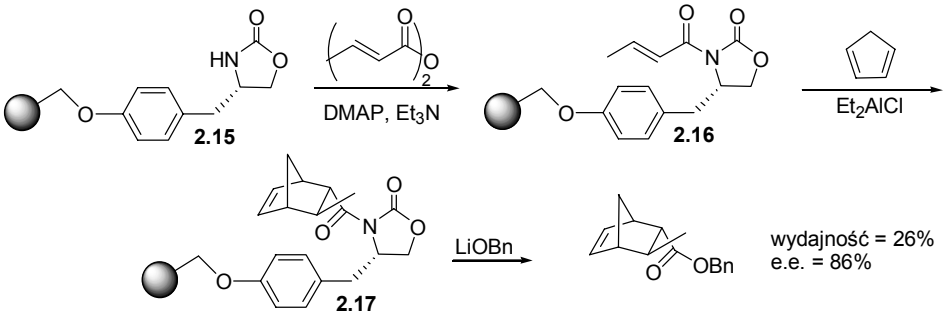
Schemat 5. Asymetryczna synteza chiralnych kwasów przy użyciu pomocnika Evansa

W drugim przypadku utworzyli enolan tytanu działając na substrat **2.12** zasadą Hüniga, a po dodaniu akrylonitrylu otrzymali produkt reakcji sprzężonej addycji 1,4 (**2.14**). W wyniku zasadowej hydrolizy wiązania imidowego otrzymali odpowiednio

α-podstawiony β-hydroksykwas z wydajnością 63% i nadmiarem diastereoizomerycznym 98% lub kwas (*S*)-2-metylo-3-cyjanobutanowy z wydajnością 52% i nadmiarem enancjomerycznym 96%.

- **Reakcja Dielsa-Aldera**

Zastosowanie oksazolidynonowych pomocników Evansa w reakcji Dielsa-Aldera na fazie stałej opisali Winkler i McCoull [28]. Chiralny pomocnik otrzymali oni z pochodnej tyrozyny połączonej z grupą hydroksylową żelu polistyrenowego (**2.15**). Oksazolidynon **2.15** poddali acylowaniu bezwodnikiem krotonowym uzyskując produkt acylowania **2.16**. Następnie przeprowadzili reakcję cykloaddycji z cyklopentadienem, otrzymując addukt *endo* (**2.17**). W ostatnim etapie syntezy użyli oni alkoholanu litu w celu odłączenia produktu. Reakcja przebiegała z wydajnością 26% i z nadmiarem enancjomerycznym 86% (Schemat 6).

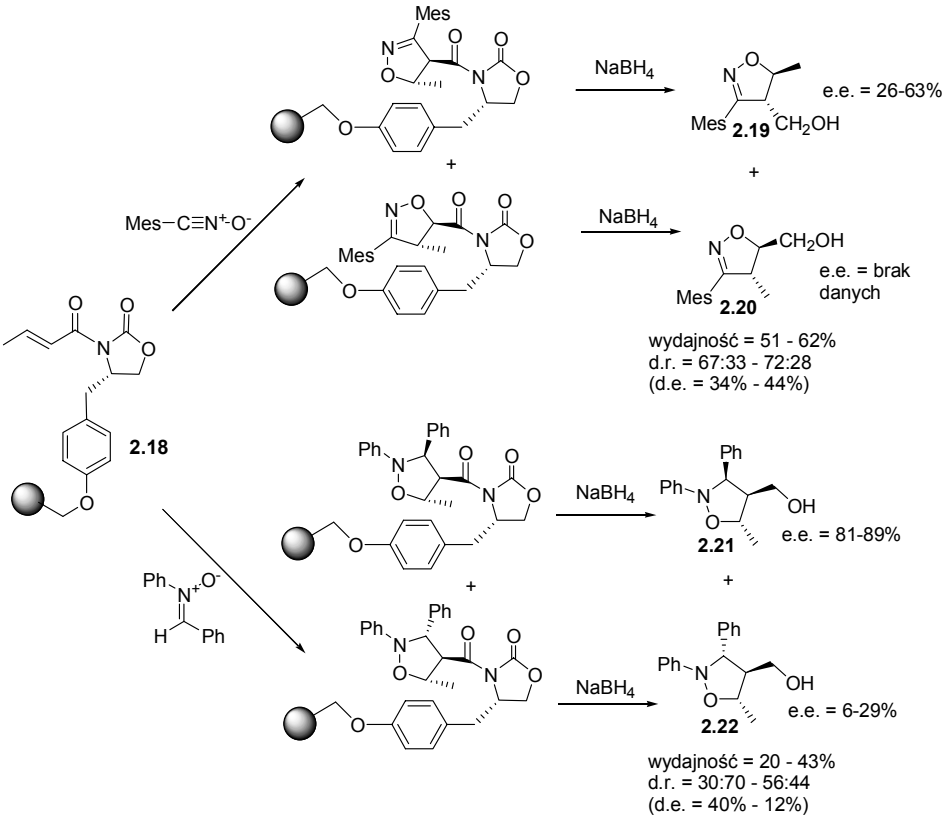


Schemat 6. Zastosowanie immobilizowanych oksazolidynonowych pomocników Evansa w asymetrycznej reakcji Diels-Aldera

- **1,3-Dipolarna cykloaddycja**

Faita użył oksazolidynonowego pomocnika **2.18** osadzonego na żelu Merrifielda lub Wanga do asymetrycznej dipolarnej cykloaddycji 1,3 (Schemat 7). Jeśli reagentem w reakcji był tlenek mesytonitrylu (MNO), to głównym produktem była izooksazolina **2.19** o konfiguracji *egzo*. Jeśli natomiast reagentem był difenylonitron (DPN) to selektywność reakcji zależała od rodzaju nośnika. Na żelu Merrifielda przeważał addukt *egzo* (**2.21**), a na żelu Wanga produkt o konfiguracji *endo* (**2.22**). Jednakże addukt *egzo* (**2.21**) powstawał z dużym nadmiarem enancjomerycznym (ponad 80%). W wyniku redukcyjnego rozszczepienia wiązania amidowego Faita otrzymał produkty z wydajnościami odpowiednio: 51–62% w reakcji z MNO oraz 20–43% przy zastosowaniu DPN [29]. Faita wykazał, że dodatek soli Mg(II) (roztwór chloranu(VII) magnezu w acetonitrylu) w znaczący sposób wpłynął na reaktywność i spowodował odwrócenie enancjoselektywności cykloaddycji. W obecności soli Mg(II) niezależnie od użytego reagenta (DPN, MNO), w przewadze powstawał addukt *endo*, a pro-

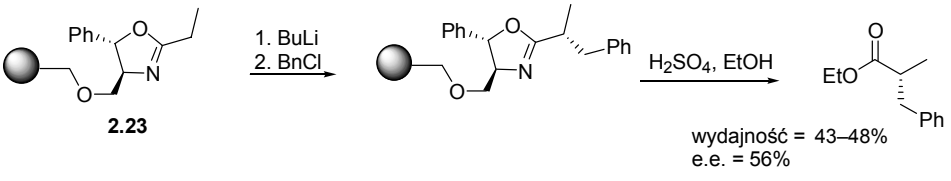
dukt *egzo* miał przeciwną konfigurację absolutną [30]. Reakcję cykloaddycji przeprowadził on także z wykorzystaniem rozpuszczalnego nośnika polimerycznego [31].



Schemat 7. 1,3-Dipolarna asymetryczna cykloaddycja z zastosowaniem oksazolidynonu Evansa

2.1.2. Oksazolina

Oksazolinowe chiralne pomocniki na fazie stałej zostały użyte przez McManusa [32] do otrzymywania α-alkilowanych estrów (Schemat 8).



Schemat 8. Asymetryczna synteza α-alkilowanych estrów przy pomocy chiralnej oksazoliny

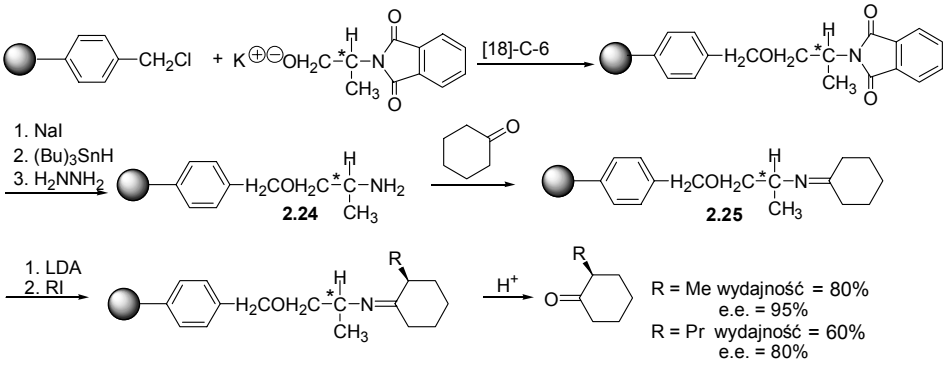
W pierwszym etapie alkilował on osadzoną na polimerze pochodną oksazoliny **2.23** chlorkiem benzylu, a następnie w wyniku hydrolizy kwasowej otrzymał produkty alkilowania z wydajnością 43–48% i nadmiarem enancjomerycznym 56%.

2.2. AMINY I HYDRAZYNY

Kolejną grupę chiralnych pomocników stanowią aminy i hydrazyny osadzone na stałym nośniku polimerycznym. Są one często wykorzystywane do immobilizowania ketonów lub aldehydów, ponieważ powstające iminy i hydrazony stwarzają możliwość efektywnego ich alkilowania i transformacji grupy karbonylowej np. do grupy aminowej.

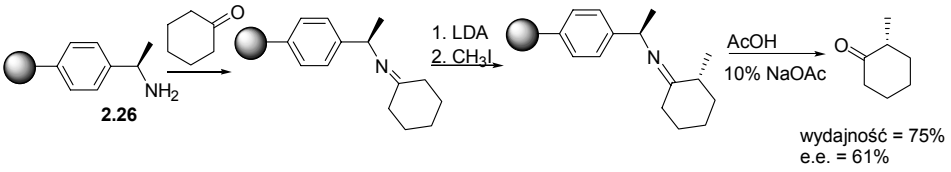
- **Alkilowanie azaenolanów**

Leznoff [10, 11] i wsp. zastosowali chiralne aminy **2.24** jako pomocniki. W reakcji z achiralnym ketonem otrzymali iminę **2.25**, a następnie przeprowadzili asymetryczne alkilowanie: deprotonowanie za pomocą LDA i reakcję z jodkiem alkilu. W wyniku kwasowej hydrolizy iminy otrzymali (*S*)-metylocykloheksanon z wydajnością 80% i nadmiarem enancjomerycznym 95% lub (*S*)-propylocykloheksanon z wydajnością 60% i nadmiarem enancjomerycznym 80% (Schemat 9).



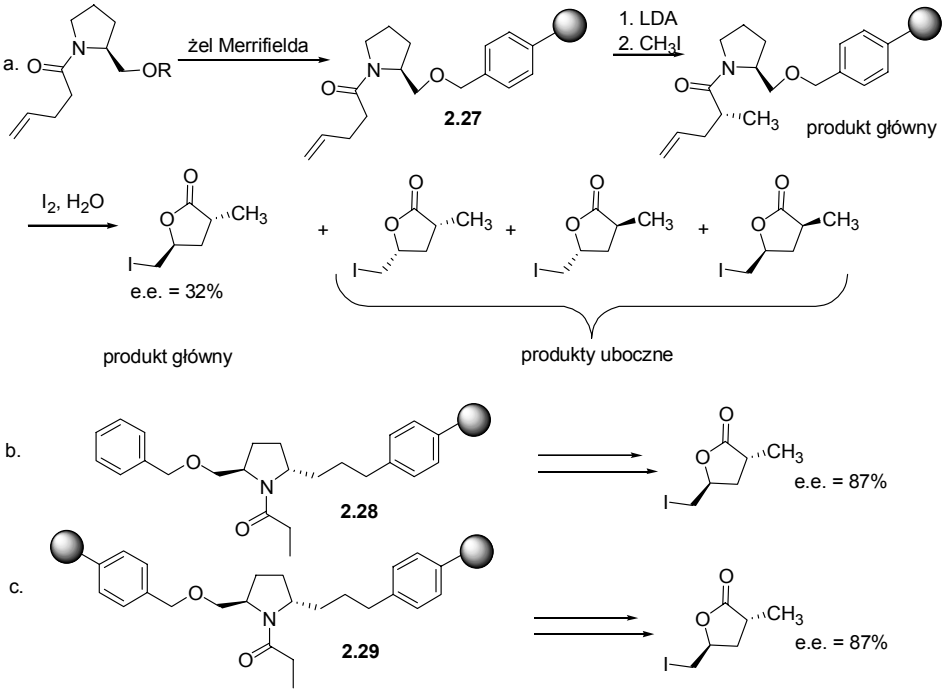
Schemat 9. Enancjoselektywne alkilowanie ketonu z zastosowaniem chiralnej aminy

Kilka lat później Frechet [33], bazując na badaniach Leznoffa, zastosował inny, chiralny pomocnik aminowy w reakcji asymetrycznego alkilowania. Wykorzystał on fenetyloaminę osadzoną na żelu Merrifielda (**2.26**), jednak w przeciwieństwie do Leznoffa, otrzymał (*R*)-α-alkilowany cykloheksanon z dużo mniejszym nadmiarem enancjomerycznym (61%) i słabszą wydajnością 75% (Schemat 10).



Schemat 10. Synteza (*R*)-α-alkilowanego cykloheksanonu z wykorzystaniem fenetyloaminy osadzonej na żelu Merrifielda

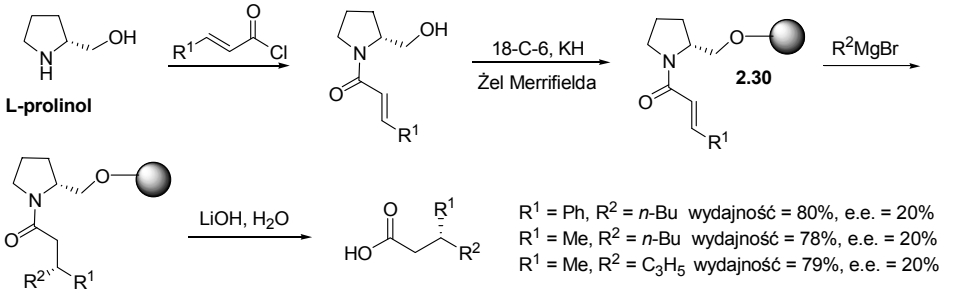
Asymetryczne alkilowanie i późniejszą jodolaktonizację na fazie stałej opisał Schore [34–36]. Chiralnym pomocnikiem była pochodna L-prolinolu osadzona na żelu Merrifielda (**2.27**). W pierwszym etapie syntezy laktonów przeprowadził on alkilowanie, którego produkt uległ cyklizacji pod wpływem jodu, dając mieszaninę czterech α-podstawionych γ-butyrolaktonów z wydajnością 33%, o stosunku *trans*:*cis* 94:6 i niskim e.e. (32%) (Schemat 11.a). Jednak podwyższył on wydatnie nadmiar enancjomeryczny tej syntezy (do 87%) dzięki zastosowaniu, jako chiralnego pomocnika, amin o symetrii pseudo-C_2 (**2.28**) [35] i C_2 (**2.29**) [36] (Schemat 11.b, 11.c).



Schemat 11. Synteza γ-butyrolaktonów z użyciem pochodnej prolinolu jako pomocnika

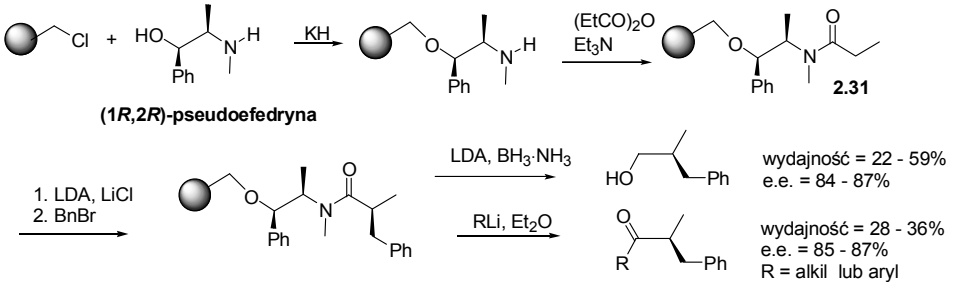
Huang [37] wraz ze wsp., podobnie jak Schore, zsyntetyzowali chiralny pomocnik będący pochodną L-prolinolu (**2.30**), a następnie wykorzystali w asyme-

trycznej addycji Michaela, do otrzymywania chiralnych kwasów karboksylowych (Schemat 12). W reakcji addycji do wiązania podwójnego wykorzystali oni związki Grignarda: bromek butylo- lub propylomagnezowy. Dzięki zasadowej hydrolizie wiązania amidowego uzyskali kwas (*S*)-3-fenyloheptanowy i kwas (*S*)-3-metyloheptanowy z wydajnością 78–80% i nadmiarem enancjomerycznym 20%.



Schemat 12. Asymetryczna synteza chiralnych kwasów karboksylowych poprzez addycję 1,4 związków Grignarda do pochodnych prolinolu

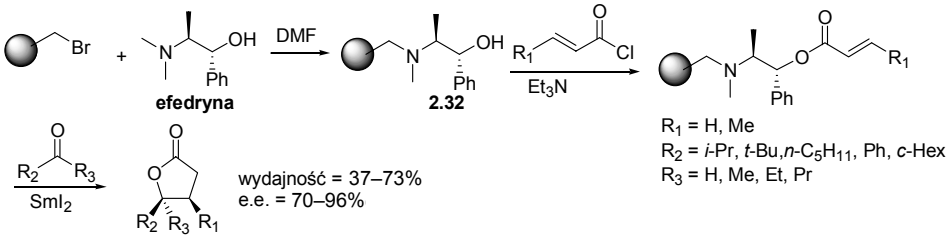
Procter [38, 39] wykorzystał pseudoefedrynę (Schemat 13) jako chiralny pomocnik w reakcji alkilownia enolanu. Po zakotwiczeniu jej na polimerze i przeprowadzeniu acylowania otrzymał amid **2.31**, który następnie zdeprotonował (LDA z LiCl) i alkilował bromkiem benzylu. Pierwszorzędowe alkohole uzyskał on w wyniku redukcji $LiNH_2 \cdot BH_3$ (mieszanina LDA z kompleksem $NH_3 \cdot BH_3$) z wydajnością 22–59% i nadmiarem enancjomerycznym 84–87%. Ketony otrzymał z wydajnością 28–36% i nadmiarem enancjomerycznym 85–87%, w wyniku reakcji odłączenia pod wpływem związkiu litoorganicznego (RLi).



Schemat 13. Zastosowanie pseudoefedryny jako chiralnego pomocnika

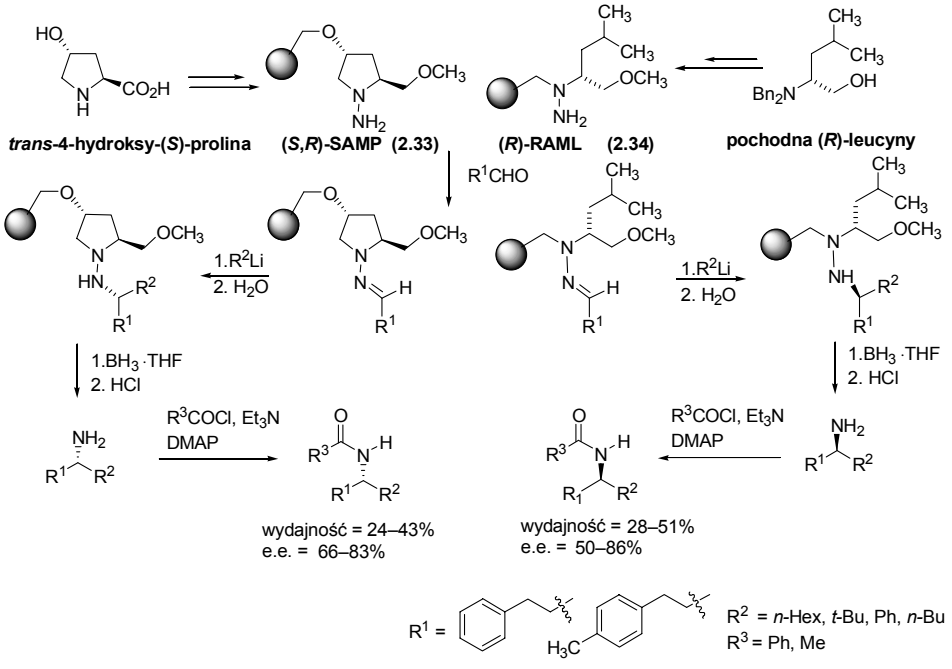
Procter [40, 41] oprócz pseudoefedryny zastosował także efedrynę jako chiralny pomocnik. Do syntezy γ-butyrylowych laktonów wykorzystał on efedrynę osadzoną na żelu Wanga (**2.32**). Po potraktowaniu jej chlorkiem kwasu krotonowego uzyskał ester, który w reakcji z ketonem w obecności jodku samaru uległ laktonizacji. Wyi-

zolował on γ-butyrolaktony z wydajnością 37–70% i nadmiarem enancjomerycznym 70–96% (Schemat 14).



Schemat 14. Użycie efedryny jako pomocnika do syntezy chiralnych laktonów

Enders [42] wraz ze wsp. zastosowali jako pomocniki chiralne hydrazyny osadzone na żelu Merrifielda (Schemat 15).



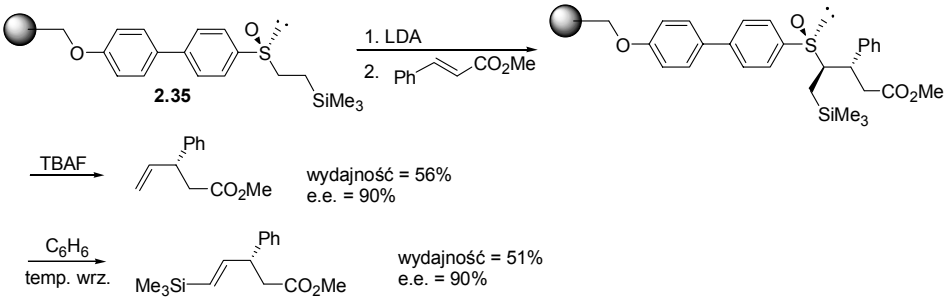
Schemat 15. Otrzymywanie α-rozgałęzionych pierwszorzędowych amin i amidów z wykorzystaniem immobilizowanych analogów hydrazyn SAMP i RAML

Otrzymali je odpowiednio z *trans*-4-hydroksy-(*S*)-proliny lub (*R*)-*N*-dibenzyloleucynolu. Czyste β-metoksyhydrazynowe pomocniki zakotwiczyli na żelu Merrifielda (**2.33**, **2.34**), a następnie w reakcji z aldehydami otrzymali hydrazony. Podczas nukleofilowej addycji z litoorganicznym reagentem przekształcili oni hydrazony

w odpowiednie podstawione hydrazyny, a przy użyciu boranu odłączyli od chiralnego pomocnika α-rozgałęzione aminy. Następnie w celu ułatwienia izolacji przeprowadzili acylowanie amin do odpowiednich amidów, które otrzymali z dobrą wydajnością i zadowalającym nadmiarem enancjomerycznym.

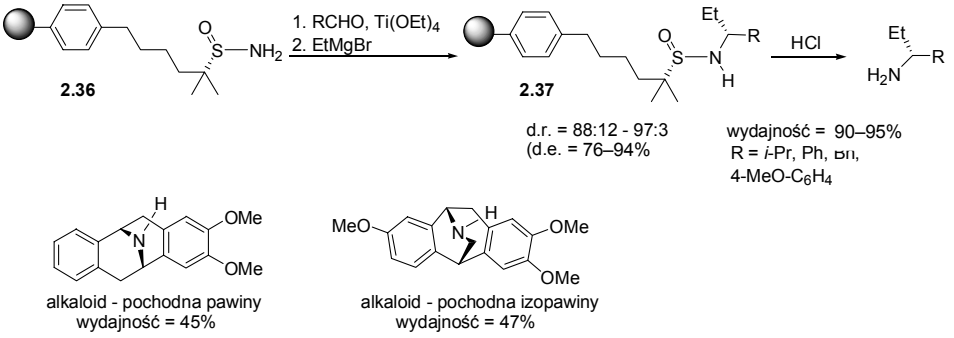
2.3. SULFOTLENKI, AMIDY SULFINOWE I SULFOKSYIMINY

Użycie sulfotlenku jako chiralnego pomocnika na fazie stałej w asymetrycznej sprzężonej addycji opisał Toru [43]. Otrzymał on chiralny pomocnik (**2.35**) w reakcji sulfotlenku (4'-hydroksybifenylo)-β-trimetylosililoetylowego z żelem polistyrenowym. Następnie przeprowadził deprotonowanie w pozycji α do atomu siarki amidkiem litu i przyłączenie do cynamonianu metylu. W zależności od warunków rozszczepienia (Schemat 16) końcowym produktem był 3-fenylopent-4-enian metylu otrzymany z wydajnością 56% i nadmiarem enancjomerycznym 90% lub 3-fenylo-5-trimetylosilylopent-4-enian metylu otrzymany z wydajnością 51% i nadmiarem enancjomerycznym 90%. Reakcja z bifenylowym wysięgnikiem (spejserem) była bardziej enancjoselektywna niż z analogicznym wysięgnikiem fenylowym.



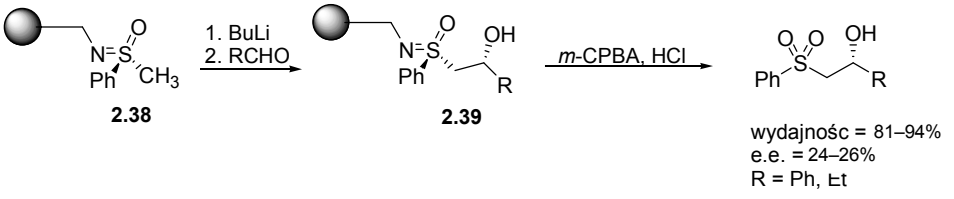
Schemat 16. Zastosowanie chiralnych pomocników zawierających siarkę w asymetrycznej sprzężonej addycji na fazie stałej

Kolejną grupę chiralnych pomocników zawierających siarkę stanowią czyste enancjomerycznie amidy sulfinowe. Zastosowano je do syntezy α-alkilowanych amin [44]. W reakcji sulfinamidu osadzonego na nośniku (**2.36**) z aldehydami, a w kolejnym etapie ze związkiem Grignarda otrzymano pochodną amidu **2.37**. W końcowym etapie, w wyniku hydrolizy wiązania azot–siarka, powstały pierwszorzędowe aminy o nadmiarze enancjomerycznym 76–94% z wydajnością 90–95% (Schemat 17). Tą metodą otrzymano także alkaloidy z nadmiarem enancjomerycznym 72% i wydajnością 45% (pochodna pawiny) lub 47% (pochodna izopawiny).



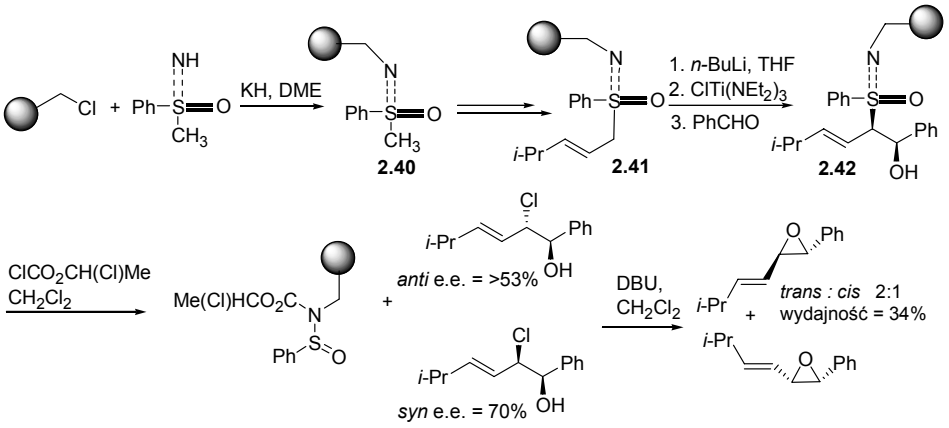
Schemat 17. Synteza α-alkilowanych amin przy pomocy enancjomerycznie czystych amidów sulfinowych

Hatchel i Gais [45] opisali zastosowanie enancjomerycznie czystych sulfoksyimin osadzonych na fazie stałej (**2.38**) w asymetrycznej syntezie sulfonów. Po zdeprotonowaniu grupy metylowej i reakcji z benzaldehydem lub propanalem uzyskali odpowiednie β-hydroksysulfoksyiminy na żelu (**2.39**). W wyniku oksydatywnego (*m*-CPBA) rozszczepienia wiązania azot–siarka uzyskali β-hydroksysulfony z wydajnością 81% i 84% i nadmiarem enancjomerycznym 26% i 24% (Schemat 18).



Schemat 18. Synteza asymetryczna sulfonów na fazie stałej

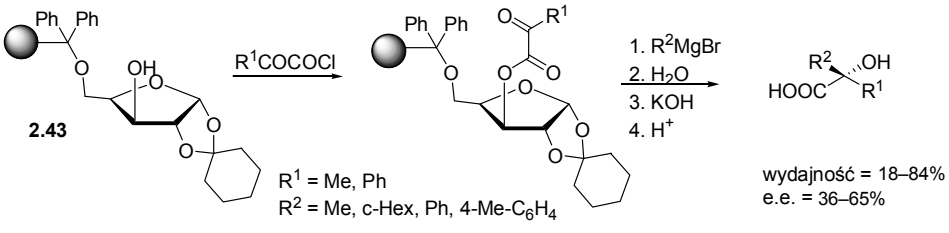
Gais [46] opisał asymetryczną syntezę alkenylooksiranów na fazie stałej. Jako chiralny pomocnik zastosował on enancjomerycznie czystą *S*-metylo-*S*-fenylosulfoksyiminę osadzoną na żelu Merrifielda (**2.40**). W kolejnym etapie przekształcił ją w allilową sulfoksyiminę (**2.41**), a następnie w celu otrzymania homoallilowego alkoholu poddał ją reakcji aldolowej. Po odłączeniu produktu **2.42** od chiralnego pomocnika uzyskał on mieszaninę *anti* i *syn* chlorohydryn, które poddane eliminacji za pomocą DBU (1,8-diazabicyklo[5.4.0]undecen-7) dały odpowiednie alkenylooksirany z wydajnością 34% (Schemat 19).



Schemat 19. Asymetryczna synteza alkenylooksiranów z allilowych sulfoksyimin

2.4. POCHODNE WĘGLOWODANOWE (CUKROWE) I ALKOHOLOWE

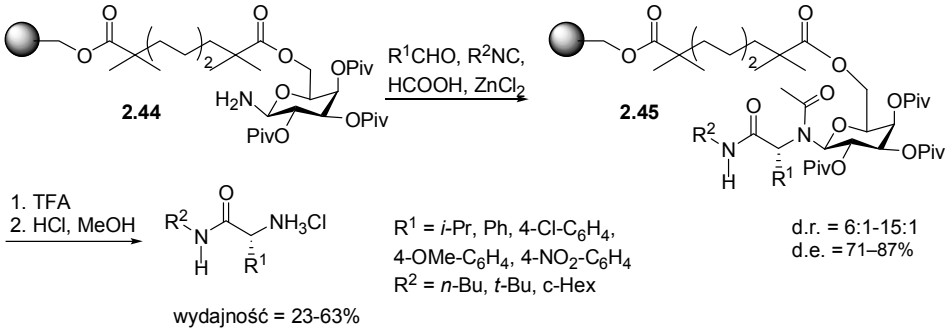
Kawana i wsp. [8, 9] w 1972 roku jako pierwsi wykorzystali chiralny pomocnik immobilizowany na nośniku w syntezie asymetrycznej. Opisali oni asymetryczną syntezę α-hydroksykwasów z użyciem jako chiralnych pomocników D- i L-1,2-*O*-cykloheksylideno-α-ksylofuranoz połączonych z żelem polistyrenowym poprzez łącznik tritylowy (**2.43**). Po potraktowaniu alkoholu **2.43** chlorkiem kwasowym ($R^1COCOCl$) otrzymali α-ketoester, który poddali reakcji Grignarda. W wyniku hydrolizy zasadowej uzyskali α-hydroksykwasy z wydajnością 18–84% i nadmiarem enancjomerycznym 36–65% (Schemat 20).



Schemat 20. Synteza chiralnych α-hydroksykwasów przy pomocy chiralnych pomocników cukrowych

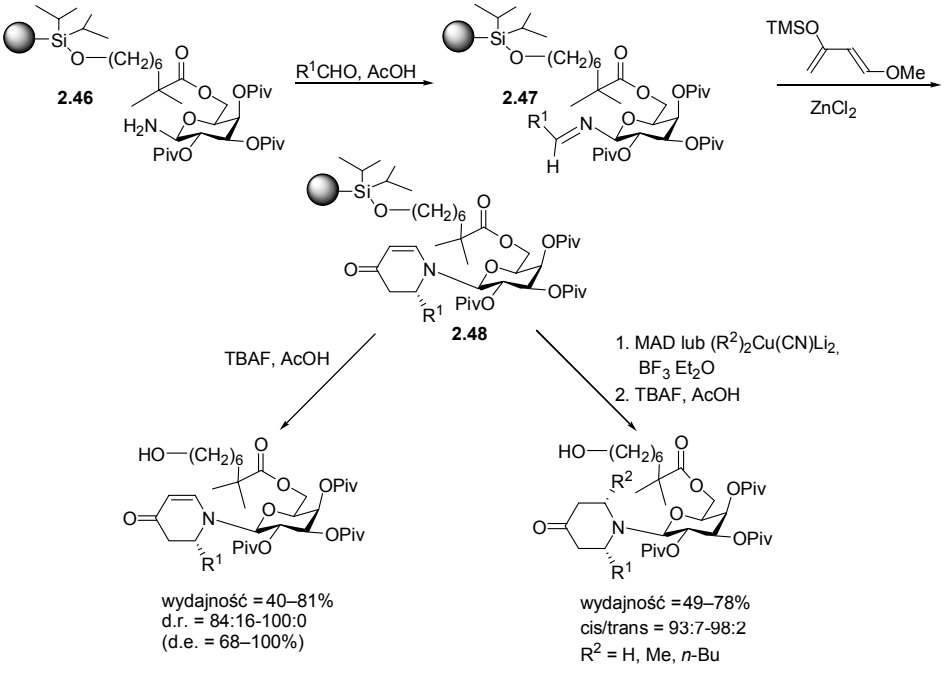
Stosowanie różnych chiralnych pomocników węglowodanowych na fazie stałej do reakcji wieloskładnikowych opisał Kunz [47]. Przyłączył on do żelu Wanga, poprzez wysięgnik (kwas tetrametylononanodiowy), chiralną *O*-piwaloilową pochodną galaktozy (**2.44**). W reakcji grupy aminowej z aldehydem, kwasem mrówkowym oraz izonitrylem w obecności chlorku cynku (wieloskładnikowa kondensacja typu Ugiego [48]) otrzymał on amidy α-aminokwasów (**2.45**). Nadmiar diaste-

reomeryczny immobilizowanych produktów wynosił 71–87%. W wyniku hydrolizy kwasowej otrzymał produkty z wydajnością 23–63% (Schemat 21).



Schemat 21. Synteza amidów α-aminokwasów przy pomocy chiralnych pomocników węglowodanowych

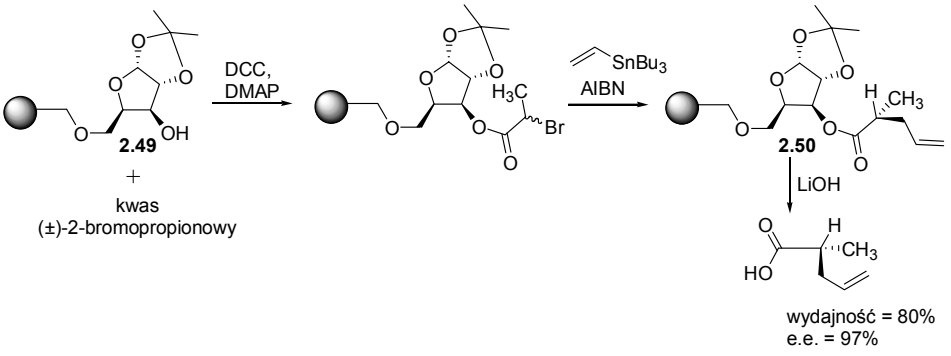
Kunz [49] zastosował galaktozyloaminę (**2.46**) w asymetrycznej syntezie pochodnych piperydyny. W pierwszym etapie, w kondensacji domino Mannicha–Michaela aldiminy **2.47**, z dienem Danishefsky'ego (Schemat 22) otrzymał immobilizowany dehydropiperydynon **2.48**, którego odkotwiczenie przeprowadził pod wpływem fluorku tetrabutyloamoniowego w kwasie octowym (wydajność 40–81%).



Schemat 22. Asymetryczna synteza piperydonów na fazie stałej

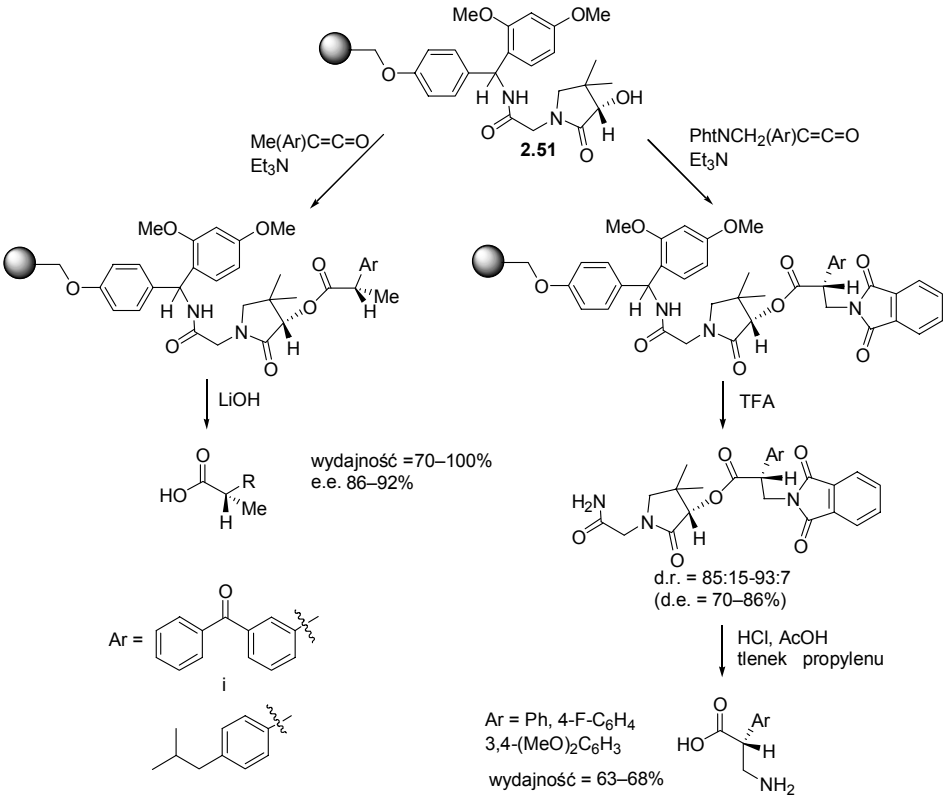
W jednym z przypadków przed odłączeniem, wykonał derywatyzację związku za pomocą MAD (bis-(2,6-di-*tert*-butylo-4-metylofenoksy)metyloglin) lub miedzianu „wyższego rzędu" (pochodnej odczynnika Gilmana) i otrzymał pochodne piperydonu z wydajnością 49–78%.

Enholm [50] opisał reakcję rodnikowego allilowania (Schemat 23) z wykorzystaniem D-ksylozy jako chiralnego pomocnika, immobilizowanego na rozpuszczalnym, nieusieciowanym polistyrenie, poprzez pierwszorzędową grupę hydroksylową (**2.49**). Wolną grupę hydroksylową zestryfikował kwasem (±)-2-bromopropionowym, a następnie przeprowadził wolnorodnikowe allilowanie. Powstały ester **2.50** zhydrolizował w środowisku zasadowym i otrzymał chiralny kwas z wydajnością 80% i nadmiarem enancjomerycznym 97%.



Schemat 23. Asymetryczna synteza wykorzystująca reakcję rodnikową i D-ksylozę jako chiralny pomocnik

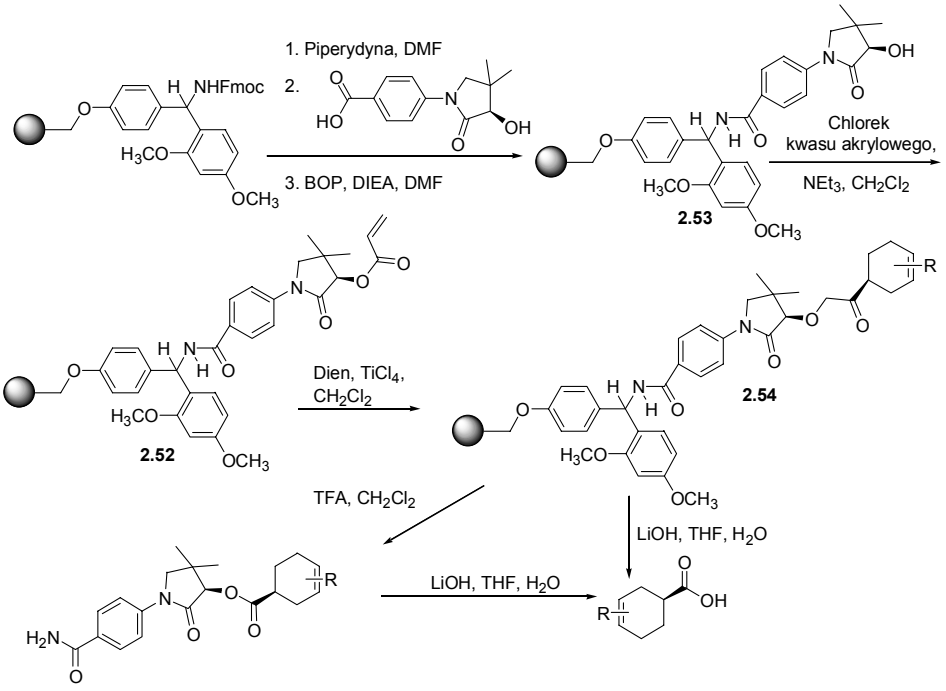
Calmes [51, 52] opisał użycie chiralnych pomocników laktonowych **2.51** w stereoselektywnej reakcji z achiralnym aryloketenem (Schemat 24). W jednej z syntez otrzymał chiralne kwasy propionowe z wydajnością 70–100% i nadmiarem enancjomerycznym 86–92% [51]. W drugiej syntezie otrzymał 2-arylohomoarylową glicynę z wydajnością 63–68% [52]. W obu przypadkach w reakcji immobilizowanej, hydroksylowej pochodnej laktamu (**2.51**) z arylokarbometylenem otrzymał ester, który w zależności od warunków rozszczepienia prowadził do kwasów lub aminokwasów.



Schemat 24. Zastosowanie chiralnych hydroksylaktonów w syntezie kwasów propionowych i homoglicyny

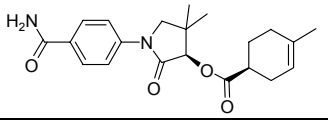
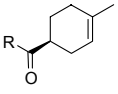
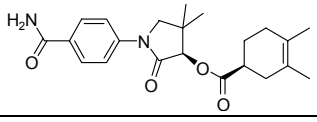
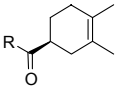
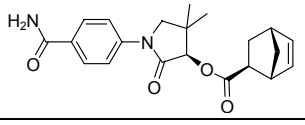
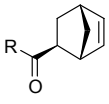
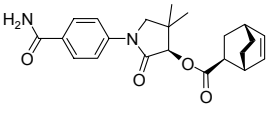
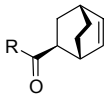
- **Reakcja Dielsa-Aldera**

Calmes [53] opisał także asymetryczną reakcję cykloaddycji na fazie stałej (Schemat 25). Otrzymał on chiralny dienofil **2.52** poprzez połączenie achiralnego dienofila z cząsteczką chiralnego, immobilizowanego hydroksylaktamu **2.53**. Jako dieny wykorzystał: izopren, 2,3-dimetylobutadien, cyklopentadien oraz 1,3-cykloheksadien. Addukt **2.54** poddał reakcji hydrolizy zasadowej lub kwasowej i zasadowej otrzymując, w końcowym etapie, kwas lub amid. Reakcja cykloaddycji przebiegała z dobrą wydajnością i wysoką selektywnością *endo* i enancjoselektywnością 40–99% e.e. (Tabela 2).



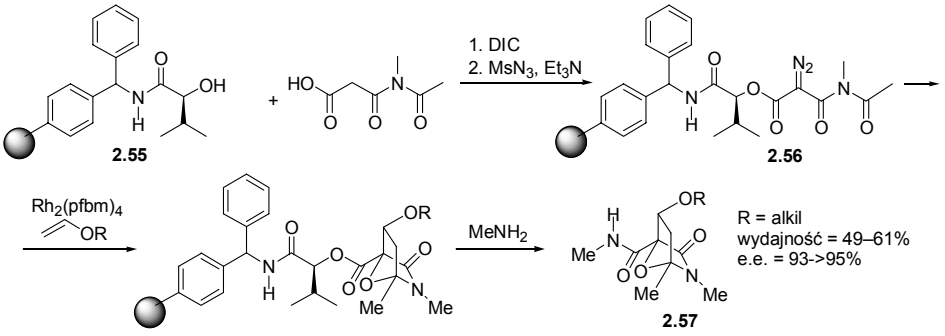
Schemat 25. Asymetryczna cylkoaddycja z użyciem alkoholowego chiralnego pomocnika

Tabela 2. Przykłady asymetrycznej reakcja Dielsa-Aldera

dien	produkt hydrolizy kwasowej (wydajność %)	produkt hydrolizy zasadowej	uwagi
	 (80)		R = OH R = NHBn *para* > 99% e.e. = 40%
	 (95)		R = OH R = NHBn e.e. = 99%
	 (95)		R = OH R = NHBn *endo*/*egzo* = 95/5 e.e. = 40%
	 (98)		R = OH R = NHBn *endo*/*egzo* = 98/2 e.e. = 85%

- **Dipolarna cykloaddycja 1,3**

Savinov i Austin [54] opisali diastereoselektywną dipolarną cykloaddycję 1,3 (Schemat 26). Chiralnym pomocnikiem był kwas D- lub L-2-hydroksy-3-metylobutanowy przyłączony do żelu benzyhydryloaminowego (BHA) (**2.55**), który po zacylowaniu imidokwasem, a następnie przeprowadzeniu w diazoimidoester **2.56** został poddany katalizowanej Ru(II) cykloaddycji do eteru winylowego. W wyniku aminolizy otrzymano bicykliczny produkt **2.57** z wydajnością 49–64% i nadmiarem enancjomerycznym 93–95%.

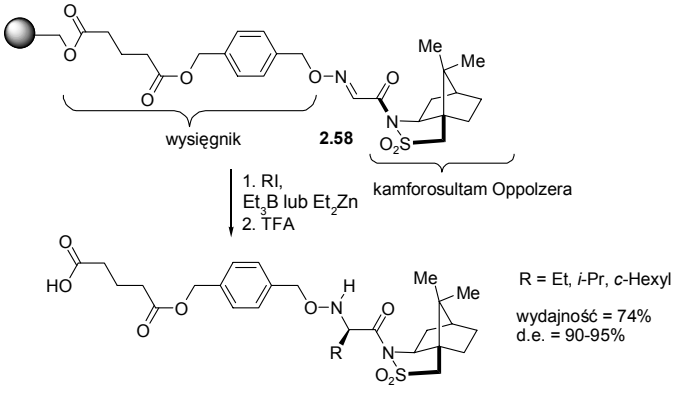


Schemat 26. Diastereoselektywna 1,3-dipolarna cykloaddycja katalizowana kompleksem rodu

2.5. RÓŻNORODNE

- **Diastereoselektywna addycja rodnikowa**

Naito [55, 56] opisał diasteroselektywną addycję rodnikową do eteru oksymowego immobilizowanego na fazie stałej **2.58**, z użyciem pochodnej kamforosultamu Oppolzera [57] jako chiralnego pomocnika (Schemat 27).

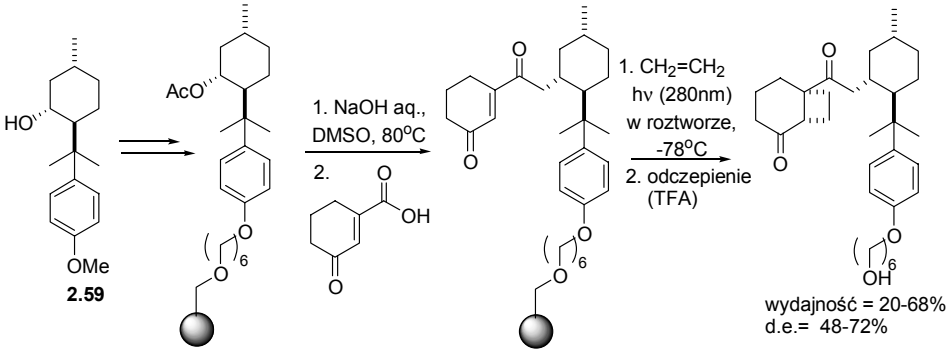


Schemat 27. Diastereoselektywna addycja rodnikowa do pochodnej kamforosultamu Oppolzera

Reakcję z jodkiem etylu prowadził on w niskiej temperaturze, w obecności inicjatorów rodnikowych (Et_3B lub Et_2Zn). W wyniku addycji rodnikowej Naito uzyskał pochodne α-aminokwasów z dobrą selektywnością (d.e. powyżej 90%) i wydajnością: dla Et_3B – 74%, dla Et_2Zn – 67%.

- **Fotocykloaddycja [2+2]**

Kakiuchi i wsp. [58] przeprowadzili diastereoselektywną fotocykloaddycję [2+2] cyklicznych enonów z prostymi olefinami, z użyciem pochodnej (–)-fenylomentylu **2.59** jako chiralnego pomocnika osadzonego na żelu Wanga usieciowanym poli(glikolem etylenowym) (Schemat 28).



Schemat 28. Diastereoselektywna fotocykloaddycja [2+2] prowadzona na podłożu polimerycznym

W zależności od rozpuszczalnika wydajność reakcji wynosiła od 20% do 68%, a nadmiar diastereoizomeryczny produktów 48–72% (najkorzystniejszym rozpuszczalnikiem był toluen).

2.6. PODSUMOWANIE

Chiralne pomocniki są szeroko stosowane w syntezie na fazie stałej, ponieważ często sam chiralny linker (łącznik) może pełnić rolę chiralnego pomocnika. Ukazało się kilka prac przeglądowych z tej dziedziny [59–61]. Jednym z częściej wykorzystywanych pomocników jest oksazolidynon Evansa, zwłaszcza w reakcjach enoli i reakcjach cykloaddycji [23–31]. Reakcje kontrolowane przez ten pomocnik charakteryzują się wysoką stereoselektywnością (e.e. ≤ 97%), ale przeciętną wydajnością. Jako chiralne pomocniki wykorzystywane są także aminy i hydrazyny, dające pewną możliwość modyfikacji karbonylowych grup funkcyjnych immobilizowanego substratu. Nadmiary enancjomeryczne w syntezie produktów przy zastosowaniu takich pomocników nie były jednak zbyt wysokie, średnio poniżej 90% [10, 11, 33–42]. Pochodne cukrowe i alkoholowe znalazły zastosowanie głównie w reakcjach otrzy-

mywania chiralnych kwasów, piperydonów i amidów [8, 9, 40, 47–54]. W przypadku reakcji Dielsa-Aldera osiągnięto e.e = 99% przy zastosowaniu hydroksylaktamu [43]. Godne odnotowania jest zastosowanie kamforosultamu Oppolznera i innych chiralnych związków siarki w SPOS, mimo niewielkiej liczby opublikowanych prac z ich użyciem.

3. CHIRALNE KATALIZATORY W SYNTEZIE NA FAZIE STAŁEJ

3.1. KATALIZATORY IMMOBILIZOWANE NA FAZIE STAŁEJ

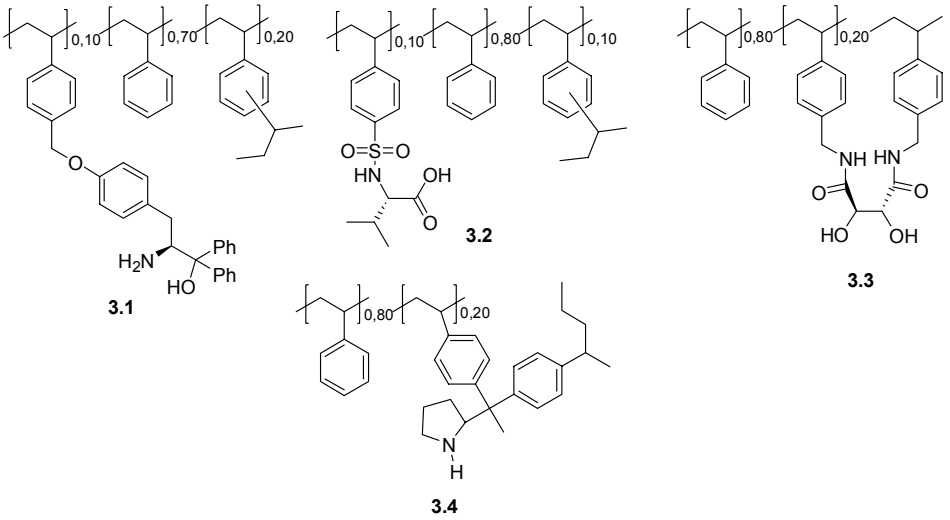
W reakcjach katalizy heterogenicznej w SPOS, immobilizowanie katalizatora (zwykle ligandów katalizatora) na fazie stałej jest częściej wykorzystywane i bardziej popularne niż osadzanie substratu na polimerze. Katalizator może być kotwiczony na różnych nośnikach. Nośniki te można podzielić na organiczne (polistyren usieciowany diwinylobenzenem [62], dendrymery [63], polimer ROMP [64]) i nieorganiczne (np. krzemionka) [65] lub na: rozpuszczalne (np. glikol polietylenowy) [66, 67] i nierozpuszczalne (np. polistyren usieciowany diwinylobenzenem) [62].

3.1.1. Tworzenie wiązań węgiel–węgiel

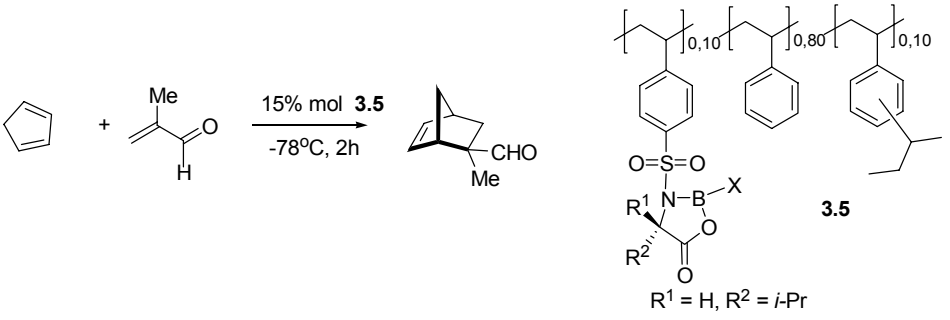
- **Reakcja Dielsa-Aldera**

Asymetryczna reakcja Dielsa-Aldera jest od dawna powszechnie stosowana w syntezie asymetrycznej. Reakcja cykloaddycji może zachodzić przy użyciu chiralnego katalizatora, którym z reguły jest chiralny kwas Lewisa zawierający glin, tytan, bor i chiralny ligand taki jak: aminoalkohol, diol, *N*-sulfonyloaminokwas, bissulfonamid lub α-hydroksykwas.

Itsuno [68] wraz ze wsp. opisał powstawanie chiralnych kwasów Lewisa **3.1**, **3.2**, **3.3**, **3.4** (Schemat 29) na podłożu polimerycznym i ich zastosowanie w asymetrycznej reakcji Dielsa-Aldera. Otrzymane przez nich chiralne ligandy poddano reakcjom z boranem, w wyniku, których uzyskano oksazaborolidyny stosowane jako katalizatory w reakcjach cykloaddycji. Pochodną oksazaborolidyny **3.5** otrzymali oni z chiralnego polimeru **3.2** (będącego pochodną waliny) i bromoboranu. Reakcja cykloaddycji pomiędzy cyklopentadienem a metakroleiną przeprowadzona przy użyciu tego katalizatora była najbardziej regioselektywna. Wysoką diastereoselektywność 99% (*egzo*:*endo* > 99:1) i największy nadmiar enancjomeryczny 65% dla izomeru *egzo* zaobsewowano we wszystkich przedstawionych przypadkach (Schemat 30). Dodanie tetrahydrofuranu (THF) jako rozpuszczalnika zwiększało enancjoselektywność reakcji (Tabela 3) [69].



Schemat 29. Chiralne ligandy osadzone na nośniku polimerycznym

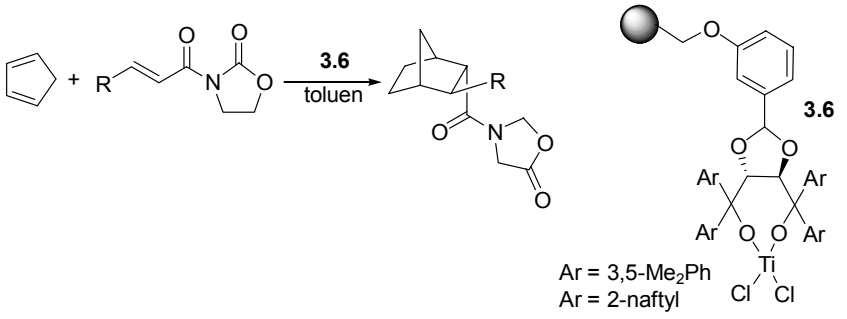


Schemat 30. Asymetryczna reakcja Dielsa-Aldera katalizowana pochodną oksazaborolidyny

Tabela 3. Asymetryczna reakcja Dielsa-Aldera pomiędzy cyklopentadienem a metakroleiną z użyciem katalizatora **3.5**

polimer	boran	rozpuszczalnik	wydajność (%)	*endo*:*egzo* (%)	e.e.(*egzo*) (%)
3.5	BH_3	CH_2Cl_2/THF	87	<1 : 99	65
3.5	BH_3	CH_2Cl_2/THF	79	<1 : 99	64
3.5	BH_3	CH_2Cl_2/THF	93	<1 : 99	65
3.5	BH_2Br	CH_2Cl_2	99	<1 : 99	44
3.5	BH_2Br	CH_2Cl_2/THF	90	<1 : 99	52

Luis [70, 71] zastosował kompleks TADDOLanu tytanu w asymetrycznej reakcji Dielsa-Aldera (Schemat 31, Tabela 4). Kopolimeryzował on TADDOL z diwinylobenzenem lub kotwiczył go na żelu Merrifielda, aby poddać go reakcji z $TiCl_2(Oi\text{-}Pr)_2$. Otrzymany kompleks TADDOLanu tytanu zastosował jako chiralny katalizator w reakcji cyklopentadienu z 3-krotonyl-1,3-oksazolidyn-2-onem. Reakcja była wysoce regioselektywna i stereoselektywna.



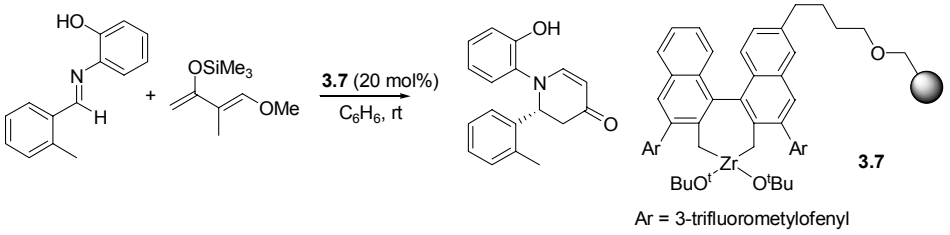
Schemat 31. Asymetryczna reakcja Dielsa-Aldera katalizowana kompleksem tytanu z TADDOLem

Tabela 4. Asymetryczna reakcja Dielsa-Aldera pomiędzy cyklopentadienem a 3-krotonyl-1,3-oksazolidyn-2-onem z użyciem katalizatora **3.6**

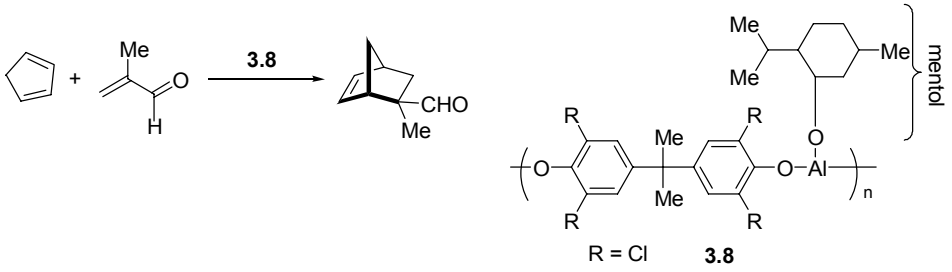
TADDOL	Ar	konwersja (%)	*endo*:*egzo* (%)	e.e. (*endo*) (%)
w roztworze	$3,5\text{-}(Me)_2C_6H_3$	100	71 : 29	38
przyłączony	$3,5\text{-}(Me)_2C_6H_3$	99	71 : 29	17
kopolimeryzowany	$3,5\text{-}(Me)_2C_6H_3$	100	80 : 20	18
przyłączony	2-naftyl	50	83 : 17	40
kopolimeryzowany	2-naftyl	96	79 : 21	40

Kobayashi [72] opisał asymetryczną reakcję aza-Dielsa-Aldera katalizowaną kompleksem BINOLu z cyrkonem **3.7** (Schemat 32). Dienofilem w tej reakcji była aldimina, a dienem – dien Danishefsky'ego (umożliwia on wprowadzenie do produktu takich grup funkcyjnych jak: –OMe i $–OSiMe_3$). Reakcja przebiegła z bardzo dobrą wydajnością 99% i nadmiarem enancjomerycznym 91%.

Ohba [73] wykorzystał nowy, polimeryczny, nierozpuszczalny katalizator – pochodną (+) lub (–)-mentolu **3.8** w asymetrycznej reakcji Dielsa-Aldera (Schemat 33). Reakcja cylkopentadienu z metakroleiną katalizowana **3.8**, (pochodną (–)-mentolu) dała produkt z nadmiarem enancjomerycznym 70% i wydajnością 90%.

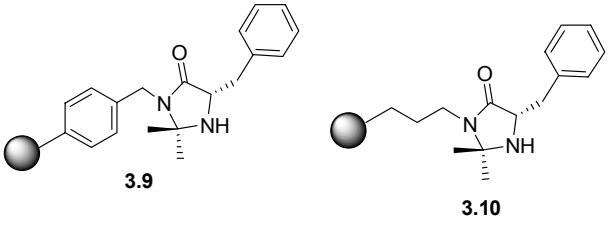


Schemat 32. Asymetryczna reakcja aza-Dielsa-Aldera katalizowana kompleksem cyrkonu z BINOLem **3.7**



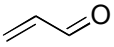
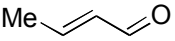
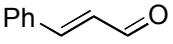
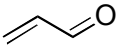
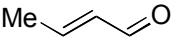
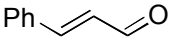
Schemat 33. Asymetryczna reakcja Dielsa-Aldera katalizowana chiralnym katalizatorem **3.8**

Pihko [74] w enancjoselektywnej reakcji cykloaddycji zastosował chiralne aminy **3.9**, **3.10** jako katalizatory zaczepione na nośniku JandaJel™ (Schemat 34). Asymetryczne reakcje Dielsa-Aldera katalizowane **3.9** lub **3.10** były wysoce enancjoselektywne i przebiegły z wydajnościami 60–73%. Jako dieny zostały zastosowane: cyklopentadien, cykloheksa-1,3-dien lub izopren, a jako dienofile: akroleina, aldehyd krotonowy lub aldehyd cynamonowy.



Schemat 34. Chiralne aminy jako katalizatory stosowane w asymetrycznej reakcji cykloaddycji Dielsa-Aldera.

Tabela 5. Cykloaddycja Dielsa-Aldera katalizowana chiralnymi aminami

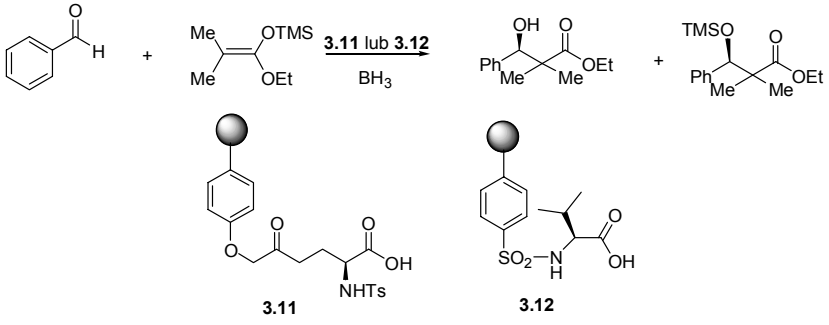
dien	dienofil	katalizator (mol%)	e.e. (*endo*) (%)	*endo*:*egzo* (%)	wydajność (%)
		**3.9** (20)	89	83	73
		**3.9** (10)	91	89	60
		**3.9** (20)	99	99	70
		**3.10** (3,3)	91	–	73
		**3.10** (3,3)	52	6	41
		**3.10** (3,3)	90	90	33

Powyższe przykłady wskazują, że asymetryczna reakcja Dielsa-Aldera ma duże zastosowanie w praktyce SPAS.

- **Reakcja aldolowa**

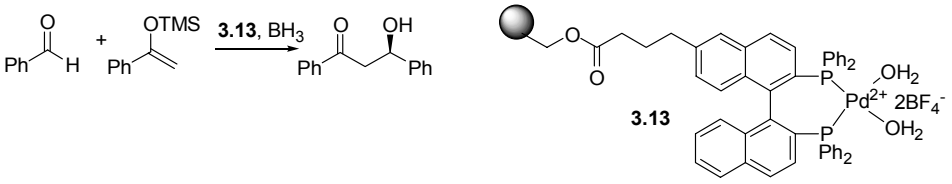
Asymetryczna reakcja aldolowa należy do najważniejszych i najczęściej stosowanych reakcji tworzenia wiązania węgiel–węgiel. Zastosowanie w reakcji chiralnego katalizatora umożliwia otrzymanie chiralnego, nieracemicznego produktu.

Kiyooka [75] przedstawił reakcję aldolową katalizowaną aminokwasami: kwasem glutaminowym **3.11** i sulfonamidową pochodną waliny **3.12** osadzonymi na nośniku. Reakcja pomiędzy benzaldehydem a eterem sililowym (TMS) enolu estru etylowego przebiegała w obecności borowodoru. Otrzymano produkt z nadmiarem enancjomerycznym 90% (Schemat 35).



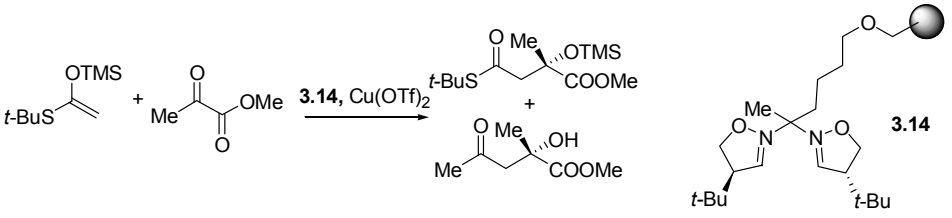
Schemat 35. Reakcja aldolowa katalizowana chiralnymi aminokwasami osadzonymi na nośniku polimerycznym

Asymetryczna reakcja aldolowa opisana przez Sodeokę [76] była katalizowana chiralnym kompleksem palladu **3.13** (Schemat 36). Utworzenie katalizatora odbyło się w dwóch etapach: zakotwiczenie BINAPu na podłożu polistyrenowym, a następnie przeprowadzenie reakcji z $[Pd(MeCN)_4]^{+}_2(BF^{-}_4)_2$. Produkt reakcji aldolowej otrzymano z nadmiarem enancjomerycznym 76%.



Schemat 36. Asymetryczna reakcja aldolowa katalizowana chiralnym kompleksem palladu

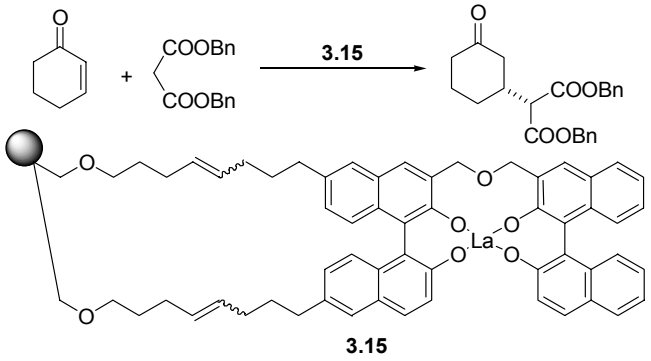
Orlandi [77] w reakcji aldolowej zastosował jako ligand katalizatora bis(oksazolinę) na fazie stałej. Reakcja przebiegła z wydajnością 90% i nadmiarem enancjomerycznym 90% (Schemat 37).



Schemat 37. Użycie immobilizowanej (bis)oksazoliny jako ligandu katalizatora reakcji aldolowej

- **Asymetryczna addycja Michaela**

Asymetryczna addycja Michaela jest reakcją sprzężonej addycji 1,4, w której nukleofilami są jony enolanowe, generowane z C–H kwasów poprzez ich deprotonowanie. Enancjoselektywność w reakcji Michaela uzyskuje się poprzez stosowanie chiralnych kompleksów metali jako katalizatorów. Shibasaki [78] zastosował kompleks lantanu z chiralnym ligandem – BINOLem. Obecność katalizatora (*R*,*R*)-La-BINOL (**3.15**) umożliwia kontrolę enancjoselektywności reakcji. Addycja do cykloheksen-2-onu przebiegła z dobrą wydajnością 45–56% i nadmiarem enancjomerycznym 66–78%.



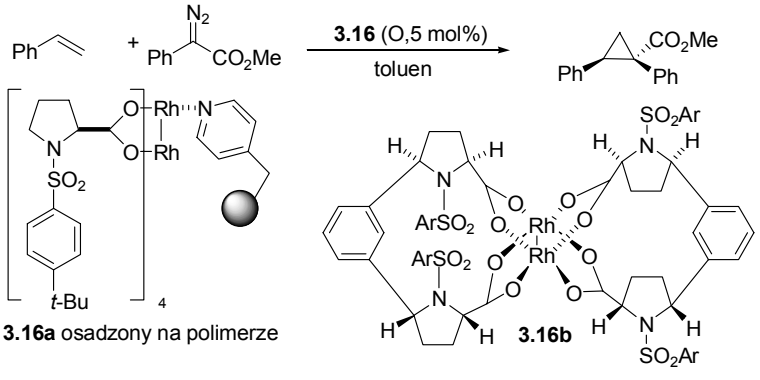
Schemat 38. Reakcja Michaela katalizowana kompleksem lantanu z BINOLem

Tabela 6. Stereoselektywność i wydajność reakcji addycji katalizowanej **3.15** w zależności od rozpuszczalnika

rozpuszczalnik	wydajność (%)	e.e. (%)
DME	45	66
THF	56	78

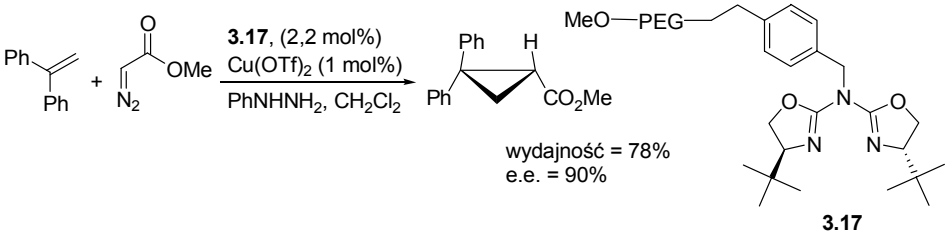
- **Cyklopropanowanie**

Davies [79] otrzymał kompleksy rodu osadzone na żelu Argopore z modyfikowanym linkerem Wanga, katalizujące cyklopropanowanie alkenów w reakcji z diazoestrami. Były to katalizatory: Rh_2(*S*-TBSP)$_4$ (ang. *tetrakis((S)-N-tert-butylbenzenesulfonyl)prolinate dirhodium* **3.16a**) oraz dwumostkowy kompleks Rh_2(*S*-biTISP)$_2$ **3.16b**. W ich obecności cyklopropanowanie przebiegało z wydajnością odpowiednio 92% i 91% i nadmiarem enancjomerycznym 82% i 85%.



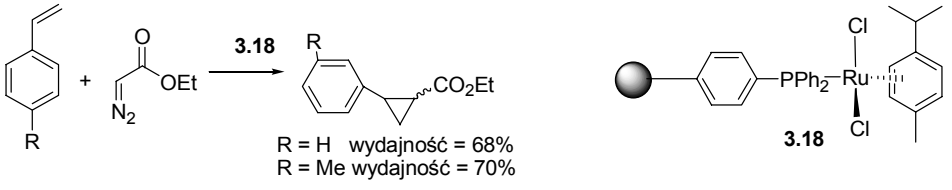
Schemat 39. Reakcja cyklopropanowania katalizowana kompleksami rodu

Glos i Reiser [80] wykorzystali aza-bis(oksazolinę) **3.17** osadzoną na rozpuszczalnym, polimerycznym podłożu (monometylowym poli(glikolu etylenowym)) w asymetrycznym cyklopropanowaniu. Reakcję pomiędzy 1,1-difenyloetenem a diazooctanem metylu prowadzili oni w obecności $Cu(OTf)_2$ i fenylohydrazyny. Otrzymali produkt z wydajnością 78% i nadmiarem enancjomerycznym 90% (Schemat 40).



Schemat 40. Zastosowanie aza-bis(oksazoliny) jako katalizatora w asymetrycznym cyklopropanowaniu

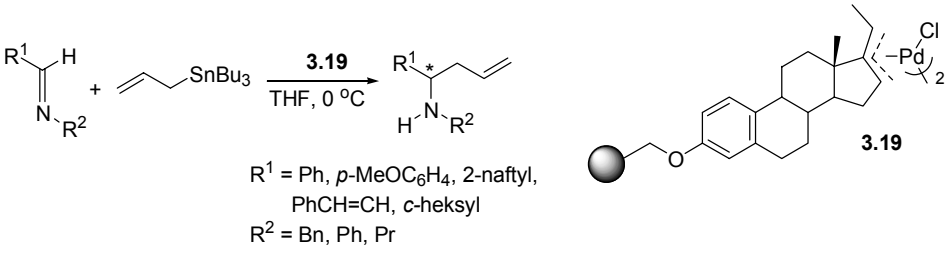
Leadbetter [81] w reakcji cyklopropanowania użył kompleksu rutenu(II) **3.18** osadzonego na stałym podłożu. W reakcji styrenu z diazooctanem metylu otrzymano produkt z wydajnością 68% (Schemat 41).



Schemat 41. Reakcja cyklopropanowania w obecności kompleksu rutenu(II)

- **Enancjoselektywne allilowanie**

Yamamoto [82] wykorzystał chiralny π-allilopalladowy katalizator **3.19**, (pochodną estronu zakotwiczoną na żelu Merrifielda) w asymetrycznym allilowaniu iminy allilotributylocyną (Schemat 42, Tabela 7).

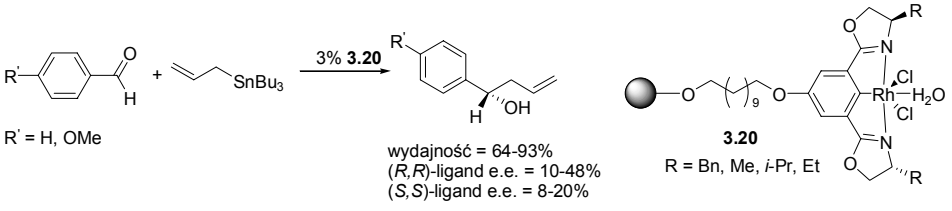


Schemat 42. Zastosowanie katalizatora π-allilopalladowego **3.19** w allilowaniu iminy

Tabela 7. Allilowanie iminy katalizatorem π-allilopalladowym **3.19**

R_1	R_2	wydajność (%)	e.e. (%)
Ph	Bn	76	42(*S*)
Ph	Ph	91	13(*S*)
p-$MeOC_6H_4$	Bn	45	38(*S*)
Ph	Pr	24	35(*S*)
2-naftyl	Bn	77	26(*S*)
PhCH=CH	Bn	89	38(*S*)
c-heksyl	Bn	98	36(*S*)

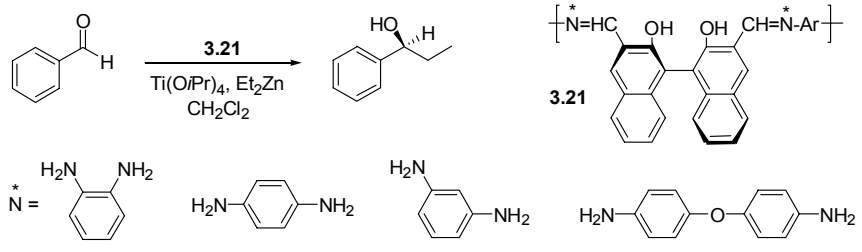
Portnoy [83] otrzymała chiralny kompleks rodu z ligandem bis(oksazolinylo)fenylowym (Phebox, **3.20**) i zastosowała go w reakcji enancjoselektywnego allilowania aldehydu (Schemat 43). Wydajność otrzymanego produktu allilowania zależała od konfiguracji chiralnego ligandu, jak również od rodzaju podstawników w pierścieniach oksazoliny.



Schemat 43. Enancjoselektywne allilowanie aldehydów przy użyciu katalizatora z ligandem bis(oksazolinylo)fenylowym

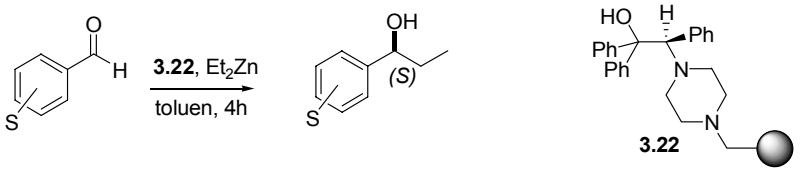
- **Enancjoselektywne etylowanie**

Gao [84] opisał enancjoselektywne etylowanie benzaldehydu dietylocynkiem katalizowane kompleksem tytanu z BINOLem (Schemat 44). Otrzymał on 1-fenylo-1-propanol z konwersją 80–99% i nadmiarem enancjomerycznym 26–60%.



Schemat 44. Enancjoselektywne etylowanie benzaldehydu katalizowane kompleksem tytanu z BINOLem

Pericas [85] zsyntetyzował katalizator (*R*)-2-piperazyno-1,1,2-trifenyloetanolowy na żelu Merrifielda (**3.22**) i wykorzystał go w enancjoselektywnym etylowaniu aldehydów (Schemat 45, Tabela 8).

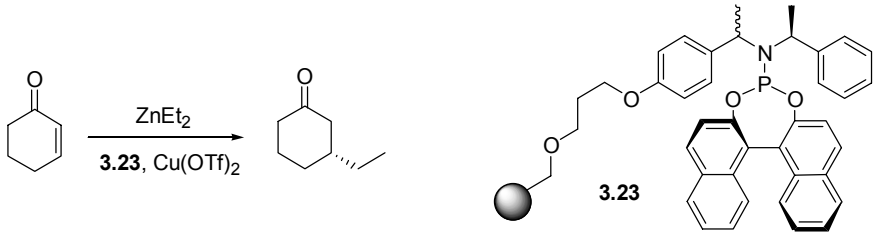


Schemat 45. Zastosowanie katalizatora (*R*)-2-piperazyno-1,1,2-trifenyloetanolowego **3.22** w etylowaniu aldehydów

Tabela 8. Etylowanie aldehydów w obecności katalizatora **3.22**

aldehyd	2% **3.22**		4% **3.22**	
	konwersja (%)	e.e. (%)	konwersja (%)	e.e. (%)
o-fluorobenzaldehyd	>99	94	>99	95
m-metoksybenzaldehyd	98	95	99	95
p-metylobenzaldehyd	94	94	98	95
o-metylobenzaldehyd	83	94	95	95
benzaldehyd	98	95	99	95
o-metoksybenzaldehyd	99	94	>99	95

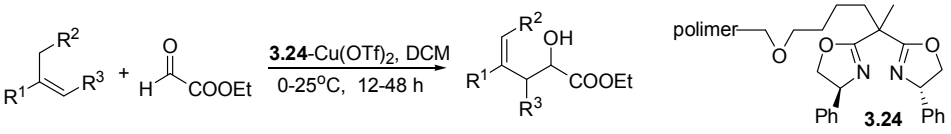
Salvadori i wsp. [86] wykorzystali ligand amidofosforynowy osadzony na żelu Merrifielda (**3.23**) w katalizowanej miedzią(II) reakcji addycji 1,4. Ligand ten to fosforowa pochodna 1,1'-binaftalen-2,2'-diolu i bis-(1-fenyletyl)aminy. W wyniku addycji Et_2Zn do 2-cykloheksenonu otrzymali (*R*)-3-etylocykloheksanon z wysoką chemoselektywnością i nadmiarem enancjomerycznym 65–84% (Schemat 46).



Schemat 46. Enancjoselektywna addycja 1,4, katalizowana kompleksem miedzi z ligandem amidofosforynowym

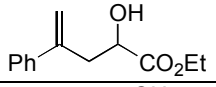
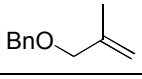
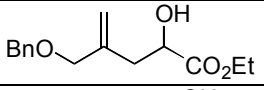
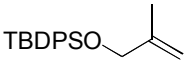
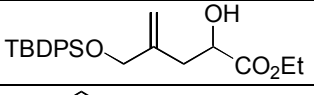
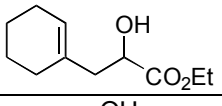
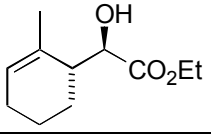
- **Reakcja enowa glioksylanu**

Chiralne, zakotwiczone na polimerze, kompleksy miedzi z bis(oksazolinami) zostały wykorzystane jako katalizatory w reakcji otrzymywania γ-nienasyconych α-hydroksyestrów [87]. Bis(oksazolinowy) ligand osadzono na nierozpuszczalnym kopolimerze polistyrenu z diwinylobenzenem, a następnie poddano działaniu $Cu(OTf)_2$. Tak powstały katalizator **3.24** –$Cu(OTf)_2$ (Schemat 47) wykorzystano m.in do syntezy ciągłej w warunkach przepływowych (ang. *flow condition*). γ-Nienasycone α-hydroksyestry otrzymano z nadmiarem enancjomerycznym 85–95% przy maksymalnie siedmiokrotnym wykorzystaniu tego katalizatora w reakcji (Tabela 9).



Schemat 47. Enancjoselektywne otrzymywanie γ-nienasyconych α-hydroksy estrów przy użyciu katalizatora oksazolinowego

Tabela 9. Przykłady reakcji z udziałem katalizatora **3.24**-$Cu(OTf)_2$

substrat	produkt	konwersja (%)	wydajność (%)	e.e. (%)
		90	96	90(*R*)
		87	65	91(*R*)
		90	70	85(*R*)
		80	71	87(*R*)
		83	70	95 (1'*R*,2*R*)

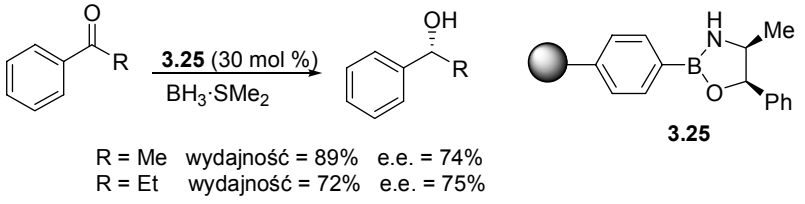
Rechavi i Lemaire zebrali i przedstawili w artykule przeglądowym [88] wykorzystanie ligandów bis(oksazolinowych) w katalizie enancjoselektywnej.

3.1.2. Tworzenie wiązań węgiel–wodór

- **Redukcja katalityczna**

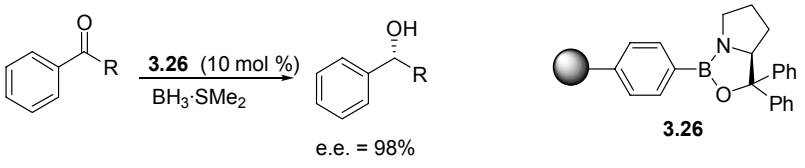
Ważną metodą syntezy enancjomerycznie czystych alkoholi i dioli jest katalityczne uwodornienie ketonów.

Oksazaborolidyny są to chiralne, efektywne reduktory stosowane w redukcji ketonów zarówno w roztworze jak i na fazie stałej. Caze i Hodge [89] opisali enancjoselektywną redukcję ketonów boranem w obecności oksazaborolidyny, utworzonej w reakcji chiralnego 1,2-aminoalkoholu z boranem osadzonym na stałym nośniku. Redukcja acetofenonu i propiofenonu przebiegała z wysoką wydajnością i dobrym nadmiarem enancjomerycznym. Produktem reakcji był drugorzędowy chiralny alkohol (Schemat 48).



Schemat 48. Redukcja ketonów katalizowana chiralną oksazaborolidyną

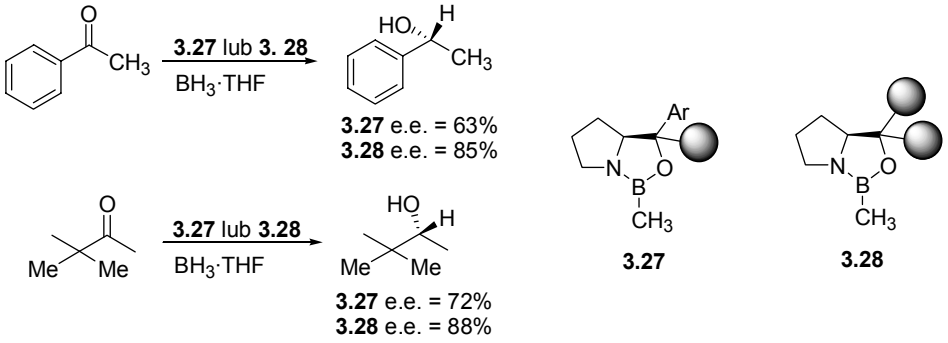
Franot i Stone [90] wykorzystali oksazaborolidyny **3.26** jako katalizatory w enancjoselektywnej redukcji acetofenonu. Reakcja przebiegała w obecności kompleksu boranu z siarczkiem dimetylu, a drugorzędowy chiralny alkohol został uzyskany z dużym nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 49).



Schemat 49. Zastosowanie katalizatora oksazaborolidynowego **3.26**

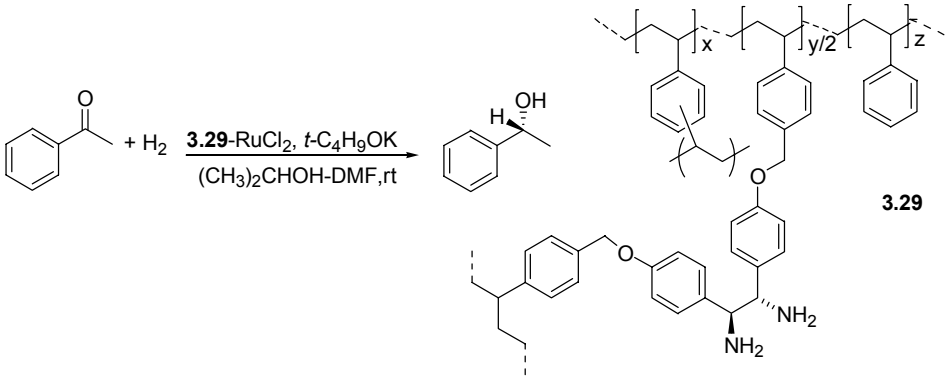
Price [91] wykorzystał redukcję ketonów metodą CBS (Corey-Bakshi-Shibata) na fazie stałej. Jako reduktor zastosował kompleks boranu z tetrahydrofuranem w obecności oksazaborolidyn **3.27** lub **3.28**. W reakcji otrzymano drugorzędowy alkohol z wydajnością 100% (Schemat 50). Nadmiar enancjomeryczny zależał od użytego katalizatora i od achiralnego ketonu.

Degni [92] metodę CBS (katalizatory z ligandami difenyloprolinolowymi) wykorzystał do enancjoselektywnej redukcji aromatycznych ketonów.



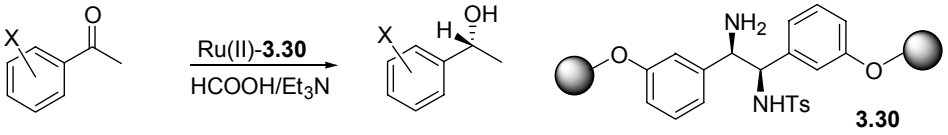
Schemat 50. Redukcja ketonów metodą CBS

Itsuno [93] prowadził wodorowanie wobec kompleksu rutenu utworzonego na podłożu polimerowym. Katalizator ten zawierał chiralny ligand fosfinowy – (*S*)-BINAP i chiralną 1,2-diaminę (**3.29**). Otrzymał on (*R*)-fenyloetanol z wydajnością 100% i nadmiarem enancjomerycznym 93%.



Schemat 51. Katalityczne asymetryczne uwodornienie przy użyciu chiralnego katalizatora rutenowego

Xiao [94] zakotwiczył chiralny ligand aminowy TsDPEN – *N*-(*p*-toluenosulfonylo)-1,2-difenyloetylenodiamina – na nośniku poli(glikolu etylenowym) 2000, który następnie w połączeniu z [$RuCl_2$(*p*-cymen)$_2$] stosował jako katalizator **3.30** w asymetrycznym, transferowym [57] uwodornieniu prostych ketonów aromatycznych. W reakcji nastąpiło przeniesienie wodoru od układu HCOOH/Et_3N do ketonu. Otrzymał on alkohol z dobrą wydajnością i nadmiarem enancjomerycznym 87–95% (Schemat 52, Tabela 10).

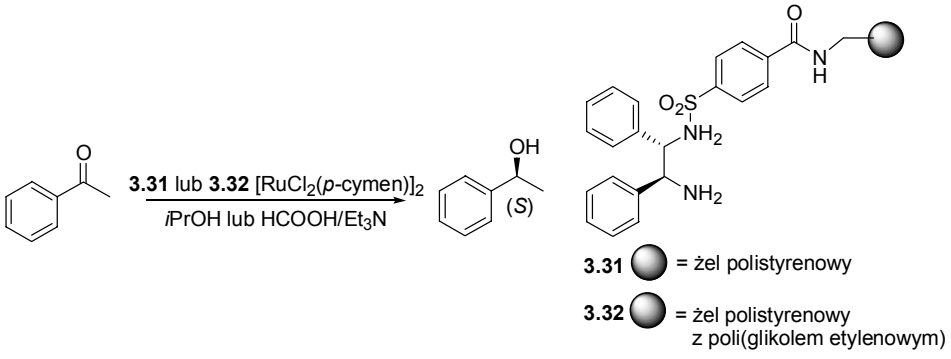


Schemat 52. Asymetryczne uwodornienie benzofenonu

Tabela 10. Wpływ budowy substratu na nadmiar enancjomeryczny i konwersję reakcji transferowego uwodornienia

X w benzofenonie	konwersja (%)	e.e. (%)
X = H	90	95
X = *o*-Cl	95	94

Polywka [95] w transferowym uwodornieniu acetofenonu zastosował kompleks rutenu z monosulfonamidem chiralnej diaminy osadzonym na stałym nośniku **3.31** lub **3.32** (Schemat 53, Tabela 11).

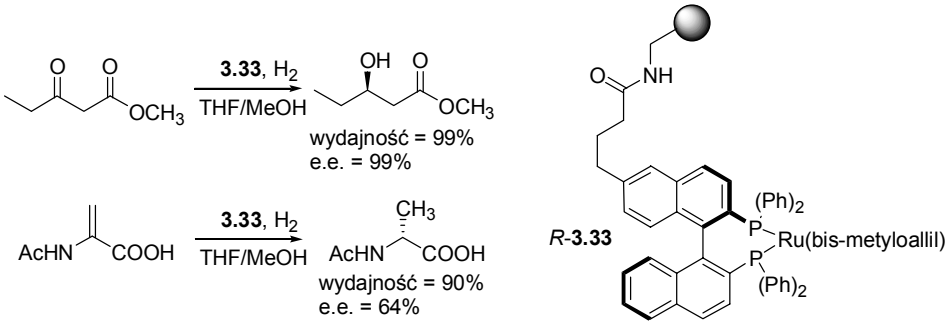


Schemat 53. Uwodornienie acetofenonu przy użyciu chiralnego kompleksu rutenu z monosulfonamidem diaminy

Tabela 11. Przykłady reakcji uwodornienia z zastosowaniem chiralnych kompleksów rutenu z monosulfonamidem diaminy

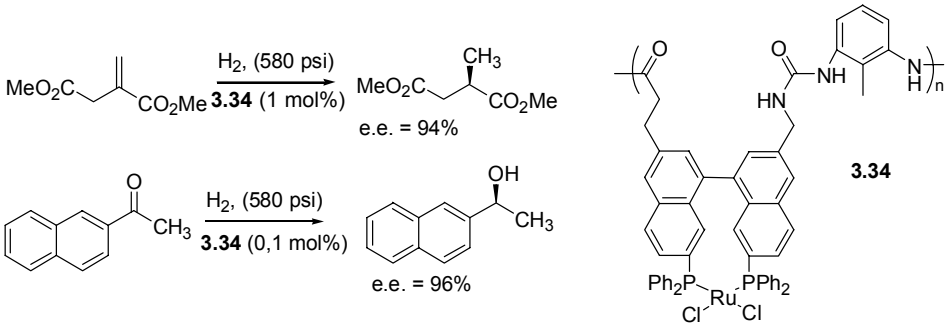
ligand	donor protonu	konwersja (%)	e.e. (%)
3.31	*i*-PrOH	88	90,5
3.32	*i*-PrOH	9	55,3
3.31	HCOOH-Et_3N	71	>99
3.32	HCOOH-Et_3N	42	51,2

Katalizator **3.33** [96] wykorzystano w asymetrycznym uwodornieniu β-ketoestrów do β-hydroksyestrów, a także w redukcji dehydroaminokwasu do aminokwasu. Produkty uwodornienia otrzymywano z wysoką wydajnością i dużym nadmiarem enancjomerycznym dzięki użyciu katalizatora rutenowego z chiralnym ligandem fosfinowym – BINAP (Schemat 54).



Schemat 54. Asymetryczne uwodornienie w obecności katalizatora rutenenowego z chiralnym ligandem fosfinowym

Lemaire [97, 98] użył kompleksu rutenu z BINAPem osadzonym na polimerze (**3.34**) w asymetrycznym uwodornieniu ketonów, α,β-nienasyconych kwasów i estrów. Proces redukcji zachodził ze 100% konwersją i dużym nadmiarem enancjomerycznym 94% i 96% (Schemat 55).



Schemat 55. Asymetryczne uwodornienie związków karbonylowych

Hayashi [99] do uwodornienia wiązania nienasyconego wykorzystał kompleks rodu z chiralnym ligandem fosfinowym zakotwiczonym na żelu krzemionkowym.

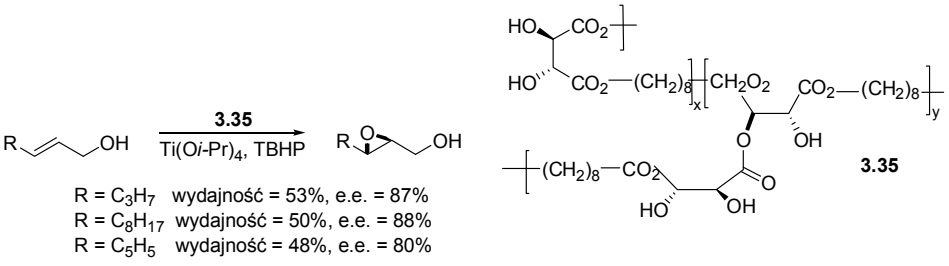
Redukcja katalityczna ma duże znaczenie w syntezie organicznej i stanowi jedną z ważniejszych metod otrzymywania związków enancjomerycznie czystych.

3.1.3. Tworzenie wiązań węgiel–heteroatom

- **Asymetryczne epoksydowanie metodą Sharplessa**

Reakcja asymetrycznego epoksydowania alkoholi allilowych przebiega w obecności wodoronadtlenku *tert*-butylu (TBHP), tetraizopropanolanu tytanu i nieracemicznych estrów kwasów winowych.

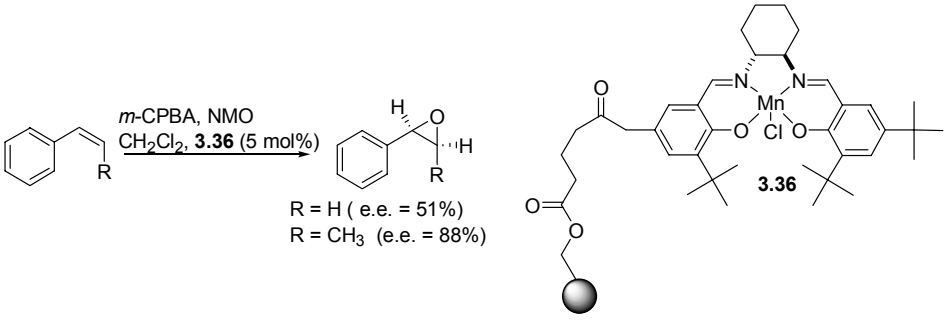
Sherrington [101] opisał otrzymywanie liniowych, rozpuszczalnych poli(estrów winowych) **3.35** jako ligandów katalizatora w reakcjach asymetrycznego epoksydowania metodą Sharplessa. Estry te otrzymał w reakcji kwasu L-(+)-winowego z 1,8-oktanodiolem przy użyciu kwasu *p*-toluenosulfonowego. Epoksydowanie alkoholi allilowych przebiegło z wydajnością 48–53% i nadmiarem enancjomerycznym 80–88% (Schemat 56).



Schemat 56. Epoksydowanie allilowego alkoholu w obecności chiralnego estru winowego

- **Asymetryczne epoksydowanie metodą Jacobsena**

Asymetryczne epoksydowanie metodą Jacobsena jest reakcją umożliwiającą wprowadzenie centrów chiralności do cząsteczek *Z*-alkenów. Jest ono katalizowane związkami koordynacyjnymi metali przejściowych – np. manganu z ligandami salenowymi (ligand typu zasad Schiffa aldehydu salicylowego), dającymi wysoką stereoselektywność.



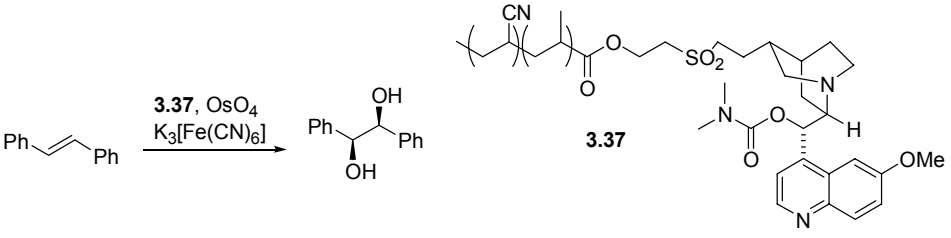
Schemat 57. Asymetryczne epoksydowanie przy użyciu kompleksu manganu z salenem

Janda [102, 103] w asymetrycznym epoksydowaniu zastosował jako katalizator kompleks manganu **3.36** z salenem zakotwiczonym na żelu JandaJelTM. Przeprowadził on reakcje styrenu i *cis*-β-metylostyrenu w obecności *m*-CPBA i *N*-tlenku 4-metylomorfoliny (NMO) jako utleniaczy. Otrzymał produkty z nadmiarem enancjomerycznym 51% i 88% (Schemat 57).

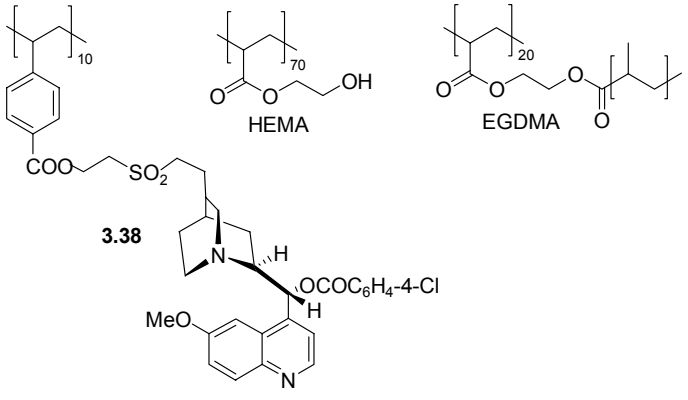
- **Asymetryczne dihydroksylowanie**

W reakcji dihydroksylowania alkenów otrzymuje się diole. Odczynnikiem najczęściej stosowanym w tej syntezie jest OsO_4 w ilości katalitycznej z heksacyjanożelazianem(III) potasu lub *N*-tlenkiem 4-metylomorfoliny (NMO) pełniącymi rolę stechiometrycznych utleniaczy. Dihydroksylowanie można prowadzić wykorzystując chiralne ligandy aminowe osadzone na polimerze.

Sharpless [104] jako pierwszy opisał zastosowanie chiralnego ligandu alkaloidowego w asymetrycznym dihydroksylowaniu. Przeprowadził on efektywne dihydroksylowanie *trans*-stilbenu w obecności chiralnego ligandu katalizatora **3.37** na poli(akrylonitrylu) jako podłożu polimerowym. Reakcja przebiegała z wydajnością 96% i nadmiarem enancjomerycznym 87% (Schemat 58).



Schemat 58. Asymetryczne dihydroksylowanie Sharplessa



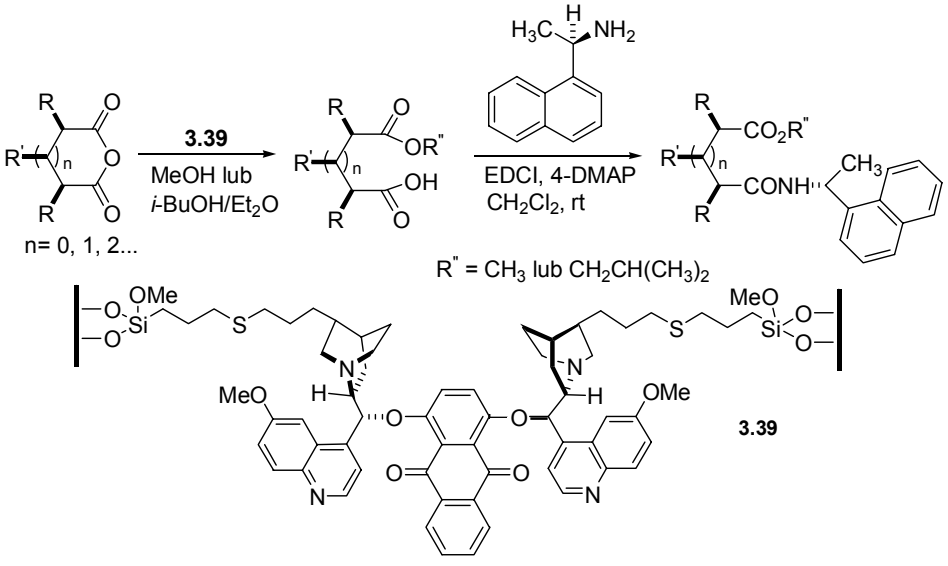
Schemat 59. Chiralny ligand chininowy osadzony na nośniku polimerycznym

Salvadori [105] przeprowadził analogiczne reakcje dihydroksylowania wykorzystując chiralny ligand chininowy **3.38** (Schemat 59). Otrzymał go w reakcji chininy z chlorkiem 4-chlorobenzoilu, a następnie osadził na podłożu polimerycznym powstałym z kopolimeryzacji metakrylanu hydroksyetylowego (HEMA) z glikolem etylenowym dimetakrylanu (EGDMA). Wydajność reakcji wynosiła 60–70%, a nadmiar enancjomeryczny 90–95%.

Salvadori do asymetrycznego dihydroksylowania wykorzystał także chiralny ligand cynchonidynowy uzyskując produkty z wydajnością 75–90% i nadmiarem enancjomerycznym 65–99% [106].

- **Desymetryzacja**

Han [107] opisał reakcję desymetryzacji mezo cyklicznych bezwodników w obecności chiralnego katalizatora **3.39** zawierającego chiralne ligandy: DHQ – dihydrochininowe i łącznik, AQN – antrachinonowy, osadzonego na nośniku krzemionkowym (Schemat 60). Przy zastosowaniu 0,2 mol% katalizatora otrzymał on monoestry kwasów dikarboksylowych z konwersją 17–95% i nadmiarem enancjomerycznym 3–84%, a przy użyciu 2 mol% katalizatora z konwersją 49–63% i nadmiarem enancjomerycznym 27–66%.

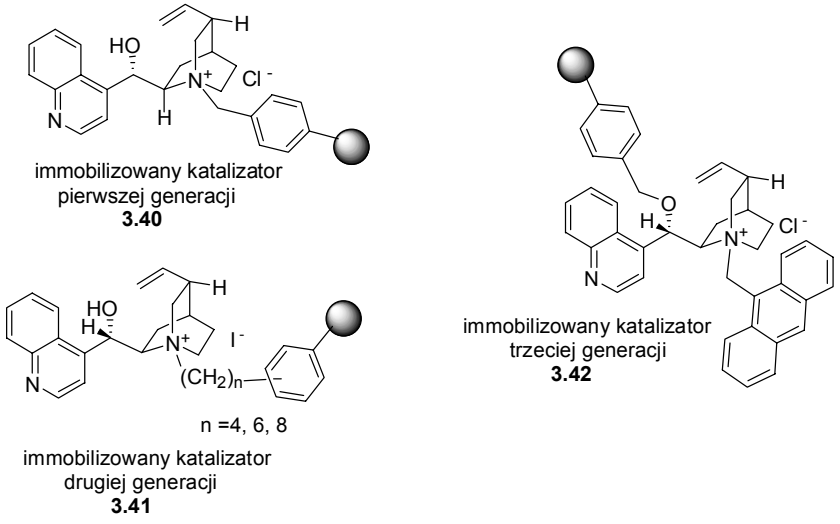


Schemat 60. Desymetryzacja mezo cyklicznych bezwodników

3.1.4. Asymetryczna kataliza przeniesienia międzyfazowego

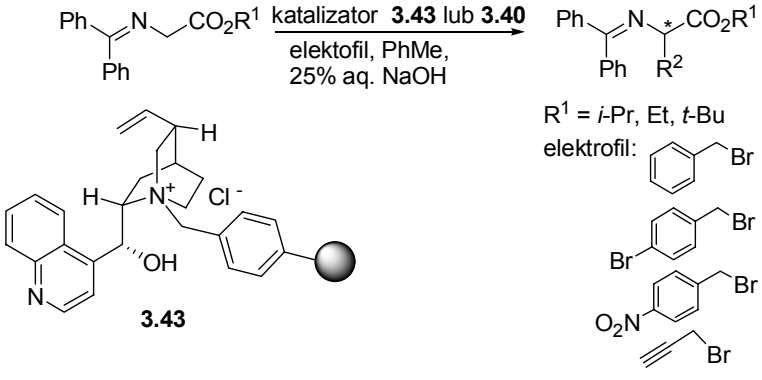
Kataliza przeniesienia międzyfazowego została zapoczątkowana w pracach Mąkoszy [108] i Starksa [109] i polega na prowadzeniu reakcji w układzie dwufa-

zowym w obecności czwartorzędowych soli amoniowych. Istnieją trzy generacje immobilizowanych katalizatorów soli alkaloidów chinowca, co przedstawia Schemat 61.



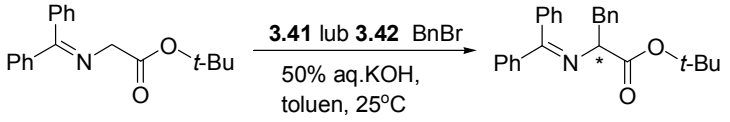
Schemat 61. Generacje immobilizowanych katalizatorów soli alkaloidów chinowca

Najera [110] jako katalizatory w chiralnej katalizie przeniesienia międzyfazowego zastosował sole amoniowe cynchonidyny **3.43** i cynchoniny **3.40** osadzone na żelu polimerycznym. Prowadził on reakcję alkilowania estru *N*-difenylometylenoglicyny w obecności elektrofili, w układzie dwufazowym. W zależności od użytego katalizatora reakcja przebiegła z wydajnością 22–95% i nadmiarem enancjomerycznym 24–90% (Schemat 62).



Schemat 62. Zastosowanie soli alkaloidów chinowca jako katalizatorów

Cahard i Plaquevent [111, 112] otrzymali katalizatory drugiej (**3.41**) i trzeciej (**3.42**) generacji na fazie stałej. Przy użyciu katalizatora **3.41** enancjoselektywne alkilowanie przebiegło dość efektywnie z wydajnością 48–80% i nadmiarem enancjomerycznym 33–81%. Po zastosowaniu katalizatora **3.42** reakcja alkilowania przebiegała z niższą wydajnością 48–67% i nadmiarem enancjomerycznym 23–94% (Schemat 63).

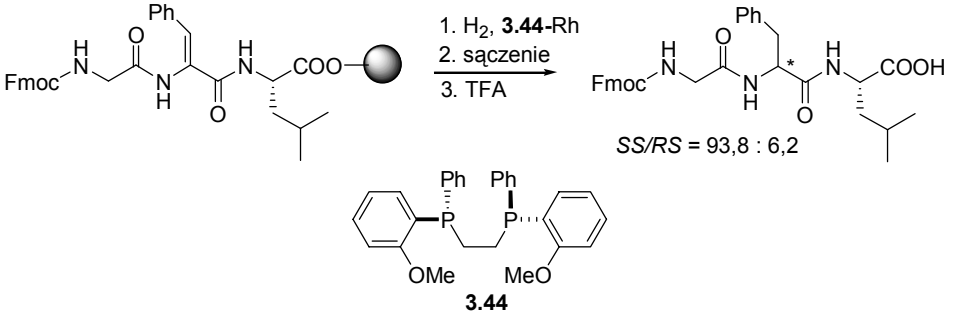


Schemat 63. Reakcja alkilowania prowadzona w obecności katalizatorów drugiej i trzeciej generacji

3.2. SUBSTRATY IMMOBILIZOWANE NA FAZIE STAŁEJ

- **Katalityczne uwodornienie**

Ojima [113] prowadził badania nad katalitycznym uwodornieniem, dehydrotripeptydu immobilizowanego na żelu Wanga. Katalizatorem w tej reakcji był kompleks rodu(I) z chiralnym ligandem fosfinowym (DIPAMP) **3.44** (Schemat 64).



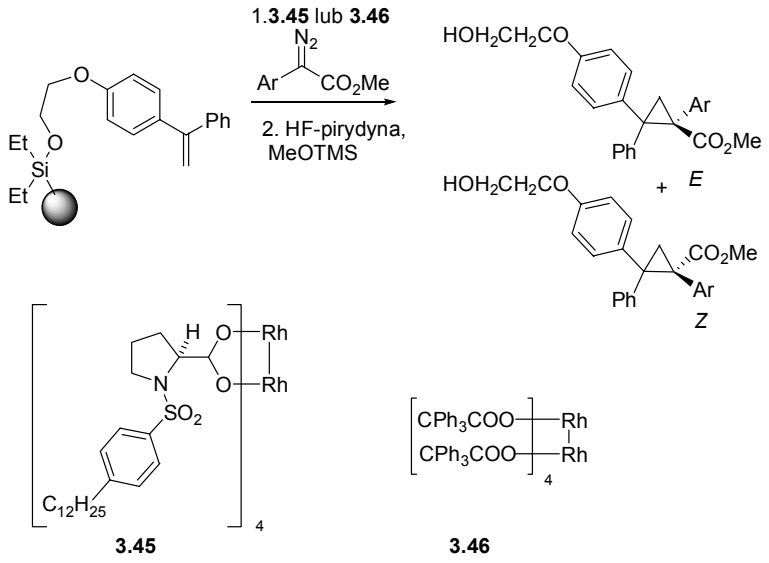
Schemat 64. Katalityczne uwodornienie substratu immobilizowanego na fazie stałej

- **Cyklopropanowanie**

Reakcja cyklopropanowania należy do jednej z ważniejszych metod tworzenia wiązań C–C katalizowanych kompleksami rodu.

Davies [114] użył olefinę (alkoholową pochodną (1-fenylowinylo)-benzenu) osadzoną na stałym nośniku z linkerem krzemowym w reakcji cyklopropanowania, z diazoarylooctanami metylu katalizowanej kompleksem rodu. W zależności od stosowanego katalizatora reakcja przebiegała z różną konwersją: Rh_2(*S*-DOSP)$_4$ (**3.45**, ang. *tetrakis[((S)-N-dodecylbenzenesulfonyl)prolinate]dirhodium*) konwersja 52–99% i nadmiar enancjomeryczny 86–93% (dla izomeru *E*), Rh_2(TPA)$_4$ (**3.46**,

ang. *tetrakis(triphenylacetate)dirhodium*) konwersja 89–98% (Schemat 65, Tabela 12).



Schemat 65. Cyklopropanowanie substratu immobilizowanego na fazie stałej

Tabela 12. Cyklopropanowanie olefiny immobilizowanej na nośniku

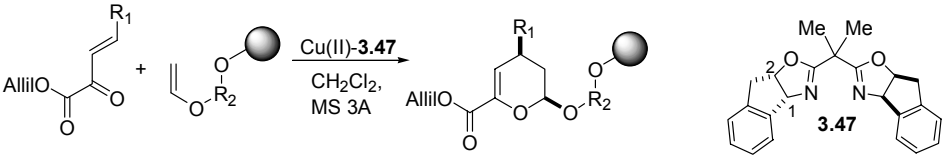
Ar	*E*:*Z* (katalizator **3.45**)	e.e. (%) dla katalizatora **3.45**	*E*:*Z* (katalizator **3.46**)
C_6H_5	85:15	91	82:18
p-CH_3O-C_6H_4	88:12	88	82:18
p-CF_3-C_6H_4	75:25	86	77:23

- **Heterocykloaddycja**

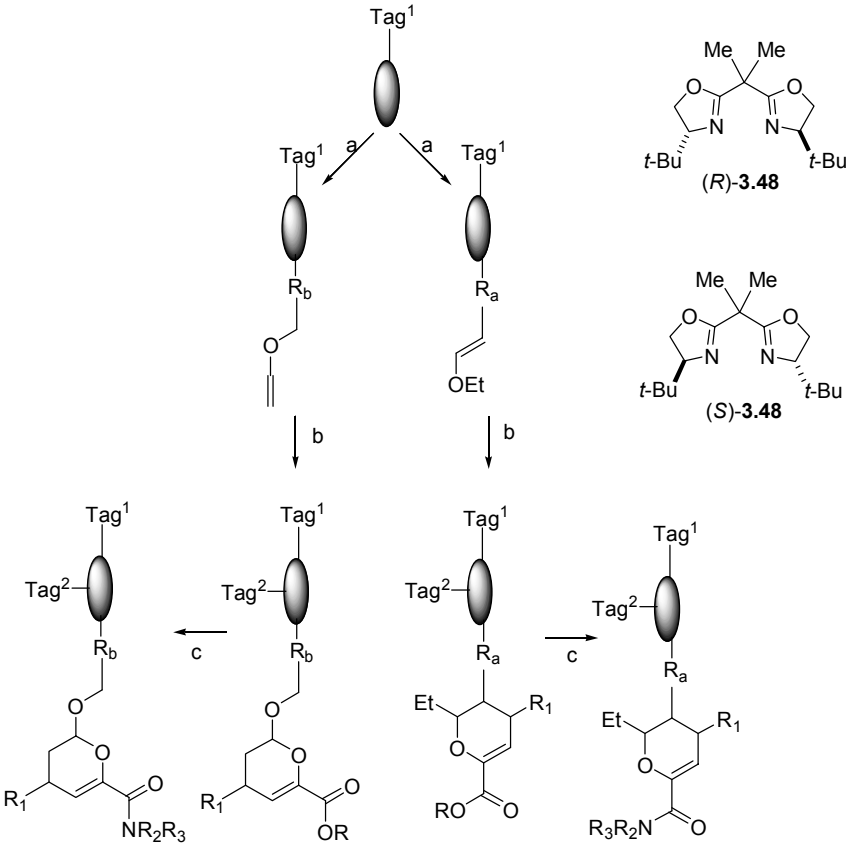
W reakcji hetero-Dielsa-Aldera opisanej przez Kurosu [115] jako chiralny katalizator zastosowano (1*R*,2*S*)-**3.47**-Cu(OTf)$_2$. W zależności od użytego dienu i dienofila nadmiar enancjomeryczny produktów wynosił 85–98% (Schemat 66).

Schreiber użył kompleksu miedzi(II) z (*R*) lub (*S*) ligandem bis(oksazolinowym) **3.48** w asymetrycznej, kodowanej heterocykloaddycji eterów winylowych do *β*,*γ*-nienasyconych ketoestrów (Schemat 67) [116]. Do syntezy dihydropiranokarboksyamidów użył polistyrenowych ziaren, działających jako mikroreaktor, o wielkości 500–600 μm i stopniu funkcjonalizacji 50–100 nmoli/ziarno. W wyniku syntezy metodą „*split and pool*”, przy wykorzystaniu techniki platform „*one-bead*, *one-*

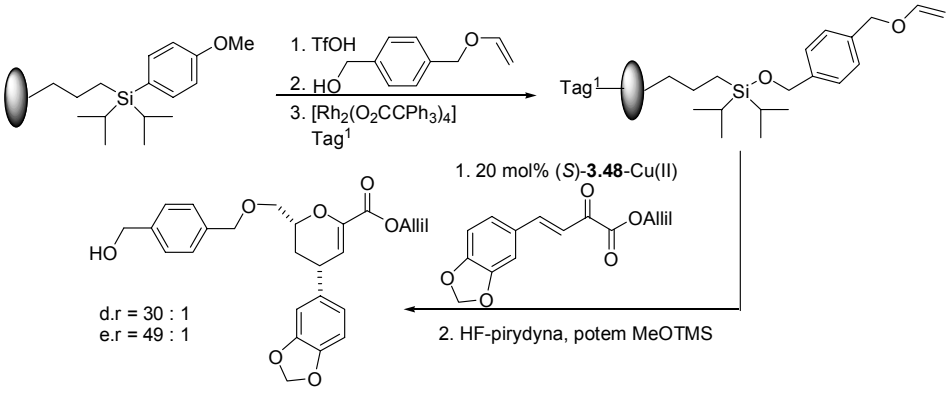
-*stock solution*" (jedno-ziarno, jeden-roztwór podstawowy) [117, 118] otrzymał bibliotekę 4320 zakodowanych molekuł, jako 5 mM roztwory podstawowe, zawierające w głównej mierze pojedynczy dihydropiranokarboksyamid z poszczególnego ziarna. Najlepszą selelektywność uzyskał w reakcji podanej na Schemacie 68.



Schemat 66. Reakcja hetero-Dielsa-Aldera z wykorzystaniem katalizatora **3.47**



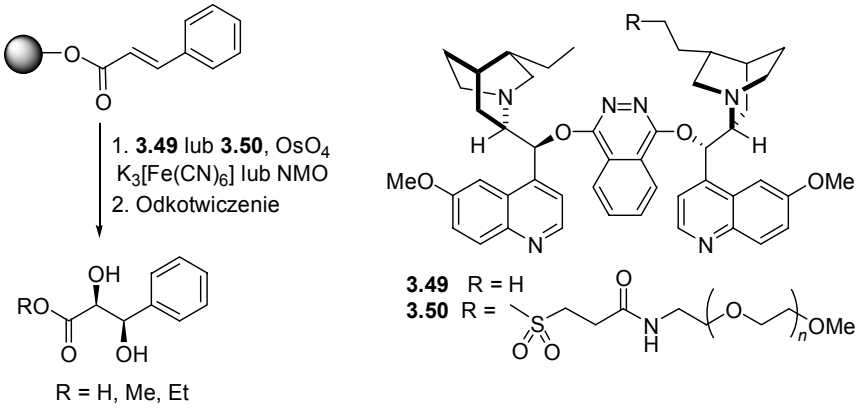
Schemat 67. Kodowana synteza dihydropiranokarboksyamidów metodą „*split and pool*" (dzielenia i łączenia); a – immobilizowanie eterów winylowych, b – reakcja z heterodienem *β,γ*-nienasyconym ketoestrem) przy udziale 20 mol% kompleksu **3.48**-Cu(II), c – derywatyzacja; Tag – znacznik, etykieta, R_a, R_b – fragment eteru winylowego, R_1 – fragment *β,γ*-nienasyconego ketoestru, R_2, R_3 – fragment aminy (różne molekuły z bibliotek tych związków)



Schemat 68. Asymetryczna cykloaddycja immobilizowanego eteru winylowego do heterodienu

- **Asymetryczne dihydroksylowanie**

Janda [119] wykorzystał metodę asymetrycznego dihydroksylowania Sharplessa kwasu *trans*-cynamonowego osadzonego na żelu (Wanga, Merrifielda, lub Tenta-Gelu). Zastosował on ligandy ftalazynowe **3.49** [$(DHQD)_2$PHAL] oraz **3.50** MeO-PEG-[$(DHQD)_2$PHAL], zawierające dwie cząsteczki alkaloidu dihydrochinidyny (DHQD) przyłączone do pierścienia heterocylicznego PHAL. W zależności od stosownego utleniacza (NMO lub $K_3[Fe(CN)_6]$) reakcja przebiegała z konwersją w zakresie 3–100%, a nadmiar enancjomeryczny w obu przypadkach wynosił 88–99% (Schemat 69).

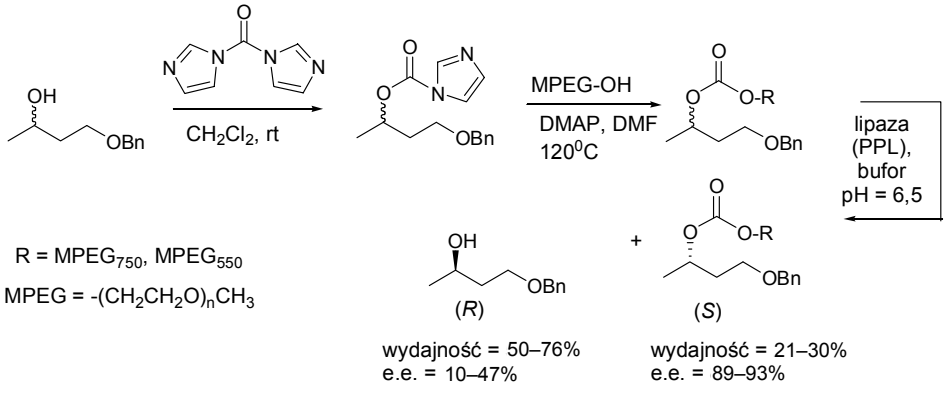


Schemat 69. Asymetryczne dihydroksylowanie w obecności ligandu aminowego

- **Rozdział kinetyczny racematu (biokataliza)**

Rozdział racematu jest jedną z metod otrzymywania związków enancjomerycznie czystych (EPC). Rozdział kinetyczny polega na wykorzystaniu różnej szybkości reakcji enancjomerów z reagentami chiralnymi, zwykle z enzymami [120].

Shimojo [121] wykorzystał lipazę PPL (ang. *Porcine pancreatic lipase*, lipaza z trzustki wieprzowej) do hydrolizy racemicznych estrów kwasu węglowego zakotwiczonych na rozpuszczalnym podłożu monometoksy poli(glikolu etylenowego) prowadzącą do utworzenia (*R*)-alkoholi i (*S*)-estrów (Schemat 70). Dzięki immobilizowaniu substratu na nośniku, oddzielenie produktu hydrolizy ((*R*)-alkoholu) od substratu ((*S*)-estru) osiągnął on poprzez proste przemycie nośnika rozpuszczalnikiem.



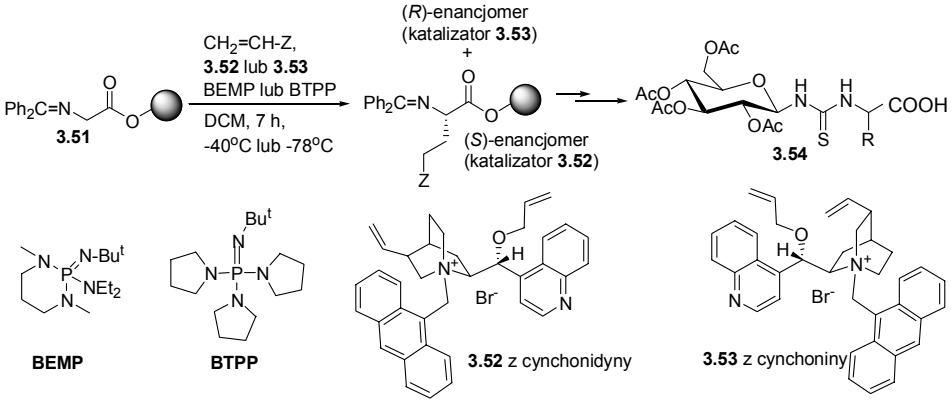
Schemat 70. Enancjoselektywna hydroliza racemicznych estrów kwasu węglowego z udziałem enzymów z klasy hydrolaz

Lipazę PPL wykorzystał także Yadav [122] do kinetycznego rozdziału racemicznych kwasów karboksylowych zakotwiczonych na nośniku polistyrenowym. Podobną metodę wykorzystał zespół Turnera do acylowania hydroksylowej pochodnej cyklopentenonu, osadzonego na nierozpuszczalnym polimerze $PEGA_{1900}$, racemicznym estrem, w obecności lipazy CVL (*Chromobacterium viscosum lipase*). W końcowym etapie otrzymany został kwas (*R*)-2-fenylomasłowy z nadmiarem enancjomerycznym ponad 99%.

- **Asymetryczna kataliza przeniesienia międzyfazowego**

O'Donnell i Delgado opracowali enancjoselektywną syntezę pochodnych α-aminokwasów na fazie stałej. W przeciwieństwie do Najera [110] i Caharda [111], którzy osadzali katalizatory – sole alkaloidów chinowca – na fazie stałej, O'Donnell i Delgado [123, 124, 125] zakotwiczyli substraty na nośniku polimerycznym (m.in. na żywicy Wanga). Następnie przeprowadzili addycję Michaela związku **3.51** do odpowiedniej pochodnej winylowej wobec katalizatora (**3.52** lub **3.53**) i zasady Schwesingera (ang. *2-t-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,2,3-dia-*

zaphosphorine, BEMP lub ang. *t-butylimino-tri(pyrrolidino)phosphorane*, BTPP) (Schemat 71). Przy użyciu katalizatora **3.52** otrzymano enancjomer o konfiguracji *S*, a katalizatora **3.53**, enancjomer o konfiguracji *R*. Powstały addukt poddano hydrolizie, a następnie derywatyzacji w celu przeprowadzenia analizy. Wyniki i przykłady reakcji addycji przedstawiono w Tabeli 13.



Schemat 71. Katalityczna, enancjoselektywna addycja Michaela na fazie stałej

Tabela 13. Przykłady addycji Michaela [105]

akceptor Michaela	Z	zasada Schwesingera	wydajność (%)	e.e. (%)
akrylan metylu	$–CO_2Me$	BEMP	96	74
akrylonitryl	–CN	BEMP	94	82
keton metylowo-winylowy	–COMe	BEMP	87	74
keton etylowo-winylowy	–COEt	BEMP	89	76
sulfon fenylowo-winylowy	$–SO_2Ph$	BEMP	97	81

3.3. PODSUMOWANIE

Wśród syntez asymetrycznych na fazie stałej najczęściej stosowane są reakcje katalityczne, potwierdza to ilość przeglądów [61, 126–130]. W poniższej tabeli zestawiono, przedstawione w obecnym przeglądzie, reakcje chemiczne z uwzględnieniem katalizatorów, w obecności których otrzymano najwyższy nadmiar enancjomeryczny produktów. Immobilizowanie katalizatora na stałym nośniku w znaczny sposób ułatwia odzyskanie i ponowne wykorzystanie go w reakcji. Niewiele jest jednak przykładów reakcji z substratem unieruchomionym na fazie stałej.

Tabela 14. Nadmiar enancjomeryczny produktów w zależności od użytego katalizatora

Rodzaj reakcji chemicznej	Katalizator lub ligand katalizatora	Otrzymane e.e (%)
Dielsa-Aldera	BINOL - Zr (**3.7**) aminy (**3.9**, **3.10**)	91 99
aldolowa	pochodna aminokwasów (**3.11**, **3.12**) bis(oksazolina) (**3.14**)	90
addycja Michaela	BINOL - La (**3.15**)	78
cyklopropanowanie	aza-bis(oksazolina) (**3.17**) Rh_2(*S*-DOSP)$_4$ (**3.45**); Rh_2(TPA)$_4$ *	90 93*
alkilowanie	pochodna piperazyny (**3.22**) bis(oksazolina) (**3.24**)	95
redukcja	oksazaborolidyny (**3.26**) monosulfonamid - Ru (**3.31**, **3.32**)	98 >99
epoksydowanie i dihydroksylowanie	kompleks salenu z Mn (**3.36**) [(DHQD)$_2$PHAL]* (**3.49**, **3.50**)	88 99*
kataliza przeniesienia międzyfazowego	katalizator cynchoninowy (**3.42**)	94

* substrat immobilizowany na fazie stałej.

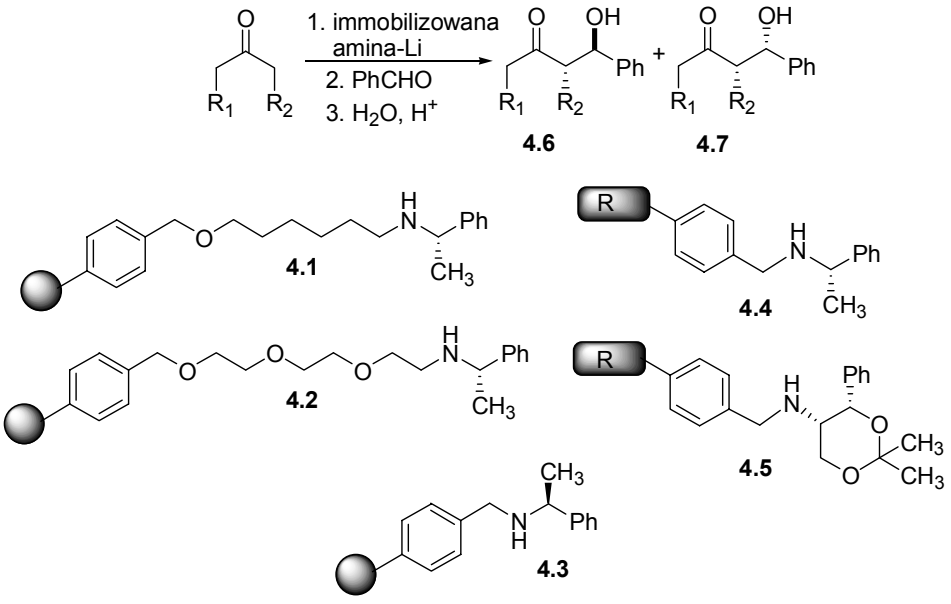
4. CHIRALNE REAGENTY W SYNTEZIE NA FAZIE STAŁEJ

4.1. REAGENTY IMMOBILIZOWANE NA FAZIE STAŁEJ

• Reakcja aldolowa

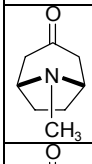
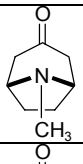
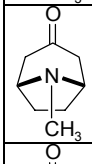
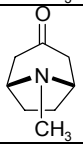
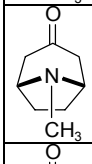
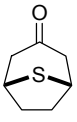
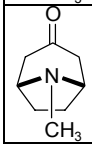
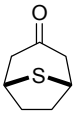
Chiralne amidki litu i magnezu odgrywają istotną rolę w syntezie enancjomerycznie czystych produktów. Najczęściej są stosowane jako chiralne reagenty, które umożliwiają kontrolę stereoselektywności.

Majewski [131] wykorzystał w enancjoselektywnym deprotonowaniu ketonów chiralne amidki litu osadzone na żelu Merrifielda, otrzymane z chiralnych amin **4.1**, **4.2**, **4.3**, **4.4**, **4.5**. Produktami reakcji pomiędzy C_S-symetrycznymi, bicyklicznymi ketonami a chiralnymi amidkami litu, a w kolejnym etapie z benzaldehydem były aldole *anti* **4.6** i *syn* **4.7** (Schemat 72). W przypadku tropinonu powstawał głównie jeden produkt *cis-anti* (*egzo-anti*) aldol. Chiralne amidki litu na nierozpuszczalnych nośnikach dały niższą enancjoselektywność reakcji (12–24% e.e.) niż na polimerach rozpuszczalnych Li-**4.4** i Li-**4.5** (38–75% e.e., Tabela 15).

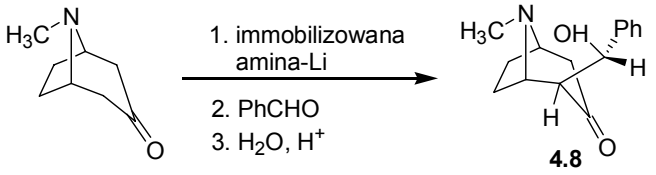


Schemat 72. Reakcja aldolowa przebiegająca w obecności chiralnych amidków litu
(R – oznacza polimer rozpuszczalny)

Tabela 15. Przykłady reakcji aldolowej z zastosowaniem chiralnych amidków litu

keton	amidek litu	dodatek LiCl (equiv)	e.e. (%)	keton	amidek litu	dodatek LiCl (equiv)	e.e (%)
	Li-**4.1**	–	10*		Li-**4.4**	2	75*
	Li-**4.1**	1	20*		Li-**4.5**	2	66*
	Li-**4.2**	–	12*		Li-**4.4**	1	44
	Li-**4.3**	1	24*		Li-**4.5**	1	38

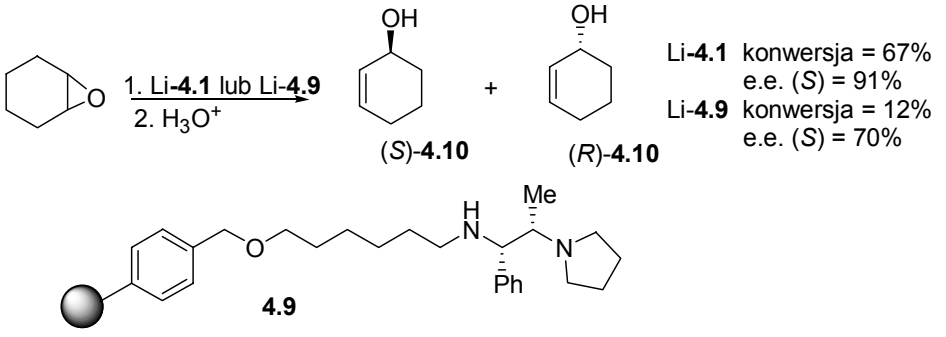
*w reakcji otrzymano głównie *cis-anti* (*egzo-anti*) aldol **4.8**, co przedstawia schemat 73



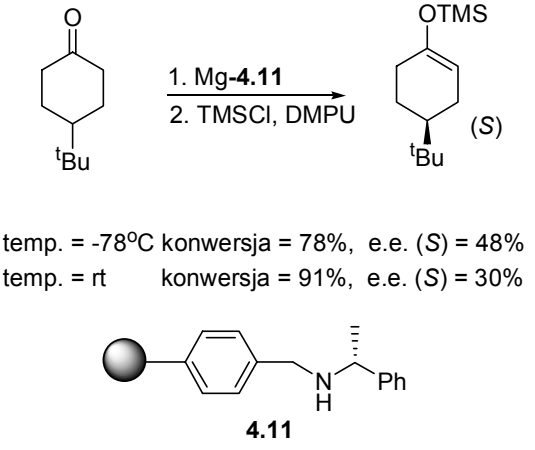
Schemat 73. Reakcja aldolowa tropinonu prowadząca do otrzymania *cis-anti* (*egzo-anti*) 2-hydroksybenzylotropinonu **4.8**

- **Otrzymywanie asymetrycznych enoli**

Johansson [132], w asymetrycznej reakcji otworzenia pierścienia tlenku cykloheksenu, zastosowała chiralne amidki litu Li-**4.1** lub Li-**4.9**. Otrzymała ona allilowy alkohol **4.10** z nadmiarem enancjomerycznym odpowiednio 91% i 70% (Schemat 74).



Schemat 74. Asymetryczne otwarcie pierścienia epoksydów w obecności amidków litu

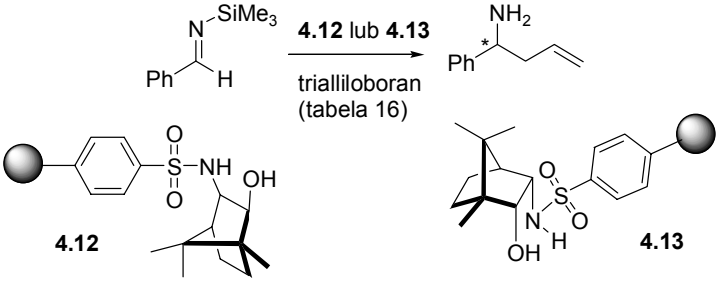


Schemat 75. Enancjoselektywne deprotonowanie ketonów przy użyciu amidków magnezu

Henderson [133], w wyniku działania na immobilizowaną pochodną (*R*)-α-metylobenzyloaminy butylomagnezem otrzymała chiralne amidki magnezu, które następnie wykorzystała w enancjoselektywnym deprotonowaniu ketonów (Schemat 75). W zależności od temperatury, w której prowadzone było deprotonowanie uzyskano różną konwersję i nadmiar enancjomeryczny produktów (Schemat 75).

- **Enancjoselektywne allilowanie**

Watanabe [134] zastosował chiralne *N*-sulfonaminowe alkohole w reakcjach alkilowania imin. Alkohole te uzyskał w reakcji kompolimeryzacji enancjomerycznie czystych aminoalkoholi, pochodnych (+)-kamfory ze styrenem i diwinylobenzenem (**4.12** i **4.13**), a następnie potraktował je alliloboranami. W reakcji *N*-(trimetylosililoiminy) benzaldehydu z chiralnym reagentem otrzymano odpowiednie pierwszorzędowe homoallilowe aminy z wydajnością 87–99% i nadmiarem enancjomerycznym 69–90% (Schemat 76, Tabela 16).



Schemat 76. Enancjoselektywne allilowanie sililoiminy z użyciem chiralnego allilborowego reagenta osadzonego na podłożu polimerycznym

Tabela 16. Przykłady reakcji enancjoselektywnego allilowania iminy

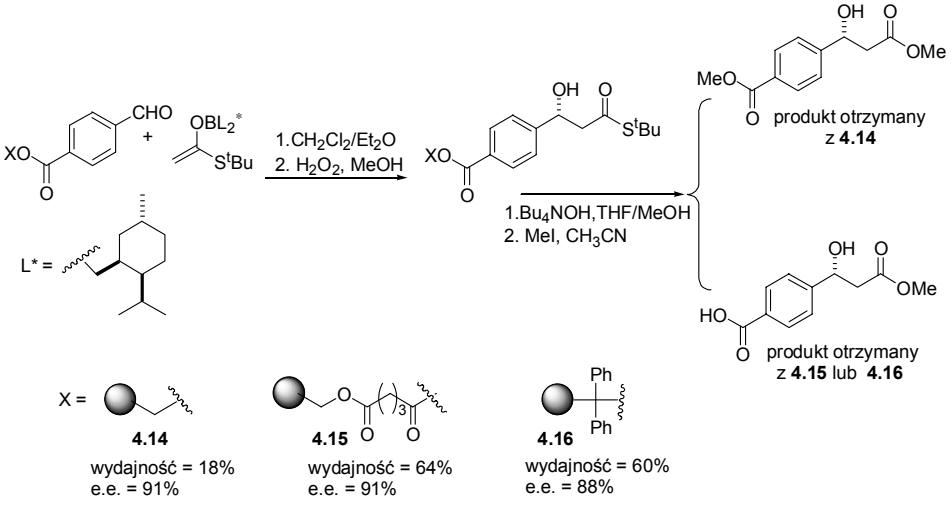
boran	chiralny ligand	wydajność (%)	e.e. (%)	konfiguracja alliloaminy
triallilloboran	**4.12**	99	89	*S*
triallilloboran	**4.13**	94	81	*R*
trimetyloallilloboran	**4.12**	93	90	*S*
trimetyloallilloboran	**4.13**	92	83	*R*
tri(3,3-dimetyloallilo)boran	**4.12**	91	84	*S*
tri(3,3-dimetyloallilo)boran	**4.13**	95	75	*R*

Reagenty wykorzystywane w SPOS i nośniki do ich unieruchaniania zostały szeroko opisane przez Leya i jego wsp. w artykule przeglądowym [100].

4.2. SUBSTRATY IMMOBILIZOWANE NA FAZIE STAŁEJ

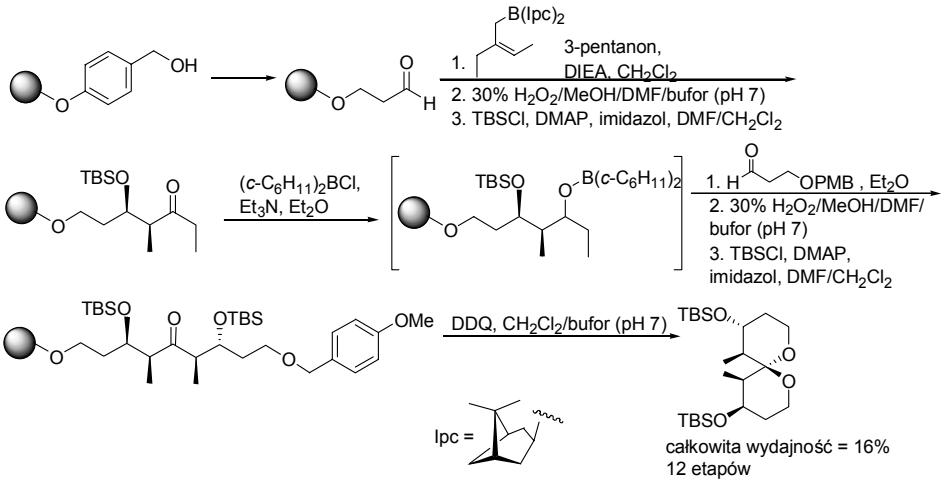
- **Reakcja aldolowa**

Gennari [135] opisała użycie enolanu boru związanego z chiralnym ligandem w asymetrycznej reakcji aldolowej. Związkiem wyjściowym do syntezy aldolu był aldehyd osadzony na stałym podłożu. W celu otrzymania aldolu substrat traktowany był enolanem boru otrzymanym w reakcji tiooctanu *t*-butylu z chiralnym reagentem L_2^*BBr. Podczas odkotwiczania produktu z **4.14** uzyskano diester z wydajnością 18% i nadmiarem enancjomerycznym 91%, a z **4.15** i **4.16** otrzymano estry z wydajnością 64% i 60% i nadmiarem enancjomerycznym 91% i 88%.



Schemat 77. Enancjoselektywna rekcja aldolowa prowadzona w obecności enolanu boru

Waldmann [136] przedstawił syntezę 6,6-spiroketali, będących strukturalnym elementem ważnych produktów naturalnych posiadających odmienną aktywność biologiczną: spongistatyny oraz kwasu okadajowego. Pochodne spiroketali otrzymano w 12 etapach z zastosowaniem chiralnego enolanu boru, w kluczowej, stereoselektywnej reakcji aldolowej.



Schemat 78. Asymetryczna synteza 6,6-spiroketali na fazie stałej

4.3. PODSUMOWANIE

Zastosowanie chiralnego reagenta w syntezie asymetrycznej jest znane głównie w reakcjach otrzymywania i transformacji enoli. W przeciwieństwie do pomocnika i katalizatora, wykorzystanie reagenta jako czynnika generującego nowe centrum stereogeniczne w produkcie nie jest powszechne.

PODSUMOWANIE

Z dokonanego przeglądu literatury dotyczącej syntezy asymetrycznej na fazie stałej wynika, że do najczęściej wykorzystywanych stereoselektywnych reakcji należą: alkilowanie enolanów, reakcja aldolowa, reakcja Grignarda, cykloaddycja, redukcja ketonów, dihydroksylowanie olefin, epoksydowanie oraz reakcje oparte na katalizie przeniesienia międzyfazowego. Najpowszechniej stosuje się: chiralne katalizatory (a dokładniej ligandy katalizatorów) immobilizowane na nośniku i chiralne pomocniki. Niewiele jest prac z wykorzystaniem substratu osadzonego na nośniku i zastosowaniem chiralnych reagentów i katalizatorów, co wskazuje możliwe obszary dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] R.A. Sheldon, *Chirotechnology, Industial Synthesis of Optically Active Compounds*, Mercel Decker, New York, 1993.

[2] W. Marckwald, A. McKenzie, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1899, **32**, 2130.

[3] *Steric Effects in Organic Chemistry,* ed. M.S. Newman, John Wiley and Sons, New York, 1956.
[4] *Stereochemistry of Carbon Compounds,* E.L. Eliel, McGraw-Hill Book Company, Inc. New York, 1962.
[5] *Asymmetric Synthesis*, ed. J.D. Morrison, Vol. 1–4, Academic Press, Orlando 1983.
[6] *Asymmetric Synthesis*, ed. J.D. Morrison, Vol. 5, Academic Press, Orlando 1985.
[7] J.D. Morrison, H.S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, wyd.2, American Chemical Society, Washington, D.C. 1976.
[8] M. Kawana, S. Emoto, Tetrahedron Lett., 1972, **48**, 4855.
[9] M. Kawana, S. Emoto, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1974, **47**, 160.
[10] P.M. Worster, C.R. McArthur, C.C. Leznoff, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1979, **18**, 221.
[11] C.R. McArthur, P.M. Worster, J.-L. Jiang, C.C. Leznoff, Can. J. Chem., 1982, **60**, 1836.
[12] M. Nógrádi, *Stereoselective Synthesis. A Practical Approach*, Weinheim, New York, 1995.
[13] Y. Izumi, A. Tai, *Stereodifferentiating Reactions, the Nature of Asymmetric Reactions*, Academic Press, New York, 1977.
[14] J. Gawroński, K. Gawrońska, *Stereochemia w syntezie organicznej*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 1988.
[15] R.E. Gawley, J. Aubé, Principles of Asymmetric Synthesis, Pergamon: Oxford 1996.
[16] *Asymmetric Reactions and Processes in Chemistry*, E.L. Eliel, S. Otsuka, Eds. Am. Chem. Soc. Washington, DC, 1982.
[17] E.L. Eliel, S.H. Wilen, L.N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1994.
[18] *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, G.-Q. Lin, Y.-M. Li, A.S.C. Chan, Eds., John Wiley and Sons, Inc., New York, 2001.
[19] D. Seebach, E. Hungerbühler [w:] *Modern Synthetic Methods*, 1980, Vol. 2, R. Schefford, Ed. Salle and Sauerländer Verlag, Frankfurt/Aarau, 1980, 91.
[20] D. Seebach, R. Imwinkelried, T. Weber, [w:] *Modern Synthetic Methods*, 1986, Vol. 4, R. Scheffold, Ed. Springer Verlag, Berlin, 1986, 125.
[21] W. Marckwald, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1904, **37**, 1368.
[22] R. Łaźny, M. Michalak, Wiad. Chem., 2003, **57**, 1061.
[23] S.M. Allin, S.J. Shuttleworth, Tetrahedron Lett., 1996, **37**, 8023.
[24] T. Kotake, S. Rajesh, et al., Tetrahedron Lett., 2004, **45**, 3651.
[25] K. Burgess, D. Lim, Chem. Commun., 1997, **38**, 785.
[26] A.V. Purandare, S. Natarajan, Tetrahedron Lett., 1997, **38**, 8777.
[27] C.W. Phoon, C. Abell, Tetrahedron Lett., 1998, **39**, 2655.
[28] J.D. Winkler, W. McCoull, Tetrahedron Lett., 1998, **39**, 4935.
[29] G. Faita, A. Paio, P. Quadrelli, F. Rancati, P. Seneci, Tetrahedron Lett., 2000, **41**, 1265.
[30] G. Faita, A. Paio, P. Quadrelli, F. Rancati, P. Seneci, Tetrahedron, 2001, **57**, 8313.
[31] G. Desimoni, G. Faita, Tetrahedron Asymm., 2002, **13**, 333.
[32] A.R. Colwell, L.R. Duckwall, R. Brooks, S.P. McManus, J. Org. Chem., 1981, **46**, 3097.
[33] J.M. Frechet, J. Halgas, D.C. Sherrington, React. Polym., 1983, **1**, 227.
[34] H.-S. Moon, N.E. Schore, M.J. Kurth, J. Org. Chem., 1992, **57**, 6088.
[35] H.-S. Moon, N.E. Schore, M.J. Kurth, Tetrahedron Lett., 1994, **35**, 8915.
[36] M.D. Price, M.J. Kurth, N.E. Schore, J. Org. Chem., 2002, **67**, 7769.
[37] J. Huang, Y. Li, J. Ren, Y. Zhou, J. Hou, React. Funct. Polym., 2001, **49**, 173.
[38] P.C. Hutchison, P.C. Heightman, D.J. Procter, Org. Lett., 2002, **4**, 4583.
[39] P.C. Hutchison, T.D. Heightman, D.J. Procter, J. Org. Chem., 2004, **69**, 790.
[40] N.J. Kerrigan, P.C. Hutchison, T.D. Heightman, D.J. Procter, Chem. Commun., 2003, 1402.
[41] N.J. Kerrigan, P.C. Hutchison, T.D. Heightman, D.J. Procter, Org. Biol. Chem., 2004, **2**, 2476.

[42] D. Enders, J.H. Kirchhoff, J. Kobberling, T.H. Peiffer, Org. Lett., 2001, **3**, 1241.
[43] S. Nakamura, Y. Uchiyama, S. Ishikawa, R. Fuinbara, Y. Watanabe, T. Toru, Tetrahedron Lett., 2002, **43**, 2381.
[44] D.R. Dragoli, M.T. Burdett, J.A. Ellman, J. Am. Chem. Soc., 2001, **123**, 10127.
[45] J. Hatchel, H.-J. Gais, Eur. J. Org. Chem., 2000, 1457.
[46] H.-J. Gais, G.S. Babu, M. Gunter, P. Das, Eur. J. Org. Chem., 2004, 1464.
[47] K. Oertel, G. Zech, H. Kunz, Angew. Chem., Int. Ed., 2000, **39**, 1431.
[48] R. Łaźny, M. Sienkiewicz, M.M. Łapińska, Wiad. Chem., 2005, **59**, 881.
[49] G. Zech, H. Kunz, Angew. Chem., Int. Ed., 2003, **42**, 787.
[50] E.J. Enholm, M.E. Gallager, S.J. Jiang, W.A. Batson, Org. Lett., 2000, **2**, 3355.
[51] R. Akkari, M. Calmes, N. Mai, M. Rolland, J. Martinez, J. Org. Chem., 2001, **66**, 5859.
[52] R. Akkari, M. Calmes, D. Di Malta, F. Escale, J. Martinez, Tetrahedron Asymm., 2003, **14**, 1223.
[53] R. Akkari, M. Calmes, F. Escale, J. Iapichella, M. Rolland, J. Martinez, Tetrahedron Asymm., 2004, **15**, 2515.
[54] S.N. Savinov, D.J. Austin, Org. Lett., 2002, **4**, 1419.
[55] H. Miyabe, C. Konishi, T. Naito, Org. Lett., 2000, **2**, 1443.
[56] H. Miyabe, C. Konishi, T. Naito, Chem. Pharm. Bull., 2003, **51**, 540.
[57] J. Gawroński, K. Gawrońska, K. Kacprzak, M. Kwit, *Współczesna synteza organiczna*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2004.
[58] T. Shintani, k. Kusabiraki, A. Hattori, A. Furutani, K. Tsutsumi, T. Morimoto, K. Kakiuchi, Tetrahedron Lett., 2004, **45**, 1849.
[59] C.W.Y. Chung, P.H. Toy, Tetrahedron Asymm., 2004, **15**, 387.
[60] A. Wills, S. Balasubramanian, Curr. Opin. Chem. Biol., 2003, **7**, 346.
[61] M. Lei, Y.-G. Wang, Chinese J. Org. Chem., 2001, **21**, 436.
[62] C.A. McNamara, M.J. Dixon, M. Bradley, Chem. Rev., 2002, **102**, 3275.
[63] R. van Heerbeek, P.C.J. Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen, J.N.H. Reek, Chem. Rev., 2002, **102**, 3717.
[64] A.G.M. Barrett, B.T. Hopkins, J. Köbberling, Chem. Rev., 2002, **102**, 3301.
[65] C.E. Song, S.-G. Lee, Chem. Rev., 2002, **102**, 3495.
[66] D.E. Bergbreiter, Chem. Rev., 2002, **102**, 3345.
[67] T.J. Dickerson, N.N. Reed, K.D. Janda, Chem. Rev., 2002, **102**, 3325.
[68] S. Itsuno, K. Kamahori, K. Watanabe, T. Koizumi, Ito, Koichi Tetrahedron Asymm., 1994, **5**, 523.
[69] K. Kamahori, S. Tada, Ito, Koichi, S. Itsuno, Tetrahedron Asymm., 1995, **6**, 2547.
[70] B. Altava, M.I. Burguette, B. Escuder, S.V. Luis, R.V. Salvador, J.M. Fraile, J.A. Mayoral, A.J. Royo, J. Org. Chem., 1997, **62**, 3126.
[71] B. Altava, M.I. Burguette, J.M. Fraile, J. I. Garcia, S.V. Luis, J.A. Mayoral, M.J. Vincent, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 2000, **39**, 1503.
[72] S. Kobayashi, K. Kusakabe, H. Ishitani, Org. Lett., 2000, **2**, 1225.
[73] T. Nagasawa, H.i Kudo, Y. Hida, K. Ito, Y. Ohba, Bull. Chem. Soc. Jpn., 2001, **74**, 989.
[74] S.A. Selkälä, J. Tois, P.M. Pihko, A M.P. Koskinen, Adv. Synth. Catal., 2002, **34**, 941.
[75] S. Kiyooka, Y. Kido, Y. Kaneko, Tetrahedron Lett., 1994, **35**, 5243.
[76] A. Fujii, M. Sodeoka, Tetrahedron Lett., 1999, **40**, 8011.
[77] S. Orlandi, A. Mandoli, D. Pini, P. Salvadori, Angew. Chem. Int. Ed., 2001, **40**, 2519.
[78] S. Matsunaga, T. Ohshima, M. Shibasaki, Tetrahedron Lett., 2000, **41**, 8473.
[79] T. Nagashima, H.M.L. Davies, Org. Lett., 2002, **12**, 1989.
[80] M. Glos, O. Reiser, Org. Lett., 2000, **2**, 2045.
[81] N.E. Leadbetter, K.A. Scott, L.J. Scott, J. Org. Chem., 2000, **65**, 3231.
[82] M. Bao, H. Nakamura, Y. Yamamoto, Tetrahedron Lett., 2000, **41**, 131.

[83] A. Weissberg, M. Portnoy, Chem. Commun., 2003, 1538.
[84] X.D. Liu, M.X. Ding, L.X. Gao, Chinese Chemical Letters, 2004, **15**, 32.
[85] D. Castellnou, L. Sola, C. Jimeno, J.M. Fraile, J.A. Mayoral, A. Riera, M.A. Pericas, J. Org. Chem., 2005, **70**, 433.
[86] A. Mandoli, M. Calamante, B.L. Feringa, P. Salvadori, Tetrahedron Asymm., 2003, **14**, 3647.
[87] A. Mandoli, S. Orlandi, D. Pini, P. Salvadori, Tetrahedron Asymm., 2004, **15**, 3233.
[88] D. Rechavi, M. Lemaire, Chem. Rev., 2002, **102**, 3467.
[89] C. Caze, N. El Moualij, P. Hodge, C.J. Lock, J. Ma, J. Chem. Soc, Perkin Trans 1, 1995, 345.
[90] C. Franot, G.B. Stone, P. Engeli, C. Spöndlin, E. Aldvogel, Tetrahedron Asymm. 1995, **6**, 275.
[91] M.D. Price, J.K. Sui, M.J. Kurth, N.E. Schore, J. Org. Chem., 2002, **67**, 8086.
[92] S. Degni, C.-E. Wilén, A. Rosling, Tetrahedron Asymm., 2004, **15**, 1495.
[93] S. Itsuno, A. Tsuji, M. Takahashi, Tetrahedron Lett., 2003, **44**, 3825.
[94] X. Li, W. Chen, W. Hems, F, King, J. Xiao, Tetrahedron Lett., 2004, **45**, 951.
[95] D.J. Bayston, C.B. Travers, M.E.C. Polywka, Tetrahedron Asymm., 1998, **9**, 2015.
[96] D.J. Bayston, J.l. Fraser, M.R. Ashton, A.D. Baxter, M.E.C. Polywka, Moses, E. J. Org. Chem., 1998, **63**, 3137.
[97] R. ter Halle, E. Schulz, M. Spagol, M. Lemaire, Synlett, 2000, 680.
[98] R. ter Halle, E. Schulz, M. Spagol, M. Lemaire, Tetrahedron Lett., 2000, **41**, 3323.
[99] K. Aoki, T. Shimada, T. Hayashi, Tetrahedron Asymm., 2004, **15**, 1771.
[100] S.V. Ley, I.R. Baxendale, R.N. Bream, P.S. Jackson, A.G. Leach, D.A. Longbottom, M. Nesi, J.S. Scott, R.I Storer, S.J. Taylor, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 3815.
[101] J.K. Karjalainen, O.E.O. Hormi, D.C. Sherrington, Tetrahedron Asymm., 1998, **9**, 1563.
[102] T.S. Reger, K D. Janda, J. Am. Chem. Soc., 2000, **122**, 6929.
[103] P.H. Toy, K.D. Janda, Tetrahedron Lett., 1999, **40**, 6329.
[104] B.M. Kim, K.B. Sharpless, Tetrahedron Lett., 1994, **35**, 3003.
[105] D. Pini, A. Petri, P. Salvadori, Tetrahedron, 1994, **50**, 11321.
[106] P. Salvadori, D. Pini, A. Petri, J. Am. Chem. Soc., 1997, **119**, 6929.
[107] Y-M. Song, J.S. Choi, J.W. Yang, H. Han, Tetrahedron Lett., 2004, **45**, 3301.
[108] M. Mąkosza, B. Serafinowa, Roczn. Chem., 1965, **39**, 1223, 1401, 1595, 1805.
[109] C.M. Starks, J. Am. Chem. Soc., 1971, **93**, 195.
[110] R. Chinchilla, P. Mazon, C. Najera, Tetrahedron Asymm., 2000, **11**, 3277.
[111] B. Thierry, J.-C. Plaquevent, D. Cahard, Tetrahedron Asymm., 2001, **12**, 983.
[112] B. Thierry, T. Perrard, C. Audouard, J.-C. Plaquevent, D. Cahard, Synthesis, 2001, **11**, 1472.
[113] I. Ojima, C.-Y. Tsai, Z.-D. Zhang, Tetrahedron Lett., 1994, **35**, 5785.
[114] T. Nagashima, H.M.L. Davies, J. Am. Soc., 2001, **123**, 2695.
[115] M. Kurosu, J.R. Porter, M.A. Foley, Tetrahedron Lett., 2004, **45**, 145.
[116] R.A. Stavenger, S.L. Schreiber, Angew. Chem. Int. Ed., 2001, **40**, 3417.
[117] H.E. Blackwell, L. Pérez, R.A. Stavenger, J.A. Tallarico, E.C. Eatough, M.A. Foley, S.L. Schreiber, Chem. Biol., 2001, **8**, 1167.
[118] P.A. Clemons, A.N. Koehler, B.K. Wagner, T.G. Sprigings, D.R. Spring, R.W. King, S.L. Schreiber, M.A. Foley, Chem. Biol., 2001, **8**, 1183.
[119] H.-S. Han, K.D. Janda, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1997, **36**, 1731.
[120] C.E. Humprey, N.J. Turner, M.A. Easson, S.L. Flitach, R.V. Ulijn, J. Am. Chem. Soc., 2003, **125**, 13952.
[121] M. Shimojo, K. Matsumoto, M. Nogawa, Y. Nemoto, H. Ohta, Tetrahedron Lett., 2004, **45**, 6769.
[122] S. Nanda, A.B. Rao, J.S. Yadav, Tetrahedron Lett., 1999, **40**, 5905.
[123] M. O'Donnell, F. Delgado, E. Dominguez, J. de Blas, W.L. Scott, Tetrahedron Asymm., 2001, **12**, 821.

[124] M. O'Donnell, F. Delgado, R.S. Pottorf, Tetrahedron, 1999, **55**, 6347.
[125] M. O'Donnell, F. Delgado, Tetrahedron, 2001, **57**, 6641.
[126] B. Clapham, T.S. Reger, K.D. Janda, Tetrahedron, 2001, **57**, 4637.
[127] Q.-H. Fan, Y.-M. Li, A.S.C. Chan, Chem. Rev., 2002, **102**, 3385.
[128] M. Benaglia, A.Puglisi, F. Cozzi, Chem. Rev., 2003, **103**, 3401.
[129] S.J. Shuttleworth, S.M. Allin, P.K. Sharma, Synthesis, 1997, 1217.
[130] *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*, D.E. De Vos, I.F.J. Vankelecom, P.A. Jacobs, Wiley-VCH, Weinheim, 2000.
[131] M. Majewski, A.Ulaczyk, F. Wang, Tetrahedron Lett., 1999, **40**, 8755.
[132] A. Johansson, P. Abrahamsson, Ö. Dawidsson, Tetrahedron Asymm., 2003, **14**, 1261.
[133] K.W. Henderson, W.J. Kerr, J.H. Moir, Chem. Comm., 2001, 1722.
[134] A.A. El-Shehawy, M.Y. Abdelaal, K. Watanabe, K. Ito, S. Itsuno, Tetrahedron Asymm.,1997, **8**, 1731.
[135] C. Gennari, S. Ceccarelli, U. Piarulli, K. Aboutayab, M. Donghi, Paterson, I. Tetrahedron, 1998, **84**, 14999.
[136] O. Barun, S. Sommer, H. Waldmann, Angew. Chem. Int. Ed., 2004, **43**, 3195.

Praca wpłynęła do Redakcji 26 sierpnia 2005

WIADOMOŚCI chemiczne 2006, **60**, 3-4
PL ISSN 0043-5104

LEKI PRZECIWTRĄDOWE

ANTILEPROSY DRUGS

Krystyna Nowak, Piotr Suryło*

Instytut Chemii i Technologii Organicznej, Politechnika Krakowska
** Instytut Chemii i Technologii Nieorganicznej, Politechnika Krakowska*
ul. Warszawska 24, 31-155 Kraków
tel. (12) 628 27 98, 628 27 07, fax: (12) 628 20 37,
e-mail: kn@indy.chemia.pk.edu.pl; pesur@indy.chemia.pk.edu.pl

Abstract
Wstęp
1. Naturalne preparaty stosowane w leczeniu trądu
2. Syntetyczne preparaty stosowane w leczeniu trądu
   2.1. Pochodne sulfonowe
   2.2. Pochodne pirymidyny
   2.3. Pochodne tiomocznika
   2.4. Amidy i imidy zawierające pierścień heterocykliczny
Zakończenie
Piśmiennictwo cytowane

Dr Krystyna Nowak ukończyła w roku 1970 Wydział Matematyczno-Fizyczno-Chemiczny Uniwersytetu Jagiellońskiego i w tym samym roku rozpoczęła pracę na Politechnice Krakowskiej. Obecnie jest adiunktem w Instytucie Chemii i Technologii Organicznej tej uczelni. Specjalność – chemia organiczna.

Dr inż. Piotr Suryło w 1994 roku ukończył Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej Politechniki Krakowskiej. Obecnie jest asystentem w Instytucie Chemii i Technologii Nieorganicznej w Zakładzie Chemii Analitycznej tej uczelni.

ABSTRACT

Leprosy is a chronic infectious disease, that is caused by a bacillus of *Mycobacterium leprae*. It was considered to be an incurable disease for ages. Nowadays leprosy is a vanishing disease although you can meet it principally in the tropical zone countries [3–8]. Since times immemorial, the natural origin preparations had been involved under the leprosy treatment. One of them was chaulmoogra, the oil isolated from seeds of: *Hydnocarpus kurzii*, the gorli tree – *Oncoba echinata* and *Carpotroche brasiliensis* plant [14]. The main components of the chaulmoogra oil are triglicerides of hydnocarpic acid **(1)**, chaulmoogric acid **(2)** as well as gorlic **(3)** [16, 18, 19]. In 1921 year, ethyl esters of named above acids were applied successfully in the leprosy treatment [23]. Other natural origin components also reveal leprostatic effectiveness. There are derivatives of boswelin acid **4**, **5** which have been found in the *Boswelia serrata* plant [19, 29, 30].

The first and effectively applied antileprosy drug up today, occured Dapsone **(6)**, which was introduced in the leprosy therapy in 1946 year [12]. This medicine has appeared comparatively little toxic, inexpensive and effective at all forms of leprosy [12, 32, 33].

A great number of Dapsone **(6)** derivatives have been received lately. Most of them have been introduced to the therapy of leprosy and other bacterial diseases (Table 3).

The next group of derivatives of Dapsone **(6)** composes the ones, with substitutions in the phenyl ring **15**. Such combinations are received in result of a multistage synthesis (Scheme 3).

There have been still lasting experiments above receiving new active sulfones in relation to bacillus of *Mycobacterium leprae* [53]. Among sulfones not being derivatives of Dapsone **(6)** Promizole **(19)** has been found and applied in the leprosy therapy [31]. The method of its synthesis has been introduced on Scheme 4.

Except sulfones, sulfonamides are also employed in the leprosy therapy, in spite that theirs activity in relation to *Mycobacterium leprae* is small [3, 32, 55, 56]. After all, Sulfomethoxazole **(22)** gives good therapeutic results 22 in connection with Trimethoprim **(24)**. These connections are being utilised in a multidrug, antileprosy therapy [57]. There are a few methods of receiving of Sulfomethoxazole **(22)** (Schema 5) and Trimethoprim **(24)** (Schemes 6–8) [58–68].

The derivatives of Trimethoprim **(24)**, Brodimoprim **(35)** and Epiroprim **(36)** have been received by the Swiss. Hoffmann-La-Roche Ltd Company and they are likely to be used in the multidrug antileprosy therapy [69–74].

It has been taken an advantage in the leprosy treatment of using derivatives of thiocarbamide – Tiambutazyne **(37)** and Thiocarlide **(38)**. However the need to engage them in large doses is the basic defect of these medicines [55, 75]. Tiambutozyne **(37)** has being received as a result of the *p*-amine-*N*,*N*--dimethylaniline reaction witch *p*-propoxyphenylisothiocyanate (Scheme 9), however Thiocarlide **(38)** synthesis depends on the 4-(3-methylbutoxy)aniline reaction with carbon disuflide (Scheme 10) [76–77].

There are also some amides e.g. Ethionamide **(40a)**, Prothionamide **(40b)** as well as Pyrazinamide **(51)** which produce a good antileprosy influence.

These medicines have found the application mainly in the tuberculosis treatment, though in the antileprosy therapy either [24]. The method of synthesis of Ethionamide **(40a)** and Prothionamide **(40b)** has been presented on Scheme 11.

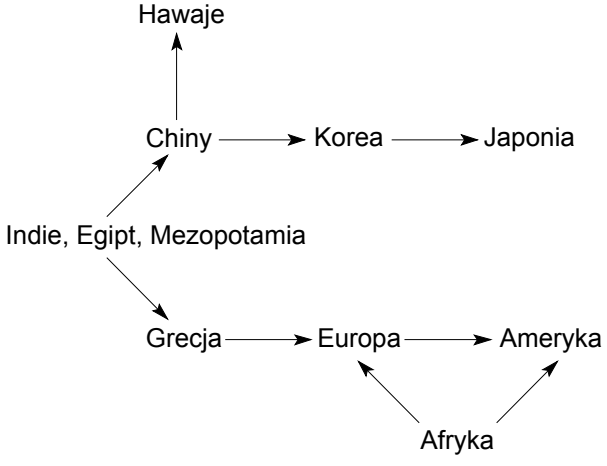
Still, the experiments on new effective working antileprosy combinations have been carrying out. According to results, good antileprous proprieties have characterized the derivatives of thiazolidine **(42)** and thiocarbamide **(39)** [77, 79, 84]. Searching for new antileprosy medicines have still been led in the sulfons and sulfonamides groups [85–86]. A number of new medicines has entered the therapy of leprosy at present and among others there are chiefly ansamycin, chinolones and ketholides antibiotics. However Dapsone has still been fulfilling the most important part 6, which for over of 60 years continually has been determining the basic antileprosy medicine.

Keywords: antileprosy drug, lepra, *Mycobacterium leprae*, Dapson

Słowa kluczowe: leki przeciwtrądowe, trąd, *Mycobacterium leprae*, Dapson

WSTĘP

Trąd, inaczej zwany leprą lub chorobą Hansena, jest przewlekłą, zakaźną chorobą znaną ludzkości od wieków. Wywołują ją tlenowe, kwasooporne, mało ruchliwe, spokrewnione z prątkami gruźlicy, G(+) prątki *Mycobacterium leprae* (ML), odkryte przez A. Hansena. ML rozmnażają się wolno, średnio 11–13 dni, powodując długi okres utajenia choroby, nawet do 30 lat. Ojczyzną trądu prawdopodobnie są Indie, Chiny lub Egipt [1, 2]. Ze względu na grozę, jaką niosła z sobą ta choroba w czasach starożytnych, trąd był uważany za karę boską a chorzy byli wykluczani ze społeczeństwa. Jednocześnie strach przed zarażeniem powodował, że za trąd uważano również wiele innych chorób skórnych. W Europie największe natężenie tej choroby datuje się na okres od XI do XIII w. Było ono tak duże, że sprawą trądu zajęto się podczas III Soboru Laterańskiego (1179 r.). Do Polski trąd przywędrował w XIII wieku, razem z uczestnikami wypraw krzyżowych i kolonistami niemieckimi [3–7].



Rysunek 1. Prawdopodobne rozprzestrzenianie się trądu na świecie [1]

Mimo to, że obecnie trąd jest chorobą zanikającą, spotyka się ją w krajach leżących w pasie tropikalnym. W rumuńskiej wsi Tichilesti w Delcie Dunaju znajduje się jedyne w Europie leprozorium [2, 8]. Z danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wynika, że jeszcze w połowie lat 80. XX wieku na trąd chorowało 10–12 milionów ludzi (Tabela 1) [4].

Pierwszymi środkami leczniczymi stosowanymi w terapii trądu były zioła. Talmud, jako lek przeciwtrądowy wymienia jałowiec (*Juniperus communis*) natomiast Księga Psalmów – hyzop [10]. W roku 1911 z hyzopu wyizolowano szczep pleśni *Penicillium notatum* [11].

Tabela 1. Zachorowalność na trąd na początku XXI wieku [9]

Region	Przypadki wykryte w roku 2002
Afryka	48 248
Ameryka	39 939
Wschodnia część Basenu Morza Śródziemnego	4 665
Południowowschodnia Azja	520 632
Zachodni Pacyfik	7 154
Europa	34
Świat	**620 672**

Trąd nie jest tak bardzo zaraźliwy jak uważano przed wiekami, zakażenie następuje po długotrwałym kontakcie z chorym, szczególnie w przypadku trądu otwartego. Duże znaczenie mają też warunki higieniczne oraz odporność organizmu. Dlatego trąd szczególnie dotyka najbiedniejsze rejony świata [3, 12].

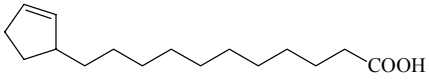
Trąd jako choroba przebiega w dwóch etapach: inwazji prątka oraz immunologicznej odpowiedzi organizmu (obniżenie lub brak odporności komórkowej). Z diagnostycznego punktu widzenia (podział wg Riddley'a-Joplinga) wyróżnia się kilka postaci klinicznych tej choroby. Dwie z nich, postacie stabilne, to mało bakteryjna niezakaźna postać tuberkuliczna **(T)** oraz wielobakteryjna zakaźna postać lepromatyczna **(L)**. Pomiędzy tymi dwiema postaciami biegunowymi **T** i **L** występują niestabilne postacie graniczne **(B)** mogące migrować w obu kierunkach [12].

Najcięższą postacią trądu jest postać lepromatyczna **(L)**, w której procesem chorobowym objęta jest nie tylko skóra, ale i układ nerwowy, narządy wewnętrzne i kościec. Najłagodniejsza tuberkuliczna **(T)** postać choroby charakteryzuje się wyłącznie zmianami skórnymi tzw. leprydami oraz występującymi w nich zaburzeniami czucia. U większości pacjentów trąd przybiera postać graniczną **(B)** [5, 12].

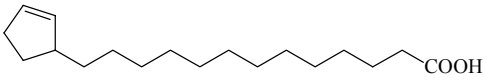
1. NATURALNE PREPARATY STOSOWANE W LECZENIU TRĄDU

W leczeniu trądu od czasów starożytnych do końca XVIII w. stosowano różne „preparaty" pochodzenia naturalnego, o wątpliwej skuteczności, takie jak suszona krew borsuka, mięso jeża, popiół z kreta oraz kamienie szlachetne – beryl, szmaragd, perły [13]. Jednak przede wszystkim wykorzystywano preparaty roślinne. W Azji stosowano chaulmoogrę (olej hydnokarpowy, czolmugrowy, czoulmugrowy, czaulmugrowy, Daifushi-Yu) – olej uzyskiwany z nasion uśpianu różnolistnego (*Hydnocarpus kurzii*). W Afryce do leczenia trądu używano tłuszczu z nasion drzewa gorli (*Oncoba echinata*), a w Ameryce Płd. oleju z nasion rośliny *Carpotroche brasiliensis* [14]. Jak się później okazało, oleje te mają podobny skład jakościowy

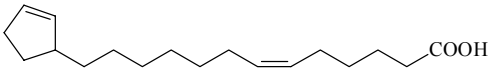
[15, 16]. Działanie lecznicze oleju czolmugrowego zostało opisane po raz pierwszy przez belgijskiego lekarza Monata w 1854 roku [17]. Olej czolmugrowy jest żółtawobrunatną oleistą cieczą lub mazią o słabym swoistym zapachu i smaku. Głównym składnikiem oleju czolmugrowego jak również olejów uzyskanych z *Oncoba echinata* i *Carpotroche brasiliensis* są trójglicerydy kwasów tłuszczowych, zawierających układ cyklopentenu (30–50%), takich jak kwas hydnokarpowy (11-(2-cyklopentylo)undekanoenowy) **(1)**, czolmugrowy (13-(2-cyklopentylo)tridekanoenowy) **(2)** oraz gorlikowy (13-(2-cyklopentenylo)-6-*cis*-tridekenowy) **(3)** [16, 18, 19]. Oprócz nich olej zawiera niewielką ilość wody, 4–6% soli mineralnych, 15–20% protein oraz 1–3% frakcji niezmydlającej w skład której wchodzą m.in. sterole i karotenoidy [16, 18–20].



1



2



3

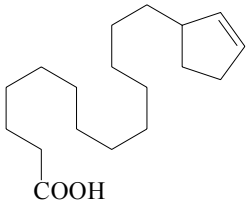
Frakcja kwasowa otrzymana w wyniku hydrolizy oleju czolmugrowego zawiera do 90% kwasów **1–3** oraz 10–12% innych kwasów tłuszczowych takich jak: palmitynowy, oleinowy, mirystycynowy oraz stearynowy. Jednak w zależności od pochodzenia rośliny różni się ona zawartością kwasu hydnokarpowego **(1)** i czolmugrowego **(2)**. W roślinach azjatyckich w największej ilości występuje kwas hydnokarpowy **(1)** (50–70%), natomiast w afrykańskich kwas czolmugrowy **(2)** (60–80%). Zawartość kwasu gorlikowego **(3)**, niezależnie od pochodzenia rośliny waha się w granicach 8–15% [19–22]. Przykładowy skład frakcji kwasowej otrzymanej z oleju czolmugrowego przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Skład frakcji kwasowej w oleju uzyskanym z uśpianu różnolistnego [22]

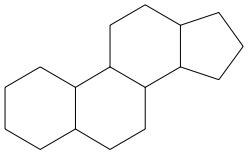
Kwas tłuszczowy	Zawartość
kwas hydnokarpowy **(1)**	49%
kwas czolmugrowy **(2)**	27%
kwas gorlikowy **(3)**	12%
kwas oleinowy	6%
kwas palmitynowy	4%

Kwas czolmugrowy **(1)** i hydnokarpowy **(2)** wyizolowano z oleju czolmugrowego w 1904 r., a 17 lat później ich estry etylowe zostały z powodzeniem zastosowane w leczeniu trądu [23]. Te obiecujące wyniki doprowadziły do założenia wielu plantacji uśpianu różnolistnego w krajach tropikalnych oraz do prowadzenia badań nad otrzymywaniem i zastosowaniem różnych pochodnych kwasów **1** i **2** [24–27]. Współcześnie kwasy czolmugrowy **(1)** i hydnokarpowy **(2)** nadal budzą zainteresowanie i znalazły zastosowanie w dermatologii i kosmetyce [28].

W przypadku kwasu czolmugrowego **(1)**, hydnokarpowego **(2)** i gorlikowego **(3)**, niektórzy badacze zwrócili uwagę na podobieństwo strukturalne tych kwasów z budową sterydów a nawet prostaglandyn [28].



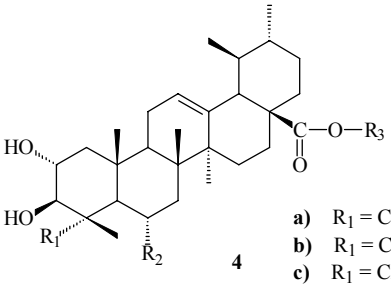
2



układ sterydowy

Innymi ziołami stosowanymi w Azji do leczenia trądu były: wąkrota azjatycka (*Hydrocotyle asiatica*, syn. *Centella asiatica*, *Gotu Cola*) – bylina z rodziny selerowatych oraz kadzidłowiec *Boswelia serrata*.

W wąkrocie azjatyckiej występują liczne triterpenowe fitosterole. Wśród nich biologicznie czynny kwas azjatykowy (*asiatic acid*) **(4a)** i madekasowy (*madecassic acid*) **(4c)** oraz ich glikozydy – azjatykozyd **(4b)** i madekasozyd (*madecassoside*) **(4d)**. Azjatykozyd **(4b)** wykazuje działanie przeciwbakteryjne (w tym również tuberkulo- i leprostatyczne) natomiast madekasozyd **(4d)** przyspiesza gojenie się ran oraz poprawia stan i czynność naczyń włosowatych [17, 19, 29a,b].

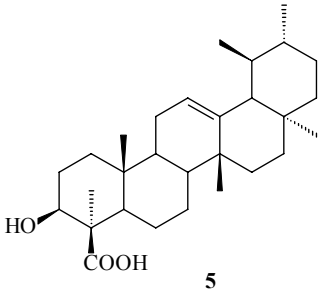


4

a) $R_1 = CH_2OH$; $R_2 = R_3 = H$
b) $R_1 = CH_2OH$; $R_2 = H$; R_3 = Glc-Glc-Rł
c) $R_1 = CH_3$; $R_2 = OH$; $R_3 = H$
d) $R_1 = CH_3$; $R_2 = OH$; R_3 = Glc-Glc-Rha

gdzie Glc - glukoza, Rha - ramnoza

Podobną budowę i właściwości do azjatykozydu **(4b)** wykazuje związek występujący w żywicy kadzidłowca *Boswelia serrata* – kwas bosweliowy **(5)** oraz jego pochodne [19, 30].



5

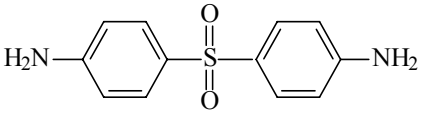
2. SYNTETYCZNE PREPARATY STOSOWANE W LECZENIU TRĄDU

Niemal do połowy ubiegłego wieku nie było skutecznego sposobu leczenia trądu za wyjątkiem preparatów roślinnych. Wprawdzie na przełomie XIX i XX wieku trąd próbowano leczyć, podobnie jak gruźlicę i kiłę związkami złota, jednak ich działanie było nieskuteczne, a ponadto preparaty te były toksyczne [31].

2.1. POCHODNE SULFONOWE

Pod koniec lat 30. ubiegłego wieku Levaditi i Veissman stwierdzili, że sulfony wykazują działanie bakteriostatyczne. Zaobserwowano również ich silne działanie na kwasooporne prątki *Mycobacterium tuberculosis* oraz *Mycobacterium leprae*. Związki z tej grupy charakteryzują się równocześnie dużą toksycznością.

Pierwszym skutecznym lekiem przeciwtrądowym, stosowanym w leczeniu wszystkich postaci trądu do dnia dzisiejszego jest Dapson (4,4'-diaminodifenylosulfon, DDS) **(6)**, który został wprowadzony do terapii w 1946 r., a dwa lata potem uznany został na I Międzynarodowym Kongresie Leprologii jako lek z wyboru [12, 31]. Ponadto jest to lek tani, dzięki czemu łatwo dostępny w biednych rejonach Świata szczególnie dotkniętych tą chorobą.

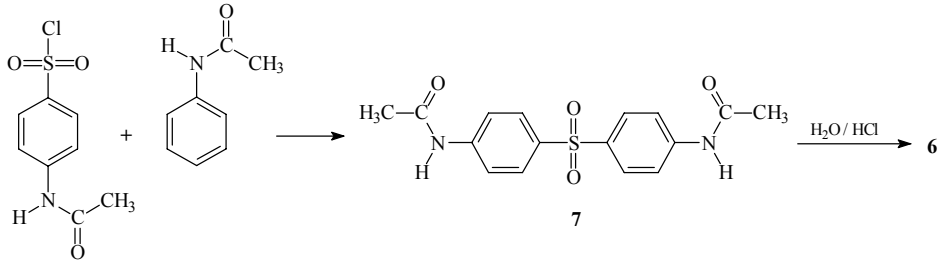


6

Bakteriostatyczne działanie względem *Mycobacterium leprae*, Dapson **(6)** wykazuje w stężeniach 0,1–1 mg/dm^3 (*in vitro*) [32]. W leczeniu trądu podaje się go

doustnie w dawkach 100 mg. Z przewodu pokarmowego wchłania się powoli, ale prawie całkowicie. Jest on również stosunkowo mało toksyczny (w porównaniu z innymi sulfonami). Lek zażywany nieregularnie i w zbyt małych dawkach szybko wywołuje oporność prątków [12]. Większość działań ubocznych obserwuje się u osób nie należących do rasy białej. Są to głównie zaburzenia żołądkowo-jelitowe, odczyny skórne, zapalenie wątroby i niedokrwistość niedobarwliwa [32, 33]. Aby wyeliminować tę ostatnią firma Rhône-Poulene Rorer wprowadziła na rynek preparat złożony Disulone®, składający się z Dapsonu **(6)** i szczawianu żelaza, którego dodatek zmniejsza możliwość wystąpienia niedokrwistości [33].

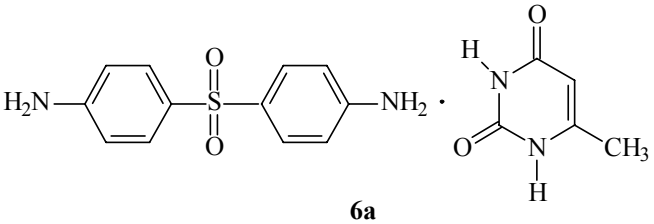
Najpopularniejsza metoda syntezy Dapsonu **(6)** polega na amonolizie 4,4'-dichlorodifenylosulfonu [34]. Inna metoda polega na kondensacji chlorku *p*-acetyloaminobenzenosulfonowego z acetanilidem, a następnie hydrolizie diacetylowej pochodnej **7** (Schemat 1) [35].



Schemat 1. Synteza Dapsonu **(6)** [35]

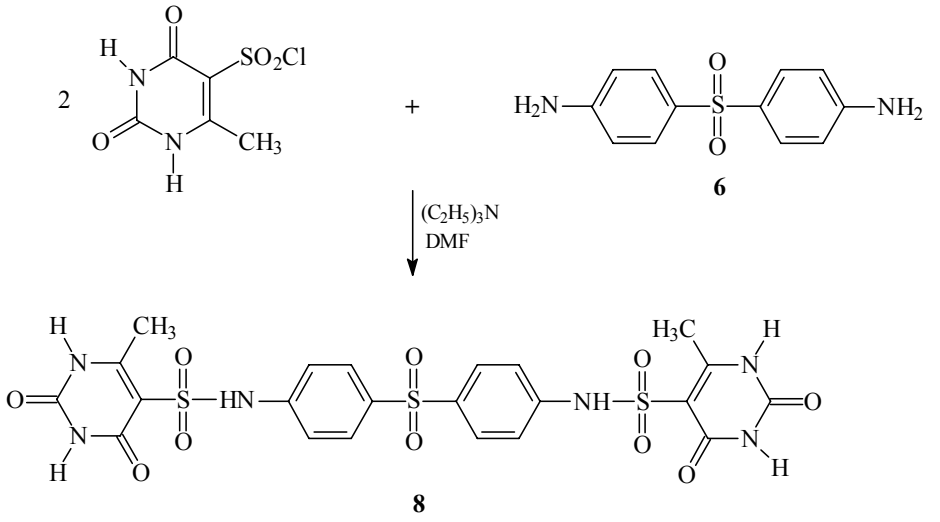
Produktem pośrednim w tej syntezie jest 4,4'-diacetyloaminodifenylosulfon (Radilon) **(7)**, który również wykazuje właściwości leprostatyczne [35]. Rodilon **(7)** ulega w ustroju powolnemu rozkładowi do substancji czynnej – Dapsonu **(6)** [31, 35, 36a].

Ze względu na toksyczność Dapsonu **(6)**, podjęto próby zastosowania w terapii jego pochodnych, które w wyniku metabolizmu w organizmie ulegają przemianie do **6** i charakteryzują się mniejszą toksycznością, podobnie jak miało to miejsce w przypadku Radilonu **(7)**. Wykonano badania nad zastosowaniem soli Dapsonu **(6)** z 6-metylo-2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydropirydyminy (6-metylouracylu) **(6a)**, która charakteryzowała się 5–7 razy niższą toksycznością w porównaniu z Dapsonem **(6)** (badania na myszach i szczurach) [37].



6a

Również diuracylowa pochodna Dapsonu **(6)** *p,p*'-bis(2,4-dioksy-6-metylopirydynylo-5-sulfonoamido)difenylosulfon **(8)** wykazuje aktywność względem *Mycobacterium leprae*, a zarazem mniejszą toksyczność od Dapsonu **(6)**. Związek ten można otrzymać w wyniku reakcji pomiędzy Dapsonem **(6)** i chlorkiem kwasu 6-metylouracylo-5-sulfonowego w obecności trietyloaminy w bezwodnym dimetyloformamidzie (DMF) w temperaturze 55–60°C (Schemat 2) [38, 39].



Schemat 2. Synteza *p,p*'-bis(2,4-dioksy-6-metylopirydynylo-5-sulfonoamido)difenylosulfonu **(8)** [38]

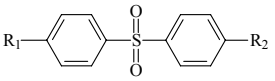
Znane są również liczne inne sulfony, które wykazują potencjalne właściwości tuberkulo- oraz leprostatyczne. Niektóre z nich wprowadzono do lecznictwa (Tabela 3) [40–43].

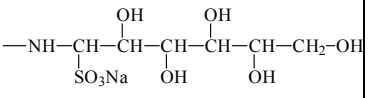
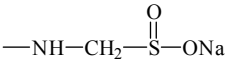
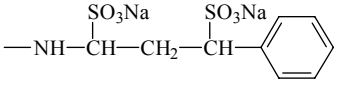
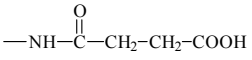
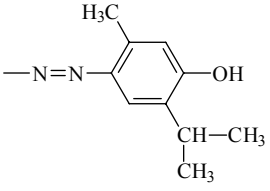
Pochodną Dapsonu mającą dodatkowo podstawnik w położeniu 2 jest sól sodowa 2-*N*-acetylosulfonamido-4,4'-diaminodifenylosulfonu **(15)**. Otrzymuje się ją w wyniku acylowania 2-sulfonamido-4,4'-diaminodifenylosulfonu **(16)** a następnie częściowej hydrolizy acetylopochodnej **(17)** (Schemat 3) [51].

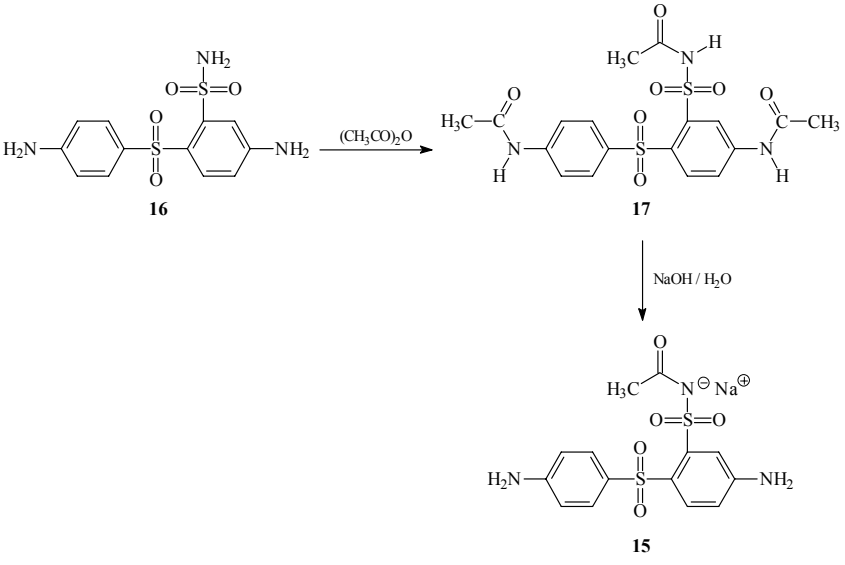
2-Sulfonamido-4,4'-diaminodifenylosulfon **(16)** otrzymuje się w kilkuetapowych reakcjach z 2-chloro-4-nitrobenzenosulfonamidu i kwasu *p*-(*N*-acetyloamino)-benzenosulfinowego lub z kwasu 4,4'-dinitrodifenylosulfido-2-sulfonowego [42, 51].

W dalszym ciągu trwają prace związane z poszukiwaniem i syntezą nowych pochodnych Dapsonu **(6)**. W literaturze patentowej opisano syntezę i właściwości farmakologiczne (w tym również leprostatyczne) *N,N*'-dipodstawionych karbamidów **18** [53].

Tabela 3. Leki przeciwtrądowe – pochodne Dapsonu

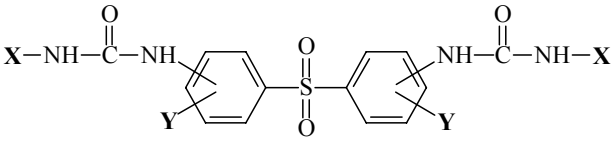


Nazwa preparatu	R_1	R_2	Literatura
Tibatin digalaktozyd 4,4'-diaminodifenylosulfonu **(9)**	—NH—**Gal**		[31, 36b, 44]
Promin diglikozosulfonian sodu 4,4'-diaminodifenylosulfonu **(10)**			[36, 45]
Aldesulfon sól disodowa kwasu [sulfonylo-bis(4,1-fenyloimino)]-bismetanosulfinowego (Diazon) **(11)**			[46]
Sulfetron sól tetrasodowa kwasu 1,1'-[sulfonylobis(4,1-fenylenoimino)]bis[3-fenylo-1,3-propanodisulfonowego **(12)**			[47]
Sukcysulfon kwas 4-[[4-[(4-aminofenylo)sulfonylo]fenylo]amino]-4-oksobutanowy **(13)**	—NH_2		[48, 49]
Diatox 4,4'-[sulfonylobis(4,1fenylenazo)]bis[5-metylo-2-(1-metyloetylo)]fenol **(14)**			[50]



Schemat 3. Synteza soli sodowej 2-*N*-acetylosulfonamido-4,4'-diaminodifenylosulfonu **(15)** [51]

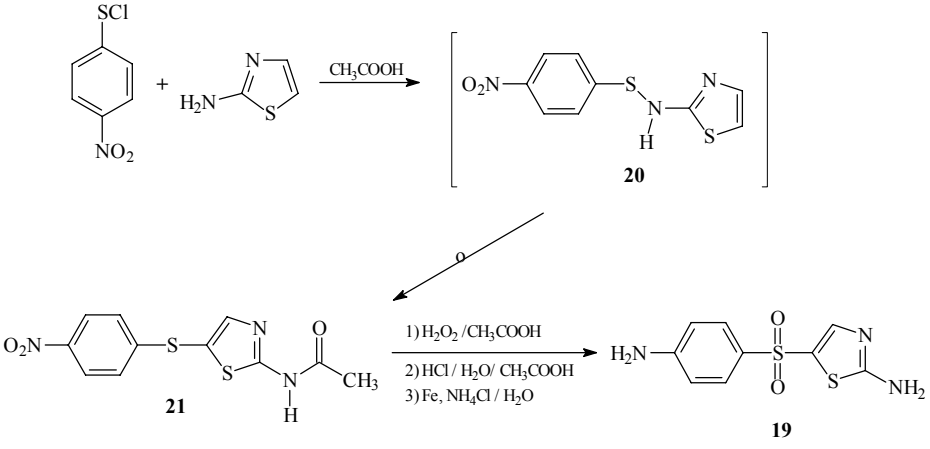
Wśród sulfonów nie będących pochodnymi Dapsonu **(6)** w leczeniu trądu znalazł zastosowanie 5-[(4-aminofenylo)sulfonylo]-2-aminotiazol (Promisol) **(19)**. Lek ten stosuje się jednak w bardzo dużych dawkach (ok. 6 g dziennie) [31].



18

X - alkil, cykloalkil, aryl **Y** - wodór, alkil, halogen

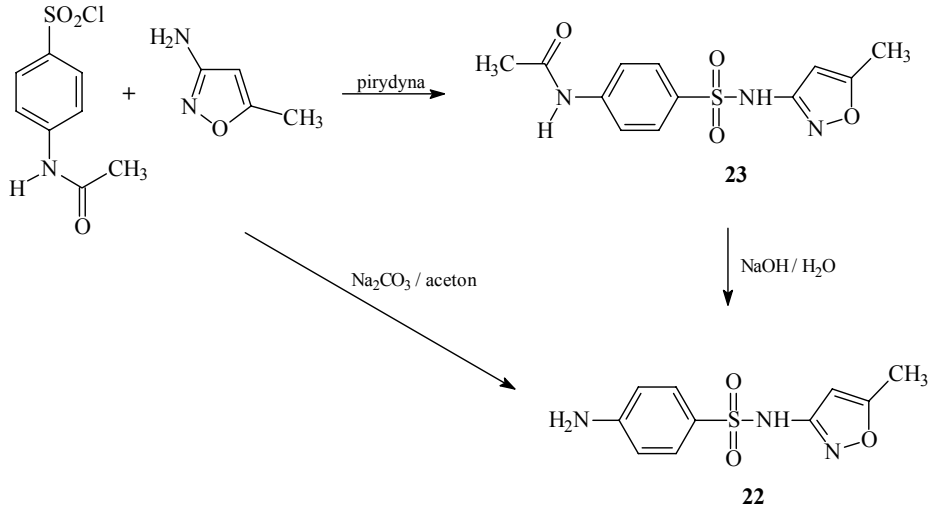
Synteza chemiczna Promisolu **(19)** polega na reakcji kondensacji 2-aminotiazolu z chlorkiem *p*-nitrobenzenosulfonylu w lodowatym kwasie octowym, w wyniku czego powstały przejściowo sulfonamid **20** ulega przegrupowaniu do 5-[(4-nitrofenylo)sulfido]-2-acetamidotiazolu **(21)**. Sulfid **21** poddany kolejno reakcjom utleniania nadtlenkiem wodoru, hydrolizy kwasowej i redukcji żelazem w roztworze wodnym chlorku amonu tworzy Promisol **(19)** (Schemat 4) [53, 54].



Schemat 4. Synteza Promisolu **(19)** [53, 54]

Oprócz opisanych powyżej sulfonów w leczeniu trądu znalazły zastosowanie również sulfonamidy. Względem prątków (*Mycobacterium lepra*) umiarkowaną aktywność wykazują tylko sulfonamidy o przedłużonym działaniu [32, 55]. Najskuteczniejszym sulfonamidem stosowanym w terapii trądu jest 4-amino-*N*-(5-metylo-3-izoksazoilo)-benzenosulfonamid (Sulfametoksazol) **(22)**. Związek **22** jest głównym składnikiem tak popularnego leku jak Co-Trimetoxazol (Biseptol, Bactrim). Synteza Sulfametoksazolu **(22)** polega na reakcji pomiędzy chlorkiem kwasu *p*-acetyloaminobenzenosulfonowego i 3-amino-5-metyloizoksazolem. Reakcję można pro-

wadzić jedno- lub dwuetapowo (Schemat 5). Gdy kondensacja przebiega w acetonie w obecności węglanu sodu, wówczas otrzymuje się Sulfametoksazol **(22)** [57]. W przypadku zastosowania pirydyny jako rozpuszczalnika powstaje acetylowa pochodna **23**, którą następnie poddaje się hydrolizie zasadowej do **22** [56, 57].



Schemat 5. Synteza Sulfametoksazolu **(22)** [56, 57]

W opisanych powyżej metodach syntezy Sulfametoksazolu **(22)** otrzymuje się zanieczyszczony produkt, którego oczyszczanie jest kłopotliwe i wiąże się z obniżeniem wydajności. Znacznie lepsze rezultaty uzyskuje się, gdy do reakcji użyje się kompleksu 3-amino-5-metyloizoksazolu z cynkiem(II) [58].

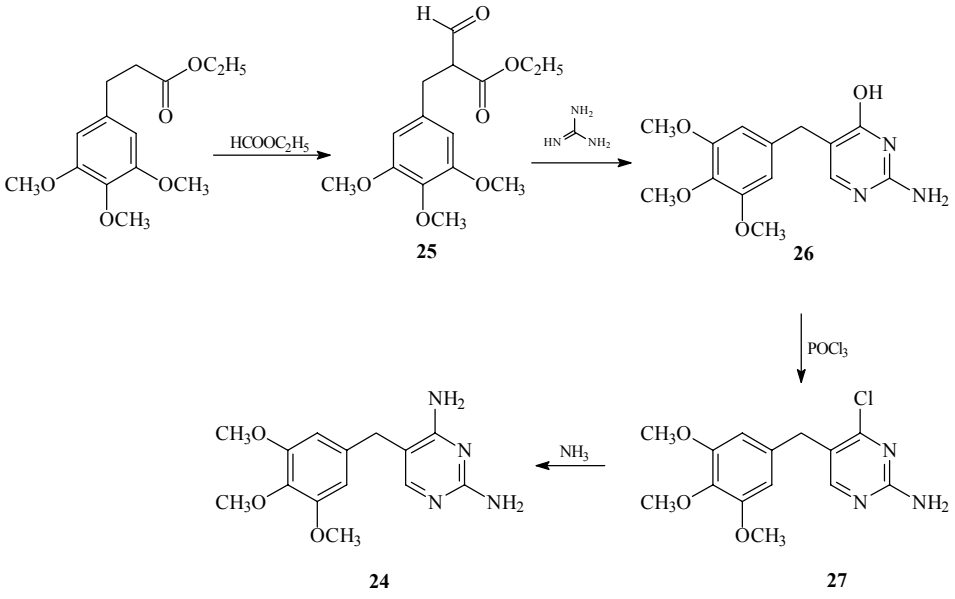
Sulfony farmakologicznie należą do grupy sulfonamidów. Wpływają bakteriostatycznie na kwasoodporne prątki trądu i gruźlicy. W porównaniu z sulfonamidami są one dla człowieka bardziej toksyczne.

Mechanizm działania obu leków polega na zaburzaniu syntezy kwasu foliowego w komórce bakteryjnej, co powoduje zahamowanie rozmnażania się bakterii. Sulfony i sulfonamidy mając podobną strukturę jak PABA – kwas *p*-amionbenzoesowy, który jest naturalnym składnikiem kwasu foliowego, wbudowują się w miejsce PABA tworząc „nieprawidłowy kwas foliowy", który nie spełnia swojej roli w metabolizmie komórki.

2.2. POCHODNE PIRYMIDYNY

Oprócz sulfonamidu **22** w skład Biseptolu wchodzi 2,4-diamino-5-(3',4',5'--trimetoksybenzylo)-pirymidyna (Trimetoprim) **(24)**. Takie połączenie dwóch składników wzajemnie potęguje ich działanie a każdy z nich zaburza różne etapy biosyn-

tezy kwasu foliowego u bakterii [3, 32, 59]. Biseptol, ze względu na słabe działanie przeciwtrądowe, nie jest wykorzystywany w monoterapii, lecz jako jeden ze składników terapii wielolekowej (MDT) [60].

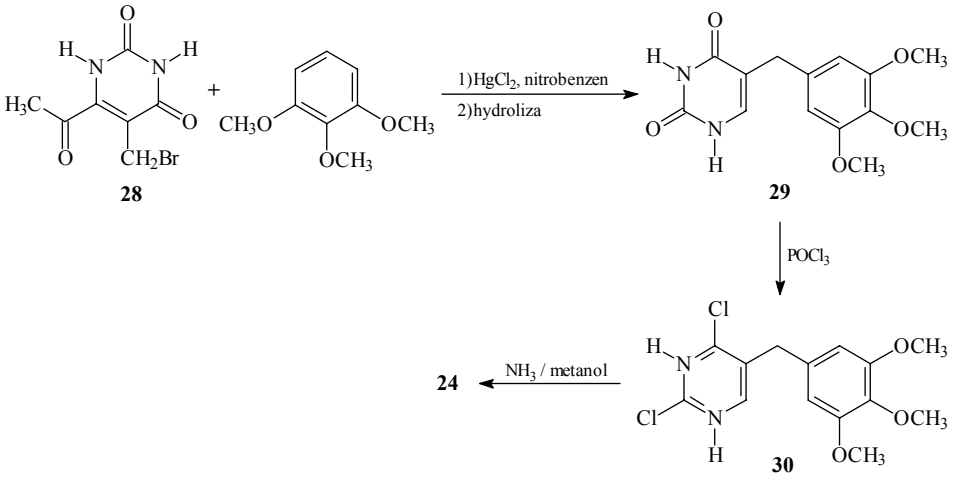


Schemat 6. Synteza Trimetoprimu **(24)** [61]

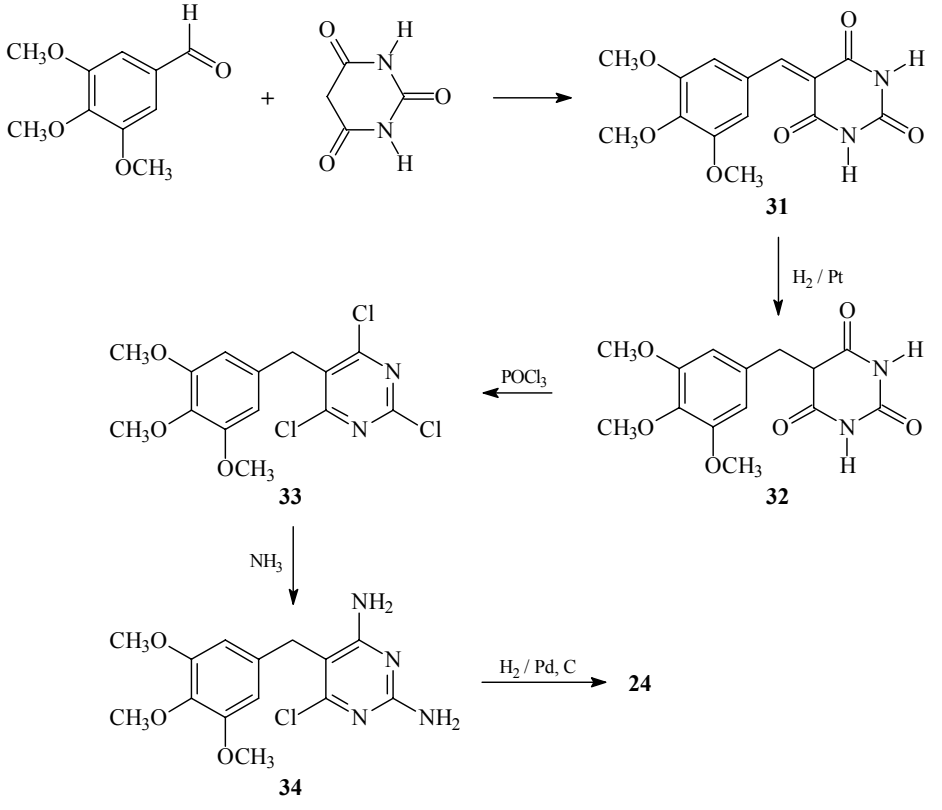
Trimetoprim **(24)** można otrzymać kilkoma metodami. Najstarsza metoda syntezy **24** polega na kilkuetapowej reakcji (Schemat 6). W pierwszym etapie otrzymuje się 2-amino-4-hydroksy-5-(3,4,5-trimetoksyfenylo)pirymidynę **(26)** w wyniku formylowania 2-(3,4,5-trimetoksy)propionianu etylu mrówczanem etylu w obecności sodu i naftalenu w bezwodnym eterze, a następnie cyklizacji związku **25** z guanidyną. Następnie związek **26** poddaje się chlorowaniu trichlorkiem tlenkiem fosforu(V) do 2-amino-4-chloro-5-(3,4,5-trimetoksyfenylo)pirymidyny **(27)**. Ostatni etap reakcji polega na amonolizie chloropochodnej **27** do Trimetoprimu **(24)** [61].

Trimetoprim **(24)** można otrzymać również w wyniku bezpośredniej kondensacji 2-(etoksymetylo)-3-(3,4,5-trimetoksyfenylo)akrylonitrylu z guanidyną [62–64] lub w dwuetapowej reakcji 2,6-dimetoksy-4-(*N*,*N*-dimetyloaminometyleno)fenolu z 2,4-diaminopirymidyną [65, 66].

Inną metodą syntezy **24** jest reakcja alkilowania 1,2,3-trimetoksybenzenu acetylobromotyminą **(28)**, a następnie reakcje chlorowania **29** i amonolizy **30** (Schemat 7) [67].



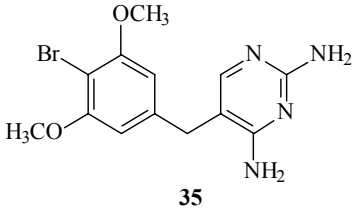
Schemat 7. Synteza Trimetoprimu **(24)** [68]



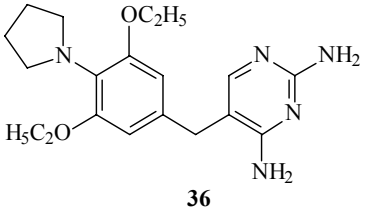
Schemat 8. Synteza Trimetoprimu **(24)** [68]

W Instytucie Przemysłu Farmaceutycznego w Warszawie opracowano metodę syntezy Trimetoprimu **(24)** polegającą na kondensacji kwasu barbiturowego z aldehydem 3,4,5-trimetoksybenzoesowym do kwasu benzylidenobarbiturowego **(31)** (Schemat 8). Po uwodornieniu kwasu **31** do kwasu benzylobarbiturowego **(32)** a następnie chlorowaniu trichlorkiem tlenku fosforu(V) otrzymuje się 2,4,6-trichloro-5-(3,4,5-trimetoksybenzylo)pirymidynę **(33)**, która w reakcji amonolizy tworzy produkt **34**. Redukcyjna dehalogenacja **34** daje oczekiwany produkt **24** [68].

Szwajcarska firma F. Hoffmann-La-Roche Ltd opracowała syntezę pochodnych Trimetoprimu **(24)** wykazujących działanie przeciwbakteryjne (w tym również przeciw ML). Są to Brodimoprim (2,4-diamino-5-(4'-bromo-3',5'-diimetoksybenzylo)-pirymidyna) **(35)** i Epiroprim (2,4-diamino-5-[3',5'-dietoksy-4'(1-pirylo)-benzylo]-pirymidyna **(36)**. Związki te różnią się od **24** rodzajem podstawnika w pierścieniu fenylowym. Obecność bromu w cząsteczce **35** podobnie jak wydłużenie łańcucha węglowego wraz z obecnością pierścienia pirolowego w związku **36** zmienia lipofilność cząsteczki. Związki te mogą być wykorzystane w multilekowej terapii przeciwtrądowej [69–74].



35

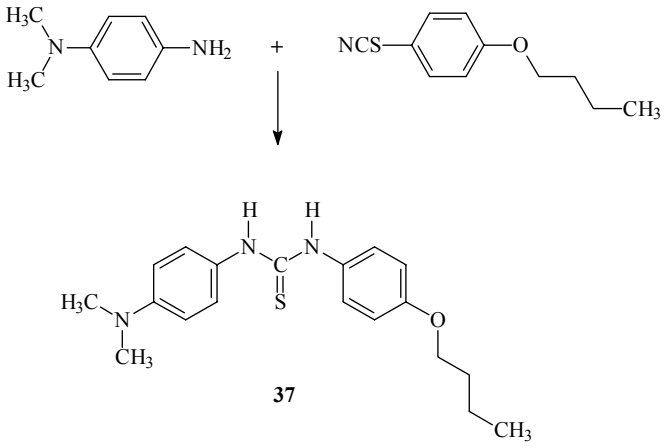


36

Trimetoprim **(24)** hamuje reduktazę kwasu dihydrofoliowego, uniemożliwiając w ten sposób powstanie kwasu tetrahydrofoliowego biorącego udział w syntezie puryn. Zatem sulfonamidy, sulfony i trimetoprim hamują metabolizm kwasu foliowego w dwóch różnych miejscach.

2.3. POCHODNE TIOMOCZNIKA

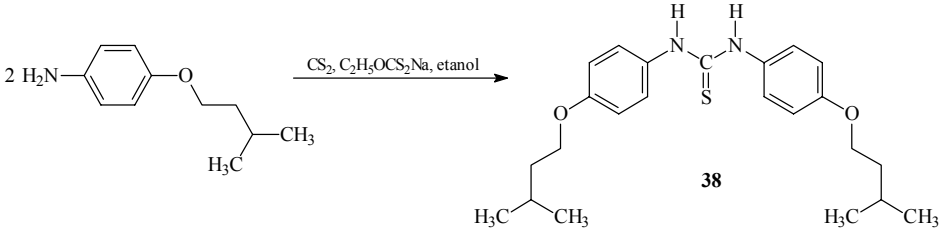
Działanie przeciwtrądowe wykazują niektóre pochodne tiomocznika. W leczeniu trądu zastosowanie znalazły takie związki jak *N*-(4-butoksyfenylo)-*N*'-[4-(dimetyloamino)fenylo]tiomocznik (Tiambutozyna) **(37)** oraz *N*,*N*'-[4-(3-metylobutoksy)fenylo]tiomocznik (Tiokarlid) **(38)**. Jednak leki te działają przeciwtrądowo dopiero w bardzo dużych dawkach – Tiambutozynę **(37)** należy podawać w ilości co najmniej 2 g a Tiokarlid **(38)** 6–10 g dziennie [55, 75].



Schemat 9. Synteza Tiambutozyny **(37)** [76]

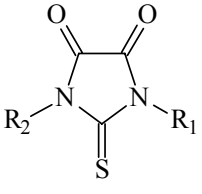
Tiambutozynę **(37)** otrzymuje się w wyniku reakcji *p*-amino-*N*,*N*-dimetyloaniliny z *p*-propoksyfenyloizotiocyjanianem prowadzonej w etanolu (Schemat 9) [76].

Synteza Tiokarlidu **(38)** polega na reakcji 4-(3-metylobutoksy)aniliny z disiarczkiem węgla prowadzonej w etanolu w obecności etyloksantogenianu sodu (Schemat 10) [77].



Schemat 10. Synteza Tiokarlidu **(38)** [77]

Poszukując kolejnych związków wśród pochodnych tiomocznika stwierdzono, że działanie przeciw *Mycobacterium leprae* wykazują pochodne kwasu tioparabamowego **(39)** o ogólnym wzorze:

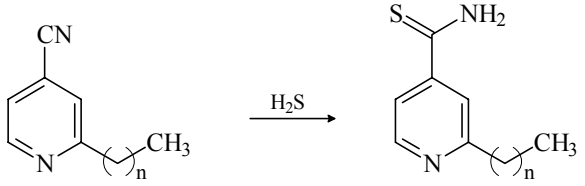


39

gdzie R_1 i R_2 są odpowiednio podstawionymi pierścieniami fenylowymi [78, 79].

2.4. AMIDY I IMIDY ZAWIERAJĄCE PIERŚCIEŃ HETEROCYKLICZNY

Liczne pochodne kwasu izonikotynowego wykazują właściwości tuberkulostatyczne, jednak tylko amid kwasu 2-etylotioizonikotynowego (Etionamid) **(40a)** i 2-propylotioizonikotynowego (Protionamid) **(40b)** są stosowane w leczeniu trądu [32]. Synteza tych połączeń polega na reakcji odpowiedniego nitrylu kwasu 2-alkiloizonikotynowego z siarkowodorem (Schemat 11) [80–82].

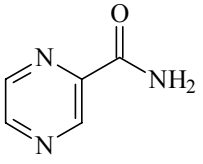


40a, n = 1
40b, n = 2

Schemat 11. Synteza Etionamidu **(40a)** i Protionamidu **(40b)** [80–82]

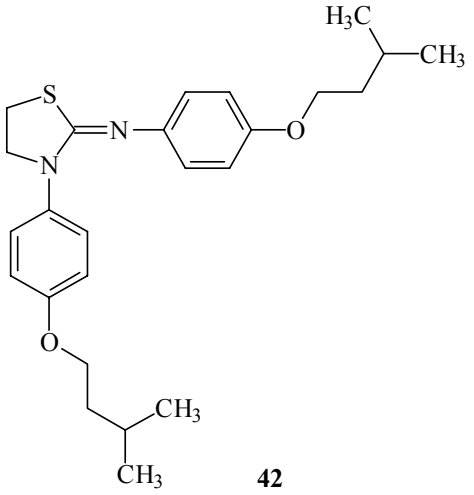
Etionamid **(40a)** w organizmie ulega wielokierunkowym przemianom metabolicznym. Jednym z metabolitów jest sulfotlenek wykazujący aktywność farmakologiczną i jednocześnie mniej toksyczny niż związek macierzysty [59].

Z innych pochodnych amidowych w leczeniu trądu, szczególnie dwupostaciowego i tuberkuloidowego, w przypadkach nietolerancji Dapsonu **(6)** stosuje się amid kwasu pirazynokarboksylowego (Pirazynamid) **(41)** [32]. Lek ten jest znanym lekiem przeciwgruźliczym [83].



41

Związków o działaniu przeciwprątkowym poszukiwano również wśród pochodnych tiazolidyny [84]. Pośród przebadanych związków dobrymi właściwościami przeciwtrądowymi charakteryzował się opatentowany związek **(42)** o następującej strukturze:



42

W dalszym ciagu prowadzone są badania nad syntezą i biologicznymi właściwościami, w tym również działaniem przeciwtrądowym nowych sulfonów i sulfonamidów [85–86].

ZAKOŃCZENIE

Trąd podobnie jak malaria czy śpiączka należy do tzw. chorób tropikalnych obejmujących swoim zasięgiem najbiedniejsze rejony Trzeciego Świata. Bieda powoduje, że istnieje nie tylko silnie ograniczony dostęp do leków, ale również brak zainteresowania ze strony firm farmaceutycznych badaniami nad nowymi lekami skierowanymi przeciw tym chorobom. Szacuje się, że na początku XXI w tylko poniżej 10% pieniędzy wydawanych corocznie na badania farmaceutyczne było przeznaczone na opracowanie nowych leków przeciwko chorobom dotykającym ok. 90% ludności świata (sic!).

W chwili obecnej do terapii trądu wszedł cały szereg nowych leków m.in. z grupy antybiotyków ansamycynowych, chinolonów i ketolidów. Wiele spośród tych leków zostało tylko zaadoptowane do leczenia trądu, a nie powstało w wyniku skonsolidowanych badań nad lekami przeciwtrądowymi. W chwili obecnej w leczeniu trądu nie stosuje się już monoterapii lecz bardziej skuteczną tzw. terapię wielolekową (MDT) zalecaną przez WHO [12]. Jednak wciąż głównym elementem MDT jest Dapson.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] www.novartisfoundation.com/en/projects/access_health/leprosy/backgrounds/leprosy_medical_ _paramedical.htm.
[2] J. Śliwa, National Geographic Polska, 2005, 1 (64).
[3] E. Bäumler, *Wielkie leki*, Iskry, Warszawa 1995.
[4] M. Kowalska, Przegl. Dermatol., 1996, **83**, 3; M. Kowalska, Przegl. Dermatol., 2001, **88**, 65.
[5] W. Błeńska, Medicus Mundi Polonia, 2002, **II**, 5.
[6] *Wielkie epidemie w dziejach ludzkości*, red. K.F. Kiple, Atena Oficyna Wydawnicza, Poznań 1997.
[7] V. Sticht-Groh, G. Bretzel, Hautarzt, 1997, **48**, 297.
[8] W. Borowiec, P. Wróbel, „Dolina ludzi bez palców", „Rzeczpospolita" 31 maja 2004; K. Kowalski, „Odwieczna choroba", „Rzeczpospolita" 02 lutego 2005.
[9] http://www.who.int/lep/stat2002/global02.htm.
[10] S. Proń, *Musaeum Poloniae Pharmaceuticum*, PZWL Warszawa 1967.
[11] *Antybiotyki współczesny stan wiedzy*, red. Z. Kowszyk-Gindifer, W. Sobiczewski, Przedsiębiorstwo Wydawnictw i Wystaw Przemysłu Chemicznego i Lekkiego „Chemil", Warszawa 1990.
[12] W. Janaszek, Przegl. Epidemiol., 2002, **56**, 577.
[13] www.pfm.pl/u235/navi/190942/back/190936.
[14] E.M. Holmes, Am. J. Pharm., 1884, **56** (10).
[15] H. Ozawa, Y. Maruyama, Yakushigaku Zasshi, 2002, **37** (1), 76, abstrakt w PubMed.: www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/.
[16] J. Muszyński, *Farmakognozja*, PZWL, Warszawa 1957.
[17] *Encyklopedia zielarstwa i ziołolecznictwa*, red. H. Strzelecka i J. Kowalski, PWN Warszawa 2000.
[18] N.B. Malkar, A.A. Vaidya, V.G. Kumar, J. Am. Oil Chem. Soc., 2000, **77**, 1101.
[19] S. Kohlmünzer, *Farmakognozja*, wyd. 5., PZWL, Warszawa 1998.
[20] A. Kołodziejczyk, *Naturalne związki organiczne*, PWN, Warszawa 2003.
[21] Patent USA 5 514 712 (1996).
[22] www.greencottage.com/oils/chaulmogra.html.
[23] J. Parascadola, Pharm. Hist., 2003, **45**, 47.
[24] Patent GB 311 236 (1930).
[25] Patent GB 369 062 (1932).
[26] Patent GB 408 475 (1934).
[27] Patent GB 357 250 (1931).
[28] Patent FR 2518402 (1983).
[29] a) Ch.D. Coldren, P. Hashim, J.M. Ali, S.K. Oh, A.J. Sinskey, Ch.K. Rha, Planta Med., 2003, **69**, 725; b) B.T. Schaneberg, J.R. Mikell, E. Bedir, I.A., Khan, Pharmazie, 2003, **58**, 381.
[30] www.sabinsa.com/products/boswell_new_std.htm; www.salugenecists.com.
[31] S. Rolski, *Chemia środków leczniczych*, PZWL, Warszawa 1968.
[32] H.P Lambert, F.W. O'Grady, *Antybiotyki i chemioterapia*, Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 1994.
[33] J.K. Podleski, A. Chwalibogowska-Podleska, *Leki współczesnej terapii 2001/2002*, praca zbiorowa, Wydawnictwo Fundacji Bűchnera, Warszawa 2001.
[34] Patent FR 829926 (1938).
[35] T. Tkaczyński, D. Tkaczyńska, *Synteza i technologia chemiczna leków*, PZWL, Warszawa 1984.
[36] a) *The Merck Index – an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, wyd. 12, Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ, 1996; b) *The Merck Index – an Encyclopedia of Chemicals and Drugs*, wyd. 9, Merck & Co., Inc. Rahway, NJ, 1976.
[37] Patent USSR 68 7074 (1979).

[38] Patent GB 1 396 667 (1975).
[39] Patent USA 3 948 901 (1976).
[40] Patent USA 2 267 748 (1941).
[41] Patent USA 2 282 211 (1942).
[42] Patent USA 2 291 285 (1942).
[43] Patent USA 3 325 522 (1967).
[44] Patent USA 2 339 318 (1944).
[45] Patent CH 234 108 (1944).
[46] Patent USA 2 234 981 (1941).
[47] Patent GB 491 265 (1938).
[48] Patent USA 2 268 754 (1942).
[49] Patent FR 866 619 (1941).
[50] Patent GB 758 744 (1956).
[51] Patent USA 2 358 365 (1944).
[52] Patent WO 99/24403 (1999).
[53] L.L. Bambas, J. Am. Chem. Soc., 1945, **67**, 671.
[54] Patent USA 2 389 126 (1945).
[55] *Choroby zakaźne i inwazyjne*, red. J. Januszkiewicz i B. Kassura, PZWL Warszawa 1988.
[56] Patent DE 1 059 459 (1959) .
[57] Patent USA 2 888 455 (1959).
[58] Patent PL 71 888 (1974).
[59] *Chemia leków*, red. A. Zejc i M. Gorczyca, Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 1998.
[60] Patent USA 4 005 207 (1977).
[61] a) Patent USA 2 909 522 (1959); b) H.J. von Dechow, D. Dölcher, G. Hübner, S. Kim, K. Lämmerhirt, C.H. Pich, E. Schmidt-Böthelt, Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), 1976, **26**, 596.
[62] Patent USA 3 049 544 (1962).
[63] P. Stenbuck, R. Baltzly, R. Hood, J. Org. Chem., 1963, **28**, 1983.
[64] Patent USA 3 341 541 (1967).
[65] B. Roth, E.A. Falco, G.H. Hitchings, S.R.M. Bushby, J. Med. Pharm. Chem, 1962, **5**, 1103.
[66] Patent GB 1 128 234 (1968).
[67] Patent USA 3 485 840 (1969).
[68] Patent PL 77 134 (1977).
[69] Patent GB 1 449 387 (1976).
[70] Patent USA 4 024 145 (1977).
[71] M. Fresta, P.M. Furneri, E. Mezzasalma, V.M. Nicolosi, G. Puglisi, Antimocrob. Agents Chemother., 1996, **40**, 2865.
[72] H.H. Locher, H. Schlunegger, P.G. Hartman, P.Angehrn, R.L. Then, Antimicrob. Agents Chemother., 1996, **40**, 1376.
[73] Patent US 5 721 242 (1998).
[74] A.M. Dhople, J. Antimicrob. Chemother., 2001, **47**, 93.
[75] *Farmakologia*, red. A. Danysz i R. Gryglewski, wyd. 2, PZWL Warszawa 1982.
[76] Patent USA 2 702 821 (1955).
[77] Patent USA 2 703 815 (1955).
[78] Patent GB 869 360 (1961).
[79] Patent GB 875 841(1961).
[80] Patent GB 923 848 (1963).
[81] Patent GB 800 250 (1958).
[82] Patent FR 2 091 338 (1972).

[83] K. Nowak, P. Suryło, P. Kowalski, Wiad. Chem., 2003, **57**, 877.
[84] Patent GB 852 087 (1960).
[85] T. Scior, G. Raddatz, R. Figueroa, H. J. Roth, H. Bisswanger, J. Mol. Model., **1997**, 332.
[86] M.M. Kandeel, J. Chin. Chem. Soc., 2001, **48**, 37.

Praca wpynęła do Redakcji 9 sierpnia 2005

WIADOMOŚCI chemiczne 2006, **60**, 3-4
PL ISSN 0043-5104

OZNACZANIE PIERWIASTKÓW MIKROŚLADOWYCH WE WŁOSACH LUDZKICH

DETERMINATION OF TRACE ELEMENTS IN THE HUMAN HAIR

Krystyna Srogi

Instytut Chemicznej Przeróbki Węgla
ul. Zamkowa 1, 41-803 Zabrze

Abstract
Wprowadzenie
1. Zastosowanie włosów w badaniach kliniczno-toksykologicznych
2. Czynniki wpływające na zawartość pierwiastków we włosach
3. Przygotowanie próbek włosów do analizy
   3.1. Pobór i przygotowanie próbek włosów
   3.2. Metody rozkładu próbek włosów
4. Metody analityczne
   4.1. FAAS – płomieniowa spektrometria absorpcji atomowej i ETAAS – elektrotermiczna spektrometria absorpcji atomowej
      4.1.1. Technika dozowania zawiesiny ETAAS
      4.1.2. Specjacja i analiza specjacyjna
   4.2. Techniki sprzężone ICP–AES – spektrometria emisji atomowej ze wzbudzeniem w indukowanej plazmie, ICP–MS – spektrometria mas ze wzbudzeniem w indukowanej plazmie, FI–CV–AAS – spektrometria absorpcji z generowaniem zimnych par i inne
   4.3. Inne metody instrumentalne
Podsumowanie
Piśmiennictwo cytowane

Dr Krystyna Srogi jest absolwentem Wydziału Analityki Medycznej Śląskiej Akademii Medycznej w Sosnowcu. W latach 1996–2002 studiowała chemię w ramach studiów doktoranckich na Wydziale Chemii Politechniki Śląskiej w Gliwicach. Tematem rozprawy doktorskiej, zakończonej w 2002 z uzyskaniem tytułu doktora nauk chemicznych była absorpcyjna spektrometria atomowa i pulsowa polarografia różnicowa w analizie produktów i odpadów z przeróbki paliw stałych i w analizie mchów, z uwzględnieniem kontroli jakości uzyskiwanych wyników analitycznych z wykorzystaniem elementów Systemu Kontroli i Zapewnienia Jakości.

Jest współautorem 8 publikacji, autorem 7 publikacji. Obecnie pracuje w Instytucie Chemicznej Przeróbki Węgla w Zabrzu.

ABSTRACT

The analysis of human hairs is useful in monitoring the level of certain trace elements and drugs in the body. The specific problems of sampling and sample preparation are presented. Also, the application and relevance of hair analysis is illustrated and discussed on the basic of examples from clinical and environmental chemistry. The paper presents an updated review of the techniques for hair analysis, including spectrometry and more sophisticated methodologies adopted for result confirmation and/or for research purposes.

Key words: biomonitoring, human hair, trace elements analysis, preparation of hair samples, FAAS, ETAAS, ICP-AES, ICP-MS, FI-CV-AAS

Słowa kluczowe: biomonitoring, włosy, analiza mikrośladów, przygotowanie próbek, FAAS, ETAAS, ICP-AES, ICP-MS, FI-CV-AAS

SPIS AKRONIMÓW

CLP	*Cloud point extraction* – technika ekstrakcji micelarnej
CVAFS	*Cold vapor atomic fluorescence spectrometry* – technika zimnych par w fluorescencyjnej spektrometrii atomowej
DPASV	*Differential pulse anodic stripping voltammetry* – anodowa woltamperometria inwersyjna w technice pulsowej różnicowej
ETAAS	*Electrothermal atomic absorption spectrometry* – elektrotermiczna spektrometria absorpcji atomowej
ETV	*Electrothermal vaporizations* – odparowanie elektrotermiczne
ETV–ICP	*Electrothermal vaporizations – Induced coupled plasma* – Plazma indukcyjnie sprzężona z odparowaniem elektrotermicznym
FIA	*Flow injection analysis* – przepływowa analiza wstrzykowa
FAAS	*Flame atomic absorption spectrometry* – płomieniowa spektrometria absorpcji atomowej
FI–CV–AAS	*Flow-injection cold vapour-atomic absorption spectrometry* – spektrometria absorpcji z generowaniem zimnych par
FI–HGC–FAAS	*Flow-injection-hydride generation collection-flame atomic absorption spectrometry* – analiza wstrzykowo-przepływowa ze spektrometrią absorpcji atomowej z generowaniem wodorków
GC	*Gas chromatography* – chromatografia gazowa
IAEA	*International Atomic Energy Agency* – Międzynarodowa Agencja Energii Atomowej
INNA	*Instrumental neutron activation analysis* – instrumentalna neutronowa analiza aktywacyjna
ICP–AES	*Induced coupled plasma atomic emission spectrometry* – spektrometria emisji atomowej ze wzbudzeniem w indukowanej plazmie
ICP–MS	*Induced coupled plasma mass spectrometry* – spektrometria mas ze wzbudzeniem w indukowanej plazmie
PIXE	*Particle induced X–ray emission* – spektralna analiza rentgenowska ze wzbudzeniem za pomocą naładowanych cząstek
RIA	*Radioimmunoassay* – radioimmunoanaliza
SSETAAS	*Slurry sampling electrothermal atomic absorption spectrometry* – elektrotermiczna spektrometria absorpcji atomowej z wprowadzaniem próbek stałych (zawiesin)

Q–ICP–MS *Quadrupole inductively coupled plasma mass spectrometry* – spektrometria mas z indukcyjnie sprzężoną plazmą (kwadropulowa)

WPROWADZENIE

Przez ostatnie trzy dekady XX wieku oznaczanie zawartości pierwiastków śladowych we włosach było przedmiotem ciągłego zainteresowania nauk biomedycznych i środowiskowych.

W odróżnieniu od badania płynów ustrojowych, z których ksenobiotyki ulegają względnie szybkiej eliminacji, analiza włosów dostarcza informacji na temat biologicznej roli pierwiastków występujących w środowisku człowieka. Bowiem niedobór biologicznie ważnych pierwiastków zwanych biopierwiastkami prowadzi do zaburzenia podstawowych procesów metabolicznych i może być przyczyną wielu schorzeń, a nawet śmierci [1].

Zrozumienie roli biopierwiastków w prawidłowej czynności organizmu ludzkiego oraz konieczność właściwego odżywiania w celu ich uzupełnienia powoduje, że istnieje potrzeba poszerzenia dotychczasowych analiz krwi, surowicy i moczu o analizę włosów. Włosy i paznokcie w przeciwieństwie do innych tkanek ciała tworzą się stosunkowo szybko, po czym zostają wydalone poza powierzchnię skóry i wyłączone z procesów metabolicznych. Paznokcie nie są jednak najkorzystniejszym materiałem analitycznym, ponieważ trudno jest usunąć z nich zanieczyszczenie egzogenne [3]. Włosy natomiast są trwałą tkanką, która nie ulega biologicznej degradacji. Twarda zewnętrzna keratynowa otoczka włosa zapobiega zarówno utracie składników wewnętrznych, jak i wnikaniu do środka zanieczyszczeń zewnętrznych [2–4], co zapewnia stałość jego składu chemicznego. Jednocześnie stosunkowo łatwo usuwa się z nich zanieczyszczenia naniesione z otoczenia, co daje dobrą powtarzalność wyników analitycznych [5]. W procesie powstawania włosa, w jego opuszkę wbudowuje się wiele pierwiastków wiążąc się z grupami funkcyjnymi keratyny [3]. Z uwagi na ten fakt włosy pełnią rolę bioakumulatora pierwiastków śladowych, dlatego też szeroko są wykorzystywane w dziedzinie badań kliniczno-toksykologicznych [6].

Ważnym etapem w analizie włosów na zawartość analitów jest przygotowanie próbek ze szczególnym naciskiem na etap mycia, ponieważ na całkowitą zawartość pierwiastków we włosach składa się postać endogenna [3] wiążąca się ze strukturą włosa w trakcie jego tworzenia jak i egzogenna, która jest związana z powierzchniowym zanieczyszczeniem włosa. Środowiskowe, zewnętrzne zanieczyszczenie włosów głównie dotyczy takich pierwiastków jak: Hg, Pb, Fe, Zn, Mn i Cu i może być przyczyną błędnego wnioskowania o rzeczywistej zawartości analizowanych pierwiastków [7–9].

W oznaczaniu makro- i mikroelementów we włosach wykorzystywanych jest szereg metod analitycznych. Wśród nich najczęściej odmiany spektrometrii atomo-

wej, z atomizacją w płomieniu – (*Flame atomic absorption spectrometry* – FAAS) [10–14] jak i w kuwecie grafitowej (*Electrothermal atomic absorption spectrometry* – ETAAS) [15–17]. Również emisyjną spektrometrię atomową z plazmą sprzężoną indukcyjnie (*Inductively coupled plasma atomic emission spectrometry* – ICP–AES) [18–20], wolamperometrię pulsową różnicową z zatężaniem anodowym (*Differential pulse anodic stripping voltammetry* – DPASV) [21–23], instrumentalną neutronową analizę aktywacyjną (*Instrumental neutron activation analysis* – INNA) [24–29] oraz rentgenowską analizę spektralną ze wzbudzeniem cząstkami naładowanymi (*Particle-induced X–ray emission* – PIXE) [97, 161].

Stosowane są również metody chromatografii w określeniu zawartości związków organicznych (głównie narkotyków i leków) [30–33]. Diagnostyczną użyteczność analizy włosów potwierdzają prace wielu autorów, którzy wykazali istnienie korelacji między stężeniem podstawowych pierwiastków we włosach a zawartością tych pierwiastków w organizmie i to zarówno w przypadku równowagi fizjologicznej, jak i podczas zaburzeń patologicznych [34].

1. ZASTOSOWANIE WŁOSÓW W BADANIACH KLINICZNO-TOKSYKOLOGICZNYCH

Umiejętność przeprowadzenia gruntowej analizy włosów otwiera możliwości w dziedzinie badań kliniczno-toksykologicznych. Może stać się sprzymierzeńcem zarówno współczesnej medycyny, jak i toksykologii sądowej [7]. Włosy zaliczane są do tzw. tkanek wydalniczych, pełniących rolę bioakumulatora pierwiastków śladowych i w odróżnieniu od innych tkanek ulegają one wolniej procesom rozkładowym. Pierwiastki śladowe mogą przedostać się do włosów z krwiobiegu (i wówczas są odzwierciedleniem zasobów ustrojowych), a także przenikać na drodze absorpcji lub wymiany jonowej ze środowiska zewnętrznego [1, 35].

Włos zbudowany jest z białka bogatego w cysteinę zawierającą grupę sulfhydrylową (SH). Aminokwas ten ma właściwości chelatujące i może szczególnie silnie wiązać jony metali [3, 35]. Taki skład białka włosa powoduje, że zawartość pierwiastków śladowych we włosach jest kilkunastokrotnie wyższe niż ich stężenie we krwi czy w moczu. Ułatwia to procedurę analityczną i zmniejsza błędy analityczne [36].

Z uwagi na budowę, włosy stanowią również drogę detoksykacji dla niektórych pierwiastków, głównie metali ciężkich oraz arsenu i selenu. Uważa się, że badania stężeń metali ciężkich w moczu i we krwi są przydatne do oceny krótkotrwałej ekspozycji (od kilku dni do kilku tygodni), natomiast oznaczenia wykonywane we włosach i paznokciach znalazły zastosowanie przy długotrwałym kontakcie, kiedy to zawartość metali ciężkich we włosach może nawet dziesięciokrotnie przewyższać ich stężenie w płynach ustrojowych, np. u pacjentów z ołowicą stężenie ołowiu we włosach z głowy może być 2–5-krotnie wyższe niż w kościach, około 10–50-krotnie wyższe niż we krwi, a 100–500-krotnie większe niż w moczu [7].

Na początku lat 80. XX wieku pojawiły się pierwsze próby wykorzystywania włosów do wykrywania związków organicznych (głównie narkotyków i leków) [37–40], z zastosowaniem najnowszych metod analitycznych: radioimmunologicznych (*Radioimmunoassay* – RIA), chromatografii gazowej (*Gas chromatography* – GC) i spektrometrii masowej połączonej z chromatografią gazową (*Gas chromatography-mass spectrometry* – GC/MS). Umożliwiają one wykrywanie, np. morfiny w zakresie od 0,1 do 1,0 mg/100 g, a także metabolitów kokainy i leków narkotycznych, jak metadon oraz amfetaminy i metamfetaminy. Największym osiągnięciem jest możliwość określenia typu leku lub środka uzależniającego przyjętego lub przyjmowanego doustnie, zwłaszcza przez nałogowców w czasie kilku miesięcy, w niektórych przypadkach, lat [41–42]. Otwiera to całkiem nowe perspektywy nie tylko w dziedzinie medycyny sądowej i diagnostyki klinicznej, ale także w zakresie organicznej analizy włosów.

2. CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA ZAWARTOŚĆ PIERWIASTKÓW WE WŁOSACH

Z punktu widzenia toksykologii, zwłaszcza sądowej, należy pamiętać, że poszczególne pierwiastki odkładają się w różnych miejscach w organizmie. Włosy kumulują – jak już wcześniej wspomniano – szczególnie dużo arsenu, ołowiu, rtęci, miedzi i cynku. Istotnych informacji dostarcza również rozmieszczenie pierwiastków śladowych w obrębie włosa. Po przyjęciu jednorazowej dawki największe stężenie pierwiastków obserwuje się przy korzeniu włosa, zaś przy długotrwałej ekspozycji – w jego części dystalnej [7, 12, 30].

Na zawartość pierwiastków śladowych we włosach ma również wpływ wiele czynników, w tym wiek, płeć, zawód, a także warunki środowiskowe, dieta [24, 43–50]. Tym też można m.in. tłumaczyć różnice w zawartości pierwiastków we włosach, jakie stwierdzono na podstawie badań populacyjnych prowadzonych np. w Polsce [10, 51–55] lub w innych krajach [56–61].

W pracy [54] nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w zawartości pierwiastków we włosach w zależności od płci. Choć w pracy [102] stwierdzono, że kobiety miały wyższy poziom miedzi i ołowiu [10] we włosach niż mężczyźni. Natomiast Gordon [50], Ryan i wsp. [62] i Sturaro i wsp. [63] podali, iż włosy kobiet mają większą zawartość cynku niż włosy mężczyzn. Z kolei w populacji badanej przez Vance i wsp. [64] oraz Kałuży i wsp. [65] płeć i wiek nie różnicowały zawartości Zn we włosach.

Po keratynizacji włosa może dochodzić do jego zewnętrznego zanieczyszczenia różnymi pierwiastkami występującymi w powietrzu, wodzie, szamponach i innych preparatach higieniczno-kosmetycznych. Jony metali znajdujące się w wodnych roztworach wnikają w strukturę włosa na drodze dyfuzji radialnej, a następnie wiążą się z grupami sulfhydrylowymi, sulfonylowymi i karboksylowymi keratyny [7, 66, 67]. Wiązanie pierwiastków śladowych przez tworzące się białko włosa jest zależne od

ilości spożywanego białka, węglowodanów, tłuszczów oraz wnikania do komórek poszczególnych z wymienionych składników pożywienia i wykorzystania ich w procesach metabolicznych.

Stężenie biopierwiastków zależy również od stanu fizjologicznego, hormonalnego i osobniczych właściwości danego organizmu oraz przebytych chorób i sposobu życia [37, 66, 67]. Przykładowo, Lech i wsp. [68] wykazali statystycznie istotne różnice średnich zawartości Ca i Mg we włosach dzieci zdrowych i ze schorzeniem neurologicznym (około 2-krotne obniżenie zawartości Ca i Mg we włosach dzieci ze schorzeniem układu nerwowego w stosunku do dzieci zdrowych). Z kolei niższe zawartości Mg, Zn i Fe, a wyższe Ca stwierdzono u dzieci z opóźnionym rozwojem umysłowym w porównaniu z grupą kontrolną [69].

W literaturze spotyka się rozbieżne zdania na temat zależności stężenia składników mineralnych we włosach a stosowaną dietą. Autorzy prac [70, 71] nie stwierdzili korelacji pomiędzy spożyciem Cu i Zn a stężeniem tych mikroelementów we włosach badanych populacji (młodzież i kobiety starsze). Natomiast Tsukada i Sugahara [72] wykazali wpływ stosowanej diety na skład pierwiastkowy włosów. Poziom Fe, Cu i Zn był statystycznie wyższy we włosach chłopców, którzy żywili się racjonalnie w porównaniu z grupą kontrolną chłopców, których dieta była uboga we wspomniane składniki mineralne. Również, Kałuża i wsp. [65] stwierdzili, że sposób żywienia miał istotny wpływ na zawartość Fe we włosach u osób, które nie stosowały żadnych ograniczeń dietetycznych ze względów zdrowotnych. Stężenie Fe było statystycznie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną, u której wykluczono niektóre produkty z diety. Spośród osób stosujących ograniczenia dietetyczne najwyższe stężenie Fe we włosach stwierdzono u osób, które nie unikały konsumpcji produktów mięsnych, ale ograniczały spożycie mleka i jego przetworów.

Należy zaznaczyć, że farmaceutyki takie jak środki antykoncepcyjne, antybiotyki, hormony i leki uspokajające, zmniejszają zawartość niektórych pierwiastków w organizmie i powodują jednocześnie zmniejszanie się ich zawartości we włosach. Również zabiegi fryzjerskie, podczas których stosowane są płyny wybielające, płyny do trwałej ondulacji lub niektóre organiczne barwniki, zmieniają fizyczną i chemiczną strukturę włosa, a tym samym jego zdolność wiązania metali oraz powodują zmianę stosunku między matrycą organiczną a częścią mineralną, co zmniejsza lub wręcz wyklucza diagnostyczną użyteczność analizy tych włosów [35, 66, 67].

3. PRZYGOTOWANIE PRÓBEK WŁOSÓW DO ANALIZY

3.1. POBÓR I PRZYGOTOWANIE PRÓBEK WŁOSÓW DO ANALIZY

Do oznaczania pierwiastków w materiale biologicznym w tym włosów wykorzystywane są liczne metody analityczne, a przede wszystkim metody instrumentalne, które w głównej mierze wymagają próbek w postaci roztworu.

Metodologia postępowania analitycznego obejmuje następujące etapy analizy:

1. pobieranie próbek,
2. przechowywanie i transport próbek do laboratorium,
3. przygotowanie próbek do oznaczeń, które obejmuje czynności związane z uśrednieniem próbek, odpowiednim rozdrabnianiem, myciem i suszeniem,
4. przeprowadzenie próbek do roztworu (mineralizacja),
5. analiza i opracowanie wyników [1, 35, 68].

Kluczowym etapem procesu analitycznego jest pobieranie próbki włosów do analizy. Pobór próbki zazwyczaj odbywa się poza laboratorium i stanowi źródło wielu błędów (np. przypadkowych lub systematycznych) powodujących uzyskanie zafałszowanego wyniku analizy. Etap ten często stanowi newralgiczny punkt całej procedury analitycznej [73].

Jak wiadomo włos rośnie od 0,9 do 1,5 cm na miesiąc. Cebulka włosa jest odżywiona przez krew, w skład, której wchodzą zarówno niezbędne do prawidłowego rozwoju organizmu jak i toksyczne pierwiastki [3, 67, 69]. Zawartość występujących pierwiastków we włosach zależy głównej mierze od szybkości ich wzrostu, która z kolei jest uwarunkowana wiekiem, płcią, porą roku, sposobem odżywiania oraz ogólnym stanem zdrowia danego organizmu.

Szczególnie istotne jest pobieranie odpowiednich odcinków włosa do analizy. Stwierdzono, bowiem że stężenie pierwiastków śladowych wzdłuż włosa od „cebulki" do jego końca nie jest stałe [35]. Najbardziej użyteczne dla celów analitycznych są pierwsze 4 cm włosów licząc od „cebulki". Dalsze odcinki włosa przedstawiają obraz przemian, które przebiegały w organizmie w bardziej odległym czasie. W miarę jak włos rośnie, ma coraz więcej okazji, aby ulec zanieczyszczeniu ze strony środowiska [7, 35]. Jednakże, wielu innych autorów zaleca stosowanie: 1 cm [6], 2 cm [63], 1–2 cm [15, 64], 3 cm [45], 3–4 cm [76], 3–5 cm [77-78], 5 cm [44] czy 10–15 cm [29] włosów pobranych blisko głowy licząc od „cebulki".

Kolejnym krokiem na etapie przygotowania próbki włosów do analizy jest mycie. W procesie mycia materiału dochodzi do oddzielenia zarówno endogennych (pot, łój) jak i egzogennych (pył, kurz, środki kosmetyczne) źródeł zanieczyszczenia próbki. Metale w postaci związków nierozpuszczalnych znajdujące się na powierzchni włosów można usunąć poddając je procesowi mycia rozpuszczalnikami, detergentami i wodą. Natomiast wewnętrzne zanieczyszczenia polegające na wiązaniu się jonów pierwiastków z grupami funkcyjnymi keratyny są trudne do usunięcia. Pierwiastki występujące we włosach, które mogą silnie wiązać się ze strukturą włosa to głównie: Cu, Fe, Mn, Cr, Zn, Pb, Al, Ni, Ti, Hg, P, i B. Do słabiej związanych, a tym samym łatwiej usuwanych z włosa w trakcie mycia rozpuszczalnikami czy detergentami należą: Na, K, Mg, Ba, Sr, Ca i Br.

W 1978 roku Międzynarodowa Komisja Energii Atomowej w Wiedniu (IAEA – *International Atomic Energy Agency*) [82] zaproponowała standardową procedurę mycia próbek włosów polegającą na trzykrotnym płukaniu materiału w układzie woda dejonizowana–aceton–woda dejonizowana w czasie wynoszącym 10 min. Wielu autorów [10, 65, 77, 79, 84–91] zaleca stosowanie procedury rekomendowa-

nej przez IAEA. Jakkolwiek inni badacze [81, 82] procedurę rekomendowaną przez IAEA poddają krytyce. Są zdania, iż zastosowanie tylko sekwencyjnego mycia włosów przy użyciu wody dejonizowanej i acetonu jest niewystarczające [81].

Według Salmeli i wsp. [94] odczynniki stosowane do usuwania zanieczyszczeń zewnętrznych można podzielić na trzy grupy:

1. rozpuszczalniki organiczne, np. eter, aceton, metanol, 2-propanol [95–100],
2. detergenty niejonowe i jonowe [76, 77] oraz szampony,
3. związki kompleksujące, np. EDTA.

Istnieją duże rozbieżności opinii o optymalnych metodach mycia włosów przed analizą. Niektórzy autorzy [13, 100] stosowali 1% roztwór siarczanu laurylo-sodowego (SLS – *sodium lauryl sulphate*) (16 h mieszano) i wody destylowanej. Natomiast, Batista i wsp. [76] zastosowali do mycia detergent niejonowy – Triton X–100 (1% roztwór) stosując czas 20 min lub 30 min [102, 103], następnie przemywali wodą dejonizowaną. Krejpcio i wsp. [16] usuwali zanieczyszczenia powierzchniowe z włosów przez mycie trzykrotne na przemian w acetonie, Tritonie X–100 i wodzie dejonizowanej.

Lech [8, 43] proponuje użycie eteru dietylowego, Tritonu X–100 i mieszaniny eteru i detergentu. Godlewska-Żyłkiewicz i wsp. [104] spośród wielu metod mycia próbek włosów wykazali, iż zanieczyszczenia zewnętrze, w przypadku oznaczania chromu, najefektywniej można usunąć poprzez zastosowanie wody destylowanej, chloroformu i wody destylowanej stosując czas mycia 70 min. Z kolei, Pournaghi i Dastangoo [22] zastosowali aceton, chloroform i wodę destylowaną, bądź aceton, detergent i mieszaninę etanolu z acetonem [105]. Natomiast Dombovári i Papp [48] zalecają stosowanie mieszaniny eteru dietylenowego z acetonem (3+1) oraz 1% roztwór niejonowego detergentu (Decon-90). W literaturze można również spotkać zastosowanie układu chloroform (trzykrotne mycie), woda destylowana, etanol i aceton [106], jak również wody destylowanej, detergentu, wody destylowanej i acetonu [107] czy metanolu [108].

Skuteczność różnych metod sprawdzano również na włosach, które uprzednio zanurzono na kilka godzin w roztworach związków znaczonych izotopami promieniotwórczymi Cr, Cd i Pb [83]. Stwierdzono, że mycie w wodzie z detergentami i w rozpuszczalnikach organicznych usuwa całkowicie naniesione sztucznie pierwiastki promieniotwórcze.

W celu przygotowania jednorodnego materiału do badań włosy umyte należy wysuszyć, stosując różne temperatury suszenia, np. 60–85°C [43, 101, 109–112], a następnie pokroić przy użyciu nożyc ze stali nierdzewnej na odcinki od 2 do 3 mm.

3.2. METODY ROZKŁADU PRÓBEK WŁOSÓW

Ważnym etapem przygotowania materiału biologicznego, w tym włosów do oznaczania pierwiastków jest mineralizacja na drodze „suchej” lub na „mokrej”.

Proste spopielenie próbki (układ otwarty) w temperaturze 450–600°C nie jest metodą uniwersalną ze względu na lotność niektórych związków w wysokiej temperaturze, np. Hg, As, Se Tl – w przypadku oznaczania tych pierwiastków należy stosować rozkład na „mokro" stężonymi kwasami w układzie zamkniętym. Niektórzy autorzy zalecają stosowanie spopielania na sucho, aby do minimum zredukować kontakt próbek włosów z odczynnikami, zwykle zawierającymi zanieczyszczenia [43].

Metodę suchego spopielenia włosów stosowali m.in. Salmela [94], Zaborowska i Wierciński [107], Stefańska i wsp. [113], Lech [43] oraz Ming i Bing [114]. Najczęściej stosowaną przez w.w autorów jest temperatura spopielenia wynosząca 500°C prze 3 h [89, 114] i 6 h [43], lub 600°C przez 3,5 h [113]. Z kolei, Dombování i Papp [48] proponują użycie dodatkowo utleniacza, H_2O_2. Natomiast Lech [43] z uwagi na lotność oznaczanych pierwiastków (Ca, Cu i Zn) w temperaturze 600°C przeprowadziła próby spopielenia włosów w temperaturach nieco niższych, tj. 400°C i 500°C. Stwierdziła, iż całkowite spopielenie około 0,5 g próbki włosów wymaga od 15 do 20 h w temperaturze 400°C, zaś około 6–7 g w temperaturze 500°C. Ponadto, wykazała, iż temperatura 500°C i czas spopielenia 6 h stanowią wystarczające warunki do rutynowej analizy włosów na zawartość Ca, Mg, Zn, Pb i Cu.

Rozkład próbek włosów na „mokro" prowadzi się w układzie otwartym i zamkniętym z wykorzystaniem przewodnictwa cieplnego (rozpuszczanie w kwasach) lub energii mikrofalowej [66]. Obecnie w praktyce laboratoryjnej stosowane są następujące układy: $HNO_3 + HCl + HClO_4$ [125], $HNO_3 + H_2O_2$ [10, 20, 21, 23, 25, 48, 49, 92, 119–121], $HNO_3 + HClO_4$ [85, 107, 126, 127], HNO_3 [13, 76, 79, 84, 116], $HNO_3 + H_2SO_4$ [122] lub $HNO_3 + H_2O_{dem}$ [123, 124]. Przykładowo, Ming i Bing [114] przeanalizowali trzy metody rozkładu próbek włosów stosując suche spopielanie, rozkład w układzie otwartym oraz rozkład z wykorzystaniem energii mikrofalowej w systemie zamkniętym. Z przeprowadzonych badań, autorzy wykazali, że uzyskane wyniki nie różnią się istotnie statystycznie.

Z kolei Sarmani i wsp. [128] proponują użycie roztworu NaOH (15 min) w procesie mineralizacji w celu oznaczenia zawartości rtęci i metylortęci we włosach ludzkich.

Szersze omówienie i dyskusja nad problematyką mineralizacji materiału biologicznego, w tym włosów przedstawione są w monografiach [66, 129–133].

4. METODY ANALITYCZNE

4.1. FAAS – PŁOMIENIOWA SPEKTROMETRIA ABSORPCJI ATOMOWEJ I ETAAS – ELEKTROTERMICZNA SPEKTROMETRIA ABSORPCJI ATOMOWEJ

Zainteresowanie włosami jako łatwym do pozyskania i stabilnym materiałem wiąże się głównie z analizą włosów na zawartość metali, zarówno z grupy tzw. pier-

wiastków ważnych dla zdrowia człowieka (np. wapnia, magnezu i innych), jak i metali ciężkich, o właściwościach toksycznych, np. ołowiu czy kadmu. Metody analizy mikrośladów we włosach są różnorodne. Proponowana najczęściej jest metoda wykorzystująca technikę płomieniową absorpcyjnej spektrometrii atomowej (*Flame atomic absorption spectrometry* – FAAS) [10, 12, 13, 14, 65, 68, 77, 85, 100, 107, 114, 117, 123, 134, 135]. Uważana jest, bowiem za technikę nieskomplikowaną, łatwą do opanowania, i co najważniejsze, dostarczającą wyników precyzyjnych i dokładnych.

Ze względu na znaczne obniżenie granic wykrywalności stosowana jest również technika AAS z atomizacją elektrotermiczną (*Electrothermal atomic absorption spectrometry* – ETAAS) wykorzystującą piec grafitowy na prowadzenie wieloetapowego przygotowania próbki bezpośrednio w piecu, przy zapewnieniu pełnej kontroli temperatury i czasu prowadzenia procesu [13, 15–17, 22, 106, 107, 116, 121, 123, 124, 135]. Stosowana jest również technika zimnych par w absorpcyjnej spektrometrii atomowej do oznaczania rtęci (*Cold vapour atomic absorption spectrometry* – CVAAS [22, 124, 135–138] oraz metody generacji wodorków (*Hydride generation atomic absorption spectrometry* – HGAAS [122].

Należy podkreślić, iż istotnym elementem procedury analitycznej przy bezpośredniej analizie próbek włosów metodą ETAAS jest stosowanie rozbudowanego programu temperaturowego oraz dodatku substancji modyfikujących (*chemical modifiers*), których rolą jest rozdzielenie parowania analitu i składników matrycy, obniżenie absorpcji niespecyficznej w czasie pomiaru absorbancji oraz zapobieganie zachodzenia reakcji ubocznych zarówno w fazie stałej, ciekłej i gazowej. Schwingel Ribeiro i wsp. [141] wykazali, że stosowanie palladu i jego mieszaniny z azotanem magnezu znacznie zwiększa efektywność odparowania nieorganicznych składników matrycy (wzrost temp. do 1100°C) w oznaczaniu As, Cd i Pb. Hirano i wsp. [103] zaproponowali użycie kwasu azotowego(V) w oznaczaniu wanadu oraz mieszaniny magnezu z rodem [102] dla jednoczesnego oznaczenia Cr, Cu, Fe, Mg i Pb.

W pracy [140] autorzy proponują zastosowanie dodatkowego modułu cewki wolframowej w atomizerze (*Tungsten coil atomizer* – TCA), opartego na niskim koszcie pomiaru w środowisku Ar-H_2, i zapewniającym uzyskanie wiarygodnych wyników oznaczeń pierwiastków we włosach ludzkich.

Należy w tym miejscu zaznaczyć, iż w metodach spektrometrii atomowej zastosowanie mają również metody ekstrakcyjnego oddzielania pierwiastków. Przykładowo Lech [8, 43] przed przystąpieniem do oznaczenia Ca, Mg, Zn, Cu i Pb w próbkach włosów techniką FAAS, przeprowadziła ekstrakcję w układzie APDC/MIBK, pH = 3 (pirolidynoditiokarbaninian amonu/keton izobutylowy) dla Pb i Cu [22, 102]. Pozostałe pierwiastki wyekstrahowano z włosów za pomocą 0,1M HCl lub HNO_3. Choć w pracy [141] jako czynnik chelatujący zastosowano DDTP (*O*,*O*-dietylditiofosforan), Chromosorb [120] oraz Iontosorb–Oxin [90].

Natomiast Mesquita da Silva i wsp. [92] oraz Manzoori i wsp. [99] proponują zastosowanie techniki ekstrakcji micelarnej (*Cloud point extraction* – CPE) w ozna-

czaniu Cd i Pb we włosach ludzkich. Jako czynnik chelatujący zastosowali DDTP. Jako surfaktant użyto również Triton X–114.

4.1.1. Technika dozowania zawiesiny ETAAS (*slurry sampling*)

Analiza ciała stałego techniką ETAAS, poprzez wprowadzanie zawiesiny do atomizera elektrotermicznego, łączy w sobie pozytywne aspekty dozowania roztworów i bezpośredniej analizy ciała stałego z uwagi na częściową ekstrakcję analitu do fazy ciekłej. W literaturze technika ta określana jest jako *slurry sampling* ETAAS [111, 139, 143, 145]. Jednym z najbardziej krytycznych parametrów w tej technice jest uzyskanie jednorodnej zawiesiny w momencie jej dozowania do atomizera. Homogenizacja zawiesiny jest osiągana poprzez zastosowanie substancji stabilizujących o dużej gęstości, mieszanie mechaniczne, przepływ gazu obojętnego, mieszanie przy pomocy ultradźwięków i wstępną mineralizację zawiesiny [142, 143]. Wynik oznaczania zależy od wielu czynników, m.in. od jednorodności próbki, masy próbki (masa próbki powinna być mniejsza niż 1 mg [111]), mielenia i ewentualnego przesiewania oraz od preparatyki zawiesiny, tj. doboru ciekłego medium do jej sporządzenia [142, 144]. Kamogawa i wsp. [146] uważają, iż zastosowanie kriogenicznego mielenia umożliwia efektywne przygotowanie zawiesiny do oznaczania zawartości Cd, Cu i Pb we włosach techniką ETAAS.

Należy zaznaczyć, iż zawiesina jest ujednolicona bezpośrednio przed dozowaniem lub też jest mieszana w sposób ciągły. Homogenizacja zawiesin za pomocą ultradźwięków znalazła najszersze zastosowanie z powodu łatwości w automatyzacji oraz zwiększonej ekstrakcji analitu do fazy ciekłej [137, 138]. Efektywny sposób homogenizacji zawiesiny za pomocą przepływającego argonu przez wąską kapilarę wprowadzoną bezpośrednio do naczyńka automatycznego dozownika przedstawili Bendicho i Loos-Vollebregt [139]. Zadawalająca homogenizacja zawiesiny była osiągnięta po 30 s przedmuchiwana argonem. Szersze omówienie przygotowania zawiesiny przedstawione są w pracach [139, 140] i w monografiach [144, 145, 149].

Z powyższych rozważań, jasno wynika, iż otrzymanie próbki w postaci zawiesiny jest znacznie trudniejsze niż przeprowadzenie jej do roztworu [131]. Dlatego też stosuje się modyfikatory [45, 47, 78, 88] oraz wstępne spalanie w układzie powietrze/tlen [136, 147].

Wiele uwagi w oznaczaniu pierwiastków we włosach techniką ETAAS poświęcił Bermejo-Barrera i wsp. [45, 47, 78, 88, 89, 91] oraz Moreda-Pineiro i wsp. [150]. Autorzy podkreślają, iż dokładne sproszkowanie analizowanych włosów jest jedną z najistotniejszych czynności przygotowawczych do analizy zawiesiny. Akceptowany rozmiar cząstek ciała stałego (włosów) wynosił 10 µm. Stosowano młynki wyposażone w kule teflonowe, agatowe, z węglika wolframu i węglika boru. Zastosowanie kul cyrkonowych zaproponowane jest z kolei przez autorów prac [45, 47, 78, 88, 89, 91]. Zawiesina może być wprowadzona do atomizera za pomocą autosamplera, bez jej bezpośredniej homogenizacji przed dozowaniem, pod warunkiem

właściwego doboru rodzaju i stężenia substancji stabilizującej [144]. Jako substancje stabilizujące stosowano głównie roztwór Viscalexu HV40 i glicerolu. Bermejo-Barrera i wsp. [45, 47, 78, 88, 89, 91] ustalili, że gdy dodatek glicerolu wynosi 0.4% (w/v) maksymalnie wzrasta zawartość ciała stałego w medium ciekłym. Oprócz substancji stabilizujących zawiesinę, dodatek związków powierzchniowo aktywnych poprawia dyspersję ciała stałego w medium ciekłym. Szczególnie zastosowanie znalazł tutaj Triton X–100 [45, 47, 78, 88, 89, 91].

Bermejo-Barrera i wsp. [89] badali wpływ Pd i $Mg(NO_3)_2$ jako modyfikatora na oznaczanie Ni w zawiesinie techniką ETAAS. Dodanie Pd znacznie obniżyło czas pojawienia się sygnału w przypadku techniki dozowania zawiesiny. Natomiast najlepsze wyniki uzyskano stosując $Mg(NO_3)_2$. Pd i $Mg(NO_3)_2$ zastosowano również przy oznaczaniu Al i Mg [47], Pb [78], Pb i Cd i Mg [87] techniką ETAAS. BaF_2, NH_4F i CHF_3 (Freon-23) były także stosowane jako modyfikatory chemiczne przy oznaczaniu Ti techniką ETAAS [151].

W technice dozowania zawiesiny rolę modyfikatora chemicznego może spełniać także grafit, dodany w postaci proszku do zawiesiny. Opisano także zastosowanie rurki grafitowej pokrytej warstwą Ir, W i Zr [91] jako modyfikatora chemicznego w oznaczaniu Cr we włosach techniką ETAAS.

4.1.2. Specjacja i analiza specjacyjna

Specjacja pierwiastków to występowanie różnych fizycznych i chemicznych form danego pierwiastka, indywiduów w badanym materiale, zaś analiza specjacyjna to identyfikacja tych form i ich ilościowe oznaczanie w badanym obiekcie. Najczęściej w badaniach toksykologicznych badana jest specjacja rtęci, arsenu, kadmu, antymonu [152, 153]. W całej ostrości zagadnienie to pojawiło się już w latach pięćdziesiątych XX wieku, gdy zanieczyszczenia wód rzeki Minamata w Japonii nieorganicznymi związkami rtęci przyczyniło się do zaburzeń toksykologicznych w organizmach ludzkich. Okazało się, iż było to związane z powstaniem w naturalnych zbiornikach wodnych w wyniku procesów mikrobiologicznych, metylowych pochodnych rtęci o wielokrotnie większej toksyczności [154–156]. Rtęć może być wprowadzona do organizmu w najbardziej toksycznej postaci pochodnych metylowych, natomiast w organizmie wiąże się z białkami, charakteryzując się dużym powinowactwem do grup sulfhydrylowych, karboksylowych i amonowych.

Rtęć występuje jako elementarna rtęć (Hg^0), która w wyniku procesu utlenienia przechodzi w formę jonową (Hg^+ i Hg^{2+}) ulegającą z kolei biotransformacji do metylortęci – CH_3Hg^+ (MeHg) [157, 158]. Według danych WHO (*World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia) [159] MeHg silnie toksycznie oddziałuje na centralny układ nerwowy człowieka, będąc nawet przyczyną śmierci [160]. Szczegółowe dane na temat występowania, dystrybucji, biotransformacji rtęci i jej form specjacyjnych znaleźć można w obszernej pracy przeglądowej Counter'a i Buchanan'a [161]. Hać i wsp. [162] przeprowadzili badania nad oznaczaniem zawartości

całkowitej rtęci (*Total Mercury* THg) we włosach ludzkich. Oznaczenia prowadzono techniką zimnych par w absorpcyjnej spektrometrii atomowej – CVAAS. Wart podkreślenia jest fakt, iż po mineralizacji dodawano roztwór mocznika celem denitracji matrycy oraz rozwór dichromianu(VI) potasu.

Z kolei w oznaczaniu THg i MeHg [163–165] zastosowano technikę zimnych par we fluorescencyjnej spektrometrii atomowej – CVAFS (*Cold vapor atomic fluorescence spectrometry*). Według Pinheiro i wsp. [166] oraz Campos i wsp. [167] sprzężenie analizy wstrzykowo-przepływowej z detekcją zimnych par w absorpcyjnej spektrometrii atomowej (*Flow-injection cold vapour-atomic absorption spectrometry* FI–CV–AAS) [168] jest przydatne do oznaczania THg i MeHg oraz Se we włosach ludzkich. Kehring i wsp. [169] oraz Suzuki i wsp. [170] proponują do oznaczania zawartości MeHg we włosach ludzkich zastosowanie chromatografii gazowej z detekcją wychwytu elektronów po uprzednim wyekstrahowaniu próbek w roztworze HCl i benzenu.

Badania specjacji chromu zazwyczaj polega na określeniu zawartości chromu(III) i chromu(VI). Chrom(III) jest niezbędny do funkcjonowania wielu enzymów, natomiast chrom(VI) jest bardzo toksyczny, głównie wskutek swych silnie utleniających właściwości. Z podobnym podejściem spotykamy się w przypadku antymonu(III) i antymonu(V), pomijając organiczne pochodne antymonu zwykle występujące z znikomej ilości [152]. Arsen występuje zarówno w silnie toksycznych związkach nieorganicznych [171] jak również w mniej szkodliwych pochodnych organicznych, takich jak arsenocholina lub arsenobetaina [172]. Samanta i wsp. [173] w oznaczaniu form nieorganicznych: As, Hg, Se zastosowali technikę ICP–MS.

4.2. TECHNIKI SPRZĘŻONE ICP–AES – SPEKTROMETRIA EMISJI ATOMOWEJ ZE WZBUDZENIEM W INDUKOWANEJ PLAZMIE, ICP–MS – SPEKTROMETRIA MAS ZE WZBUDZENIEM W INDUKOWANEJ PLAZMIE, FI–CV–AAS – SPEKTROMETRIA ABSORPCJI Z GENEROWANIEM ZIMNYCH PAR I INNE

Metody plazmy sprzężonej indukcyjnie – ICP (*Inductively coupled plasma*) zostały również wprowadzone do analizy próbek włosów. W szczególności stosowane są metody emisyjnej spektrometrii atomowej z plazmą sprzężoną indukcyjnie (ICP–AES – *Inductively coupled plasma atomic emission spectrometry*) [6, 18, 19, 34, 49, 84, 105, 112, 115, 119, 174], optycznej spektrometrii atomowej (ICP–OES – *Inductively coupled plasma optical emission spectrometry*) [24, 45, 48], indukcyjnej plazmy mikrofalowej (MIP–OES – *Microwave induced plasma optical emission spectrometry*) [181] oraz spektrometrii masowej z ICP (ICP–MS – *Inductively coupled plasma mass spectrometry*) [53, 112, 114, 119, 175].

Uchida i wsp. [125] plazmę ICP sprzężoną z odparowaniem elektrotermicznym (*Electrothermal vaporizations* – ETV–ICP) zastosowali do oznaczania Cd, Pb, Ni, Co i Cu we włosach ludzkich [90, 176]. Natomiast Maurice i wsp. [177] zastosowali

odparowanie elektrotermiczne (*Electrothermal vaporizations* – ETV) w sprzężeniu z ICP–MS.

Od wielu lat technika generacji wodorków/zimnych par rtęci jest z powodzeniem stosowana do bardzo czułego i selektywnego oznaczania Hg, As, Sb, Te, Bi i Sn za pomocą spektrometrii atomowej. Według Liva i wsp. [178] sprzężenie analizy wstrzykowo-przepływowej z detekcją zimnych par w absorpcyjnej spektrometrii atomowej (*Flow-injection cold vapour-atomic absorption spectrometry* FI–CV–AAS) jest przydatne do oznaczania Cd we włosach ludzkich. Z kolei, Chen i wsp. [179] proponują użycie analizy wstrzykowo-przepływowej sprzężonej z techniką zimnych par z atomizacją w płomieniu (*Flow-injection-hydride generation collection-flame atomic absorption spectrometry* FI–HGC–FAAS) do zatężania i równoczesnego oznaczania Bi i Pb [180] we włosach ludzkich.

Matusiewicz i Kopras [181] proponują w oznaczaniu As, Bi, Ge, Sb i Se we włosach ludzkich zastosowanie metody generowania wodorków tych metali w połączeniu z detekcją (HG–MIP–OES).

Sprzężenie tworzenia wodorków z HG–AFS w oznaczaniu Hg, Se, Sb, Bi i As we włosach ludzkich jest zalecane przez Rahman i wsp. [120]. D'Ilio i wsp. [6] zastosowali spektrometrię mas z indukcyjnie sprzężoną plazmą (kwadropulową) (Q–ICP–MS – *Quadrupole inductively coupled plasma mass spectrometry*) do oznaczania Ag, Au Cd, Co, Cr, In, Ni, Pb i Pt w próbkach włosów.

4.3. INNE METODY INSTRUMENTALNE

Analiza aktywacji neutronowej, INNA (*Instrumental neutron activation analysis*) i emisja promieniowania X wzbudzona cząsteczkami (PIXE – *Particle-induced X–ray emission analysis*) [27, 36, 95–97, 183] należą do tzw. metod niedestrukcyjnych (próbka nadaje się do ponownych analiz po zastosowaniu jednej z tych metod), pozwalających na przeprowadzenie analizy wielopierwiastkowej w próbkach włosów. INNA stosowana jest również do oznaczeń zawartości rtęci i metylortęci [24–28, 29, 118, 182] oraz Al, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Sb, Se, V i Zn [87] we włosach ludzkich.

Również metody woltamperometrii, w szczególności anodowa woltamperometria inwersyjna w technice pulsowej różnicowej (*Differential pulse anodic stripping voltammetry* – DPASV) [20–23, 109, 110, 184] są wykorzystywane do oznaczeń pierwiastków śladowych w próbkach włosów.

PODSUMOWANIE

W odróżnieniu od badania płynów ustrojowych, z których ksenobiotyki ulegają względnie szybkiej eliminacji, analiza włosów dostarcza informacji na temat bliższej oraz dalszej historii przyjmowania przez człowieka różnych związków che-

micznych/substancji, np. leków [185]. Ogólnie można stwierdzić, że analiza włosów jest użyteczną metodą uzyskania oceny mineralnego stanu człowieka przy wystąpieniu np. objawów klinicznych zespołu złego wchłaniania, zaburzenia regulacji gruczołów wewnętrznego wydzielania lub zatrucia wskutek nadmiernej ekspozycji na pierwiastki toksyczne. W połączeniu z innymi danymi analitycznymi stanowi ona uzupełniającą metodę diagnostyczną. Istotność takich pomiarów jako wskaźników do szacowania stanu odżywiania, diagnozowania chorób, identyfikowania systematycznej intoksykacji i(lub) monitorowania działania czynników środowiskowych pozostaje jednakże przedmiotem różnych kontrowersji [1].

Badania włosów są coraz bardziej popularne w diagnostyce klinicznej, np. w leczeniu uzależnień. Stosowane są wówczas metody chromatografii w określeniu zawartości związków organicznych (głównie narkotyków i leków) [186–197] we włosach ludzkich. Jak podają autorzy [30, 31, 187–193] analiza włosów jest skuteczniejszym sposobem stwierdzenia przyjmowania środków odurzających niż analiza moczu ze względu na nieinwazyjność metody pobierania próbki, możliwość ponownego jej pobrania lub jej identyfikacji, np. przy pomocy analizy DNA.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] Praca zbiorowa (red. Dillon K.H., Ho Mat H.), *Biological monitoring of exposure to chemicals metals*, John Wiley & Sons, Inc., New York 1991, Chapter 20, s. 255–262.
[2] U. Kozłowska, A. Kozłowska, Przegl. Dermatolog., 2001, **1** (88), 19.
[3] http/www.keratin.com
[4] G. Drasch, G. Roider, J. Trace Elem. Med. Biol., 2002, **16**, 27.
[5] W. Arnold, H. Sachs, Fresenius J. Anal. Chem. 1994, **348**, 484.
[6] S. D'Ilio S., N. Violante, O. Senofonte, S. Caroli, Microchem. J., 2000, **67**, 343.
[7] T. Lech, Prokuratura i Prawo, 1996, **7/8**, 69.
[8] T. Lech, Problems of Forensic Sciences, 1993, **28**, 9.
[9] E. Hać E., M. Pacer-Strach, J. Krechniak, Bromat. Chem. Toksykol., 2002, **35**, 161.
[10] K. Srogi, Bromat. Chem. Toksykol., 2005, **38**, 67.
[11] K. Srogi, Rocz. PZH, 2005, **56**, 189.
[12] K. Radomska, A. Graczyk, J. Konarski, B. Adamowicz, Diag. Lab., 1991, **46**, 24.
[13] M. Teresa, S.D. Vascocelos, H.M.F. Tavares, Sci. Total Environ., 1997, **205**, 189.
[14] B. Nowak, Biol. Trace Elem. Res., 1996, **52**, 11.
[15] N. Lekouch, A. Sedki, S. Bouhouch, A. Nejmeddine, A. Pineau, J.C. Pihan, Sci. Total Environ., 1999, **243/244**, 323.
[16] Z. Krejpcio, D. Olejnik, R.W. Wójciak, J. Gawęcki, Pol. J. Environ. Stud., 1999, **8**, 227.
[17] R. Markiewicz, K. Hukałowicz, A. Witkowska, M. Borawska, Chem. Anal. (Warsaw), 2002, **47**, 159.
[18] Praca zbiorowa (red. A. Montaser, D.W. Golightly), *Inductively coupled plasmas in analytical atomic spectrometry*, VCH, New York 1987, Chapter 4, s. 607–610.
[19] G.L. Moore, *Introduction to Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry*, Analytical Spectroscopy, Library, vol. 3, Elsevier 1989.
[20] A. Ciszewski, W. Wasiak, W. Ciszewska, Anal. Chim. Acta, 1997, **343**, 225.

[21] W. Wasiak, W. Ciszewska, A. Ciszewski, Anal. Chim. Acta, 1996, **335**, 201.
[22] M.H. Pournaghi-Azar, H. Dastangoo, Anal. Chim. Acta, 2000, **405**, 135.
[23] H. Matusiewicz, A. Suszka, A. Ciszewski, Acta Chim. Hung., 1991, **128**, 849.
[24] L.I. Zhunk, A.A. Kist, J. Radioanal. Nucl. Chem., 1995, **195**, 75.
[25] S.F. Stone, F.W. Backhaus, A.R. Byrne, S. Gangadharan, M. Horvat, K. Kratzer, R.M. Parr, J.D. Schladot, R. Zeisler, Fresenius J. Anal. Chem., 1995, **352**, 184.
[26] S.Y. Cho, S.G. Jang, Y.S. Chung, J. Radioanal. Nucl. Chem., 1998, **229**, 143.
[27] X. Lin, D. Alber, R. Henkelmann, Anal. Bioanal. Chem., 2004, **379**, 218.
[28] V.A. Batzevich, Sci. Total Environ., 1995, **164**, 89.
[29] S.Y. Cho, O.D. Awh, Y.J. Chung, J. Radioanal. Nucl. Chem., 1997, **217**, 107.
[30] R. Stanaszek, W. Piekoszewski, B. Karakiewicz, T. Kozielec, Problems of Forenscic Sciences, 2002, **40**, 17.
[31] R. Stanaszek, W. Piekoszewski, Chem. Anal. (Warsaw), 2003, **48**, 1.
[32] R. Kikura, Y. Nakahara, S. Kojima, J. Chromatogr. Part B, 2000, **741**, 163.
[33] J. Liu, K. Hara, S. Kashimura, M. Kashiwagi, M. Kageura, J. Chromatogr. Part B, 2001, **758**, 95.
[34] F.R. Siegel, *Environmental Geochemistry of Potentially Toxic Metals*, Springer, Berlin 2002, s. 129.
[35] A. Chatt, S.A. Katz, *Hair Analysis. Applications in the biomedical and environmental sciences*, VCH Weinheim, New York 1988, Chapter 7, s. 73.
[36] M. Ali, A.H. Khan, A.K.M. Wahiduzzaman, M.A. Malek, J. Radioanal. Nucl. Chem., 1997, **219**, 81.
[37] A.M. Baumgartner, P.F. Jones, C.T. Black, J. Forensic Sci., 1981, **26**, 576.
[38] A.M. Baumgartner, P.F. Jones, W.A. Baumgartner, C.T. Black, J. Nucl. Med., 1979, **20**, 748.
[39] I. Ishiyama, T. Nagai, S. Toshida, J. Forensic Sci., 1983, **28**, 380.
[40] T. Nigwaguchi, S. Suzuki, T. Inoue, Arch. Toxicol., 1983, **52**, 157.
[41] F. Tagliaro, F.P. Smith, Z. De Battisti, G. Manetto, M. Marigo, J. Chromatogr. Part B, 1997, **689**, 261.
[42] H. Sachs, P. Kintz, J. Chromatogr. Part B, 1998, **713**, 147.
[43] T. Lech, Z Zagadnień Kryminalistyki, 1991, **24/25**, 47.
[44] C.Y. Wang, Y.M. Zhou, W.Z. Yang, Microchem. J., 1995, **51**, 374.
[45] P. Bermejo-Barrera, M. Moredo-Pi?eiro, A. Bermejo-Barrera, A.M. Bermejo-Moredo, Anal. Chim. Acta, 2002, **445**, 253.
[46] A. Marsh, M.B. Evans, J. Strang, J. Pharm. Biomed. Anal., 1995, **13**, 829.
[47] P. Bermejo-Barrera, M. Moredo-Pińeiro, J. Moredo-Pińeiro, A. Bermejo-Barrera, Talanta, 1998, **45**, 1147.
[48] J. Dombování, L. Papp, Microchem. J., 1998, **59**, 187.
[49] J. Dombování, L. Papp, I. Uzonyi, I. Borbely-Kiss, Z. Elekes, Z. Varga, J. Mátyus, G. Kakuk, J. Anal. Atom. Spectrom., 1999, **14**, 553.
[50] G.F. Gordon, Sci. Total Environ., 1985, **42**, 133.
[51] Z. Zachwieja, M. Schlegel-Zawadzka, K. Zięba, *Poziom kadmu i ołowiu we włosach dzieci wskaźnikiem zanieczyszczenia środowiska. Zagrożenia i stan środowiska przyrodniczego rejonu śląsko-krakowskiego*, Wyd. SGGW-AR, Warszawa 1990.
[52] J. Skorkowska-Zieleniewska, H. Symonowicz, P. Marszał, Roczn. PZH, 1983, **36**, 175.
[53] H. Górecka, Przem. Chem., 2003, **82**, 1081
[54] W. Zaborowska, J. Wierciński, H. Maciejewska-Kozak, Medycyna Pracy, 1989, **40**, 38.
[55] T. Kozioł, *Analiza zawartości metali ciężkich we włosach jako biomarkera dla terenów rekreacyjnych*, Praca doktorska, ŚLAM, Zabrze 1997.
[56] R.S. Gibson, O.B. Martines, A.C. MacDonald, J. Geront., 1985, **40**, 269.

[57] R.H. Barckhavs, P.F. Schmidt, H.J. Hőhling, Metal Ions Biol. Med., 1992, **2**, 281.
[58] G. Bagliano, F. Benischek, I. Huber, Anal. Chim. Acta, 1981, **123**, 45.
[59] M. Wilhelm, A. Pesch, U. Rostek, J. Begerow, N. Schmitz, H. Idel, U. Ranft, Sci. Total Environ., 2002, **297**, 109.
[60] G. Samanta, R. Sharma, T. Roychowdhury, D. Chakraborti, Sci. Total Environ., 2004, **326**, 33.
[61] M. Schuhmacher, J.L. Domingo, J.M. Llobet, J. Corbell, Sci. Total Environ., 1991, **104**, 167.
[62] D.E. Ryan, J. Holzbeder, D.C. Stuart, Clin. Chem., 1978, **24**, 1996.
[63] A. Sturaro, G. Parroli, L. Doretti, G. Allegri, A. Costa, Biol. Trace Elem. Res., 1994, **40**, 1.
[64] D.E. Vance, W.D. Ehman, Biol. Trace Elem. Res., 1988, **17**, 109.
[65] J. Kałuża, M. Jeruszka, A. Brzozowska, Roczn. PZH, 2001, **52**, 111.
[66] Praca zbiorowa (red. H.M. Kingston, S.J. Haswell), *Microwave-enhanced chemistry. Fundamentals, sample preparation and applications*, American Chemical Society. Washington DC 1997.
[67] K. Bencze, Fresenius J. Anal. Chem., 1990, **338**, 58.
[68] T. Lech, A. Garlicka, C. Zych-Litwin, Diagn. Lab., 1996, **32**, 477.
[69] K.S. Shrestha, A.G. Carrera, Arch. Environ. Health, 1998, **43**, 396.
[70] E. Contiero, M. Folin, Biol. Trace Elem. Res., 1994, **40**, 151.
[71] J.L. Greger, M.M. Higgins, R.P. Abernathy, A. Kirksey, M.B. DeCorso, P. Baligar, Am. J. Clin. Nutr., 1978, **31**, 269.
[72] N. Tsukada, A. Sugahara, Jpn. J. Nutr., 1996, **54**, 33.
[73] Praca zbiorowa (red. A. Kabata-Pendias i B. Szteke), *Problemy jakości analizy śladowej w badaniach środowiska przyrodniczego*, PIOŚ, Warszawa 1998.
[74] K. Bencze, Fresenius J. Anal. Chem., 1990, **337**, 867.
[75] G. Bozasi, Microchem. J., 1992, **46**, 159.
[76] J. Batista, M. Schuhmacher, J.L. Domingo, J. Corbella, Sci. Total Environ., 1996, **193**, 143.
[77] T. Kozielec, I. Hornowska, L. Kotkowiak, A. Sałacka, Bromat. Chem. Toksykol., 1993, **26**, 293.
[78] P. Bermejo-Barrera, A. Moredo-Pińeiro, T. Romero-Barbeito, J. Moredo-Pińeiro, A. Bermejo-Barrera, Talanta, 1996, **43**, 1099.
[79] P. Kintz, V. Cirimele, V. Dumestre-Toulet, B. Ludes, J. Pharm. Biomed. Anal., 2001, **24**, 1125.
[80] L. Jamshid, L. Manzoori, A. Bavili-Tabrizi, Anal. Chim. Acta, 2002, **470**, 215.
[81] J.N. Audinot, S. Schneider, M. Yegles, P. Hallegot, R. Wennig, H.N. Migeon, App. Surf. Sci., 2004, **231–232**, 490.
[82] Y.S. Ryabukhin, *Activation Analysis of Hair as an Indicator of Contamination of Man by environmental Trace element Pollutants*, Report IAEA/RL/50, 1978.
[83] J. Morton, V.A. Carolan, P.H.E. Gardiner, Anal. Chim. Acta, 2002, **455**, 23.
[84] W. Galas, J. Trzcionka, Chem. Anal. (Warsaw), 1997, **42**, 697.
[85] W. Zaborowska, J. Wierciński, Roczn. PZH, 1997, **48**, 337.
[86] J. Chłopicka, P. Zagrodzki, K. Zachwieja, M. Krosiak, M. Folta, Analyst, 1995, **120**, 943.
[87] R. Georgescu, A. Pantelica, M. Salagean, D. Cracium, M. Constantinescu, O. Constantinescu, P.T. Frangopol, J. Radioanal. Nucl. Chem., 1997, **224**, 147.
[88] P. Bermejo-Barrera, M. Moredo-Pińeiro, A. Bermejo-Barrera, A.M. Bermejo-Moredo, J. Anal. At. Spectrom., 1997, **12**, 301.
[89] P. Bermejo-Barrera, M. Moredo-Pińeiro, J. Moredo-Pińeiro, A. Bermejo-Barrera, Anal. Chim. Acta, 1997, **349**, 319.
[90] J. Kubová, V. Hanákova, J. Medved, V. Streško, Anal. Chim. Acta, 1997, **337**, 329.
[91] P. Bermejo-Barrera, M. Moredo-Pińeiro, J. Moredo-Pińeiro, A. Bermejo-Barrera, Fresenius J. Anal. Chem., 1998, 360, 712.
[92] M.A. Mesquita da Silva, V.L.A. Frescura, A.J. Curtius, Spectrochim. Acta Part B, 2001, **561**, 1941.

[93] F. Keenan, Ch. Cooke, M. Cooke, Ch. Pennock, the ALSPAC Team, Anal. Chim. Acta, 1997, **354**, 1.
[94] S. Salmela, E. Vuori, J.O. Kilpiö, Anal. Chim. Acta, 1981, **123**, 131.
[95] K. Sera, S. Futatsugawa, S. Murao, Nucl. Instrum. Meth. Physic Res. Part B, 2002, **189**, 174.
[96] K. Sera, S. Futatsugawa, K. Matsuda, Nucl. Inst. Met. Phys. Res. Part B, 1996, **150**, 226.
[97] A.Y. Du, N.F. Mangelson, L.B. Rees, R.T. Matheny, Nucl. Inst. Met. Phys. Res. Part B, 1996, **109/110**, 673.
[98] M.A. Balikova, V. Habrdova, J. Chromatogr. Part B, 2003, **789**, 93.
[99] J.L. Manzoori, A. Bavili-Tabrizi, Anal. Chim. Acta, 2002, **470**, 215.
[100] M. Folin, E. Contiero, G.M. Vaselli, Biol. Trace Elem. Res., 1991, **31**, 147.
[101] V.Y. Nakahara, R. Kikura, J. Chromatogr. Part B, 1997, **700**, 83.
[102] X. Dong, Y. Nakaguchi, K. Hiraki, Anal. Sci., 1998, **14**, 785.
[103] Y. Hirano, K. Yamamura, K. Oguma, K. Harada, Anal. Sci., 2001, **17**, 1351.
[104] B. Godlewska-Żyłkiewicz, B. Leśniewska, E. Bulska, Chem. Anal. (Warsaw), 2002, **47**, 737.
[105] X. Wang, Z. Zhuang, E. Zhu, Ch. Yang, T. Wan, L. Yu, Microchem. J., 1995, **51**, 5.
[106] W. Wilhelm, I. Lombeck, D. Hafner, F.K. Ohnesorge, J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis., 1989, **3**, 165.
[107] W. Zaborowska, J. Wierciński, Roczn. PZH, 1996, **47**, 217.
[108] S.B. Wainhaus, N. Tzanani, S. Dagan, M.L. Miller, A. Amirav, J. Am. Soc. Mass Spectrom., 1998, **9**, 1311.
[109] W. Wasiak, W. Ciszewska, Pol. J. Environ. Stud., 1995, **4**, 61.
[110] W. Wasiak, W. Ciszewska, Chem. Anal. (Warsaw), 1999, **44**, 75.
[111] J. Štupar, F. Dolinšek, Spectrochim Acta Part B, 1996, **51**, 665.
[112] S. Caroli, O. Senefonte, N. Violante, S. D'Ilio, S. Caimi, F. Chiodo, A. Menditto, Microchem. J., 1998, **59**, 32.
[113] E. Stefańska, J. Karczewski, L. Ostrowska, D. Czapska, K. Hukałowicz, M. Borawska, R. Markiewicz, Bromat. Chem. Toksykol., 2003, **36**, 151.
[114] Y. Ming, L. Bing, Spectrochim. Acta Part B, 1998, 53, 1447.
[115] K. Sreenivasa Rao, T. Balaji, T. Prasada Rao, Y. Babu, G.R.K. Naidu, Spectrochim. Acta Part B, 2002, **57**, 1333.
[116] W. Drews, G. Weber, G. Tölg, Anal. Chim. Acta, 1990, **231**, 265.
[117] B. Nowak, Sci. Tot. Environ., 1998, **209**, 59.
[118] C.G. Bruhn, A.A. Rodr?guez, V.H. Jaramillo, J. Becerra, U. González, N.T. Gras, O. Reyes, S. Salud, J. Anal. At. Spectrom., 1994, **9**, 535.
[119] N. Violante, O. Senofonte, G. Marsili, P. Meli, M.E. Soggiu, S. Caroli, Microchem. J., 2000, **67**, 397.
[120] L. Rahman, W.T. Corns, D.W. Bryce, P.B. Stockwell, Talanta, 2000, **52**, 833.
[121] A.A. Almeida, X. Jen, J.L.F.C. Lima, Talanta, 1999, **50**, 253.
[122] É.M. de Morales Flores, A.P.F. Saidelles, J.S. Barin, S.R. Mortari, A.F. Martins, J. Anal. At. Spectrom., 2001, **16**, 1419.
[123] P. Bermejo-Barrera, S. Fernández-Nocelo, M. Moredo-Pińeiro, A. Bermejo-Barrera, J. Anal. At. Spectrom., 1999, **14**, 1893.
[124] P. Bermejo-Barrera, M. Moredo-Pińeiro, A. Bermejo-Moredo, J. Anal. At. Spectrom., 2000, **15**, 121.
[125] T. Uchida, H. Isoyama, H. Oda, H. Wada, Anal. Chim. Acta., 1993, **283**, 881.
[126] E. Wieteska, A. Drzewińska, Chem. Anal. (Warsaw), 1995, **40**, 207.
[127] Ch. Liu, K. Jiao, Anal. Chim. Acta, 1990, **238**, 367.
[128] S.B. Sarmani, R.B. Hassan, M.P. Abdullah, A. Hamzah, J. Radioanal. Nucl. Chem., 1997, **216**, 25.

[129] C. Vandecasteele, C.B. Block, *Modern methods for trace elements determination*, J. Wiley and Sons Ltd., Chichester, 9, 1993.
[130] H. Matusiewicz, *Wet digestion methods*, [w:] *Sample preparation for trace element analysis*, Elsevier, Amsterdam, 2003, vol. XLI, Chapter 6, s. 193–234.
[131] Praca zbiorowa (red. K.H. Dillon, H. Ho Mat), *Biological monitoring of exposure to chemicals metals*, John Wiley & Sons, Inc., New York 1991, Chapter 20, s. 255–262.
[132] Ch. Jiang, F. He, Spectrochim. Acta Part A, 2003, **59**, 1321.
[133] http://www.sampleprep.duq.edu/sampleprep.html – strona przygotowana przez The Analytical Sample Preparation and Microwave Chemistry Center, Duquesne University.
[134] I. Kojima, A. Kato, C. Iida, Anal. Chim. Acta, 1992, **264**, 101.
[135] S.C. Foo, T.C. Tan, Sci. Tot. Environ., 1998, **209**, 189.
[136] P. Viñas, N. Campillo, I. Lopez-Garcia, M. Hernánde-Cordoba, Analyst, 1994, **119**, 1119.
[137] N. Miller-Ihli, Fresenius J. Anal. Chem., 1993, **345**, 482.
[138] N. Miller-Ihli, Fresenius J. Anal. Chem., 1990, **337**, 27.
[139] O. Bendicho, T. Loos-Vollebregt, J. Anal. At. Spectrom.,1991, **6**, 353.
[140] M.J. Cal-Prieto, M. Felipe-Sotelo, A. Carlosena, J.M. Andrade, P. López-Mahia, S. Muniategui, D. Prada, Talanta, 2002, **56**, 1.
[141] A. Schwingel Ribeiro, A. José, D. Pozebon, J. Microchem., 2000, **64**, 105.
[142] C.G. Bruhn, J.Y. Neira, G.D. Valenzuela, J.A. Nóbrega, J. Anal. At. Spectrom., 1998, **13**, 29.
[143] R. Ma, F. Adams, Spectrochim. Acta Part B, 1996, **51**, 1917.
[144] Praca zbiorowa (red. E. Bulska, K. Pyrzyńska), *Zastosowanie metod spektrometrii atomowej w przemyśle i ochronie środowiska*, Komisja Analitycznej Spektrometrii Atomowej, Komitet Chemii Analitycznej PAN, Warszawa, 1999.
[145] U. Kurfürst, *Solid sample analysis. Direct and slurry sampling using GFAAS and ETV–ICP*, Springer–Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, 1998.
[146] M.Y. Kamogawa, A.R.A. Nogueira, L.M. Costa, E.E. Garcia, J.A. Nóbrega, Spectrochim. Acta Part B, 2001, **56**, 1973.
[147] M. Hoening, P. Hoeyweghen, Anal. Chem., 1986, **58**, 2614.
[148] L. Ebdon, A. Fisher, H.G.M. Parry, A.A. Brown, J. Anal. At. Spectrom., 1990, **5**, 321.
[149] Praca zbiorowa (red. J. Sneddon), Advances in atomic spectroscopy Elsevier, Amsterdam 2002, Chapter 5, s. 237–285.
[150] J. Moreda-Pi?eiro, P. López-Maria, S. Muniategui-Lorenzo, E. Fernández-Ferández, D. Prada--Rodriguez, Anal. Chim. Acta, 2002, **460**, 122.
[151] T.M. Sorlie, G. Wibetoe, Anal. Bioanal. Chem., 2003, **376**, 721.
[152] A. Hulanicki, *Współczesna chemia analityczna. Wybrane zagadnienia*, PWN, Warszawa 2001.
[153] ATSDR. Top 20 Hazardous Substances: ATSDR/EPA Priority List for 1995. http://atsdrl.atsdr.cdc.gov:8080/cxcx3.html. 1997.
[154] Praca zbiorowa (red. T. Tsubaki, K. Irukayama), *Minamata disease: Methylmercury poisoning in Minamata and Niigata*, Japan. Elsevier, New York, 1977.
[155] K. Eto, Neuropathology (Suppl.) 2000, **20**, 14.
[156] M. Futatsuka, T. Kitano, M. Shono, Y. Fukuda et al., Environ. Res., 2000, **83**, 83.
[157] H. Akagi, O. Malm, Y. Kinjo et al., Sci. Total Environ, 1995, **175**, 85.
[158] V. Bencko, Toxicol., 1995, **101**, 29.
[159] World Health Organization (WHO). International Programme on Chemical Safety. Environmental Health criteria 101: Methylmercury. World Health Organization, Geneva, 1990
[160] D.W. Nierenberg, R.F. Nordgren, M.B. Chang, R.W. Siegler et al., Engl. J. Med., 1998, **338**, 1672.
[161] S.A. Counter, L.H. Buchanan, Toxicol. Appl. Pharmacol., 2004, **198**, 209.

[162] E. Hać., M. Pacer-Strach, J. Krechniak, Bromatol. Chem. Toksykol., 2002, **35**, 161.
[163] R.F.N. Rothschild, L.K. Duffy, Alaskan Med., 2002, **44**, 2.
[164] L.K. Duffy, R.S. Duffy, G. Finstad, C. Gerlach, Sci. Total Environ., 2005, **339**, 273.
[165] A. Lindberg, K.A. Björnberg, M. Vahter, M. Berglund, Environ. Res., 2004, **96**, 28.
[166] M.C.N. Pinheiro, R.C.S. Müller, J.E. Sarkis, J.L.F. Vieira et al., Sci. Total Environ., 2005, **349**, 284.
[167] M.S. Campos, J.E.S. Sarkis, R.C.S. Müller, E.A. Brabo, E.O. Santos, Sci. Total Environ., 2002, **287**, 155.
[168] J. Lebel, D. Mergler, F. Branches, M. Lucotte, M. Amorim, F. Larribe, J. Dolbec, Environ. Res., 1998, **79**, 20.
[169] H.M. Kehring, O. Malm, H. Akagi, J.R.D. Guimarães, J.P.M. Torres, Environ. Res., 1998, **77**, 84.
[170] Praca zbiorowa (red. T. Suzuki, I. Nobumassa, T.W. Clarkson), *Advances in Mercury Toxicology, Plenum*, New York, 1991.
[171] U.K. Chowdhury, B.K. Biswas, T. Roychowdhury, G. Samanta, B.K. Mandal, G.K. Basu et al., Environ. Health Perspect., 2000, **108**, 393.
[172] J. Matschullat, Sci. Total Environ., 2000, **249**, 297.
[173] G. Samanta, R. Sharma, T. Roychowdhury, D. Chakraborti, Sci. Total Environ., 2004, **326**, 33.
[174] E. Beccaloni, L. Fornarelli, O. Senofonte, N. Violante, S. Caroli, Acta Chim. Hung. 1989, **126**, 311.
[175] J. Yoshinaga, Y. Shibata, M. Morita, Clin. Chem., 1993, **39**, 1650.
[176] F. Plantikow-Voβgätter, E. Denkhaus, Spectrochim Acta Part B, 1996, **51**, 261.
[177] J.F. Maurice, G. Witbetoe, K.E. Sjĺ stad, J. Anal. At. Spectrom., 2002, **17**, 485.
[178] M. Liva, R. Muňoz-Olivas, C. Cámara, Talanta, 2000, **51**, 381.
[179] S.Yu. Chen, Z.F. Zhang, H.M. Yu, Anal. Bioanal. Chem., 2002, **374**, 126.
[180] M.T. Baranguan, F. Laborda, J.R. Castillo, Anal. Bioanal. Chem., 2002, **374**, 115.
[181] K. Matusiewicz, M. Kopras, J. Anal. At. Spectrom., 2002, **18**, 1415.
[182] J. Trzcionka, J. Ciba, Arch. Environ. Protect., 1994, **3–4**, 151.
[183] A.A. Hosseini, A. Amirabadi, H. Afarideh, S.M. Hadji-Saeid, A.H. Behrozi, Nucl. Inst. Met. Phys. Res. Part B, 1996, **109/110**, 239.
[184] J. Peng, W. Jin, Anal. Chim. Acta, 1992, **264**, 213.
[185] K. Srogi, Chem. Anal. (Warsaw), 2006, **51**, 3.
[186] G.N. Manoney, W. Al.-Delaimy, J. Chromatogr. Part B, 2001, **753**, 179.
[187] P. Kintz, V. Cirimele, A. Tracqui, P. Mangin, J. Chromatogr. Part B, 1995, **670**, 162.
[188] M. Machnik, H. Geyer, S. Horning, A. Breidbach, P. Delahaut, W. Schänzer, J. Chroamtogr. Part B, 1999, **723**, 147.
[189] P. Edder, C. Staub, J.L. Veuthey, I. Pierroz, W. Haerdi, J. Chromatogr. Part B, 1994, **658**, 75.
[190] V. Cirimele, P. Kintz, R. Majdalani, P. Mangin, J. Chromatogr. Part B, 1995, **673**, 173
[191] J. Segura, C. Stramesi, A. Redón, M. Ventura, C.J. Samchez, G. González, L. San, M. Montagna, J. Chromatogr. Part B, 1999, **724**, 9.
[192] V. Cirimele, P. Kintz, B. Ludes, J. Chromatogr. Part B, 2000, **740**, 265.
[193] P. Montuori, E. Jover, R. Alzaga, S. Diez, J.M. Bayona, J. Chromatogr. Part B, 2004, **102**5, 71.
[194] H. Hashimoto, T. Hanaoka, M. Kobayashi, S. Tsugane, J. Chromatogr. Part B, 2004, **803**, 209.
[195] F. Tagliaro, M. Camilot, R. Valentini, F. Mengarda, F. Antoniazzi, L. Tato, J. Chromatogr. Part B, 1998, **716**, 77.
[196] K. Srogi, Anal. Lett., 2006, **39**, 231.
[197] K. Srogi, Problems of Forensic Sciences, 2004, **60**, 21.

Praca wpłynęła do Redakcji 16 listopada 2005

WIADOMOŚCI chemiczne 2006, **60**, 3-4
PL ISSN 0043-5104

METALE W WODACH POWIERZCHNIOWYCH NA OBSZARACH ZURBANIZOWANYCH W OKOLICY GDAŃSKA

METALS CONTENT IN SURFACE WATERS OF URBANISED AREA IN THE GDAŃSK MUNICIPALITY

Grażyna Dembska, Marzena Grynkiewicz, Stanisław Wiśniewski, Barbara Aftanas

Instytut Morski w Gdańsku, Zakład Ochrony Środowiska
ul. Długi Targ 41/42, 80-830 Gdańsk

Abstract
Wstęp
Materiał do badań i stosowane metody
Omówienie wyników badań
Klasyfikacja cieków wodnych
Analiza chemometryczna,
Podsumowanie i wnioski
Piśmiennictwo cytowane

dr Grażyna Dembska – adiunkt w Zakładzie Ochrony Środowiska Instytutu Morskiego w Gdańsku. Ukończyła w 1987 r. studia na Uniwersytecie Gdańskim, na Wydziale Matematyczno-Fizyczno-Chemicznym (kierunek chemia). W 2004 r. obroniła pracę doktorską uzyskując stopień doktora nauk o ziemi w zakresie oceanologii. W dziedzinie ochrony środowiska pracuje około 19 lat.

Zajmuje się analityką zanieczyszczeń środowiska. Jest autorką 15 publikacji oraz 20 komunikatów na konferencjach krajowych i międzynarodowych.

dr inż. Marzena Grynkiewicz ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej w 1997 roku. W 2001 roku obroniła pracę doktorską uzyskując stopień doktora nauk chemicznych. Od roku 2001 pracuje w Zakładzie Ochrony Środowiska Instytutu Morskiego w Gdańsku.

Zajmuje się analityką zanieczyszczeń środowiska. Jest autorką 16 publikacji (10 publikacji w czasopismach z listy filadelfijskiej) oraz 36 komunikatów na konferencjach krajowych i międzynarodowych.

dr inż. Stanisław Wiśniewski – adiunkt w Zakładzie Ochrony Środowiska Instytutu Morskiego w Gdańsku; inżynier chemik, specjalista w zakresie technologii oczyszczania wód i ścieków oraz badań chemicznych wód, ścieków, gruntów i osadów. Około 43 lata pracy w dziedzinie ochrony środowiska.

Liczne opracowania z zakresu ochrony środowiska dla przemysłu. Dorobek naukowy: 18 publikacji oraz 12 komunikatów na konferencjach krajowych i międzynarodowych.

mgr Barbara Aftanas – kierownik Zakładu Ochrony Środowiska Instytutu Morskiego w Gdańsku. Około 38 lat pracy w dziedzinie ochrony środowiska.

Specjalista w zakresie badań chemicznych wód, ścieków, gruntów, odpadów i osadów. Liczne opracowania z zakresu ochrony środowiska.

ABSTRACT

The objective of the work was to assess the degree of pollution of running surface waters in the Gdańsk Municipality by heavy metals, and to attempt an evaluation of the impact of these waters on heavy metals load in the Gulf of Gdańsk waters.

Investigations were carried out at 22 measurement stations, located on 14 flows (5 rivers, 5 streams, 2 rain water collectors and 2 channels), which either directly („Kołobrzeska" collector and its tributary rain water collector from Brzeźno, and Jelitkowski Stream and its tributary Rynarzewski Stream) or indirectly (through flows discharging into the Martwa Vistula) discharge into the Gulf. Measurements were carried out once every month in the period April–October 2004. Water samples were tested for content of the following elements: Pb, Cu, Zn, Ni, Cd, Cr, As, Hg, Fe, Mn, Ca, Mg, B, Ba, Sr, Ag, Al, V, Co. Mercury was determined by atomic absorption, cold vapour technique. All the other elements were determined by emission spectrometry with inductive excited plasma

The work included also an assessment of the quality of investigated surface waters (from the point of view of heavy metals content) in accordance with regulations in force, and chemical-metric analysis of obtained results.

The carried out investigations of heavy metals content in open water flows in the Gdańsk Municipality are of practical and research value especially for the investigated area. It was found that quality class of the flows depended mainly on the concentrations of: Hg, Fe, Mn, Ca, Mg and Al, and the most often occurring elements in the Class V waters were Fe and Al. Therefore, extending monitoring of open water flows in the Gdańsk Municipality to include also Ca, Mg, Fe, Mn, Al should be seriously considered, since their concentrations, as has been shown in the present work, may have a significant influence on the quality of these waters.

CONCLUSIONS

1. It was found, that there is increased concentration of Hg, Fe, Mn, Al, Mg in water flows of urbanised industrial area, as has been shown in the present work, may have a significant influence on the quality of waters.
2. Concentrations of heavy metal were generally detectable during the whole period of measurements, and fulfilled the requirements for Class I water quality, i.e. for waters of very good quality.
3. It was found that in rain periods, concentration of Hg, Pb, Fe, Ba and Al increased. This suggests significant supply of these elements to surface waters with precipitation and run-off waters.
4. Strong correlation between Mg and conductivity was observed, which means that in over 90% of cases concentration of Mg increased with salinity. Among the investigated elements, closely correlated with each other were B and Sr, and also Fe and Al in springtime, which may suggest their common origin.

Key words: metals, surface waters, urbanised area, emission spectrometry

Słowa kluczowe: metale, wody powierzchniowe, tereny zurbanizowane, spektrometria emisyjna

WSTĘP

Burzliwy rozwój przemysłu, duży przyrost ludności, rozrost miast i osiedli powodują powstawanie dużej ilości rozmaitych odpadów, które odprowadzane są do środowiska, wywołując jego zanieczyszczenie. Woda, powietrze i gleba stanowią podstawowe elementy środowiska, którego nadmierne zanieczyszczenie z reguły wpływa szkodliwie na stan zdrowia ludzi. Woda jako jeden z podstawowych składników środowiska, w chwili obecnej jest najbardziej zanieczyszczana i narażana na ten proces. Wobec tego wymaga ona jak najdalej posuniętej ochrony, by zapewnić ludności wodę dobrą do picia, a przemysłowi wodę odpowiednią na jego potrzeby [1].

Substancje występujące w wodach można podzielić na: substancje pochodzenia naturalnego i na substancje wprowadzone do wód w wyniku działalności gospodarczej człowieka, często nie występujące w sposób naturalny w przyrodzie. Obecnie określenie naturalnej zawartości substancji chemicznych w wodzie jest bardzo trudne i może być wykonane z dużym przybliżeniem, ponieważ wszystkie wody na powierzchni ziemi są już w jakimś stopniu zanieczyszczone [2].

Spośród wielu zanieczyszczeń występujących w wodach powierzchniowych na szczególną uwagę zasługują metale. Przedmiotem zainteresowania wielu badaczy są przede wszystkim metale ciężkie (śladowe): Cd, Cr, Cu, Hg, Ni, Pb i Zn, związane z problemami skażenia i toksyczności [3].

Tabela 1. Produkcja metali ciężkich w 1930 i 1985 roku oraz ich globalna emisja do gleby w latach osiemdziesiątych [4]

Lp.	Metal	Produkcja w roku 10^3 t/rok		Globalna emisja do gleby w latach osiemdziesiątych (10^3 t/rok)
		1930	1985	
1.	Kadm (Cd)	1,3	19	22
2.	Chrom (Cr)	560	9940	896
3.	Miedź (Cu)	1611	8114	954
4.	Rtęć (Hg)	3,8	6,8	8,3
5.	Nikiel (Ni)	22	778	325
6.	Ołów (Pb)	1696	3077	796
7.	Cynk (Zn)	1394	6024	1372

Metale mogą trafić do środowiska z licznych źródeł antropogenicznych, jak również na skutek naturalnych procesów geochemicznych. W Tabeli 1 zestawiono produkcję metali ciężkich w 1930 i 1985 roku oraz ich globalną emisję do gleby w latach osiemdziesiątych. Dane te wskazują, że w ciągu 55 lat wzrosła produkcja wszystkich metali. Największy wzrost odnotowano w produkcji niklu (35 razy),

następnie chromu (17 razy) i kadmu (14 razy). Większa od produkcji rocznej emisja do gleby w przypadku kadmu i rtęci jest prawdopodobnie spowodowana przez dodatkową emisję tych pierwiastków do atmosfery, skąd wraz z opadem trafiają one do wód i gruntów [5]. Jednym z głównych źródeł rtęci w środowisku jest spalanie naturalnych materiałów energetycznych – węgla i ropy naftowej. Np. przy rocznym zużyciu węgla w ilości 3 mld ton do atmosfery może przedostać się ok. 720 ton rtęci rocznie. Rtęć może dostawać się do atmosfery również w wyniku działalności wulkanicznej [2]. W przypadku kadmu zaś największy udział w przemysłowym zanieczyszczeniu tym pierwiastkiem mają emisje z hut cynku, niklu oraz innych metali nieżelaznych, co stanowi ponad 60% wszystkich źródeł antropogenicznych. Kadm dostaje się do gleb także z nawozami fosforowymi [6].

•ródła zanieczyszczeń wód rzecznych można podzielić na punktowe oraz obszarowe. •ródła punktowe to głównie zrzuty ścieków, a powierzchniowe to wszelkie nieskanalizowane spływy powierzchniowe z pól lub obszarów zurbanizowanych. Główne rodzaje ścieków odprowadzanych do wód to ścieki komunalne, burzowe oraz przemysłowe [7]. Ważnym źródłem zanieczyszczeń wód powierzchniowych są również zanieczyszczenia atmosferyczne, które z wodami opadowymi czy opadami pyłu trafiają do wód i osadów. Jakość wód powierzchniowych zależy od rodzaju i ilości zanieczyszczeń odprowadzanych do rzek oraz od podatności rzek na degradację i zdolności do samooczyszczania.

Do oceny jakości i stopnia zanieczyszczenia wód stosuje się wiele różnorodnych wskaźników, które pozwalają rozpoznać stopień zanieczyszczenia wody i ocenić ich przydatność do użytkowania. W maju 1976 roku Unia Europejska przyjęła dyrektywę 76/464/EEC [8, 9] w sprawie zanieczyszczenia spowodowanego przez niektóre niebezpieczne substancje odprowadzane do środowiska wodnego Wspólnoty. Dyrektywa ta wyodrębniła dwie listy substancji niebezpiecznych (Lista I i Lista II) oraz nałożyła na państwa członkowskie obowiązek eliminacji zanieczyszczenia wód niebezpiecznymi substancjami z Listy I (w zakresie metali to Hg i Cd) oraz zmniejszenia zanieczyszczenia wspomnianych wód niebezpiecznymi substancjami z Listy II (spośród metali wyodrębniono Zn, Cu, Ni, Cr, Pb, Se, As, Sb, Mo, Ti, Sn, Ba, Be, B, U, V, Co, Tl, Te, Ag) [8].

W Grecji w oparciu o powyższą dyrektywę 76/464/EEC wytypowano do badania w wodach powierzchniowych następujące metale: As, Pb, Cr, Ni, Co, Cu, Zn, Fe, Mn, V, Mo, Ba, Ti, Al, Cd, Hg, określając dla nich następujące wskaźniki jakości (wartości dopuszczalne) Tabela 2 [10].

Stan prawny w tej kwestii w Polsce reguluje Rozporządzenie Ministra Środowiska z dn. 11.02.2004 r. „W sprawie klasyfikacji dla prezentowania stanu wód powierzchniowych i podziemnych, sposobu prowadzenia monitoringu oraz sposobu interpretacji wyników i prezentacji stanu tych wód”, Dz. U. Nr 32, poz. 284 [11].

Tabela 2. Wskaźniki jakości dla metali w wodach powierzchniowych na terenie Grecji [10]

Lp.	Pierwiastek	Wskaźnik jakości (wartość dopuszczalna) [mg/dm^3]
1.	Arsen	0,010
2.	Bar	0,100
3.	Chrom	0,050
4.	Kobalt	0,020
5.	Miedź	0,050
6.	Ołów	0,020
7.	Nikiel	0,050
8.	Glin	0,400
9.	Żelazo	0,200
10.	Mangan	0,100
11.	Cynk	1,000

Rozporządzenie to wprowadza 5-stopniową klasyfikację wód w oparciu o badania 52 wskaźników podzielonych na 8 grup: wskaźniki fizyczne, wskaźniki tlenowe, wskaźniki biogenne, wskaźniki zasolenia, metale w tym metale ciężkie, wskaźniki zanieczyszczeń przemysłowych, wskaźniki biologiczne, wskaźniki mikrobiologiczne. Podstawę określenia klas jakości wód powierzchniowych stanowią wartości graniczne wskaźników jakości wody w klasach jakości wód powierzchniowych określonych w załączniku 1 do tego Rozporządzenia. Wartości graniczne dla metali przedstawiono w Tabeli 3.

W większości opracowań dotyczących badania zanieczyszczeń wód powierzchniowych (w zakresie metali) badaniami obejmuje się głównie metale ciężkie (Pb, Cu, Zn, Ni, Cd, Cr, Hg) – [12–17]. Z uwagi na to, że obszary zurbanizowane charakteryzują się wzmożoną emisją różnych zanieczyszczeń postanowiono w badanych ciekach określić zawartość wszystkich wymienionych w Rozporządzeniu pierwiastków i sprawdzić czy pomijane pierwiastki mają wpływ na klasyfikację badanych cieków (pod kątem zawartości metali).

Tabela 3. Wartości graniczne zawartości metali (mg/dm^3) w poszczególnych klasach jakości wód powierzchniowych [11]

Lp.	Wskaźnik jakości wody	Wartości graniczne w klasach I-V				
		I	II	III	IV	V
1.	Arsen	0,0010	0,01	0,05	0,100	>0,100
2.	Bar	0,1	0,1	0,5	1,0	>1,0
3.	Bor	0,5	1,0	2,0	4,0	>4,0
4.	Chrom ogólny	0,05	0,05	0,05	0,10	>0,10
5.	Cynk	0,3	0,5	1	2	>2
6.	Glin	0,1	0,2	0,4	0,8	>0,8
7.	Kadm	0,0005	0,001	0,001	0,005	>0,005
8.	Magnez	25	50	100	200	>200
9.	Mangan	0,05	0,1	0,5	1,0	>1,0
10.	Miedź	0,02	0,04	0,06	0,100	>0,100
11.	Nikiel	0,01	0,02	0,05	0,2	>0,2
12.	Ołów	0,01	0,01	0,02	0,05	>0,05
13.	Rtęć	0,0005	0,001	0,001	0,005	>0,005
14.	Selen	0,01	0,01	0,02	0,04	>0,04
15.	Wapń	50	100	200	400	>400
16.	Żelazo	0,1	0,3	1,0	2,0	>2,0

MATERIAŁ DO BADAŃ I STOSOWANE METODY

Badania prowadzono na terenie Gminy Gdańsk. Jest to obszar stosunkowo wysoko zurbanizowany. Zamieszkuje ją ok. 456,6 tys. mieszkańców. Zarejestrowanych jest 39 286 pojazdów ciężarowych oraz 170 022 pojazdów osobowych. Natężenie ruchu pojazdów na najbardziej ruchliwych ulicach wynosi średnio: Al. Zwycięstwa (Błędnik) – 3700 pojazdów na godzinę, ul. Słowackiego – ok. 1000 pojazdów na godzinę. Na terenie gminy usytuowane są porty, a także rozwija się przemysł stoczniowy, żegluga, rybołówstwo, przetwórstwo rybne, przemysł petrochemiczny, chemiczny, spożywczy, elektrotechniczny i energetyczny. Ścieki z tych zakładów odprowadzane są generalnie do Martwej Wisły, basenów portowych bądź Wisły Przekop [18].

Badania zawartości metali w wodach powierzchniowych na terenie gminy Gdańsk, prowadzono na 22 stanowiskach pomiarowych zlokalizowanych na 14 ciekach (5 rzek, 5 potoków, 2 kolektory wód deszczowych i 2 kanały) – Rys. 1. Cieki te

odprowadzają wody do Zatoki Gdańskiej w sposób bezpośredni (kolektor „Kołobrzeska" i jego dopływ kolektor deszczowy z Brzeźna oraz Potok Jelitkowski i jego dopływ Potok Rynarzewski) lub pośrednio (poprzez system dopływów do Martwej Wisły) [19].

Objęte badaniem cieki to:

1. Martwa Wisła — 2 stanowiska pomiarowe – B3, B3a,
2. Motława wraz z opływem — 3 st. (2 na rzece – B5, B5a i 1 na opływie – B13),
3. Radunia — 1 stanowisko – ujście do Motławy – B6,
4. Czarna Łacha — 1 stanowisko – ujście do Motławy – B7,
5. Rozwójka — 1 stanowisko – B4,
6. Kanał Raduni — 2 stanowiska – B2, B2a,
7. Potok Oruński — 2 stanowiska – B8, B8a,
8. Potok Siedlicki — 2 stanowiska – B9, B9a,
9. Potok Strzyża — 2 stanowiska – B1, B1a,
10. Potok Jelitkowski — 2 stanowiska – B11, B11a,
11. Potok Rynarzewski — 1 stanowisko – ujście do potoku Jelitkowskiego – B10,
12. Kolektor Kołobrzeska: — 2 st. (dopływ i odpływ ze zb. retencyjnego – B12, B12a),
13. Kolektor deszczowy z Brzeźna: 1 st. – ujście do Kolektora Kołobrzeska – B14,
14. Rów w pasie nadmorskim — 1 stanowisko – B15.

Badania były prowadzone w okresie kwiecień–październik 2004 r. z częstotliwością raz w miesiącu. Z uwagi na to, że badany okres charakteryzował się dużymi opadami, w miesiącu sierpniu dokonano dwóch pomiarów: w czasie kilkudniowych obfitych opadów i w kilkudniowym okresie bezdeszczowym. Pozostałe pomiary wykonywano w przynajmniej kilkudniowym okresie bezdeszczowym.

W pobranych próbach wody oznaczano następujące pierwiastki: Pb, Cu, Zn, Ni, Cd, Cr, Hg, As, Fe, Mn, Ca, Mg, Al, Ba, Sr, B, V, Se, Ag, Co. Metale oznaczano metodą spektrometrii emisyjnej z plazmą wzbudzoną indukcyjnie, rtęć natomiast oznaczano metodą absorpcji atomowej, techniką zimnych par. Łącznie wykonano około 2000 oznaczeń metali. Poprawność przeprowadzanych analiz sprawdzano wykonując analizę certyfikowanego materiału referencyjnego SPS-SW2, Norwegia (woda powierzchniowa).

Szczegółowe wyniki badań zamieszczono w pracy G. Dembskiej i wsp. [19].

OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że we wszystkich badanych ciekach w okresie badawczym, następujące pierwiastki występowały poniżej (p.) granicy oznaczalności: Ni (poniżej (p.) 0,005 mg/dm^3), Cd (p. 0,0005 mg/dm^3),

Cr (p. 0,005 mg/dm^3), As (p. 0,001 mg/dm^3), Se (p. 0,005 mg/dm^3), Ag (p. 0,005 mg/dm^3), V (p. 0,005 mg/dm^3), Co (p. 0,005mg/dm^3). Zaś stężenia Cu i Zn występowały przeważnie na poziomie granicy oznaczalności tj. Cu – 0,006 mg/dm^3, Zn – 0,022 mg/dm^3. Tak, więc można stwierdzić, że w okresie badawczym badane cieki pod względem zawartości Cu, Zn, Ni, Cd, Cr, As i Se spełniały wymagania stawiane I klasie czystości wód powierzchniowych.

W przypadku ołowiu stwierdzono podwyższone stężenia w całym okresie badawczym w punktach B12 i B12a (tj. kolektor „Kołobrzeska" wlot i wylot) – (0,005–0,022 mg/dm^3). Zaobserwowano również jednorazowe podwyższenie stężenia w większości prób pobranych w sierpniu w okresie deszczowym [19].

Stężenia boru w badanych ciekach osiągały wartości na ogół poniżej 0,1 mg/dm^3. Podwyższone wartości (mieszczące się jednak w I klasie czystości) zaobserwowano w: Martwej Wiśle (przy moście Siennickim), Rozwójce, Motławie, kolektorze deszczowym, rowie w pasie nadmorskim. W przypadku zaś wód Martwej Wisły w okolicach Sobieszewa (punkt B3a) w całym okresie badawczym we wszystkich przypadkach, sklasyfikowano je w II klasie czystości. Stężenia boru wynosiły 0,620–0,758 mg/dm^3.

Również w przypadku baru stężenia tego pierwiastka nie przekraczały zasadniczo dopuszczalnych wartości dla I klasy czystości wód powierzchniowych (0,1 mg/dm^3).

Najwyższe stężenia strontu (Rys. 2) zaobserwowano w wodach Martwej Wisły, w Sobieszewie – 0,982–1,226 mg/dm^3.

Tak wysokie stężenie może być spowodowane wpływem składowiska fosfogipsów, które jest zlokalizowane w niedalekim sąsiedztwie punktu badawczego, tym bardziej, że zawartość strontu w fosfogipsach wynosi około 1% [21]. Podwyższone stężenia strontu (0,363–0,830 mg/dm^3) zaobserwowano również w: Martwej Wiśle (przy moście Siennickim), Rozwójce, kolektorze deszczowym, rowie w pasie nadmorskim. Stężenia strontu w pozostałych punktach osiągały wartości poniżej 0,4 mg/dm^3.

Z uwagi na to, że zawartości strontu w wodach powierzchniowych nie są normowane [11], stężenia Sr w badanych ciekach porównano z zawartościami Sr w niektórych rzekach w Polsce – Tabela 4.

Tabela 4. Stężenia strontu (Sr) w wodach niektórych rzek w Polsce [2]

Rzeka	Stężenie Sr (mg/dm^3)
Wisła w okolicach Warszawy	0,38
Wkra	0,33
Narew	0,30
Bug	0,38–0,5
Zbiornik Zegrzyński	0,27–0,68

Na tle tych wyników i wyników otrzymanych w niniejszej pracy można stwierdzić, że zawartości strontu w Martwej Wiśle w punkcie B3a są podwyższone. W pozostałych przypadkach stężenia Sr nie odbiegają zasadniczo od przeciętnej zawartości tego pierwiastka w wodach powierzchniowych.

Badane cieki wodne pod względem zawartości magnezu można zakwalifikować w całym okresie badawczym (z wyjątkiem Martwej Wisły, Rozwójki i Motławy przy Targu Rybnym) do I klasy czystości – p. 25 mg/dm^3. Najwyższe stężenia Mg zaobserwowano w Martwej Wiśle (B3a) na wysokości Sobieszewa (162–207 mg/dm^3) – co odpowiadało generalnie IV klasie czystości. Na wysokości mostu Siennickiego (B3) stężenie magnezu uległo zmniejszeniu i mieściło się w III klasie. W wodach Rozwójki stwierdzono zawartość magnezu charakterystyczną dla II klasy czystości wód powierzchniowych, natomiast w Motławie w punkcie przy Targu Rybnym zawartość magnezu odpowiadała I i II klasie czystości. Stężenia te są zdecydowanie wyższe od zawartości Mg w większości głównych rzek w Polsce, a także Walii, Szkocji i Anglii. Zawartości te kształtują się od 4,18 mg/dm^3 w Wieprzy do 11,6 mg/dm^3 w Wiśle [22], Dee (Walia) – 0,3 mg/dm^3, Tyne (Anglia) – 8 mg/dm^3, Dove – 16 mg/ dm^3, Ayr (Szkocja) – 10 mg/dm^3 [2]. Duże stężenia magnezu utrudniają korzystanie z wody do celów przemysłowych i domowych. Przy stężeniach powyżej 250 mg/dm^3 pierwiastek ten nadaje wodzie gorzki smak, a już przy stężeniu powyżej 100 mg/dm^3 może powodować działanie przeczyszczające [2].

Badane cieki pod względem zawartości wapnia sklasyfikowano w II i III klasie czystości (tj. 50–200 mg/dm^3). Wyjątek stanowiły wody z rowu w pasie nadmorskim, gdzie stężenia Ca wynosiły od 258 mg/dm^3 do 333 mg/dm^3 i były charakterystyczne dla IV klasy.

Wartości manganu w badanych wodach powierzchniowych charakteryzowały się dużą zmiennością. W próbach pobranych w maju na wszystkich stanowiskach badawczych, stężenia Mn nie przekraczały wartości granicznej dla I klasy czystości (p. 0,05 mg/dm^3), zaś w miesiącu poprzednim (w kwietniu) pod względem zawartości manganu większość cieków można było sklasyfikować w III klasie. Najwyższe stężenia zaobserwowano w Rozwójce (powyżej 1,0 mg/dm^3). Podwyższone stężenia występowały również w punkcie B14 (kolektor deszczowy w Brzeźnie) i w B15 (Rów w pasie nadmorskim). W większości przypadków stężenia Mn plasowały się w granicach od 0,1 do 0,2 mg/dm^3 i były wyższe od stężenia tego pierwiastka w przekrojach przyujściowych Wisły, Odry i rzek Przymorza (od 0, 010 do 0,110 mg/dm^3) [22]. Podwyższone stężenia tego pierwiastka w otwartych wodach powierzchniowych Bałtyku i silne sezonowe zmiany tłumaczy się na ogół geochemicznymi reakcjami redoksowymi [16]. Jednakże należałoby rozważyć również dopływ tego pierwiastka z obszarów zurbanizowanych.

Stężenia żelaza podobnie jak stężenia Mn w badanych potokach charakteryzowały się dużą zmiennością. W badanym okresie badawczym sklasyfikowano w V klasie (powyżej 2,0 mg Fe /dm^3) następujące cieki: Strzyża, Kanał Raduni, Motława, potok Oruński, Potok Siedlicki, opływ Motławy, Kolektor deszczowy. Najwięcej wyników w okresie badawczym mieściło się w zakresie 0,5–1,0 mg/dm^3.

Są to wartości większe od typowych zawartości w rzekach Przymorza (0,013–0,506 mg/dm^3) [22], zbliżone zaś do stężenia w wodach Wisły w okolicy Krakowa – 0,800 mg/dm^3, Odry we Wrocławiu – 1,00 mg/dm^3 czy Warty w okolicach Poznania – 0,720 mg/dm^3 [6].

Głównym źródłem żelaza w wodach powierzchniowych jest wymywanie ze skał i gleb. Pierwiastek ten może być również wprowadzony w znacznych ilościach z wodami kopalnianymi oraz w wyniku remediacji z osadów dennych, w których jest kumulowany w postaci tlenków [17], a także doprowadzony ze ściekami z zakładów metalowych, trawialni, galwanizerni itp. Dodatkowo znaczący udział Fe w zanieczyszczeniu środowiska związany jest ze spalaniem węgla a także z procesem korozji [6]. Żelazo jest pierwiastkiem niezbędnym do normalnego rozwoju organizmów żywych. Jednakże stężenia 1–2 mg Fe /dm^3 mogą już być toksyczne dla ryb i nadawać wodzie gorzko-słodki smak [2].

Glin charakteryzował się podobnym rozkładem stężeń, co Fe i Mn. Najniższe stężenia Al we wszystkich ciekach występowały w maju zaś najwyższe w sierpniu w okresie deszczowym. W okresie badawczym stwierdzono powyżej 0,8 mg Al/dm^3 w następujących ciekach: Kanał Raduni, Potok Siedlicki, opływ Motławy (tj. 0,863–1,950 mg/dm^3). W IV klasie (0,4–0,8 mg/dm^3) sklasyfikowano: Potok Strzyża, Motława, Potok Oruński. Stężenia glinu w pozostałych ciekach nie przekraczały II (0,2 mg/dm^3) i III (0,4 mg/dm^3) klasy. Związki glinu występują generalnie w wodach powierzchniowych w niewielkich stężeniach ze względu na małą rozpuszczalność. Najczęściej stężenia Al nie przekraczają 0,5 mg/dm^3. Chociaż spotyka się wody mineralne zawierające kilkaset mg Al /dm^3, np. w Czechach w miejscowości Smolnik – 365 mg/dm^3 [2].

W porównaniu ze stężeniami Al w wodach rzek Przymorza, stwierdzono podwyższoną zawartość tego pierwiastka w ciekach Gminy Gdańsk. Np. zawartości Al w rzekach: Odra, Ina i Rega wynosiły 0,006–0,010 mg/dm^3, zaś najwyższe stężenia zanotowane w Redzie i Wiśle (przy ujściu) to ok. 0,100 mg/dm^3 [22]. Zwiększona zawartość glinu w badanych ciekach gminy Gdańsk, może być spowodowana obecnością tego pierwiastka w ściekach miejskich. Wpływem ścieków miejskich tłumaczy się również podwyższone stężenia Al w rzece Guadinar (Hiszpania), które wynoszą 1,1–6,9 mg/dm^3 [17]. Do niedawna uważano, że glin jest nieszkodliwy dla organizmów roślinnych i zwierzęcych. Jednakże ostatnie badania sugerują zależność między zawartością tego pierwiastka w diecie a chorobą Alzheimera [6].

W badanych wodach zanotowano bardzo zróżnicowane wartości stężeń rtęci. W kwietniu, sierpniu (w porze bezdeszczowej) i w październiku, w większości potoków i cieków stężenia rtęci nie przekraczały wartości 0,0005 mg/dm^3, a tym samym można było je zaliczyć do I klasy. Najwyższe stężenia rtęci zanotowano w lipcu. W miesiącu tym stwierdzono w czterech ciekach (punkt B1, B10, B12 i B14) zawartość rtęci powyżej 0,005 mg/dm^3 a tym samym sklasyfikowano je pod względem zawartości tego pierwiastka do klasy V.

Szacunkowy roczny odpływ ładunku metali badanymi ciekami był zróżnicowany i zależny również głównie od masy odpływającej wody. Największy roczny

ładunek metali wnoszony był przez Motławę. Było to spowodowane głównie faktem, że rzeka ta charakteryzowała się najwyższym przepływem. Odpływ metali tą rzeką był wyższy niż ciekami najbardziej zanieczyszczonymi, tj. Rozwójką, kolektorem Kołobrzeska czy Brzeźno, które charakteryzowały się niskimi przepływami, a przez większą część okresu badawczego nie wykazywały przepływu [19].

KLASYFIKACJA CIEKÓW WODNYCH

Klasyfikację wód powierzchniowych w badanych potokach pod względem zawartości metali dokonano w oparciu o Rozporządzenie Ministra Ochrony Środowiska Dz. U. Nr 32, poz. 284 z dn. 11.02.2004 r. Procentowy udział cieków wodnych w poszczególnych klasach przedstawiono na Rys. 3.

Stwierdzono, że żaden z badanych cieków (pod kątem zawartości metali) nie spełniał wymagań stawianym I klasie jakości wód. Najczystszym ciekiem okazała się rzeka Radunia. W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że pod względem zawartości metali, wody tej rzeki są dobrej jakości (II klasa). W większości stężenia badanych pierwiastków spełniały wymagania stawiane wodom I klasy (Rys. 4). Jedynie w przypadku Ca, Mn i Fe zaobserwowano przewagę wyników w II klasie. Stwierdzono również sporadyczne przypadki podwyższonej zawartości rtęci.

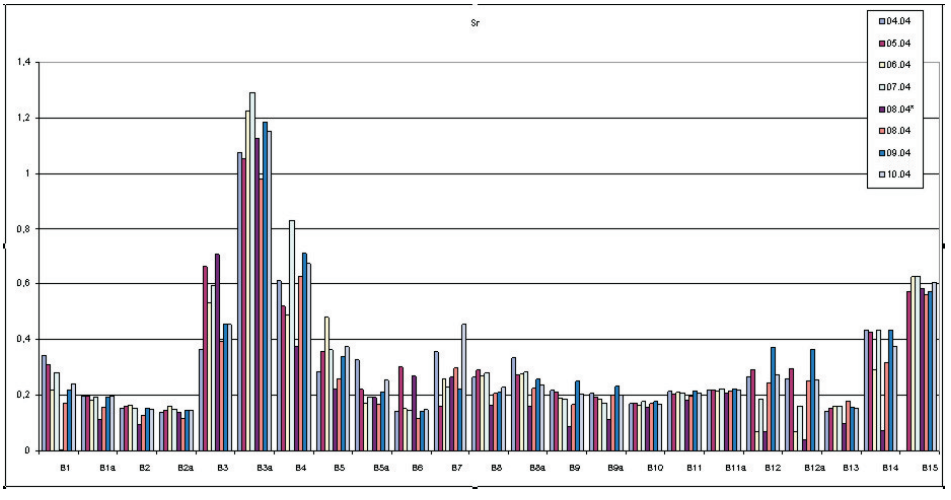
Wody zadawalającej jakości stwierdzono w rzece Czarna Łacha, Potoku Jelitkowskim, kolektorze Kołobrzeska oraz kanale Raduni na wyjściu i Potoku Strzyża, w górnym biegu (III klasa). Najbardziej zanieczyszczone okazały się natomiast wody Rozwójki (Rys. 5), Potoku Oruńskiego przy ujściu oraz kanału deszczowego z Brzeźna. Sklasyfikowano je w V klasie jako wody o złej jakości, głównie z powodu podwyższonego stężenia Mn, Al i Fe.

Wody w pozostałych ciekach charakteryzowały się niezadowalającą jakością (IV klasa).

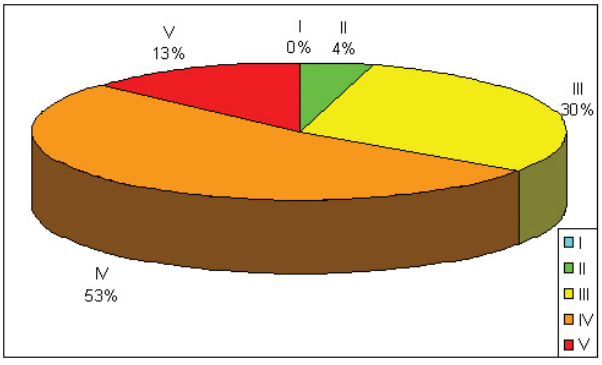
Gdyby klasyfikację omawianych cieków wodnych pod kątem zawartości metali opierać tylko o wyniki analiz metali ciężkich to 9% cieków sklasyfikowano by wówczas w I klasie, wzrosłaby również ilość wód o dobrej jakości (II klasa) z 4% do 39%. Zmalałaby natomiast znacząco ilość cieków o niezadowalającej i złej jakości wody (Rys. 6).

Tak, więc przy ocenie wód na obszarach przemysłowych czy silnie zurbanizowanych nie można pomijać takich pierwiastków jak: Fe, Mn, Ca, Mg i Al, które w potocznej opinii uważa się za nieszkodliwe, ale występują one na tych obszarach w takich ilościach, że mogą zasadniczo wpłynąć na klasyfikację badanych cieków.

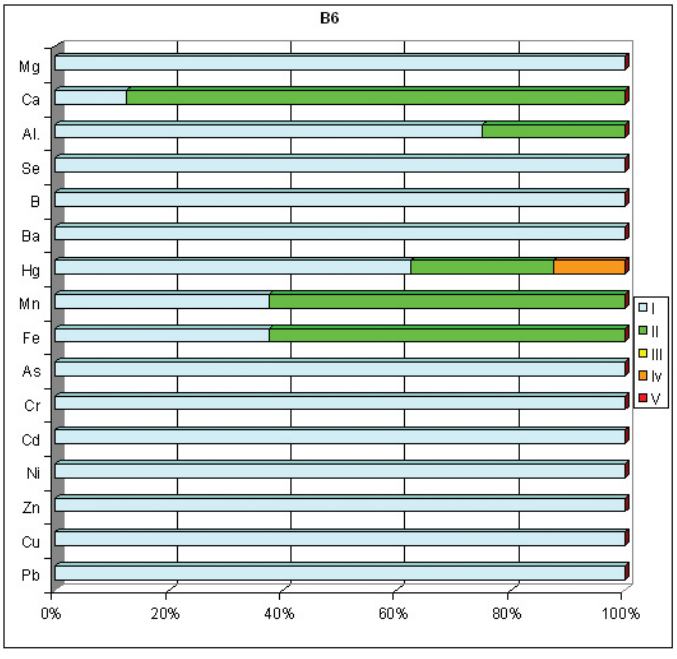
Rysunek 1. Lokalizacja punktów poboru próbek wody z cieków na terenie Gminy Gdańsk [20]



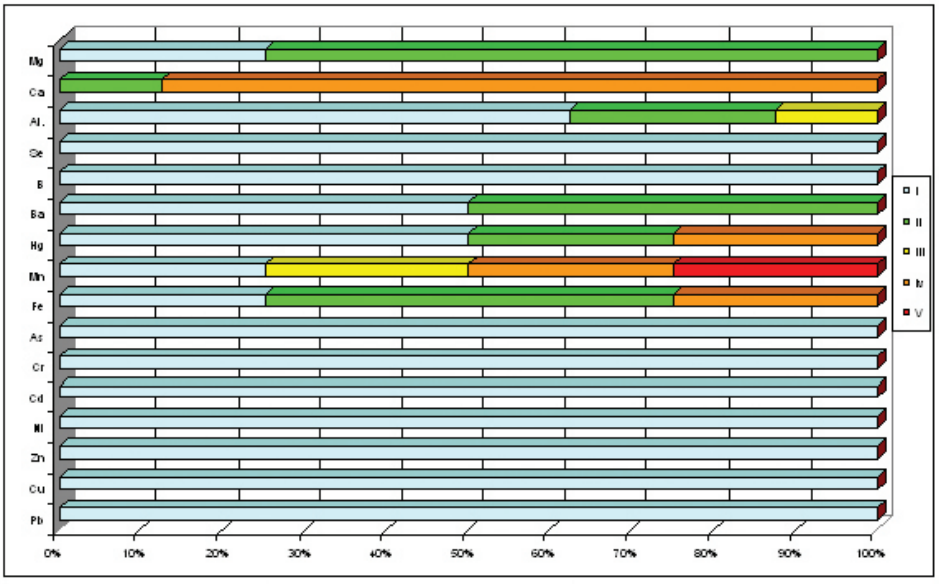
Rysunek 2. Stężenia strontu (mg/dm^3) w badanych ciekach w okresie 04–10.2004 r. (* – okres deszczowy)



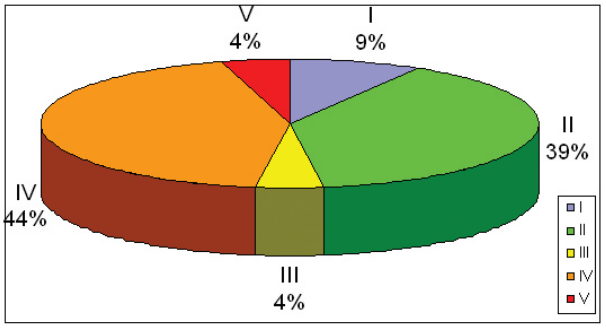
Rysunek 3. Klasyfikacja cieków wodnych w gminie Gdańsk pod kątem zawartości metali



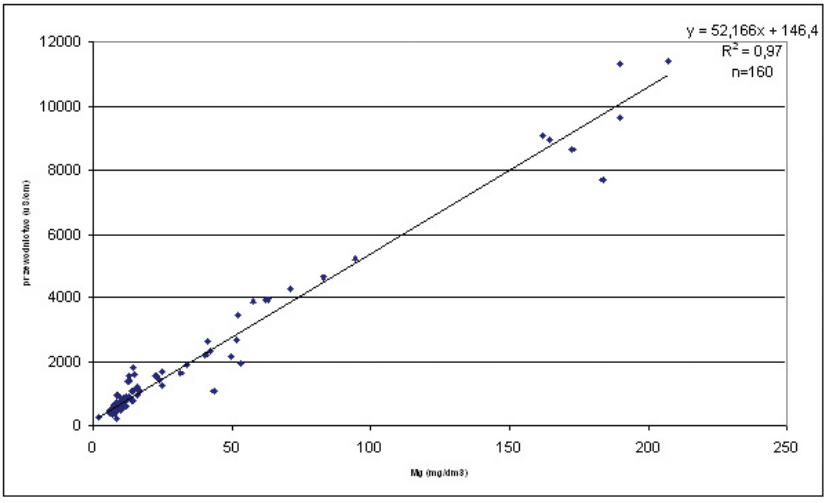
Rysunek 4. Procentowy udział wyników w poszczególnych klasach jakości dla Raduni w punkcie B6



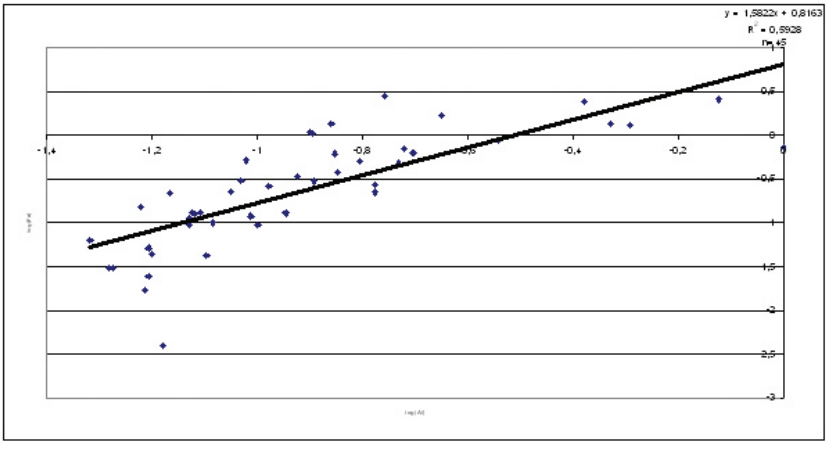
Rysunek 5. Procentowy udział wyników w poszczególnych klasach jakości dla Rozwójki w punkcie B4



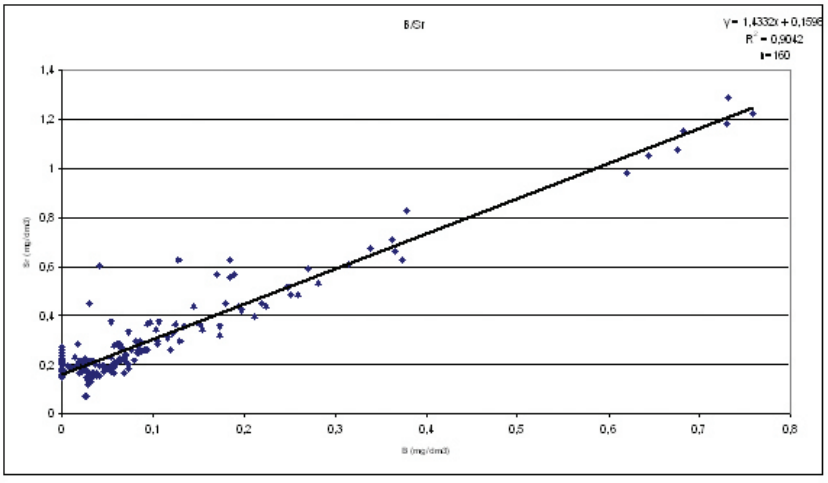
Rysunek 6. Klasyfikacja cieków wodnych w gminie Gdańsk przy uwzględnieniu tylko zawartości metali ciężkich



Rysunek 7. Zależność pomiędzy zawartością magnezu a przewodnictwem w ciekach gminy Gdańsk



Rysunek 8. Zależność pomiędzy logarytmiczną zawartością Fe a logarytmiczną zawartością Al w ciekach z gminy Gdańsk w okresie wiosennym (kwiecień, maj)



Rysunek 9. Zależność pomiędzy zawartością B i Sr w ciekach wodnych z gminy Gdańsk

ANALIZA CHEMOMETRYCZNA

Podejmując się interpretacji zjawisk w ekosystemach wodnych najczęściej interesuje nas odpowiedź na pytanie jak zmienia się wielkość zależna od zmian pozostałych parametrów. Jedną z miar siły współzależności może być współczynnik korelacji [23]. W analizie statystycznej obowiązuje następująca skala:

$0 < r < 0,1$	korelacja nikła
$0,1 < r < 0,3$	korelacja słaba
$0,3 < r < 0,5$	korelacja przeciętna
$0,5 < r < 0,7$	korelacja wysoka
$0,7 < r < 0,9$	korelacja bardzo wysoka
$0,9 < r < 1,0$	korelacja prawie pełna

Jednakże lepszą miarą siły związku niż współczynnik korelacji, który jest czasami zbyt optymistyczny, jest kwadrat współczynnika korelacji (r^2) – współczynnik determinacji [24].

Analiza chemometryczna badanych metali oraz parametrów fizyczno-chemicznych (np. pH, utlenialość, tlen rozpuszczony, $ChZT_{Mn}$, N_{og}, P_{og}) w analizowanych ciekach nie wykazała zasadniczo ścisłych (wysokich) korelacji między nimi. Współczynniki determinacji (r^2) pomiędzy poszczególnymi stężeniami metali a wartościami parametrów fizyczno-chemicznych wynosiły od 0,01 do 0,3 (korelacja nikła do przeciętnej).

Nie stwierdzono również by ze wzrostem zasolenia wzrastała generalnie zawartość wapnia. Współczynnik determinacji dla tej zależności wynosił $r^2 = 0,013$. Korelacja taka istniała natomiast dla cieków o mniejszym zasoleniu. Po wyelimino-

waniu z badanych zależności cieków najbardziej zasolonych tj. Martwej Wisły, Rozwójki i Motławy, współczynnik determinacji dla zależności Ca od przewodnictwa wynosił $r^2 = 0,75$. Oznacza to, że w badanych ciekach na ich zasolenie w dużej mierze wpływały zawartości Ca. Natomiast w Martwej Wiśle, Rozwójce i Motławie, wapń nie był decydującym wskaźnikiem zasolenia. Analiza 160 wyników Mg i przewodnictwa wykazała natomiast bardzo silną korelację pomiędzy tymi wskaźnikami ($r^2 = 0,97$). Oznacza to, że w badanych ciekach stężenie Mg było w ponad 97% zależne od ogólnego zasolenia cieku (którego miarą jest przewodnictwo) i wzrastało ze wzrostem zasolenia (Rys. 7).

W niniejszej pracy badano również korelacje pomiędzy badanymi metalami. Analizując wszystkie otrzymane wyniki Fe i Mn w badanych ciekach stwierdzono istnienie przeciętnej korelacji ($r^2 = 0,409$, $r = 0,64$) pomiędzy nimi. Zaobserwowano, że tylko w ok. 40%, ze wzrostem zawartości Fe rośnie również zawartość Mn. Stwierdzono również istnienie przeciętnej korelacji pomiędzy zawartością Fe i Al ($r^2 = 0,37$). Zaobserwowano jednak, o wiele silniejszą korelację (korelacja wysoka) dla tych pierwiastków w okresie wiosennym (kwiecień, maj) – $r^2 = 0,56$; $r = 0,74$. Stwierdzono, że w ponad 50%, w badanych ciekach stężenie Al było zależne od stężenia Fe. Świadczy to o sezonowości zmian zawartości tych pierwiastków w badanych ciekach. Przeprowadzenie logarytmicznej transformacji tych danych potwierdziło istnienie powyższej zależności, poprawiło także liniowość wykresu korelacyjnego ($r^2 = 0,59$) – Rys. 8.

Analiza chemometryczna wykazała również istnienie silnej korelacji pomiędzy zawartością B i Sr w ciekach objętych badaniami. Współczynnik determinacji wynosił $r^2 = 0,90$ (Rys. 9). Oznacza to, że w badanych ciekach w 90% ze wzrostem stężenia B można się spodziewać wzrostu stężenia Sr.

Korelacji takiej nie wykazywały natomiast B i Ba oraz Ba i Sr. Współczynniki determinacji dla tych zależności wynosiły odpowiednio 0,18 i 0,19. Korelacje zaś pomiędzy pozostałymi pierwiastkami były nikłe bądź słabe.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

1. Stwierdzono, że w ciekach wodnych na terenie przemysłowym zurbanizowanym, występują podwyższone stężenia Hg, Fe, Mn, Al, Mg, które jak wykazano, mogą znacząco wpływać na klasyfikację jakości wód.
2. Stężenia Cu, Zn, Ni, Cd, Cr, As, Se występowały generalnie na poziomie granicy wykrywalności i spełniały w przeważającej części wymagania stawiane I klasie czystości wód tj. wód o bardzo dobrej jakości.
3. Zaobserwowano, że w okresie deszczowym w większości cieków wzrastało stężenie Hg, Pb, Fe, Ba i Al, co może świadczyć o ich znacznym dopływie do wód powierzchniowych z opadami atmosferycznymi i wodami spływnymi.
4. Stwierdzono silną korelację pomiędzy Mg i przewodnictwem, co oznacza, że w ponad 90% stężenie Mg wzrastało wraz ze wzrostem zasolenia. Spośród bada-

nych pierwiastków w analizowanych ciekach ściśle skorelowane ze sobą były B i Sr, a także Fe i Al w okresie wiosennym, co może świadczyć o ich wspólnym pochodzeniu.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] W. Hermanowicz, J. Dojlido, W. Dożańska, B. Koziorowski, J. Zerbe, *Fizyczno-chemiczne badanie wody i ścieków*, Arkady, Warszawa, 1999.

[2] J.R. Dojlido, *Chemia wód powierzchniowych*, Wydawnictwo Ekonomia i Środowisko, Białystok, 1995.

[3] B.J. Alloway, D.C. Ayres, *Chemiczne podstawy zanieczyszczenia środowiska*, Wyd. Naukowe PWN, Warszawa, 1999.

[4] J.O. Nriagu, Environ. Pollut., 1988, **50**, 139.

[5] L. Falkowska, K. Korzeniewski, *Chemia atmosfery*, Wyd. UG, Gdańsk, 1998.

[6] A. Kabata- Pendias, H. Pendias, *Biogeochemia pierwiastków śladowych*, WN PWN, Warszawa, 1993.

[7] J. Kopeć, *Ocena stanu środowiska w gminie Gdańsk za 1999 rok*, Wydał Prezydent Miasta Gdańska, Gdańsk, 2000.

[8] *Council Directive 76/464/EEC of 4 May 1976 on pollution caused certain dangerous substances discharged into the aquatic environment of the Community*, Official Journal of the European Communities, 129, 18/05/1976, 0023-0,0029.

[9] M. Podemski, Przegląd Geologiczny, 2004, **52**, 95.

[10] T. Lekkas, G. Kolokythas, A. Nikolaou, M. Kostopoulou, A. Kotrikla, G. Gatidou, N.S. Thomaidis, S. Golfinopoulos, C. Makri, D. Babos, M. Vagi, A. Stsinakis, A. Pestas, D.F. Lekkas, Environ. Intern., 2004, **30**, 995.

[11] Rozporządzenie Ministra Środowiska z dn. 11.02.2004 r., „*W sprawie klasyfikacji dla prezentowania stanu wód powierzchniowych i podziemnych, sposobu prowadzenia monitoringu oraz sposobu interpretacji wyników i prezentacji stanu tych wód*", Dz. U. Nr 32, poz. 284.

[12] H. Selin, S.D. VanDeveer, *Baltic Sea hazardous substances Management: results and challenges*, Royal Swedish Academy of Sciences, Ambio, 2004, **33**, No. 3.

[13] C.M.S. Botelho, R.A.R. Boaventura, M.L.S.S. Goncalves, Anal. Chim. Acta, 2002, **462**, 73.

[14] K. Gardfeldt, X. Feng, J. Sommar, O. Lindqvist, Atmosph. Environ., 2001, **35**, 3027.

[15] R. Prego, A. Cobelo-Garcia, Environ. Poll., 2003, **121**, 425.

[16] K. Kremling, P. Streu, Marine Poll. Bull., 2000, **40**, 674.

[17] E. Alonso, A. Santos, M. Callejón, J.C. Jimenez, Chemosfere, 2004, **56**, 561.

[18] Inspekcja Ochrony Środowiska, Wojewódzki Inspektorat Ochrony Środowiska w Gdańsku, *Raport o stanie środowiska Województwa Pomorskiego według badań monitoringowych przeprowadzonych w 2002 roku*, Biblioteka Monitoringu Środowiska, Gdańsk, 2003.

[19] G. Dembska, Wiśniewski S., Grynkiewicz M., Aftanas B., *Określenie poziomów zawartości metali ciężkich w wodach powierzchniowych na terenie przemysłowym silnie zurbanizowanym*, Wydawnictwa Wewnętrzne Instytutu Morskiego w Gdańsku, Gdańsk, 2004, 6162.

[20] T. Szumilas, J. Nowacki, M. Michalska, M. Bartoszewicz, M. Dutkowiak, S. Wiśniewski, B. Aftanas, G. Dembska, M. Grynkiewicz, L. Kruk-Dowgiałło, E. Niemkiewicz, *Monitoring cieków w Gminie Gdańsk w roku 2004*, Akademia Medyczna w Gdańsku, Międzywydziałowy Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdyni, Zakład Ochrony Środowiska i Higieny Transportu, Gdynia, 2005.

[21] R. Maliński, *Wykorzystanie fosfogipsów do celów uprawowych*, Ochrona Środowiska i Utylizacja Odpadów w Przemyśle Nieorganicznym, Materiały Ogólnokrajowego Sympozjum, 26–27.06.1984 r., Prace Naukowe Politechniki Szczecińskiej Nr 291, Instytut Technologii Chemicznej Nr 7, Wydawnictwo Uczelniane Politechniki Szczecińskiej, 1985.

[22] E. Niemirycz, Z. Makowski, A. Kaczmarczyk, *Dopływ zanieczyszczeń rzekami. Charakterystyka jakości wód*, [w:] *Warunki środowiskowe polskiej strefy południowego Bałtyku w 1998 roku*, Wydawnictwa Wewnętrzne Instytutu Meteorologii i Gospodarki Wodnej, Gdynia, 1999, 217–231.

[23] J. Kwapuliński, D. Wiechuła, *Przyrodnicze aspekty zakresu stosowalności metod statystycznych w analizie wody i osadów dennych*, [w:] *Problemy analityczne badań osadów dennych*, J. Siepak (red.), Materiały pokonferencyjne, Wydawnictwa Wewnętrzne UAM w Poznaniu, 2001, 19–32.

[24] J. Mazerski, *Podstawy chemometrii*, Wydawnictwa PG, Gdańsk, 2000.

Praca wpłynęła do Redakcji 24 stycznia 2006

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

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

Nomenklatura chemii nieorganicznej. Zalecenia 1990, red. Z. Stasicka, cena 25 zł

Podstawowa terminologia stereochemii oraz Słownik podstawowych terminów w nauce o polimerach. Zalecenia 1996, red. O. Achmatowicz, B. Szechner i P. Kubisa, cena 12 zł

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Rysunki (mogą być kolorowe, ale za dopłatą do druku) należy nadsyłać w dwóch egzemplarzach (oryginały i kopie lub kserokopie). Oryginały rysunków muszą mieć taką formę graficzną, by nadawały się do reprodukcji. Na odwrotnej stronie należy podać ołówkiem nazwisko autora i numer rysunku i ten sam numer zaznaczyć w odpowiednim miejscu maszynopisu. Na osobnym arkuszu dołączyć podpisy pod rysunki. **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.

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

WIADOMOŚCI chemiczne 2006, **60**, 3-4
PL ISSN 0043-5104

SPIS TREŚCI

Jan Cz. Dobrowolski: Wyznaczanie liczby izomerów: od Cayleya do nanorurek 171
Ryszard Ła•ny, Aneta Nodzewska, Beata Żabicka: Narzędzia chemii kombinatorycznej. Cz. 4. Synteza asymetryczna na fazie stałej 191
Krystyna Nowak, Piotr Suryło: Leki przeciwtrądowe 257
Krystyna Srogi: Oznaczanie pierwiastków mikroładowych we włosach ludzkich 279

Z bieżących prac chemików polskich

Grażyna Dembska, Marzena Grynkiewicz, Stanisław Wiśniewski, Barbara Aftanas: Metale w wodach powierzchniowych na obszarach zurbanizowanych w okolicy Gdańska 301

W NASTĘPNYM ZESZYCIE UKAŻĄ SIĘ:

Marek Stankevič, K. Michał Pietrusiewicz: Synteza i reaktywność kwasów boranatofosfinawych
Krystyna Dzierzbicka, Aleksander Kołodziejczyk, Beata Żabicka: Inhibitory mikrotubul w terapii przeciwnowotworowej
Bogdan Zygmunt, Daniel Buczkowski: Saletra amonowa jako czynnik zagrożenia bezpieczeństwa przemysłowego i publicznego
Wiesław Ko•lak: Szkła wodne sodowe. Część II. Właściwości i skład molekularny ich roztworów wodnych
Krystyna Srogi: Zastosowanie ekstrakcji wspomaganej promieniowaniem mikrofalowym – MAE – w kontroli zanieczyszczenia środowiska

Z bieżących prac chemików polskich

Marcin Molski: Wyznaczenie elektrycznego momentu dipolowego ArH^+